

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

УДК: 616.831-005.4-055.1-097

На правах рукописи

Давыдова Евгения Валерьевна

**ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА РАННИХ ФОРМ
ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ВЕТЕРАНОВ
СОВРЕМЕННЫХ ВОЙН**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология
(медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Зурочка Александр Владимирович,
доктор медицинских наук, профессор

Альтман Давид Шурович,
Заслуженный врач РФ, доктор
медицинских наук, доцент

Челябинск – 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 - ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: «РАННИЕ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ВЕТЕРАНОВ СОВРЕМЕННЫХ ВОЙН: НЕЙРОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА»	14
1.1 - Психосоматические аспекты военного стресса, сопряженность психоэмоциональных и иммунных процессов.....	14
1.2 - Ранние формы хронической ишемии мозга, терминология, эпидемиология, факторы риска	23
1.3 - Современные представления о патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга.....	30
1.4 - Нейроспецифические антигены – маркеры повреждения тканей головного мозга.....	41
ГЛАВА 2 - МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1 - Дизайн исследования	48
2.2 - Клинические методы исследования.....	52
2.3 - Неврологическое обследование.....	63
2.4 - Нейропсихологическое тестирование	64
2.5 - Функциональные методы исследования	67
2.6 - Лабораторные методы исследования	71
2.6.1 - Биохимические методы	71
2.6.2 - Иммунологические методы исследования.....	77
2.7 - Статистические методы	85
2.8 - Методы лечения.....	86
ГЛАВА 3 - РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	88
3.1 - Клинико-иммунологическая характеристика ветеранов современных войн с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга	88
3.1.1 - Клиническая характеристика ветеранов Афганистана с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга	88
3.1.2 - Результаты ультразвуковой доплерографии прецеребрального и интрацеребрального кровотока.....	96
3.1.3 - Характеристика функционального состояния головного мозга	105
3.1.4 - Характеристика микроциркуляции бульбарной конъюнктивы у ветеранов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга	110
3.1.5 - Уровень стрессовых гормонов и патогенез изменений иммунного статуса у ветеранов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга	114

3.1.6 – Сопряженность иммунных процессов и функционального состояния сосудистого эндотелия при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга	133
3.2 - Клинико-иммунологическая характеристика ветеранов современных войн с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии в контексте прогрессирования хронической ишемии мозга.....	154
3.2.1 - Клиническая характеристика и неврологический статус ветеранов Афганистана с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии.....	154
3.2.2 - Сравнительные данные психометрических исследований ветеранов с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии	160
3.2.3 - Сравнительная характеристика параметров церебральной гемодинамики у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга и дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии	165
3.2.4 - Характеристика функционального состояния головного мозга	174
3.2.5 - Характеристика состояния микроциркуляции бульбарной конъюнктивы у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга.....	177
3.2.6 - Сравнительная характеристика изменений иммунного статуса при ранних формах хронической ишемии мозга.....	181
3.2.7 – Сопряженность иммунных процессов и факторов, повреждающих сосудистый эндотелий при прогрессировании хронической ишемии мозга.....	202
3.2.8 – Изучение иммунобиохимических маркеров проницаемости гематоэнцефалического барьера и аутоенсибилизации при ранних формах хронической ишемии мозга	217
3.3 – Результаты многомерных исследующих методов в группах ветеранов с ранними формами хронической ишемии мозга	230
3.3.1 – Результаты многомерного факторного анализа у ветеранов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга и дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии	230
3.3.2 – Модельные характеристики ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн на основе дискриминантного анализа	239
3.4 – Клинико-иммунологическая эффективность производного адамантана в терапии астенических расстройств при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга	247
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	279
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	308
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	308
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	310

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) в Российской Федерации выявляется более чем у 700 человек на 100 000 населения, из них до 30 % составляют лица трудоспособного возраста [7]. Сосудистые заболевания мозга, по данным Федеральной службы государственной статистики, занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39 %) и общей смертности населения (23,4 %). Ежегодная смертность от инсульта в России остается одной из наиболее высоких в мире (374 случая на 100 000 населения), в Уральском регионе уровень инвалидизации при инсультах превышает 60 % [110]. ХИМ является фоном, на котором чаще развивается острая церебральная сосудистая патология с тенденцией к увеличению числа острых цереброваскулярных расстройств среди лиц среднего и молодого возраста [8, 107].

Механизмы прогрессирования ХИМ следует рассматривать с позиций нейроиммунного взаимодействия, имеющего ключевое значение в дисрегуляции системной и церебральной гемодинамики, прогрессировании атеросклероза, нарушении функции эндотелия, изменении проницаемости гематоэнцефалического барьера, утрате иммунной привилегии ЦНС и развитии органоспецифического повреждения тканей мозга. Представляет интерес анализ механизмов развития и прогрессирования ранних форм ХИМ у ветеранов современных войн, перенесших тяжелый психоэмоциональный стресс, который относится к потенциально-модифицируемым факторам риска и разрешающим факторам клинической манифестации ранних форм ХИМ [43]. Хронический психоэмоциональный стресс обуславливает соматизацию психовегетативных расстройств в виде различных клинических эквивалентов соматической патологии и становится компонентом астенодепрессивных и субдепрессивных состояний любого генеза [1, 2, 112]. По мнению ряда авторов, одним из механизмов развития постстрессовых

расстройств является нарушение нейроиммунно-эндокринного взаимодействия [153, 170, 248]. Полагают, при ХИМ переход функциональных изменений в органические осуществляется при включении ряда нейрофизиологических механизмов, в том числе серотонин- и дофаминергических систем мозга, участвующих в процессах психонейроиммуномодуляции [47, 52, 72, 82]. Активно обсуждается роль сигнальных путей и их компонентов в функционировании нервной ткани при хроническом стрессе, церебральной ишемии, нейродегенеративных заболеваниях [203].

В связи с тесной структурно-функциональной связью нервной и иммунной систем для понимания механизмов развития и прогрессирования ХИМ необходим детальный и углубленный анализ изменений иммунного статуса, иммунных и экстраиммунных факторов его регуляции. Важным аспектом проблемы ХИМ является превентивная терапия ранних форм хронической ишемии мозга для предупреждения прогрессии функциональных дисрегуляторных изменений в тяжелую соматическую патологию. В этом отношении внимание привлекают фармакологические препараты, применяемые в терапии ХИМ с потенциальным иммуотропным действием, например, производные адамантана.

Цель исследования – определить роль иммунных механизмов в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга и оценить иммуотропные эффекты адамантилбромфениламина у ветеранов современных войн.

Задачи исследования:

1. Провести клинико-anamнестическое, нейропсихологическое обследование контингента, инструментальное исследование церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности мозга у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга.

2. Исследовать популяционный и субпопуляционный спектр Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, процессы позитивной и негативной активации, апоптоза, пролиферации иммуноцитов у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга.

3. Оценить роль стрессовых гормонов, цитокинов и нитрооксидергических процессов в регуляции гомеостаза у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии головного мозга.

4. Выявить функциональные и морфологические изменения моноцитов и эндотелиоцитов у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга.

5. Определить концентрацию аутоиммунных нейроспецифических антител к NR2-субъединице NMDA- рецептора к глутамату и маркеров нейродегенеративных процессов и их роль в прогрессировании хронической ишемии мозга от начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга до первой стадии дисциркуляторной энцефалопатии.

6. Оценить вклад иммунных факторов в патогенез и дать модельные характеристики ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн.

7. Проанализировать иммуотропные эффекты адамантилбромфениламина при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга у ветеранов современных войн.

Методология и методы исследования

Выполнено открытое проспективное нерандомизированное исследование иммунных механизмов патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов военных действий в Афганистане на базе ГБУЗ «Челябинский клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн» и кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в 2010–2017 гг. С учетом критериев включения и исключения обследовано 250 военнослужащих, в т.ч. 220 ветеранов – участников

современных войн (ветераны боевых действий в Афганистане) и 30 здоровых военнослужащих, не участвовавших в военных действиях, без признаков ранних форм ХИМ. Получение биологического материала для исследования (клетки крови) произведено с учетом положений Хельсинской Декларации ВМА (2000) и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999). Критериями отбора группы контроля, помимо указанных, являлись: отсутствие хронических, аутоиммунных, аллергических и иммунодефицитных заболеваний, приема гормональных, иммуностропных и анаболических препаратов, наличие информированного согласия на использование биологического материала в научных целях. Организация исследования одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 4 от 25.04. 2014 и № 5 от 26.05.2017).

Для достижения цели и решения поставленных задач использованы клинико-anamnestические, нейропсихологические, инструментальные, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе наблюдений, полноте и широте литературно-библиографической справки, использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с применением программ Statistica v. 8.0 for Windows и IBM SPSS Statistics 19, глубоком и аргументированном анализе полученных результатов. Достоверность результатов подтверждена актом проверки первичной документации от 13.06.2017.

Основные положения диссертации представлены на научно-практической конференции, посвященной 69-летию Челябинской областной клинической больницы (Челябинск, 2007); 2-м Чешско-Российском

медицинском форуме «Инновационные технологии в медицине» (Челябинск, 2008); III Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (Санкт-Петербург, 2011); Межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные технологии в терапии хронического болевого синдрома у участников боевых действий» (Самара, 2014); VIII, IX, X, XI Всероссийских конференциях с международным участием «Иммунологические чтения в Челябинске» (Челябинск, 2013, 2014, 2015, 2016); XIV, XVI Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2011, 2017).

Планирование научной работы, постановка цели и задач проводились совместно с научными консультантами – Александром Владимировичем Зурочкой, д.м.н., профессором, и Давидом Шуровичем Альтманом, д.м.н., доцентом, заслуженным врачом РФ. Часть исследований выполнена совместно с сотрудниками ГБУЗ «Челябинский клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн»: зав. отделением функциональной диагностики, к.м.н. В.В. Королевой, врачом биохимической лаборатории к.б.н. Э.Х. Рахматулиной, отбор пациентов для исследования проводился совместно с психотерапевтом Центра психосоматической реабилитации Е.А. Карповой. Проточная цитометрия клеток крови осуществлялась совместно с д.м.н. В.А. Зурочкой. Выбор методов исследования, научно-информационный поиск, анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной научной литературы, анализ и интерпретация полученных данных, статистическая обработка, подготовка научных публикаций, написание и оформление рукописи, внедрение результатов диссертационной работы в клиническую практику учреждений здравоохранения выполнены лично автором.

Положения, выносимые на защиту:

1. Дизрегуляторные нейроиммунные изменения, выявленные у ветеранов с ранними формами хронической ишемии мозга, проявляются в

виде полиморфных астеновегетативных, когнитивных, болевых, эмоциональных, диссомнических расстройств, обусловлены психозомоциональной перегрузкой лимбико-ретикулярного комплекса и системными сосудистыми изменениями.

2. Иммунные, метаболические, тромбогенные, сосудистые факторы способствуют прогрессии хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн, изменения иммунного профиля отражают формирование аутоиммунизации и атерогенеза.

3. Развитие органоспецифического аутоиммунного поражения центральной нервной системы и появление очаговой неврологической симптоматики при дисциркуляторной энцефалопатии 1 стадии являются следствием повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера в условиях дисфункции эндотелия мультифакторного генеза и выхода нейроспецифических белков в системный кровоток.

4. Иммуотропные эффекты адамантилбромфениламина при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга у ветеранов современных войн заключаются в восстановлении клеточного баланса иммуноцитов в крови, комитогенном, пролиферативном и антиапоптогенном действии на иммунные клетки.

Научная новизна работы. Впервые показано, что формирование начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) происходит не только на фоне системной сосудистой патологии, но и под влиянием стресс-индуцированной дизрегуляторной нейроиммунной эфферентации, сопровождаемой изменениями в иммунном статусе в виде перераспределительных изменений иммуноцитов, усиления апоптоза, экспрессии маркеров клеточного обновления в иммуноцитах. Впервые установлена роль психозомоционального военного стресса в качестве триггера клинической манифестации начальных проявлений нарушения кровоснабжения мозга с наличием полиморфных астеновегетативных, эмоциональных, когнитивных, болевых, диссомнических расстройств,

связанных с психоэмоциональной перегрузкой лимбико-ретикулярного комплекса, системными сосудистыми и нейроиммунными изменениями. Применение факторного анализа позволило определить вклад факторов иммунной системы (абсолютные значения общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических, NK-клеток, В-лимфоцитов, В2 (CD19⁺CD5⁻) - субпопуляции, Т-лимфоцитов с маркерами активации Т-хелперов неактивированных и активированных, Т-регуляторных клеток) и показателей, отражающих наличие психоэмоционального стресса (кортизол, тревожность личностная и реактивная) в формирование нейроиммунных проявлений при ранних формах хронической ишемии мозга.

Показано, что прогрессирование начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга сопровождается вовлечением в патологический процесс сосудов каротидного бассейна с нарастанием когнитивного дефицита и снижением качества жизни и мотивации достижения при дисциркуляторной энцефалопатии 1 стадии (ДЭП-1). Впервые установлено, что прогрессирование ХИМ до стадии ДЭП-1 сопровождается повышением в крови общей популяции Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических клеток, активированных Т-хелперов, лимфоцитов с маркерами ранней позитивной активации, В- и В2 (CD19⁺CD5⁻) - лимфоцитов, минорной В1 (CD19⁺CD5⁺) - субпопуляции, снижением – Т-регуляторных клеток, неактивированных Т-лимфоцитов, снижением уровня TGF- β с параллельным ростом в крови уровня IL-17, что в целом отражает наличие аутоиммунной направленности иммунного ответа. Продemonстрировано изменение цитокин- и нитроксидаергических процессов регуляции гомеостаза в виде повышения провоспалительного потенциала крови, уровня конечных дериватов оксида азота, нитротирозина, снижения факторов нейропротекции, индукции IL-2 опосредованной активации пролиферативной активности Т-лимфоцитов со смещением баланса иммунного ответа в сторону Th1-клеток. Показана роль моноцитов в прогрессировании системной сосудистой патологии в виде атерогенных

изменений сосудов, связанная с увеличением их абсолютного количества, повышением адгезивной, пролиферативной, МТТ-редуцирующей активности. Впервые доказано ключевое значение эндотелиальной дисфункции мультифакторного генеза (иммунного, метаболического, сосудистого, тромбогенного) и матриксной металлопротеиназы -9 в повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Показано, что повреждение ГЭБ сопровождается выходом в кровотоки нейроспецифических белков NSE, BNP, белка S100 β и появлением в крови аутоантител к NR2-субъединице NMDA рецептора к глутамату, что приводит к формированию зон нейронной дегенерации и появлению очаговой неврологической симптоматики при ДЭП-1. На основе полученных данных и применения дискриминантного анализа создана модель распознавания образа пациента для объективизации диагностики ранних форм хронической ишемии мозга. Впервые установлены иммуотропные эффекты адамантилбромфениламина при лечении астенических проявлений при НПКМ в виде восстановления клеточного баланса иммуноцитов в крови за счет реализации комитогенного, пролиферативного и антиапоптогенного эффектов.

Теоретическая и практическая значимость работы. В ходе проведенного исследования установлены иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга, доказана триггерная роль психоэмоционального стресса в качестве пускового фактора клинической манифестации начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга, показана роль эфферентных нейроиммунных дизрегуляторных взаимодействий, проявляющихся миграционными изменениями отдельных популяций иммуноцитов, активацией лимфопоэза, усилением апоптоза иммуноцитов, активацией функциональной активности моноцитов. Показано, что прогрессирование ранних форм ХИМ до стадии ДЭП-1 связано с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, выходом в кровотоки нейроспецифических белков и увеличением степени

иммунного присутствия на территории ЦНС с реализацией органоспецифического аутоиммунного ответа в отношении ЦНС. Доказана роль эндотелиальной дисфункции мультифакторного генеза (иммунного, метаболического, сосудистого, тромбогенного) в повреждении ГЭБ.

Показано, что применение адамантилбромфениламина в лечении астении при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга приводит к реализации психостимулирующего, анксиолитического, вегетотропного, антигипотимического, вазотропного, актопротекторного эффектов с редукцией основной психопатологической и соматоневрологической симптоматики. Установлены иммуотропные эффекты препарата в виде нормализации баланса иммунных клеток за счет реализации комитогенного, пролиферативного и антиапоптогенного действия. Нейроиммуотропное действие адамантилбромфениламина, установленная безопасность его применения и практически полное отсутствие побочных эффектов, высокая комплаентность к терапии позволяют рекомендовать его в виде моно- или комплексной терапии ранних форм ХИМ.

Полученные результаты могут быть использованы в практической работе неврологов, врачей общей практики, терапевтов, клинических иммунологов, а также в преподавании соответствующих разделов на теоретических и клинических кафедрах медицинских вузов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику неврологического отделения ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», практику отделения неврологии ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн», в учебный процесс кафедр патологической физиологии и нервных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, научно-практическую деятельность лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 34 научные работы, из них 23 статьи и 2 тезисов в рецензируемых научных изданиях, кроме того, изданы 1 монография и 1 учебное пособие. Общий объем публикаций – 19,5 печатных листа, авторский вклад 87,69 %.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 346 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», главы собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 313 источников, из них 132 отечественных и 181 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 18 рисунками, 102 таблицами.

ГЛАВА 1 - ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: «РАННИЕ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ВЕТЕРАНОВ СОВРЕМЕННЫХ ВОЙН: НЕЙРОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА»

1.1 - Психосоматические аспекты военного стресса, сопряженность психоэмоциональных и иммунных процессов

Начало активного изучения психосоматических аспектов поствоенного синдрома в России насчитывает несколько десятилетий. Участие наших военных в Афганской и Чеченской войне, других локальных военных кампаниях принесло новое понимание природы посттравматических расстройств [55, 67, 99, 106, 115, 118, 126, 131, 163, 232, 254]. В настоящее время достаточно четко сформированы представления об острой реакции на стресс, посттравматическом стрессовом расстройстве, социально-стрессовых расстройствах, расширились представления о психосоматической патологии [2, 99, 115]. Процессы психосоматической, социальной дезадаптации при возвращении к мирной жизни встречаются практически у каждого участника современных боевых действий [78, 96, 159]. Согласно многочисленным исследованиям, известно, что ветераны войны в Афганистане в процессе реадaptации к мирной жизни страдают от постоянного навязчивого вторжения в сознание неприятных воспоминаний, связанных с военным опытом, чрезмерной беспричинной раздражительности, социальной дезадаптации, алкоголизации, наркомании. Современные боевые действия сопровождаются политравмой, обусловленной интенсивностью и полиэтиологичностью патологических проявлений, сложностью патогенетических механизмов их развития с вовлечением многих органов и систем, характеризуются хроническим, часто прогрессивным и инвалидизирующим течением [13, 95, 165]. Мировой опыт изучения различных вариантов посттравматических

расстройств показал, что травма не всегда приводит к развитию только классического ПТСР, чаще имеет место развитие других, в частности, депрессивных и тревожных расстройств [109]. В частности, исследования показывают, что, например, депрессия, наркомания, социальная дезадаптация, агрессивные формы поведения после травмы выявляются более часто, чем ПТСР [236]. Хронические эмоциональные состояния обуславливают соматизацию психовегетативных расстройств и манифестируют в виде астенодепрессивных состояний любого генеза [1, 2, 112].

Особенности личности на уровне акцентуации обнаружены более чем у 90 % участников боевых действий [22]. Доминировали ананкастные (23 %), психастенические – 21,8 %, истерические – 16,3 %, возбудимые – 15,7 % акцентуированные личностные черты. Личностные изменения, описываемые выше, рассматриваются как своеобразный субклинический вариант посттравматических стрессовых расстройств, на фоне которого при неблагоприятных условиях может наблюдаться дальнейшая психопатизация личности или развиваться психическая патология вторичного происхождения [16, 45, 87].

Сформулировано положение о т. н. «едином психогенном посттравматическом расстройстве», представляющим интегративную структурно-динамическую модель, имеющую своеобразную периодизацию [26]. Исследование клинико-динамических особенностей психических расстройств обнаружило, что психические расстройства могут проявляться в виде острой реакции на стресс, острого стрессового расстройства, ПТСР, изменений личности. Каждое из этих расстройств в соответствии с МКБ-10 и DSM-IV может быть диагностировано, как самостоятельное заболевание. Этапность и последовательная взаимосвязь клинических проявлений, по мнению авторов, позволяет предположить единый патогенез и синдромотаксис, при котором каждое из указанных расстройств является

лишь отдельным этапом в развитии единого психогенного посттравматического расстройства» [26].

В последние годы все чаще стали публиковаться статьи, подтверждающие связь между функциональными постстрессовыми расстройствами и последующим развитием органического процесса, послужившую основой инфламаторной теории постстрессовых расстройств [190, 258]. Авторы показали, что развитие постстрессовых расстройств связано с дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и нарушением функций иммунной системы. У пациентов с постстрессовыми расстройствами выявлен низкий уровень кортизола и высокий уровень дегидроэпиандростерона (DHEA), фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-1 β (IL-1 β) по сравнению со здоровой группой контроля [231, 308]. Этими изменениями, развивая концепцию инфламаторных изменений, авторы объясняют процесс развития постстрессовых расстройств, с позиций его органической обусловленности [258]. Воспаление может быть звеном между ПТСР и нарастающим риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных нарушений [174, 210, 215].

Предполагается, что переход функционального процесса в органический осуществляется при включении нейрофизиологических механизмов [72, 206, 220]. Показано, что обследованные ветераны военных действий в Карабахе (1994–1996 гг.) обнаруживали исключительно функциональный полюс психосоматического континуума [98]. Спустя 5 лет в структуре клинических расстройств у тех же ветеранов стали доминировать явления соматизации, которые приближались к уровню агрессивности, превышая таковой у больных с соматоформными расстройствами [112]. Исследование данного контингента пациентов через 15–18 лет обнаружило доминирование расстройств органического полюса психосоматического континуума [114]. Сосуществование экзогенно-органической и психогенно-реактивной симптоматики в условиях неблагоприятной социальной среды приводило к определенной динамике личности экс-комбатантов

и клинической картины расстройства в целом со своеобразной «морфологизацией» функционального расстройства [114, 238]. Показано, что развитие психосоматических расстройств у участников боевых действий происходит независимо от возраста и продолжительности воздействия боевой психической травмы, причем в основном поражаются органы желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистая система [23, 114, 196, 297]. В многочисленных работах подчеркивается, что по мере нарастания процесса соматизации психической патологии снижается интенсивность аффективной составляющей расстройства [18, 112]. При этом трансформация нервно-психического напряжения в соматическое страдание реализуется через вегетативную нервную систему [196, 214, 311].

Постоянным маркером психосоматических расстройств являются мягкая неврологическая симптоматика и типичные изменения показателей нейропсихологических тестов [68, 117]. Многие первичные симптомы боевого психоэмоционального стресса могут быть объяснены нейромедиаторными и нейробиологическими механизмами [297]. Исследование [169] продемонстрировало, что нейропептид Y в процессе стрессовых состояний выполняет защитные функции, обусловленные модуляцией симпатических реакций, а также антагонизмом анксиогенных эффектов кортикотропин-рилизинг фактора. Лица, имеющие генетические варианты нейропептида Y, обнаруживают более низкие уровни тревоги и меньшую реактивность амигдалы к эмоционально-провоцирующим стимулам [253, 259].

Нарушения сна при постстрессовых расстройствах могут быть связаны с нарастающим выделением надпочечникового дегидроэпиандростерона, а также с высоким начальным уровнем дегидроэпиандростерона в крови [221]. Спинномозговые уровни надпочечниковых (адреналовых) и церебральных нейроактивных стероидов – аллопрегнанолона и его аналогичного энантиомера прегнанолона – находятся в выраженной и обратной зависимости от симптомов повторного переживания

(«настойчивое повторение травматического события в переживаниях личности» по CAPS) [221]. Удельный вес генетических факторов в уязвимости для развития боевой психической травмы составляет от 30 до 72 % [254]. Как и при других психических расстройствах, влияние на развитие постстрессовых расстройств, вероятно, полигенно; по крайней мере, установлена ассоциация с 17 генными вариантами [160, 167, 277]. Они включают гены, вовлеченные в дофаминергическую и 5-НТ системы, в регулирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, локус «голубого пятна» и др. [255]. Среда модифицирует генетические эффекты через эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, регуляция цитокинов, изменения иммунного профиля [179]. Выден ген ADCYAP1R1, который представляется важным в проявлениях страха, он оказался связанным с развитием постстрессовых расстройств [255]. Дезацетилирование гистона является другим молекулярным эпигенетическим механизмом, который может быть вовлеченным в патогенез ПТСР [285].

По мнению [82], каждый вид стресса характеризуется своим нейромедиаторным паттерном, включающим структурно-временные изменения содержания медиаторов и их метаболитов, а также плотности и связывающей способности отдельных видов рецепторов. Важную роль в данном процессе играют серотонин- и дофаминергические системы, участвующие в процессах психонейроиммунотуляции [276]. Нейрохимический паттерн варьирует в зависимости от природы и интенсивности стрессирующих воздействий, генетических факторов, возраста, социальных влияний и индивидуальных особенностей личности [186, 292]. При психоэмоциональном стрессе отмечается усиление синтеза и метаболизма серотонина, активности серотонинергических нейронов ядер шва среднего мозга, повышение плотности пре- и постсинаптических 5-НТ_{1A}- и 5-НТ_{2A}-рецепторов и изменение аффинности 5-НТ_{1A}-рецепторов в некоторых структурах мозга [265, 276]. Накоплено большое количество

данных, свидетельствующих о важной роли рецепторов 5-HT_{1A} в обеспечении хронических стресс-индуцированных изменений [133].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что одним из патологических процессов, вносящих свой вклад в развитие постстрессовых расстройств, является дисфункция иммунной системы организма [4, 49, 73, 81, 155, 158, 258, 257, 290]. Нейроиммуномодуляция при психоэмоциональном стрессе может происходить посредством согласованной деятельности эндокринной и вегетативной систем, при этом иммунная система передает сигналы в ЦНС с помощью цитокинов [257]. Иммунная система как система «быстрого реагирования» тесно связана со стресс-системой и стресс-лимитирующими системами, которые модулируют стрессирующее влияние на различные функции организма при воздействии одних и тех же разных стрессоров [50, 67, 102].

Обширные литературные данные свидетельствуют о разнообразии эффектов влияния любого вида стресса на иммунные процессы [47, 52, 134, 154, 249]. Показано, что иммобилизационный стресс вызывает иммуносупрессивное действие, уменьшая массу селезенки, снижая секрецию IL-2 в лимфоузлах, подавляя при этом экспрессию гена c-fos и IL-2 Т-лимфоцитами, в то время как ротационный стресс, напротив, стимулирует иммунную функцию и приводит к повышению содержания мРНК IL-2 и c-fos в клетках селезенки, а также гипоталамусе, таламусе и моторных ядрах коры [154]. Электролитическое выключение серотонинергических ядер шва среднего мозга, приводит к стимуляции иммунного ответа [82].

Способность к иммунному ответу, митогенная пролиферативная активность Т-лимфоцитов и активность НК-клеток снижаются при локальной деструкции переднего и латерального гипоталамуса [177]. Показано, что сохранение функциональной и структурной целостности синего пятна необходимо для поддержания иммунокомпетентности костного мозга [102]. Гиперфункция норадренергического звена стресс-системы приводит к иммунологической недостаточности.

У пациентов с ПТСР среднее значение концентрации иммунных комплексов в сыворотке крови в 1,5 раза превышает среднее значение в группе здоровых лиц [49]. Тяжелый боевой психоэмоциональный стресс характеризуется нарушением механизмов распознавания и элиминации иммунных комплексов, что может являться основой хронической активации иммунной системы и развития системных воспалительных реакций при данной патологии [50]. Гиперактивация классического каскада системы комплемента под действием иммунных комплексов приводит к развитию повреждающих ткани воспалительных реакций и аберрантного апоптоза, что в свою очередь, в значительной степени затрудняет процесс элиминации иммунных комплексов из кровотока [49, 62].

Анализ данных, полученных [49], выявил статистически достоверную положительную корреляцию между уровнями IL-1 β , IL-6, IL-1 β и МСР-1, а также отрицательную корреляцию между уровнями IL-1 β и IL-8 у больных ПТСР. Анализ корреляции между уровнями исследуемых цитокинов и выраженностью симптомов ПТСР показал, что имеет место наличие достоверной позитивной корреляции для двух цитокинов – IL-1 β и IL-6 при повторном переживании травмирующего события. Полученные данные являются еще одним убедительным доказательством ассоциации слабовыраженного хронического воспаления с наличием постстрессовых расстройств [24, 56, 57].

В работах последних лет показана важная роль оксида азота [189, 251], цитокинов и ростковых факторов в модуляции агрессивных форм поведения [212, 264], при этом показано, что влияние на проявления агрессии происходит через взаимодействие IL-1 и IL-2 с рецепторами к серотонину и ГАМК.

В основе иммуномодуляции при стрессе, по мнению [213], лежит перераспределение субпопуляций лимфоцитов между иммунокомпетентными органами, связанное с влиянием стрессорного фактора на адгезивные молекулы, что приводит к миграции иммуноцитов.

Показано, что при стрессе наибольшим изменениям подвержено Т-клеточное звено иммунитета [178, 185, 199]. Различными авторами отмечено на фоне развития постстрессовых расстройств снижение активности NK клеток, пролиферативного потенциала иммуноцитов и продукции противовоспалительных цитокинов (IL-1,3, INF- γ) [173, 268].

Показано, что частый или длительный стресс, вызывает перераспределение нечувствительных к глюкокортикоидам миелоидных клеток из костного мозга в селезенку [286]. Доказана важная роль в обеспечении этого механизма экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR4) [260] и рецепторов к IL-1 [213]. Цитокины, благодаря своей способности паракринно, эндокринно осуществлять передачу информации воздействуют на головной мозг, вызывая широкий спектр вегетативных, поведенческих, метаболических ответов [230]. Иммунные медиаторы играют особую роль в генерации реакций воспаления, проницаемости ГЭБ, механизмах гибели и выживания нейронов [30, 79, 204, 234, 300]. IL-1, IL-6, TNF- α регулируют функции ГГНС, осуществляя взаимосвязь между нейроиммунной и нейроэндокринными системами [161]. Показано, что IL-1 влияет на все уровни ГГНС, увеличивая секрецию КРГ, АКТГ, ГКС. IL-6 участвует в процессах дифференцировки, регенерации нейронов в ЦНС. IL-6 и рецептор к IL-6 экспрессируются на поверхности нейронов и глиальных клеток, включая астроциты [298].

Согласно современным представлениям, интерлейкины 1, 2, 6 и TNF- α играют ключевую роль во взаимодействии между иммунной системой и центральным звеном стресс-системы [102, 207]. Проникновение цитокинов на территорию ЦНС осуществляется посредством системы циркумвентрикулярных органов, в которой существуют системы транспорта цитокинов.

Ряд работ указывает на высокую пластичность ЦНС, достигаемую через существование множества изолированных форм регуляторных молекул, многообразие рецепторов, формирование петель прямых и обратных связей,

участие разных регуляторных систем [137]. Активно обсуждается роль сигнальных путей и их компонентов в функционировании нервной ткани при хроническом стрессе, церебральной ишемии, нейродегенеративных заболеваниях [185, 203]. Представители семейства MAP-киназ ERK1/2 выступают в качестве основных регуляторов функциональных (память, обучение) и патологических (гибель клеток) процессов в мозговой ткани [229].

Вызывает интерес участие многофункциональных клеточных регуляторов, сопрягающих стресс на уровне целостного организма и отдельных клеток. Накоплено достаточно экспериментальных и теоретических работ, позволяющих причислить нитроксидергическую систему к стресс-лимитирующим, благодаря свойствам оксида азота, в качестве универсального фактора регуляции физиологических систем и генетического аппарата клеток [32, 64]. Центральные и периферические отделы стресс-системы снабжены обширной NO-ергической иннервацией: нейроны стриатума, среднего мозга, гипоталамуса, гипофиза, надпочечников. При стрессиндуцированной хронической ишемии мозга pH в клетках снижается, что сопровождается диссоциацией пероксинитрита, образование которого сопряжено с реакцией взаимодействия NO[•]-радикала и супероксидного анион-радикала. Спонтанная диссоциация пероксинитрита приводит к образованию нитропроизводных тирозиновых остатков белков, что в свою очередь нарушает функции ферментов, рецепторов, ионных каналов [38]. Показано, что NO может модулировать синтез КРГ, вазопрессина, соматотропина, ограничивать активацию периферической стресс-лимитирующей системы, за счет снижения выброса катехоламинов, угнетения реакций СРО, стимулируя активность ферментов антиоксидантной защиты и экспрессии генов цитопротекторных белков теплового шока семейства HSP 70.

Доказано, что интенсификация свободнорадикальных процессов при хроническом психоэмоциональном стрессе является важнейшим

патогенетическим механизмом в развитии нейродегенерации [28]. В мозговой ткани микроглия функционирует подобно макрофагам, генерируя в условиях хронического психоэмоционального стресса супероксидный анион-радикал [38]. Нервная ткань особенно чувствительна к АФК, что обусловлено ее высоким метаболическим уровнем, особым липидным составом и минимальным клеточным обновлением, что способствует прогрессированию нейродегенеративных заболеваний. Стресс сопровождается усилением скорости гибели нейронов в областях, богатых глутаматергическими нейронами [38].

Несмотря на наличие многочисленных отечественных и зарубежных работ по изучению психосоматических аспектов военного стресса, все же недостаточно исследованными остаются вопросы участия нейро-иммuno-эндокринного регуляторного комплекса в реализации психосоматической патологии поствоенного периода. Вместе с тем снижение адаптационных резервов у участников военных событий, повышение требований к гемодинамическому обеспечению функциональной активности мозга у ветеранов с латентно текущей цереброваскулярной патологией, системной сосудистой патологией, соматическими заболеваниями, может приводить к ранней манифестации, прогрессивному течению хронической ишемии мозга. В связи с тесной функциональной связью нервной и иммунной систем, необходим детальный и углубленный анализ иммунных механизмов патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн.

1.2 - Ранние формы хронической ишемии мозга, терминология, эпидемиология, факторы риска

Распространенность сосудистых заболеваний головного мозга носит всеобъемлющий убиквитарный характер и вносит существенный вклад в показатели здоровья населения, продолжительность жизни и смертность [8,

41, 74, 88, 89, 110]. По данным Федеральной службы государственной статистики, сосудистые заболевания сосудов мозга занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39 %) и общей смертности населения (23,4 %). В России ежегодно регистрируется около 100 тыс. повторных инсультов и проживают свыше 1 млн человек, перенесших инсульт [110].

Терминологически «цереброваскулярные болезни» означают аномалии мозга, связанные с патологическими процессами в сосудах: их окклюзией, разрывом, дилатацией, нарушением проницаемости сосудистой стенки, а также с увеличением вязкости и другими изменениями крови. Более широкое распространение имеют хронические нарушения церебрального кровообращения, которые признаются многими авторами предстадией развития острой мозговой катастрофы [5, 44, 63, 64, 107]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа цереброваскулярных расстройств среди лиц среднего и молодого возраста [5, 70, 71, 107].

Хроническая ишемия мозга [79] рассматривается как медленно прогрессирующая дисфункция мозга, возникающая вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения. Проблемой хронической сосудистой патологии мозга занимаются ведущие научные коллективы, что привело к появлению обширной серии публикаций и исследований в отечественной литературе [30, 104, 107, 127].

В соответствии с МКБ-10, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) занимают рубрики I60–I67. Кодировать хроническую ишемию мозга можно в рубрике I67. В России наибольшее распространение получила классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга предложенная Е. В. Шмидтом (1985) [127].

Впервые термин «начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга» (НПНКМ) был предложен Е. В. Шмидтом и Г. А. Максудовым (1971) [127]. В международной классификации

эквивалент этой рубрики отсутствует. Данная нозология была введена сначала в отечественную медицинскую номенклатуру, а затем и в отечественную классификацию сосудистых поражений нервной системы [127], что акцентировало внимание неврологов на больных, перспективных в отношении эффективной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения. В настоящее время разрабатываются «строгие» критерии диагностики этой нозологии [30, 107].

Диагноз НПНКМ, в соответствии с критериями и классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга [127], устанавливается, если у больного с признаками общего сосудистого заболевания (атеросклероз, артериальная гипертензия) имеется сочетание 5 основных жалоб: на головную боль, головокружение, шум в голове, нарушение памяти, снижение работоспособности. Обязательным условием является сочетание 2 и более перечисленных жалоб, которые выявляются не реже одного раза в неделю на протяжении последних трех и более месяцев. НПНКМ являются наиболее ранней клинически манифестной стадией хронической цереброваскулярной патологии. Клинический паттерн НПНКМ включает комплекс расстройств: психоэмоциональных с формированием эмоциональной нестабильности и высокого уровня невротизации на фоне личностной и реактивной тревожности [4, 89]; гемодинамических, которые проявляются в первую очередь редукцией мозгового кровотока в вертебрально-базилярной системе и снижением резервных возможностей микроциркуляторного русла церебральной сосудистой трассы [4]; коагуляционных в виде роста прокоагулянтного потенциала крови и тромбогенного риска с наличием множества микроэмболий в интрацеребральных сосудах, дисрегуляторных расстройств иммунного гомеостаза [4, 32, 63, 64, 128, 129].

При НПНКМ обнаруживаются признаки вегетососудистой дистонии, тремор век и вытянутых пальцев рук, умеренная гиперрефлексия, признаки нарушения функции сердечно-сосудистой системы, нарушения памяти

и внимания [6, 7]. Доминирование «неврастенического» синдрома в клинике НПНКМ предполагает трудности дифференциальной диагностики данного состояния со многими органическими поражениями ЦНС, дебютом соматических заболеваний, неврозами, эндокринной патологией [89, 92].

Инструментальные исследования мозговой гемодинамики показывают, что НПНКМ сопровождаются поражением МАГ в 40 % случаев, функциональными изменениями мозговых артерий в виде спазма, компенсированного стеноза, преимущественно в вертебро-базилярной системе асимметрией ЛСК, колебаниями индекса циркуляторного сопротивления, изменениями коллатерального кровообращения, стенозами ВСА в экстракраниальном отделе [4, 5]. Имеют место нарушения гемоциркуляции в виде гипоперфузии (42 %), асимметрии кровотока (74 %), окклюзирующие поражения МАГ (48 %) [111]. ЭЭГ у пациентов с НПНКМ характеризуется диффузными изменениями в виде снижения амплитуды и регулярности α -ритма, общей дезорганизацией биопотенциалов, локальными нарушениями электрогенеза. Многие авторы [80, 123], отмечают важное значение нейропсихологического тестирования в диагностике ранних стадий хронической цереброваскулярной патологии.

Медленно прогрессирующие нарушения мозгового кровообращения при формировании ХИМ проявляются дисциркуляторной энцефалопатией. Дисциркуляторная энцефалопатия определяется как медленно прогрессирующая недостаточность кровоснабжения головного мозга, возникающая вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения. Хроническая ишемия мозга характеризуется состоянием диспропорции между потребностью и возможностями адекватного кровоснабжения головного мозга. Клиническая манифестация ДЭП требует наличия постоянной неполноценности кровоснабжения мозга и/или появления дополнительных факторов, вызывающих изменение притока крови к мозгу. В отличие от НПНКМ хроническая сосудистая

недостаточность (ишемия) при ДЭП связана, в основном, с органическими изменениями в сосудистой системе, декомпенсация возникает при предъявлении повышенных требований к функциональной активности мозга [5]. ДЭП-1 проявляется морфологическими изменениями как в сосудах, так и в паренхиме мозга, в отличие от НПНКМ, при которых изменения церебральной вазорегуляции носят функциональный характер и отсутствуют морфологические изменения в ткани мозга [20].

Клиническая картина ДЭП 1 стадии складывается из общемозговых симптомов (снижение памяти, головные боли, головокружение и др.), рассеянных органических знаков и четко очерченных неврологических клинических синдромов [70, 71].

Ранняя стадия ХИМ (ДЭП-1) характеризуется развитием «неврастенического» синдрома и преобладанием субъективных проявлений в виде головных болей и ощущения тяжести в голове, головокружения, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения памяти и внимания, неустойчивости при ходьбе, нарушений сна. Рассеянная органическая микросимптоматика проявляется в виде ослабления зрачковых рефлексов, изменения величины зрачков, иннервационной асимметрии мимической мускулатуры, симптомов орального автоматизма, гиперрефлексии, анизорефлексии, тремора пальцев рук, легких сенсорных расстройств, вегетативно-сосудистой лабильности. При психологическом тестировании обнаруживаются снижение внимания и запоминания, уменьшение объема запоминаемой информации.

На стадии ДЭП-2 (выраженная стадия) наряду с субъективными ощущениями манифестными становятся объективные признаки очаговых неврологических нарушений. Усугубляются характерологические особенности личности многословность, вязкость, «застревание» на деталях, обидчивость, неуживчивость, раздражительность, взрывчатость, склонность к конфликтам и малодушие. Усугубляются нарушения памяти и сна, происходит сужение круга интересов и потребностей, снижается критика.

Отчетливой становится очаговая симптоматика, становится возможным вычленение доминирующих неврологических синдромов: дискоординаторного, пирамидного, амиостатического, дизартрического, эписиндрома, топического характера, с начальными проявлениями псевдобульбарного синдрома, амиостатического симптомокомплекса. Выявляются расстройства интеллекта в виде нарушения ассоциативных процессов, способности к обобщению и абстрагированию, сужаются возможности восприятия, что снижает профессиональную и социальную адаптацию больных.

В 3 стадии ДЭП (резко выраженная стадия) уменьшается объем и разнообразие жалоб, регистрируется углубление и утяжеление неврологической симптоматики с доминированием симптомов поражения отдельных областей мозга с формированием четко очерченных пирамидного, атаксического, псевдобульбарного, амиостатического, дискоординаторного, сосудистого паркинсонизма и пр. Психические изменения проявляются в виде выраженного слабодушия, уплощения эмоций, резким снижением интеллекта, самокритики. Важным проявлением ДЭП на этой стадии и ее отличительной особенностью являются двигательные и когнитивные нарушения и нарастающие расстройства высших мозговых функций.

Согласно данным эпидемиологических исследований, наиболее важными факторами риска церебральной сосудистой патологии признаны гипертоническая болезнь, атеросклероз, их сочетание, церебральные сосудистые мальформации, аневризмы, ПНМК, сахарный диабет, болезни сердца, особенно с нарушениями ритма, курение, артериальная гипотония, системные васкулиты при диффузных болезнях соединительной ткани, патология легких.

Некоторые авторы отмечают взаимоотношенность и взаимопотенцируемость факторов риска [54, 119]. Так, развитию НПНКМ и начальной стадии дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза способствуют совокупное влияние избыточной массы тела,

гипокинезия, психоэмоциональное напряжение, а атеросклеротического генеза – пограничная артериальная гипертензия, ИБС [8]. «Накопление» факторов риска сопряжено с вероятностью прогрессирования хронической ишемии мозга и возникновения его острого нарушения. Отмечено, что в возрасте старше 25 лет смертность от острых сосудистых заболеваний возрастает с каждым десятилетием в 2–3 раза, а в возрасте 45–55 лет инсульты преобладают у мужчин.

Нарушения атерогенного профиля крови, заключающиеся в повышении уровня атерогенных фракций липидов (ТГ, ХС, ЛПНП, ЛПВП), вместе с другими синергично действующими факторами риска (сахарным диабетом, курением, ожирением, артериальной гипертензией, использованием оральных контрацептивов, повышением уровня фибриногена) увеличивает экспоненциально риск развития атеросклероза и тромбозов, а следовательно и нарушений мозговой гемодинамики [192, 261]. Мультифакториальные эффекты курения признаются важными факторами изменяющими гемореологические свойства крови, усиливают агрегацию тромбоцитов, способствуют вязкости крови [261].

Роль повышенной концентрации гомоцистеина в качестве фактора риска заключается в формировании эндотелиальной дисфункции, увеличении протромботического потенциала крови, снижении синтеза оксида азота [27, 46, 89, 164]. Обсуждается роль ассоциации риска инсульта с вариантами коагуляционных аномалий, персистирующей вирусной инфекции (цитомегаловирусной, вирусом простого герпеса, *Helicobacter pylori*), каротидного атеросклероза, применения ряда лекарственных препаратов [77, 278]. В последние годы активно обсуждается роль депрессии, острого и хронического психоэмоционального стресса в качестве триггерных факторов клинической манифестации НПНКМ [4, 39].

1.3 - Современные представления о патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга

Хроническая ишемия мозга чаще всего формируется на фоне системной сосудистой патологии гипертонического и/или атеросклеротического генеза при непосредственном участии иммунных механизмов [31, 32, 128, 129, 250, 253, 266, 287]. Сосуды головного мозга являются одной из главных мишеней при артериальной гипертензии [107, 111, 152, 153]. Очевидна и доказана роль артериальной гипертензии в развитии эндотелиальной дисфункции [111].

Дисфункция эндотелия (ЭД) при АГ зависит от гемодинамических нагрузок на стенку сосуда и является, следствием заболевания, представляя преждевременное старение кровеносных сосудов из-за хронического воздействия высокого артериального давления [17, 135]. Предполагают, что ЭД является первичным феноменом при АГ, поскольку обнаруживается у потомков пациентов с эссенциальной гипертензией без повышенного АД, не коррелирует с величиной АД, и не нормализуется при его снижении [218]. Единого мнения о первичности АГ при эндотелиальной дисфункции до сих пор не существует.

Современные представления о патогенезе хронической ишемии головного мозга основаны на концепции формирования эндотелиальной дисфункции церебральных артерий [15, 94], приводящей в конечном счете к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера и запуску нейроиммунной аутоагрессии [53, 107]. Эндотелий сосудов признается органом мишенью и одновременно эффектором гипертонического и/или атеросклеротического поражения сосудов, играющим ключевую роль в патогенезе ХИМ, о чем свидетельствуют многочисленные публикации [25, 36]. В результате дисбаланса между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, ангиопролиферативных факторов (оксида азота, простациклина, тканевого активатора плазминогена, С-типа

натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора), с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин-1, супероксид-анион, тромбоксан А₂, ингибитор тканевого активатора плазминогена) – с другой [15].

В норме эндотелиоциты, выстилающие сосуды, интактны благодаря одинаковому отрицательному заряду с тромбоцитами. Свойства эндотелия, его барьерная функция, изменяются под воздействием целого ряда «классических» факторов риска, генетических факторов, в результате старения [17].

Значимый механизм в запуске ЭД представляет собой дисбаланс в системе гемостаза, в условиях патологии на поверхности эндотелия запускается каскад патобиохимических реакций, провоцирующих образование тромба [113].

Системное повышение артериального давления вызывает процессы ремоделирования сосудистой стенки церебрального русла, деструктивные изменения в эндотелии, приводящие к дисфункции эндотелия экстра- и интракраниальных артерий, а также микроциркуляторного русла и структурных компонентов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [33]. Ремоделирование церебрального сосудистого русла ответственно за изменение процессов ауторегуляции церебрального кровотока, развитие атеросклероза. Морфологическим субстратом ремоделирования сосудистой стенки является плазматическое пропитывание с набуханием и гомогенизацией субэндотелиального слоя, проникновением атерогенных липопротеидов, тромбоцитов, фибриноидным некрозом стенки, первичным некрозом миоцитов, пролиферацией эндотелиоцитов, перекалибровкой артерий с уменьшением их просвета [70, 71]. Важным следствием этих изменений является снижение кровотока в подкорковых областях головного мозга. Изменение строения стенки мозговых артерий мелкого калибра, нарушение их функции сопровождается нарушением ауторегуляции мозгового кровообращения. Ангиотензин-II является ключевым медиатором

в механизмах развития ХИМ, стимулируя ремоделирование и сосудисто-мозговую гипертрофию, изменяет ауторегуляцию, подавляет NO-зависимую релаксацию, повреждает ГЭБ [107, 194, 235]. Особенности поражения сосудистого русла в значительной степени определяют степень поражения головного мозга, характер и выраженность неврологического дефицита. Преимущественное поражение белого вещества в перивентрикулярном и глубинных отделах при церебральной гипоперфузии объясняется особым характером их кровоснабжения, обеспечиваемого сосудами терминального типа, не имеющими коллатералей.

Гемодинамические перегрузки при АГ нарушают экзокринную функцию эндотелия. Увеличение линейной скорости кровотока сопровождается усиленным образованием в эндотелии вазодилататоров. В участках сосудистой стенки, подверженных максимальным гемодинамическим нагрузкам, отмечается структурная перестройка эндотелиального актинового цитоскелета, в результате которой происходит локальное повышение проницаемости сосудистой стенки. Еще одно последствие гемодинамического напряжения – компенсаторное повышение продукции NO и простагличина [136, 312].

Длительная АГ вызывает активацию внутриклеточных молекул адгезии intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, ICAM-2, VCAM-1, Р- и Е-селектина на эндотелиальных клетках и периваскулярное накопление лейкоцитов в ткани мозга [244]. Отмечена связь между повышением экспрессии молекул адгезии и повышенными уровнями циркулирующего АТ II. Повышение экспрессии ICAM связано с активацией ядерного транскрипционного фактора NF-карра β , индуцирующего синтез TNF- α , IL-1 β и IL-6 [243]. Хроническая ишемизация ГМ, вызванная системной АГ, активирует микроглиальные клетки, приводя их в состояние готовности к фагоцитозу. Нейротоксическое влияние микроглии реализуется путем продукции прямых нейротоксических факторов и/или индукции местного воспалительного ответа [125, 243].

Провоспалительные цитокины увеличивают синтез астроцитами КСФ, запуская митотическое деление микроглии, что видоизменяет их поверхность для антигенной экспрессии, усиливая зависимую от антител опосредованную клетками цитотоксичность [12, 289]. Возбужденная цитокинами астроглия синтезирует С-реактивный белок, компоненты комплемента, NO, эндотелиальный релаксирующий фактор, цГМФ, модулируя процессы оксидантного стресса и глутаматной эксайтотоксичности.

Проницаемость ГЭБ повышается на фоне АГ. Одним из наиболее важных факторов в нарушении его проницаемости при АГ и связанных с ним воспалительных реакций, наряду с изменением экспрессии молекул клеточной адгезии, считается сенсibilизация Т-лимфоцитов к нейроспецифическим белкам. Так, активированные основным белком миелина или астроглиальным связывающим кальций белком S100 β Т-лимфоциты вызвали повреждение ГЭБ и проникновение через него дополнительно введенных антимиелиновых антител [84].

Изучение в сыворотке больных с хронической ишемией содержания аутоантител к связывающему фенциклидин мембранному белку глутаматных NMDA-рецепторов мозга показало повышение его уровня более чем у 40 % больных [301]. В связи с этим представляется закономерной связь между выраженностью процессов аутоиммунизации к белковым компонентам нейрональных мембран и повреждающим действием прогрессивно развивающейся ишемии.

Поиск селективных маркеров эндотелиальной дисфункции показал резкое увеличение синтеза эндотелина-1 (ЭТ-1) при активации эндотелия. ЭТ-1 является одним из мощнейших эндотелиальных вазоконстрикторов [181] и активно синтезируется под действием ряда факторов: адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина, инсулина, цитокинов или механической стимуляции, однако в эндотелиоцитах не накапливается. В низких концентрациях ЭТ-1 стимулирует эндотелиальные рецепторы типа В, провоцируя выброс факторов релаксации сосудистой стенки (NO

и простациклин), а в более высоких действует на рецепторы гладкомышечных клеток типа А, вызывая стойкую вазоконстрикцию путем активации Са-зависимых каналов, активируя пролиферацию гладких миоцитов и фибробластов сосудистой стенки [288].

В значительной мере способствуют прогрессированию эндотелиальной дисфункции дислипидемические состояния [284]. Подтверждением того, что эндотелиальная дисфункция предшествует развитию атеросклероза, считают связь нарушенной эндотелийзависимой релаксации с факторами риска атеросклероза и восстановление ее после их коррекции [218]. Кроме того, имеются данные о повышении уровня эндотелина-1 у больных с гиперхолестеринемией, но без клинических проявлений атеросклероза [184].

Оксидативный стресс играет роль «пускового механизма» в развитии дисфункции эндотелия, оказывая негативное влияние на целостность и функционирование клеток [14, 85]. В результате процессов ПОЛ увеличивается вязкость мембран и частично утрачиваются барьерные функции. В условиях хронической ишемии наблюдается нарушение функции глутаматных рецепторов, что приводит к интенсивному высвобождению глутамата, увеличению цитозольного Ca^{++} и генерации $\text{OH}^{\cdot}$, что способствует гиперстимуляции глутамат-рецепторов [3]. Эксайтотоксическое действие глутамата является причиной гибели нейронов, является ведущим фактором при развитии нейродегенеративных заболеваний, нарушениях мозгового кровообращения. Активация фосфолипазы А2 за счет Ca^{++} происходит освобождение арахидоновой кислоты, с метаболизмом которой связана генерация АФК, активация нитрооксисинтазы и интенсивному освобождению глутамата. АФК нарушают митохондриальный энергетический метаболизм, что приводит к гибели нейронов, наиболее чувствительных к экзогенному глутамату.

Окисленные ЛПНП являются токсичными для клеток и могут быть ответственными за повреждение эндотелиального слоя и гибель

гладкомышечных клеток [222]. Показано нейротоксическое действие окисленных ЛПНП (оЛПНП) в опытах *in vitro* на модели нейронов. Установлен защитный эффект антагонистов NMDA-рецепторов, что позволяет предположить о возможном вовлечении в этот процесс глутамат-рецепторов. Повышение уровня внеклеточного глутамата зависит от дозы и длительности воздействия на клетки оЛПНП.

Представления о собственной иммунной системе мозга базируются на наличии на территории ЦНС молекулярно-клеточных элементов врожденного и приобретенного иммунитета [121]. Клеточный паттерн составляют клетки микроглии до 90 % от всех клеточных элементов, дендритные клетки, эпителиальные клетки Колмера в сосудистых сплетениях желудочков, олигодендроциты, астроциты, эпендимоциты [171, 211].

Инструментами врожденного иммунитета мозга являются как рецепторы, распознающие молекулярные паттерны патогена, микроглиальный фосфатидилсериновый рецептор [139]. Недавно идентифицированы отдельные Toll-подобные рецепторы в астроцитах, олигодендроцитах и клетках микроглии в ответ на патоген и демиелинизацию [147]. Нейронами и глией синтезируется полный набор компонентов комплемента [139], а CR3- и CR4-рецепторы экспрессируются глией и клетками Колмера.

Аутоотолерантность формируется в онтогенезе и поддерживается сложными взаимодействиями между ИС и другими органами. К признакам иммунной привилегии мозга следует отнести наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и барьера между кровью и спинномозговой жидкостью, проявление активности иммуносуппрессирующих факторов, отсутствие классических антигенпрезентирующих клеток, конститутивного синтеза и экспрессии МНС классов I и II, а также лимфатической системы циркуляции [183]. Наличие ГЭБ лимитирует доступ многих компонентов ИС к паренхиме мозга, он не является строго непроницаемым для клеток и цитокинов ИС

и осуществляемый ими иммунный надзор за состоянием мозга служит важным механизмом его защиты, прежде всего, от патогенных микроорганизмов. Решающая роль в сдерживании инфильтрации мозга эффекторными клетками ИС принадлежит эндотелиальным клеткам ГЭБ, которые, как и астроциты, конститутивно экспрессируют лиганд для Fas-рецептора (FasL), запускающего механизмы апоптоза клеток. Клетки обеих этих типов резистентны к Fas-опосредуемому апоптозу. Нейроны и клетки микроглии экспрессируют FasL, но главной и первой линией обороны мозга от притока эффекторных клеток являются эндотелиальные клетки и астроциты ГЭБ. При разного рода поражениях мозга экспрессия системы FasL-Fas оказывается в нем повышенной [138, 156].

В поддержании иммуносупрессивной среды головного мозга участвуют секретируемые медиаторы, нейротрофины, глюкокортикоиды и трансформирующий фактор роста – β , нейропептиды. Показано, что вазоинтестинальный пептид ингибирует активацию и пролиферацию Т-клеток и реакции гиперчувствительности замедленного типа; кокальцигенин ингибирует образование провоспалительных факторов макрофагами; α -меланоцитстимулирующий гормон ингибирует активацию нейтрофилов, гиперчувствительность замедленного типа и выделение провоспалительных цитокинов макрофагами, стимулирует образование регуляторных Т-клеток; соматостатин ингибирует образование γ -интерферона активированными Т-клетками и стимулирует образование α -меланоцитстимулирующего гормона; нейропептид Y способствует увеличению образования Т-клетками γ -интерферона и IL-4, ингибирует фагоцитоз, снижая секрецию IL-6 [121]. Экспрессия МНС в нервной системе активно регулируется нейронами [145]. Показано, что инъекции белкового антигена в паренхиму мозга сопровождаются накоплением моноцитов, их миграцией в шейные лимфоузлы и разворачиванием первичного иммунного ответа на периферии. Присутствие аутореактивных Т-клеток рассматривается как нормальный

феномен, предполагающий контроль за аутореактивными клонами Т-лимфоцитов [197].

Развитие концепции участия гемато-энцефалического барьера в механизмах прогрессии хронической ишемии мозга предполагает наличие определенных особенностей в его структуре: плотных контактов между эндотелиальными клетками с отсутствием фенестр, меньшими размерами межклеточных промежутков между перицитами астроцитами нейроглии, низкое содержание пиноцитозных пузырьков, повышенное в 5–10 раз количество митохондрий.

ГЭБ является также метаболическим барьером, благодаря наличию большого количества ферментов на поверхности мембраны эндотелиальной клетки: как γ -ГГТ, Г-6-ТФ, метилтрансфераза, МАО и цитохром Р450, благодаря чему многие вещества метаболизируются при транспортировании через цитоплазму этих клеток [155].

Большое количество трансмембранных протеинов, таких как окклюдин, клаудин и замыкательные адгезионные молекулы связывают латеральные отделы клеточных стенок между собой, участвуют в формировании плотных контактов и делают возможным межклеточный транспорт и обмен веществ [246]. Основными белками, обеспечивающими адгезию эндотелиальных клеток и формирование плотных контактов, являются клаудин-5 и клаудин-24. Около 20 % поверхности эндотелиальных клеток церебральных капилляров покрыты маленькими, овальными перицитами, благодаря трем типам контактов: щелевым соединениям, фокальным адгезиям и инвагинациям мембраны одной клетки в полость другой. Уровень покрытия ими эндотелиального слоя капилляра коррелирует с проницаемостью сосудистой стенки. В капиллярной сети мозга они выполняют функцию макрофагов, за счет наличия в цитоплазме большого количества лизосом. В культуре тканей доказана способность перицитов к фагоцитозу и презентации антигенов [245, 247]. Также перициты синтезируют целый ряд вазоактивных веществ и играют важную роль

в ангиогенезе. Макрофагальные свойства перицитов образуют «вторую линию защиты мозга» от нейротоксических молекул, которые преодолели барьер эндотелиальных клеток и являются важной составной частью иммунной системы мозга. Астроциты, большие нейроглиальные клетки своими отростками выстилают около 99% стенок мозговых капилляров со стороны мозговой ткани. Экспериментально *in vitro* показано влияние астроцитов на фенотип эндотелия. В клеточной культуре, содержащей астроциты и эндотелиоциты, отмечено более плотное расположение эндотелия по сравнению с его чистой клеточной культурой. ГЭБ имеется в капиллярах большинства областей мозга, за исключением следующих: *area postrema*, *trigonum nervi vagi*, *corpus pineale*, нейрогипофиз, *lamina affixa*, субфорникальный орган, субкомиссуральный орган. Данная гистологическая особенность имеет свое обоснование. Так, например, нейрогипофиз выделяет в кровь гормоны, которые не могут пройти через ГЭБ, а нейроны дна IV желудочка (лат. *area postrema*) улавливают в крови наличие токсических веществ и стимулируют рвотный центр. Защитным барьером соседней с данными образованиями мозговой ткани является скопление таницитов, клеток эпендимы с плотными контактами [200].

Поступление в поврежденный мозг аутореактивных к тканям мозга Т-лимфоцитов в условиях жесткого контроля над ними, по мнению ряда исследователей, помогает «очистить» межклеточную среду, снять интоксикацию жизнеспособных нейронов, окружающих пораженную область, и тем самым предотвратить их гибель, реализуя нейропротективную и нейротрофическую функции [237].

Известно, что в клетках тимуса не экспрессируется значительная часть белков мозга, а определенная доля аутореактивных клонов Т-лимфоцитов специфична к белкам мозга, т. е. тимус не обеспечивает аутоотолерантности ко многим белкам мозга. Таким образом, аутоиммунная реакция к белкам мозга может развиваться, как только нарушается контроль за циркулирующими агрессивными Т-клетками периферическими механизмами толерантности

и ослабляются иммуносупрессивные механизмы самого мозга. Установлено, что при рассеянном склерозе выявляются пониженный уровень Т-регуляторных клеток и потеря ими функции супрессии [121]. Кроме того, имеется мнение, что недостаточность собственных защитных «мощностей» мозг может восполнить за счет специализированной ИС своего организма, приоткрывая для нее «шлюзы» ГЭБ, периваскулярных и периневральных пространств, что позволяет авторам констатировать менее выраженную в сравнении с глазом иммунную привилегию мозга и предпочтение характеризовать ее как иммунную обособленность. В свете накапливающихся данных иммунные клетки не воспринимаются только как эффекторы адаптивного и врожденного иммунитета, а рассматриваются с позиций активных участников регенеративных, регуляторных, трофических процессов, что свидетельствует об отказе от прежних упрощенных представлений о функциональных отношениях между клетками разных регулирующих систем организма [197]. Жесткий ГЭБ сделал бы невозможным нейротрофический диалог между нервной и иммунной системами и проявление нейропротективных функций ИС при повреждении нервной системы. Имеются сведения о молекулярных продуктах самого мозга, регулирующих заселение и выживание В-лимфоцитов [155]. Постулировано, что накопление аберрантных белков либо белков с неправильной конформацией, формирование протофибрилл, дисфункция убиквитин-протеасомной системы, эксайтоксическое повреждение, оксидантный и нитрозативный стрессы, повреждение митохондрий, измененный гомеостаз ионов металлов, нарушение аксонального и дендритического транспорта образуют единую цепь событий и определяют медленное прогрессирование нейродегенеративных болезней [144].

Нарушенный баланс образования и деградации амилоида, запуская хронический воспалительный процесс в микроглии и астроцитах, инициирует тем самым порочный круг и способствует прогрессированию нейродегенеративных заболеваний [198, 293].

Сосудистый эндотелий является важным морфофункциональным субстратом гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), повреждение которого ведет к запуску каскада патобиохимических реакций в головном мозге [88, 89, 100]. Некоторые авторы выдвигают гипотезу о включении аутоиммунных механизмов в процесс формирования хронических и острых цереброваскулярных заболеваний [39, 53, 107]. Изменение проницаемости ГЭБ вследствие указанных выше патогенетических механизмов, приводит к выходу в кровь нейроспецифических белков (НСБ), которые могут являться аутоантигенами в отношении организма. Однако вопрос о наличии аутоантител к этим молекулам у здоровых лиц остается спорным. Согласно мнению ряда авторов, они присутствуют в крови всех здоровых людей, а повышение их уровней при патологии ЦНС обусловлено не столько аутоиммунными реакциями, сколько изменениями количественных характеристик синтеза, метаболизма и утилизации антител [97]. В крови здоровых людей антитела к нейроспецифическим молекулам обнаруживаются достаточно редко, что обусловлено «забарьерной» локализацией мозга, предотвращающей возможность контакта нейроспецифических белков с иммунокомпетентными клетками с образованием антител [107]. Частота выявления антител к антигенам мозга увеличивается с возрастом, что, вероятно, связано с инволюционными деструктивными процессами ГЭБ и ткани головного мозга [97]. При цереброваскулярной патологии, сопровождающейся нарушением целостности ГЭБ, происходит аутоиммунная реакция по отношению к тканям головного мозга. Аутоантитела могут проникать в мозг через ГЭБ и усугублять поражение клеток мозга [107, 121].

Таким образом, дисфункция эндотелия является, с одной стороны, одним из важных патогенетических механизмов развития сосудистых заболеваний головного мозга, с другой – самостоятельным фактором риска развития этой патологии.

1.4 - Нейроспецифические антигены – маркеры повреждения тканей головного мозга

На сегодняшний день наиболее перспективным методом изучения нейродегенеративных процессов и дифференциальной диагностики дисрегуляторных и органических изменений на доинсультных стадиях ХИМ является определение в биологических жидкостях нейроспецифических маркеров [53].

За последние пять лет более 100 молекулярных и иммунохимических лабораторных тестов прошли клинические испытания. Среди них тесты на определение белка S-100 (S-100 β), нейронспецифической энolahзы, глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), натрийуретического пептида мозга (BNP), D-димера, матриксной металлопротеиназы (MMP-9), моноцитарного хемотаксического белка 1. Ранее в целях диагностики доинсультных форм цереброваскулярной патологии определение этих биомаркеров не проводилось.

Белок S100 был открыт в 1965 году как фракция глиальных белков мозга, которые продуцируются главным образом астроцитами. Ген S100 β находится в регионе q22 21-й хромосомы [224]. С некоторыми исключениями, белки S100 существуют внутри клетки в виде димеров. Так, в мозге S100A1 и S100 β образуют гомодимеры S100A12 и S100 β 2, а также гетеродимеры S100A1/S100 β . Благодаря способности к регуляции активности целого ряда белков, S100A1 и S100 β вовлечены в трансдукцию сигналов, контролирующую активность ферментов энергетического обмена в клетках мозга, кальциевый гомеостаз, клеточный цикл, функции цитоскелета, транскрипцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, их подвижность, секреторные процессы, структурную организацию биомембран [224, 269]. Белки S100 в экстрацеллюлярном секторе проявляют свойства цитокинов и взаимодействуют с RAGE-рецепторами [274], которые экспрессируются в

нервной системе нейронами, микроглией, астроцитами, клетками сосудистой стенки [256].

Многочисленные находки последнего десятилетия позволили доказать, что глиальные клетки не только обеспечивают структурную поддержку и трофику нейронов, но и интенсивно взаимодействуют с ними. Благодаря наличию ионных каналов, а также рецепторов к нейротрансмиттерам и другим сигнальным молекулам в их дистальных отростках, астроциты способны регистрировать изменение активности нейронов и отвечать на это повышением концентрации кальция в цитозоле с генерацией кальциевых волн. Далее кальциевый сигнал реализуется (возможно, при непосредственном участии $S100$) в модуляцию экспрессии ряда генов, изменение морфологии астроцитов и секрецию ими ряда нейроактивных молекул, таких как глутамат, D-серин, АТФ, таурин, нейротрофины и цитокины [142, 168, 280, 296].

Астроциты выполняют широкий спектр адаптивных функций, включая обратный захват нейротрансмиттеров, помощь при восстановлении повреждений, регулируют синаптическую плотность [310]. Эти находки свидетельствуют, что глия-нейрональная реципрокная сигнализация, функциональная и структурная пластичность играют фундаментальную роль в работе нейрональных сетей и процессах передачи/обработки информации в нервной системе. Одним из медиаторов в глия-нейрональных и глия-глиальных взаимоотношениях является секретируемый глиальными клетками $S100\beta$ [191, 209, 270].

Как и у большинства биологически активных молекул, эффекты внеклеточного $S100\beta$ дозозависимы. В наномолярных концентрациях $S100\beta$ оказывает аутокринное воздействие на астроциты, стимулируя их пролиферацию *in vitro*, а димер $S100\beta_2$ модулирует долговременную синаптическую пластичность [209], оказывает трофическое влияние как на развивающиеся, так и на регенерирующие нейроны [176].

В микромолярных концентрациях внеклеточный S100 β в форме гомо- и гетеродимера может иметь эффекты нейротоксина для нейронов и глии, индуцируя как апоптоз, так и некроз клеток [217, 270]. В основе последнего эффекта лежит способность S100 β и самостоятельно индуцировать провоспалительные цитокины, ферменты оксидативного стресса, в частности iNOS, и усиливать другие сигналы, направленные на нейроны и глиальные клетки.

Так, S100 β способен усиливать экспрессию интерлейкина-1 (IL-1) и интерлейкина-6 (IL-6) [242] в микроглии и нейронах, что может приводить к патологическим изменениям свойств нейронов, в частности к гиперфосфорилированию tau-протеина, снижению уровня некоторых синаптических белков и увеличению синтеза и активности ацетилхолинэстеразы [212]. S100 β также увеличивает экспрессию предшественника β -амилоидного пептида (APP) и его мРНК в культурах нейронов [273], усиливает активацию астроцитов. В свою очередь, и IL-1, и β -амилоид индуцируют экспрессию S100 β [219], замыкая таким образом порочный круг потенцирования нейротоксичных эффектов S100 β .

Индукцированные S100 β усиление экспрессии APP и активация iNOS могут способствовать генерализации воспалительной активации и нейродегенерации, поскольку β -амилоидный пептид может секретироваться [212], а монооксид азота (NO) – диффундировать. Оксид азота, в свою очередь, может запускать синтез и высвобождение других нейротоксичных молекул из астроцитов, например IL-8 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α).

Ряд работ посвящен исследованию уровня S100 β в крови и ликворе у пациентов с травматическим повреждением мозга. В острой стадии происходит увеличение уровня S100 β в крови и ликворе, которое коррелирует с тяжестью повреждения мозга [272, 302] и может быть предиктором неблагоприятного исхода [162, 267]. Микромолярные концентрации S100 β токсичны, увеличенное высвобождение белка

некротизированными тканями может усиливать и амплифицировать нейродегенерацию через индукцию апоптоза [162].

Изменение содержания S100 β в мозге пациентов с психическими заболеваниями подтверждает гипотезу о том, что нейродегенеративные и/или регенеративные механизмы могут быть вовлечены в патогенез данных заболеваний или же регенеративное действие S100 β является ответом на неизвестный дегенеративный процесс [209, 271].

Многочисленные исследования доказывают участие S100 β в роли маркера ишемического повреждения мозга различных видов, который является ранним, легко измеряемым, имеющим прогностическое значение. Уровень S100 β в ликворе повышается при сосудистых мозговых событиях и коррелирует с размером инфаркта и клиническим исходом [208].

Доказанные корреляции уровней S100 β в биологических жидкостях при различных неврологических и психиатрических страданиях побуждают использовать его как дополнительный биохимический маркер, прежде всего, когнитивных нарушений у больных с поражениями нервной системы, а также мониторировать с его помощью эффективность проводимой терапии.

Недавние исследования показали, что уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP) значительно возрастают на фоне цереброваскулярных катастроф, таких как ишемический инсульт. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) является нейрогормоном, который синтезируется и поставляется в кровоток в основном из миоцитов предсердий [208].

BNP достаточно давно используется как маркер для диагностики в кардиологии, однако данных относительно уровней мозгового натрийуретического пептида при ишемическом повреждении мозга недостаточно [242]. Базовые уровни BNP и NT-proBNP идентифицируются как биохимические маркеры для дифференциальной диагностики ХСН и для оценки прогноза исхода острого инфаркта миокарда [242]. Значение повышения содержания в кровотоке BNP до настоящего времени выяснено

не до конца, однако некоторые авторы предполагают, что BNP может играть адаптивную роль в восстановлении после острого повреждения головного мозга, возможно, через увеличение мозгового кровотока [309].

Общепринятой является гипотеза, что некоторые из матриксных металлопротеиназ (MMPs) играют ключевую патогенетическую роль в развитии инсульта посредством деградации субстратов экстрацеллюлярного матрикса, которые участвуют в нормальной передаче сигналов и поддержании гомеостаза в пределах нейроваскулярной системы. Матриксные металлопротеиназы являются представителями обширного семейства цинк-зависимых протеаз, которые вовлечены в процессы ремоделирования и деградации экстрацеллюлярного матрикса, в частности, они способны разрушать базальную пластинку, являющуюся основной составляющей сосудистой трассы головного мозга [130]. Среди многочисленных функций MMPs, наиболее важными являются участие в расщеплении клеточных рецепторов, активации и инактивации хемокинов и цитокинов, реализация процессов апоптоза, участие в процессах клеточной пролиферации, миграции, дифференцировки и ангиогенеза [225, 305, 313]. Доказано, что в остром периоде инсульта и в экспериментальных моделях церебральной ишемии уровни ряда металлопротеиназ значительно повышались [9]. В экспериментальных моделях ишемии мозга экспрессия MMP значительно увеличивается и связана с нарушением целостности ГЭБ, формированием отека, или геморрагическим пропитыванием тканей мозга [227]. После эпизода церебральной ишемии отмечается патологически высокая экспрессия MMP-2 и MMP-9, что вероятно, потенцирует увеличение площади поражения и дальнейшее разрушение гематоэнцефалического барьера [130]. Значительное повышение уровня MMP-9 в образцах периферической крови обнаружено при обследовании пациентов, перенесших ишемический или геморрагический инсульт, и повышение уровней MMP-9 коррелировало с неблагоприятным исходом,

что предполагает отрицательную роль ММР-9 при повреждении головного мозга [226].

В последние годы в результате множества клинических и экспериментальных исследований доказано, что уровень нейронспецифической енолазы (NSE) в периферической крови повышается при остром инфаркте миокарда, при субарахноидальных кровоизлияниях, геморрагическом инсульте, гипоксии головного мозга [53, 294]. Нейронспецифическая енолаза (NSE) – изомер гликолитического фермента, выявляется главным образом в цитоплазме нейронов и нейроэндокринных клетках нервной системы, отражает состояние метаболизма в ЦНС. У клинически здоровых пациентов концентрация NSE в сыворотке крови составляет от 0 до 15 нг/мл, что позволяет рассматривать NSE как высокоспецифический маркер повреждения ЦНС.

Вместе с тем изучение нейронспецифических биомаркеров ограничивается острыми нарушениями мозгового кровообращения, в то время определению биомаркеров повреждения мозга при хронической ишемии мозга посвящено ограниченное число работ [86, 107].

Таким образом, актуальность настоящего исследования определяется признанием роли психоэмоционального военного стресса в качестве наиболее вероятного триггерного фактора в развитии ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн; изменением нейрохимического паттерна, активности нейроспецифических антигенов при развитии данной патологии; участием аутоиммунных механизмов в прогрессии заболевания с формированием гипоксически-ишемических структурно-функциональных изменений церебральной сосудистой трассы. Необходимость поиска надежных лабораторных критериев, позволяющих провести дифференциальную диагностику между дисрегуляторными и органическими поражениями мозга, а также, разработка патогенетически обоснованных методов терапии астенических расстройств при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга, в совокупности

определило цели и задачи настоящего исследования, расширяя и дополняя существующие представления о степени участия иммунной системы в патогенезе и прогрессии инициальных стадий хронической ишемии мозга, определяя новые дифференциально-диагностические подходы и направления терапии.

ГЛАВА 2 - МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 - Дизайн исследования

Настоящее исследование проведено у ветеранов афганской войны. Наиболее активные боевые действия в Афганистане проводились с марта 1980 по апрель 1985 года. За период военных действий в Афганистане прошли службу 620 000 военнослужащих, сроки пребывания для офицерского состава – 2 года, для рядовых – 1,5 года. Санитарные потери 40 армии за весь период военных действий составили 469 685 человек, из них ранения получили 53 753 ветерана, стали инвалидами 10 751 человек.

В соответствии с целями и задачами проведено открытое проспективное нерандомизированное исследование иммунных механизмов патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга на основе проведения комплексного клинико-функционального и иммунологического обследования ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга, находящихся под наблюдением и получающих лечение в ГБУЗ Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн. План исследования соответствовал положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Токио, 2010), с учетом примечаний к параграфу 29, внесенного генеральной Ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002) и был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 25.04.2014 и № 5 от 26.05.2017).

Было обследовано 250 военнослужащих в возрасте от 30 до 55 лет, из них ветеранов, участников боевых действий в Афганистане (УБДА), с ранними формами хронической ишемии мозга 220 человек: 125 мужчин с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ), 95 мужчин с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии (ДЭП-

1). Контрольную группу составили 30 мужчин условно здоровых военнослужащих, не участвовавших в военных действиях и не имеющих неврологической патологии. Таким образом, было сформировано 3 группы: группа 1 – 125 пациентов с НПНКМ, группа 2 – 95 пациентов с ДЭП 1 стадии, группа 3 – 30 человек контрольная группа (схема дизайна исследования представлена на *рисунке 1*).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями включения в исследование являлись: 1) подтвержденный факт непосредственного участия в боевых действиях; 2) мужской пол; 3) добровольное информированное согласие на участие в исследовании; 4) наличие верифицированных ранних форм хронической ишемии мозга (НПНКМ, ДЭП-1). При отборе пациентов во всех группах использовались следующие критерии исключения:

- диагноз ПТСР;
- тяжелые ранения и черепно-мозговые травмы в анамнезе;

- заболевания сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, приобретенные и врожденные пороки сердца, нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность);
- хронические неспецифические заболевания легких в стадии обострения;
- заболевания системы крови;
- заболевания почек в стадии обострения (пиелонефрит, гломерулонефрит);
- заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатиты, цирроз) в стадии обострения;
- онкологические заболевания;
- сахарный диабет;
- ГБ III степени, а также варианты кризового течения АГ; уровень стенозирования МАГ не более 30 %;
- нейроинфекции и их последствия;
- психические заболевания;
- иммунодефицитные состояния и лимфопролиферативные заболевания, аутоиммунная патология;
- острые респираторные вирусные заболевания.

Верификацию диагноза ранних форм хронической ишемии мозга проводили в соответствии с МКБ-10 и клинической классификацией Е. В. Шмидта и соавт. (1985) [127].

Критериями верификации диагноза НПНКМ служили жалобы больных астенического характера, результаты клинико-анамнестического, неврологического и инструментального обследования. Для пациентов с НПНКМ характерным являлось наличие на протяжении 3 последних месяцев не реже 1 раза в неделю 2–3 следующих жалоб: на головную боль, головокружение, шум в ушах, снижение памяти и работоспособности [127]. Жалобы возникали при обстоятельствах, требующих усиленного кровоснабжения мозга (во время напряженной умственной деятельности,

в условиях гипоксии и переутомления), нарастали при продолжении работы и уменьшались после отдыха. При неврологическом обследовании у ветеранов с НПНКМ отсутствовали симптомы очагового поражения нервной системы. Инструментальное исследование пре- и интрацеребрального кровотока выявляло характерные признаки нарушения мозговой гемодинамики.

Пациенты с ДЭП-1, кроме жалоб астенического характера, аналогичных ветеранам с НПНКМ, перечисленным выше, признаки когнитивного дефицита. Объективно ветераны с ДЭП-1 имели мелкоочаговую неврологическую симптоматику, включающую не менее 3 микросимптомов, указывающих на вовлеченность различных отделов ЦНС, более выраженные инструментальные признаки редукции мозгового кровотока.

Возрастная характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в *таблице 1*.

Таблица 1 – Возрастная характеристика обследуемого контингента

Группа	Абс.	Средний возраст	p
Контрольная группа	30	46,3 ± 2,62	
Участники боевых действий с НПНКМ	125	47,2 ± 4,37	
Участники боевых действий с ДЭП-1	95	49,1 ± 3,42	

Различий по возрасту между ветеранами всех изучаемых групп нами не зафиксировано, следовательно, представленная выборка однородна по данному показателю.

Однако имеется тенденция к увеличению среднего возраста в группе ветеранов с ДЭП-1, что вполне закономерно отражает динамику прогрессии хронической ишемии мозга в возрастном аспекте.

2.2 - Клинические методы исследования

Всем пациентам выполнялось клинико-anamnestическое обследование, проводилась комплексная оценка факторов риска, определение неврологического статуса, нейропсихологическое тестирование.

Клиническое обследование пациентов проводилось следующими специалистами: терапевтом, неврологом, окулистом, психоневрологом, нейрофизиологом. Инструментальные методы обследования включали: ЭКГ, ЭЭГ, ультразвуковое исследование магистральных сосудов головы, транскраниальную доплерографию. По показаниям проводилось рентгенологическое обследование, фиброгастродуоденоскопия и др.

• Клинико-anamnestический метод

Анкетирование пациентов для выявления факторов риска ХИМ проводилось согласно следующим разделам:

1. Демографические данные: (Ф. И. О., возраст, образование, профессиональная и трудовая деятельность).

2. Служебные данные ветеранов: время службы, возраст на момент призыва, период пребывания в зоне боевых действий, звание на момент призыва. Наличие стрессующих факторов в период службы, из которых были выделены участие в вооруженных столкновениях, гибель и ранения сослуживцев, плен, собственные ранения. Сведения о перенесенных заболеваниях, травмах, в том числе боевых, их давность.

3. Социально-экономическое положение пациентов, включающее самооценку материального и семейного благополучия, социального статуса, жилищных условий, наличие постоянной работы, имеет ли друзей среди сослуживцев, семейное положение, дети, вредные привычки (курение, алкоголизм, наркотики).

4. Комплексная оценка факторов риска ХИМ.

- Физическая активность (оценка уровня гиподинамии I, II, III, IV).

- Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарному диабету, ожирению, цереброваскулярной патологии, онкологической патологии.

- Оценка индекса массы тела.

Индекс массы тела (ИМТ) является общепринятым критерием адекватности питания и коррелирует с показателями здоровья.

Расчет ИМТ проводился согласно формуле

$$\text{ИМТ} = M / P^2, \quad (1)$$

где ИМТ – индекс массы тела,

M – масса тела,

P – длина тела в м.

Оптимальный критерий физического развития ИМТ = 20–25 кг/м².

Оценку распределения абдоминального жира проводили с помощью определения соотношения индекса:

$$\text{объем талии} / \text{объем бедер (ОТ/ОБ)}. \quad (2)$$

- Оценка вредных привычек.

При оценке курения, курящими признавались лица, регулярно выкуривающие 5 и более сигарет в день, бросившими курить – лица, не курящие, в течение последних 6 месяцев и более. Нами проведен подсчет индекса курящего человека. Индекс курящего человека рассчитывался по формуле:

$$\text{ИК} = (\text{число сигарет, выкуриваемых в день}) \times 12. \quad (3)$$

К лицам, употребляющим алкоголь, относили пациентов, давших утвердительный ответ на вопрос анкеты «Употребляете ли Вы алкоголь?». Выделяли тех, кто отметил редкое употребление алкоголя, а также кодированных по поводу злоупотребления алкоголем.

При анкетировании в группе УБДА были получены ответы на вопрос об опыте эпизодического употребления наркотиков.

- Оценка биохимических маркеров атеросклероза проводилась согласно наличию уровня общего холестерина выше 5,2 ммоль/л.

- Проводили оценку уровня артериального давления механическим тонометром CS 106 (OMRON, Япония) дважды на правой руке с учетом среднегозначения двух измерений. В соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии критерием артериальной гипертензии служили величины АД выше 140/90 мм рт. ст. [35]. Учитывалась также длительность наличия артериальной гипертензии (лет).

- Субъективная оценка наличия психоэмоционального стресса.
- Оценка наличия и характера боли:
 - по локализации (головная, суставах, боли в груди, абдоминальные);
 - течению (острая, хроническая);
 - связи с психотравмирующими событиями, физическим или умственным переутомлением, тяжелыми воспоминаниями).

5. Характер сопутствующей патологии.

Изучены служебные данные ветеранов, участников военных действий в Афганистане. Данные представлены в *таблице 2*.

Таблица 2 – Характеристика служебных данных ветеранов, участников военных действий в Афганистане

Показатели		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
Время службы, годы	1980–1985	21 (70 %)	67 (53,6 %)	66 (69,4 %)	0,01 ₂₋₃
	1986–1991	9 (30 %)	58 (46,4 %)	29 (30,5 %)	
Возраст на момент призыва, лет		20,23 ± 1,6	22,5 ± 1,3	23,8 ± 2,6	
Срок пребывания в зоне военных действий, лет		–	1,7 ± 0,21	2,1 ± 0,1	
Звание на момент призыва	Офицер	5 (16,6 %)	14 (14,4 %)	23 (24,2 %)	< 0,01 ₂₋₃
	Рядовой	25 (86,6 %)	111 (88,8 %)	72 (75,7 %)	
Ранения		0 (0 %)	18 (14,4 %)	19 (20 %)	

Примечание: достоверность различий рассчитана согласно критерию Фишера.

Анализ таблицы 2 показал, что 53,6 % ветеранов с НПНКМ и 69,4 % пациентов с ДЭП-1 принимали участие в наиболее активной фазе военных действий в Афганистане. Возраст УБДА на момент призыва в группе пациентов с ДЭП-1 был несколько выше, в сравнении с группой контроля и пациентами с НПНКМ. По срокам пребывания в зоне военных действий достоверных различий между группами ветеранов не обнаружено, что свидетельствует о равном по времени воздействии психотравмирующего события. Сведения о звании на момент призыва указывают на превалирование числа рядовых, над офицерским составом. Среди офицерского состава войск отмечено его превалирование в группе ветеранов с ДЭП-1. Ранения (за исключением черепно-мозговых) достоверно чаще в сравнении с контрольной группой имели место среди ветеранов с ранними формами ХИМ.

Результаты изучения социально-экономического анамнеза обследуемых ветеранов, характеризующие образование, семейное положение, наличие работы, друзей, сослуживцев, представлены в *таблице 3*.

По уровню образования во всех группах преобладало среднее специальное и высшее образование. На момент обследования 86 % пациентов контрольной группы имели работу, что имело достоверные различия с группами ветеранов. Менее всего женатых пациентов зафиксировано в группе пациентов с ДЭП-1.

Повторно вступали в брак более 40 % пациентов во всех изучаемых группах. Согласно данным анкетирования, наличие друзей имело место более чем у 75 % респондентов во всех группах, среди групп ветеранов более 70 % бывшие сослуживцы.

Таблица 3 – Социальный статус ветеранов с ранними формами ХИМ

Факторы		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
Образование	Среднее	2 (6,6 %)	13 (10,4 %)	18 (18,9 %)	0,05 ₂₋₃
	Среднее специальное	13 (43,3 %)	64 (51,2 %)	38 (40 %)	
	Высшее	15 (50 %)	48 (38,4 %)	39 (41,05 %)	
Работа	Работают	26 (86 %)	70 (56 %)	45 (47,3 %)	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
	Пенсионеры	Нет	17 (13,6 %)	13 (13,68 %)	
	Не работают	4 (13,3 %)	35 (28,0 %)	33 (34,7 %)	0,01 ₁₋₃
	Инвалидность	Нет	3 (2,4 %)	4 (4,21 %)	
Семейное положение	Женат	28 (93,3 %)	107 (85,6 %)	73 (76,8 %)	< 0,01 ₁₋₂ 0,03 ₁₋₃
	Холост	2 (6,7 %)	18 (14,4 %)	22 (23,1 %)	
	Повторный брак (в т. ч.)	16 (53,3 %)	54 (43,2 %)	39 (41,1 %)	
Дети	Есть	24 (80 %)	90 (72 %)	61 (64,2 %)	
Друзья	Есть	27 (90 %)	100 (80 %)	72 (75,8 %)	
	Друзья афганцы	–	89 (71,2 %)	73 (76,8 %)	

Примечание: достоверность различий рассчитана согласно критерию Фишера.

Анализ факторов риска развития цереброваскулярной патологии у обследуемого контингента представлен в *таблице 4*.

Анализ таблицы 4 показал, что среди некорректируемых факторов риска важное значение имеет наследственность, отягощенная по развитию гипертонической болезни, ИБС и СД типа, именно эта патология достоверно чаще имела место среди ближайших родственников ветеранов с ранними формами ХИМ, что свидетельствует о значимости системных сосудистых заболеваний в развитии хронической ишемии мозга.

Таблица 4 – Факторы риска развития цереброваскулярной патологии у обследуемых пациентов

Показатель		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
Отягощенная наследственность	ГБ	4 (13,3 %)	31 (24,8 %)	42 (44,2 %)	0,001 ₁₋₃ 0,002 ₂₋₃
	ИБС	3 (10 %)	19 (15,2 %)	27 (28,4 %)	< 0,02 ₁₋₃ 0,01 ₂₋₃
	СД II типа	1 (3,3 %)	20 (16 %)	13 (13,7 %)	0,05 ₁₋₂
	Онкология	2 (6,7 %)	6 (4,8 %)	11 (11,6 %)	
	Ожирение	3 (10 %)	7 (5,6 %)	11 (11,6 %)	
АГ		1 (3,33 %)	73 (58,4 %)	63 (66,3 %)	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Длительность заболевания АГ (лет)		3,0 ± 1,9	5,4 ± 1,2	6,3 ± 2,1	
Двигательная активность	I (миним.)	9 (30 %)	23 (18,4 %)	8 (8,42 %)	0,005 ₁₋₃ 0,02 ₂₋₃
	II (низкий)	6 (20 %)	75 (60 %)	36 (37,9 %)	0,03 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
	III (средний)	2 (6,6 %)	20 (16 %)	34 (35,8 %)	0,001 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
	IV (высокий)	0	0	9 (9,47 %)	
Дислиппротеинемия		6 (20 %)	71 (56,8 %)	67 (70,5 %)	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ 0,02 ₂₋₃
Курение		12 (40 %)	61 (48,8 %)	46 (48,4 %)	
Неправильное питание		18 (60 %)	82 (65,5 %)	68 (71,5 %)	
Употребляют алкоголь		3 (10 %)	53 (42,4 %)	37 (38,9 %)	< 0,01 ₂₋₃
Пробовали наркотики во время службы		0	1 (0,8 %)	6 (6,31 %)	< 0,01 ₂₋₃
ИМТ, кг/м ²		25,4 ± 1,3	26,2 ± 1,4	26,8 ± 1,6	
ИМТ > 25,9		5 (16,6 %)	43 (34,4 %)	36 (37,8 %)	0,02 ₁₋₃ 0,04 ₁₋₂
Превышение индекса ОТ/ОБ (мужчины выше 0,95)		4 (13,3 %)	40 (32 %)	32 (33,6 %)	0,02 ₁₋₃ 0,03 ₁₋₂
Психозмоциональное напряжение		22 (73,3 %)	98(78,4 %)	84 (88,4 %)	
Гиперфибриногенемия		3 (10 %)	26 (20,8 %)	32 (33,6 %)	0,008 ₁₋₃ 0,02 ₂₋₃

Примечание: достоверность различий рассчитана согласно критерию Фишера.

Изучение ряда корригируемых факторов риска показало, что в группах ветеранов одним из ведущих факторов риска является артериальная гипертензия, распространенность которой в данных группах достоверно выше, относительно контрольной, максимальная у пациентов с ДЭП-1, что указывает на значимость АГ в прогрессии ХИМ. Длительность заболевания АГ среди групп не имела достоверных отличий и составляла в среднем от 3 до 6 лет. Среди пациентов с ранними формами ХИМ отмечен эпизодический прием гипотензивных препаратов 130 чел. (68%), не принимали терапию 12 чел. (12,3%), принимали гипотензивные средства регулярно 32 чел. (14,5%).

Низкий и средний уровни двигательной активности чаще имели место в группах пациентов с ранними формами ХИМ, в сравнении с контрольной, что находит свое отражение в изменении реологических свойств крови в данных группах. В свою очередь, именно в данных группах достоверно чаще имела место гиперфибриногенемия, более выраженная у пациентов с ДЭП 1 стадии.

При биохимическом анализе в группах ветеранов достоверно чаще встречались нарушения липидного спектра сыворотки крови в виде повышения ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, что является важным фактором риска развития системного, в т. ч. церебрального атеросклероза. Более подробно частота выявления дислипидемий среди изучаемых групп представлена в главе 3.

Фактор неправильного питания, под которым понимали диету с высоким содержанием животных жиров и холестерина, пониженным содержанием антиоксидантов, склонность к употреблению жареной, острой, соленой пищи среди изучаемых групп не имел достоверных различий. Однако в группах ветеранов с ХИМ отмечено более частое употребление алкоголя в сравнении с контрольной группой. Пробовали наркотические вещества во время службы 6,31 % ветеранов с ДЭП-1 против 0,8 % в группе с НПНКМ ($p < 0,01_{2-3}$).

Субъективная оценка психоэмоционального напряжения на момент обследования показала его наличие во всех изучаемых группах, на уровне не менее 70%, что послужило предпосылкой для более углубленного обследования ветеранов с помощью ряда нейропсихологических тестов.

В нашем исследовании курящие пациенты встречались во всех группах, более часто и практически в равной степени среди пациентов с НПНКМ ($p < 0,01$ с контрольной группой) и ДЭП-1. Показатели интенсивности курения представлены в *таблице 5*.

Таблица 5 – Индекс курения у курящих обследуемых пациентов

Группы	Индекс курения													
	60		120		180		240		300		480		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Контрольная n = 12 (40 % от общей группы)	1	3,3	4	13,3	3	26,6	0		0		0		12	100
Ветераны с НПНКМ n = 61 (48,8 %)	8	6,4	31	24,8	7	5,6	10	8	3	2,4	2	1,6	61	100
Ветераны с ДЭП-1 n = 46 (48,4 %)	1	1,05	24	25,3	6	6,3	12	12,6	2	2,1	1	1,05	46	100

Как видно из представленных данных, ИК 120 (10 сигарет в день) встречался наиболее часто как среди пациентов с НПНКМ (24,8%), так и в группе пациентов с ДЭП-1.

Подсчет индекса массы тела (индекс Кетле) во всех изучаемых группах показал отсутствие достоверных различий по среднему показателю, который, однако, в группах ветеранов с ранними формами ХИМ превышал показатели нормы. Количество пациентов с избыточной массой тела (ИМТ более 25,9 кг/м²) примерно в 2 раза чаще имело место в группах ветеранов с ХИМ в сравнении с контрольной. При анализе индекса объем талии / объем бедер

оказалось, что среди групп с ранними формами ХИМ преобладал абдоминальный тип ожирения, свидетельствующий о наличии метаболического синдрома, что в сочетании с АГ и дислипотеидемией является важнейшим фактором риска прогрессии хронической ишемии мозга.

Данные о количестве факторов риска, выявленных у пациентов анализируемых групп, представлены в *таблице 6*.

Таблица 6 – Число факторов риска при НПКМ и ДЭП-1

Количество факторов риска	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
0–2	5 (16,6 %)	16 (12,8 %)	10 (10,52 %)	
3	10 (33,3 %)	21 (16,8 %)	18 (18,94 %)	0,04 _{1–2}
4	8 (26,6 %)	18 (14,4 %)	16 (16,8 %)	
5	5 (16,6 %)	41 (32,8 %)	32 (33,68 %)	0,05 _{1–3}
6 и более	2 (6,6 %)	29 (23,2 %)	23 (24,2 %)	0,03 _{1–2} 0,02 _{1–3}

Примечание: достоверность различий согласно непараметрическому критерию Фишера.

Анализ таблицы 6, показал, что большинство ветеранов с ранними формами ХИМ имело сочетание 5 и более факторов риска. В контрольной группе у большинства обследованных пациентов выявлено от 3 до 4 ФР. Значимые различия по числу ФР у ветеранов с ХИМ и контрольной группой отмечены при сочетании 3 и более факторов. Известно, что наличие ФР не означает неизбежность формирования данной патологии, однако многократно повышает риск ее развития. Важно не количество ФР, а их качественная составляющая.

Достоверные различия между 2-й и 3-й группами ветеранов с ранними формами ХИМ установлены только при наличии сочетания 4 ФР, что может означать накопление своего рода «критической массы» факторов риска, способствующих прогрессии заболевания, дальнейшее увеличение массы

которых не имеет решающего значения в прогрессии ранних форм ХИМ (рисунок 2).

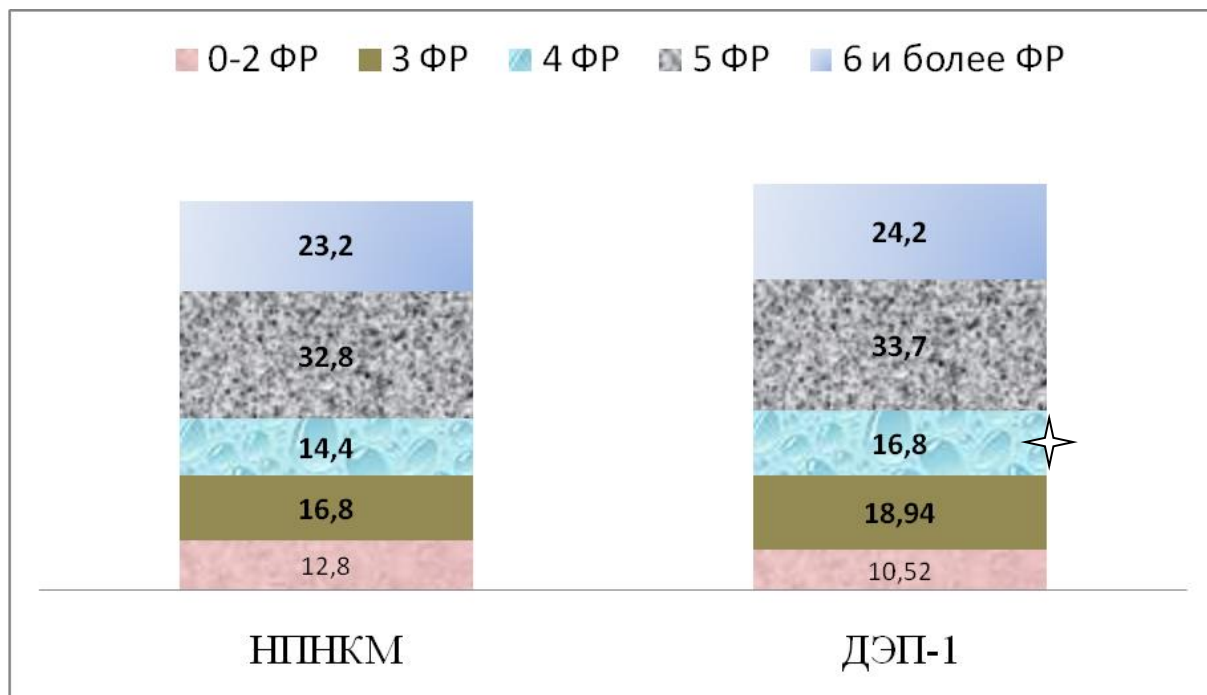


Рисунок 2 – Сочетание факторов риска (%) у ветеранов с ранними формами ХИМ

Примечание: ✧ достоверные различия по числу ФР между группами, согласно критерию Фишера.

Характеристика сопутствующей соматической патологии ветеранов с ранними формами ХИМ показана в *таблице 7*.

Таблица 7 – Характер сопутствующей соматической патологии ветеранов с ранними формами ХИМ

Виды сопутствующей патологии (вне обострения)		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
Гипертоническая болезнь	I ст.	1 (3,3 %)	34 (27,2 %)	11 (11,5 %)	0,002 ₁₋₂ 0,0032 ₂₋₃
	II ст.	0	39 (31,2 %)	52 (54,7 %)	< 0,01 ₂₋₃
Патология ОДА	Остеохондроз позвоночника, дорсопатии, люмбоишалгии, цервикалгии и др.	6 (20 %)	47 (37,6 %)	33 (34,7 %)	0,05 ₁₋₂
	ДОА коленных суставов	0	13 (10,4 %)	3 (3,15 %)	0,03 ₂₋₃

Продолжение таблицы 7

1		2	3	4	5
Патология ЖКТ	Хронический гастрит, хронический гастродуоденит	3 (10 %)	33 (26,4 %)	12 (12,6 %)	0,04 ₁₋₂ 0,008 ₂₋₃
	Хронический холецистит	2 (6,6 %)	4 (3,2 %)	2 (2,10 %)	
	Хронический панкреатит	0	5 (4 %)	2 (2,10 %)	
	ГЭРБ	0	5 (4 %)	1 (1,05 %)	
	ЖКБ	0	3 (2,4 %)	3 (3,15 %)	
	Язвенная болезнь желудка / 12 п. к.	0	3 (2,4 %)	5 (5,26 %)	
Патология бронхолегочной системы	Бронхиальная астма	1 (3,3 %)	4 (3,2 %)	8 (8,42 %)	
	Хронический бронхит	0	3 (2,4 %)	4 (4,21 %)	
Патология мочеполовой системы	Мочекаменная болезнь	0	10 (8 %)	9 (9,47 %)	
	Хронический пиелонефрит	0	5 (4 %)	4 (4,21 %)	
Анемия 1 степени тяжести		0	1 (1,05 %)	2 (1,6 %)	

Примечание: достоверность различий согласно непараметрическому критерию Фишера.

Несмотря на строгие критерии отбора пациентов, вошедших в исследование, во всех группах имела место хроническая сопутствующая соматическая патология вне обострения, представленная в таблице 7. Наличие у пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга гипертонической болезни следует рассматривать в контексте одного из основных факторов риска изучаемого заболевания. Так, при НПНКМ преобладали пациенты с ГБ 1 стадии, в сравнении с остальными группами, а у пациентов с ДЭП-1 достоверно чаще встречалась ГБ 2 стадии, что вполне соответствует нарастанию клинической неврологической симптоматики. Как видно из таблицы, в группах ветеранов чаще всего имела место сопутствующая патология опорно-двигательного аппарата различного характера. Следующей по частоте встречаемости зафиксирована хроническая

патология ЖКТ, достоверно чаще отмеченная в группе пациентов с НПНКМ, в сравнении с контрольной и пациентами с ДЭП-1. Достоверных различий по наличию других видов патологии в сравниваемых группах не отмечено.

Таким образом, нами установлено, что большая часть ветеранов УБДА подвергалась воздействию психоэмоционального военного стресса в зоне боевых действий в Афганистане. Изучение основных факторов риска показало, что из некорректируемых ФР наибольшее значение среди изучаемых групп имеет наследственность отягощенная по ГБ, ИБС, СД II типа. Среди корректируемых ФР в группах ветеранов с ранними формами ХИМ более распространены АГ, нарушения липидного состава сыворотки крови, гиперфибриногенемия, психоэмоциональное напряжение, курение и избыточная масса тела, с преобладанием абдоминального типа ожирения, свидетельствующего о вероятном развитии метаболического синдрома. Сочетание 4 и более ФР у ветеранов с ХИМ служит возможным критерием прогрессии данного заболевания.

2.3 - Неврологическое обследование

Неврологическое обследование ветеранов с ранними формами ХИМ проводилось по общепринятой методике [108] и служило для решения диагностических задач. Жалобы, предъявляемые пациентами, были унифицированы согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья ВОЗ (2001) по 5-балльной шкале вербальных оценок, где 0 баллов – нет нарушений, 1 балл – легкие нарушения, 2 балла – умеренные, 3 балла – выраженные, 4 балла – резко выраженные, дезадаптирующие проявления.

2.4 - Нейропсихологическое тестирование

• Методы оценки психоэмоционального статуса

1. Определение личностной тревожности (как черты характера) и реактивной тревоги (состояния, вызванного определенной ситуацией) проводилось при помощи шкалы оценки уровня реактивной и личностной тревожности (РТ и ЛТ) [223]. Тест включал 40 вопросов, шкала самооценки состояла из двух частей, разделяющих реактивную (реактивной тревожности как состояния, 20 высказываний) и личностную (как устойчивой характеристики человека, 20 высказываний) тревожность. На каждый вопрос возможны 4 варианта ответа по степени интенсивности. Очень высокая личностная тревожность (>46) прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, эмоциональными, невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями. Итоговый показатель может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При интерпретации показателей можно ориентироваться на следующие оценки тревожности: до 30 баллов – низкая; 31–44 балла – умеренная; 45 и более – высокая.

2. С целью определения объективной количественной оценки проявлений астено-депрессивного состояния использовался опросник САН (Самочувствие, Активность, Настроение) [37]. Тестируемого пациента просили соотнести свое состояние по многоступенчатой шкале (3 2 1 0 1 2 3) между тридцатью парами слов противоположного значения, отражающих самочувствие, активность, настроение. При обработке теста цифры перекодировались в баллы от 1 до 7 с учетом полюса. Далее среднее арифметическое как в целом, так и отдельно по самочувствию, активности и настроению.

3. Для скрининговой оценки степени тяжести тревоги и депрессии использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS). Опросник обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении двух расстройств: тревоги и депрессии. Пункты субшкалы депрессии отобраны

из списка наиболее часто встречающихся жалоб и симптомов и отражают преимущественно ангедонический компонент депрессивного расстройства. Пункты субшкалы тревоги составлены на основе стандартизованного клинического интервью Present State Examination и отражают преимущественно психологические проявления тревоги. Госпитальная шкала тревоги и депрессии составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы:

«тревога» (нечетные пункты – 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13);

«депрессия» (четные пункты – 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14).

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность).

Бланк шкалы выдается для самостоятельного заполнения испытуемому.

При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются 3 области его значений:

0–7 – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии),

8–10 – субклинически выраженная тревога/депрессия,

11 и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

4. Для оценки выраженности астенических проявлений после приема адамантилбромфениламина применяли шкалу астенического состояния Л. Д. Майковой, адаптированную Т. Г. Чертовой на базе опросника MMPI (Миннесотский многомерный личностный перечень). Шкала состоит из 30 пунктов-утверждений, отражающих характеристики астенического состояния. Исследование проводится индивидуально в отдельном, хорошо освещенном и изолированном от посторонних звуков помещении. Варианты ответов: нет, неверно (1 балл); пожалуй, так (2 балла); верно (3 балла); совершенно верно (4 балла). Интерпретация результатов осуществлялась следующим образом: от 30 до 50 баллов – «отсутствие астении»; от 51 до 75

баллов – «слабая астения»; от 76 до 100 баллов – «умеренная астения»; от 101 до 120 баллов – «выраженная астения».

- **Методы оценки когнитивных функций** использовались для изучения состояний когнитивной сферы ветеранов с использованием набора психометрических тестов.

5. Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)) включает 11 заданий, направленных на измерение когнитивных функций (суммарно от 0 до 30 баллов) и характеризуется высоким уровнем специфичности и чувствительности. На отсутствие когнитивных нарушений указывает общий балл от 28 до 30, легкие или умеренные когнитивные нарушения имеют место у лиц, суммарный балл которых от 24 до 27, 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности, 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности, 0–10 баллов – тяжелая деменция.

6. Для изучения темпа сенсомоторных реакций и особенностей внимания использовалась проба Шульте [11]. Пациенту предлагался набор из пяти таблиц размером 60×60 см, на которых в беспорядке были расположены числа от 1 до 25. Предлагалось отыскивать числа по порядку, каждое называть вслух и показывать указкой. Секундомером отмечалось время, затраченное на каждую таблицу. Оценку результатов проводили сравнивая время, затраченное на каждую таблицу. Важным критерием было наличие равномерности темпа выполнения задания.

7. Исследование мотивации достижения, заключающейся в потребности преодолевать препятствия и достигать высоких результатов, совершенствовать свои умения, реализовывать свои таланты проводили согласно опроснику А. Мехрабиана, в модификации М. Ш. Магомед-Эминова. Тест предназначен для диагностики доминирования двух мотивов личности – стремления к успеху и избегания неудачи. Тест представляет собой опросник, имеющий две формы – мужскую (форма А) и женскую (форма Б) и состоит из ряда утверждений, касающихся отдельных сторон

характера, мнений и чувств по поводу некоторых жизненных ситуаций. Нами использована часть А. Оценка позиций производится по следующей шкале: +3 – полностью согласен, +2 – согласен, +1 – скорее согласен, чем не согласен, 0 – нейтрален, -1 – скорее не согласен, чем согласен, -2 – не согласен, -3 – полностью не согласен. Степени согласия/несогласия соответствует определенная цифра от 1 до 7.

Измерение результирующей тенденции мотивации отражает сумма баллов: 165–210 – доминирует стремление к успеху, 76–164 – доминирует стремление избегать неудачи, 30–75 – доминирование указанных мотивов отсутствует.

2.5 - Функциональные методы исследования

• Биомикроскопия бульбарной конъюнктивы глаза

проводилась с помощью щелевой лампы фирмы К.Цейсс SLR 100 (Германия). Количественный учет проводили по шкале С. А. Селезнева и соавт. (1985) с использованием таблиц, позволяющих проводить оценку микроциркуляторных расстройств в разных локализациях сосудистого русла: неравномерность калибра, наличия аневризм, сосудистых клубочков, артериоло-венулярных анастомозов; периваскулярные нарушения в виде плазморрагии, геморрагии, липоидоза, наличия пигментных пятен; внутрисосудистые нарушения в виде изменения скорости и характера кровотока, развития сладж-феномена в артериолах, венулах, капиллярах, вплоть до остановки кровотока.

• Церебральная доплерография

Ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы и ТКДГ проводились всем пациентам для верификации диагноза на аппарате Smart-lite фирмы Rimed (Израиль) с цветным картированием доплеровского спектра и автоматической регистрацией микроэмболических сигналов. Датчиками с генерируемой частотой ультразвукового сигнала 2,4 МГц производилась

инсонация проксимальной и дистальной частей общих сонных артерий, подключичных артерий, внутренней и наружной сонных артерий, позвоночных артерий в трех сегментах на экстракраниальном уровне.

- **Транскраниальная доплерография (ТКДГ)** применяется для исследования кровотока в артериях, формирующих артериальный круг большого мозга: интракраниальных отделов ВСА, сосудов каротидного бассейна – передней, средней и задней мозговых артерий слева и справа, и сосудов вертебро-базилярного бассейна – левой и правой позвоночных артерий (4-й сегмент) и основной (базилярной) артерии. Используется датчик 2 МГц, работающий в импульсном режиме излучения.

Оценивались качественные (аудиовизуальные) показатели мозгового кровотока: форму доплерограммы, соотношение ее элементов, распределение частот в спектре, направление кровотока и звуковые характеристики.

Количественная оценка мозгового кровотока проводилась по следующим основным амплитудным параметрам и индексам доплерограммы:

- Peak – пиковая систолическая скорость кровотока,
- Mean – средняя скорость кровотока за период кардиального цикла,
- DV – минимальная конечная диастолическая скорость,
- Pi – пульсативный индекс Гослинга, характеризующий упруго-эластические свойства артерий эластического типа, определяемый по формуле:

$$Pi = Peak - DV / Mean \quad (4)$$

- Ri – индекс резистивности Пурсело, характеризующий тонус пинального звена (резистивность микроциркуляции), определяемый по формуле:

$$Ri = Peak - DV / Peak \quad (5)$$

- HITS – высокоинтенсивные сигналы, не выходящие за пределы спектрограммы, соответствующие наличию микроэмболов.

Количественные показатели определяли для основных церебральных сосудов: передней (ПМА), средней (СМА), задней (ЗМА) мозговых артерий и позвоночной артерий (ПА) с обеих сторон, а также непарной базилярной артерии.

Цереброваскулярную реактивность оценивали по результатам гипер- и гипокапнических проб (соответственно при максимальной задержке дыхания и гипервентиляции, т. е. при форсированном дыхании с частотой 30 раз в минуту в течение 30 секунд). Рассчитывали индекс цереброваскулярной реактивности (ИЦВР) по локации основной артерии:

$$\text{ИЦВР} = \text{ЛСК(ЗД)} - \text{ЛСК(ГВ)} / \text{исходная ЛСК}, \quad (6)$$

где ЛСК – линейная скорость кровотока,

ЗД – задержка дыхания,

ГВ – гипервентиляция.

Эффективность коллатерального кровотока по сосудам вилизиева круга оценивали при помощи компрессионных тестов, включавших пробы на функциональную состоятельность передней соединительной артерии и задней соединительной артерии с двух сторон.

Характер венозного кровообращения изучался по линейной скорости кровотока по поперечному синусу и базальной вене Розенталя.

Кровоток в мозге зависит от церебрального перфузионного давления, которое определяется как разность артериального давления и внутричерепного давления. Повышение ВЧД приводит к снижению церебрального перфузионного давления, что выглядит в виде снижения диастолической ЛСК или реверсивный диастолический поток.

• Компьютерная электроэнцефалография (ЭЭГ)

Всем пациентам проводилась ЭЭГ на 19-канальном компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-3» производства фирмы «Нейрософт» (Россия). При этом использовались монополярные отведения от областей головного мозга, позволяющие получить оценку биоэлектрической активности, оценить межполушарную асимметрию.

Проводилась запись фоновой ЭЭГ, а затем запись ЭЭГ после проведения стандартных функциональных проб: с открыванием и закрыванием глаз, ритмической фотостимуляцией в диапазоне от 15 до 25 Гц, гипервентиляцией (ГВ) путем глубокого и ритмичного дыхания в течение 1–3 минут с записью в течение 3 минут во время и после ГВ.

При обзорной оценке ЭЭГ проводилось определение функционального состояния мозга пациента, наличие или отсутствие локальных патологических изменений биопотенциалов мозга по методике [42] с выделением:

- 1) организованных (моноритмических) паттернов, отличающихся превалированием какого-то основного ритма;
- 2) дезорганизованных, в которых выражена нерегулярная активность, состоящая из множества беспорядочно перемешанных компонентов.

В свою очередь организованные подразделялись на (1а) гиперсинхронизированный вариант, при котором увеличивается индекс и амплитуда колебаний какого-либо диапазона частот с генерализацией их по всем областям мозга и (1б) десинхронизированный вариант, характеризующийся нарушением ритмических, медленных волновых компонентов, их заменой на более быстрые колебания с меньшей амплитудой.

Для обработки результатов фоновой ЭЭГ и после функциональной нагрузки использовался компьютерный частотно-амплитудный математический анализ с вычислением следующих параметров каждого ритма: максимальные и средние амплитуды, мощный индекс, плотность спектральной мощности, доминирующая и средняя частоты, наличие спайков и острых волн, их максимальные амплитуды, количество.

Анализ параметров ЭЭГ проводился с использованием кодировочных таблиц [42], включающих следующие признаки: главная активность (наиболее выраженные компоненты), амплитуда биопотенциалов главной активности, характеристика альфа-активности, зональные различия, наличие

бета-активности, а также медленноволновой активности (тета- и дельта-волны).

2.6 - Лабораторные методы исследования

2.6.1 - Биохимические методы

- **Определение уровня сывороточных липидов**

Материалом для исследования служила сыворотка крови. Кровь забирали из локтевой вены, в утренние часы, спустя 12–14 часов после приема пищи. Выполнение анализов, включенных в липидограмму, проводилось непосредственно после центрифугирования крови.

Исследование липидного статуса включало:

- определение содержания общего ХС;
- определение фракций ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП;
- определение ХС ЛПВП;
- определение ТГ.

Концентрации общего ХС, ХС ЛПВП, ТГ определяли на биохимическом анализаторе ФП-901М фирмы «Labsystems» (Финляндия) с применением наборов реагентов, стандартных образцов и контрольных сывороток той же фирмы.

Принципы энзиматических колориметрических методов.

1. Определение общего холестерина.

При гидролизе эфиров ХС холестеролэстеразой образуется свободный ХС. Образовавшийся и имеющийся в пробе ХС окисляется кислородом воздуха под действием холестеролоксидазы с образованием эквимольного количества перекиси водорода. Под действием пероксидазы перекись водорода окисляет хромогенные субстраты с образованием окрашенного продукта. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации ХС в пробе.

Схема определения: добавляют в кювету 5 мкл сыворотки пациента и 250 мкл ферментативного реагента, перемешивают, инкубируют при температуре 37 °С в течение 10 минут, измеряют оптическую плотность проб и стандарта с известной концентрацией ХС против холостой пробы (по реактиву) при длине волны 546 нм. Вычисление концентрации ХС в пробе осуществляется по программе, заложенной в микропроцессор анализатора.

2. Определение ХС ЛПВП.

Для выделения ЛПВП использовали преципитационный метод.

Хиломикроны, ЛПОНП и ЛПНП осаждаются при добавлении фосфовольфрамовой кислоты и хлорида магния. После центрифугирования в супернатанте остается фракция ЛПВП.

Схема определения: к 500 мкл исследуемой сыворотки добавляют 1000 мкл осаждающего реагента, тщательно перемешивают, инкубируют 10 минут при 4000 g, отделяют надосадочную жидкость от осадка и определяют концентрацию ХС ЛПВП с помощью набора для определения концентрации ХС.

3. Определение ТГ.

Количество ТГ определяют по содержанию глицерина, который образуется при ферментативном гидролизе. Метод заключается в том, что фосфоэнолпировиноградная кислота в присутствии АДФ и ферментов глицерокиназы и пируваткиназы фосфорилирует глицерин, при этом высвобождается пировиноградная кислота, количество которой определяют в присутствии лактатдегидрогеназы, при этом поглощение света с длиной волны 330–340 нм падает.

Схема определения: добавляют в кювету 5 мкл сыворотки (пробы) и 250 мкл монореагента, перемешивают 15 секунд, инкубируют в течение 5 минут при 37 °С, проводят измерение стандартов и проб относительно холостой пробы по реактиву при длине волны 546 нм.

4. Определение ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП.

Концентрации ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП определяли путем вычисления, используя измеренные величины общего ХС, ХС ЛПВП и ТГ. Последние используются для вычисления ХС ЛПОНП.

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2 \text{ (ммоль/л)};$$

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{Общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПОНП (ммоль/л)}.$$

- Определение оксида азота в сыворотке крови

Уровень продукции эндогенного оксида азота оценивали по концентрации конечных стабильных метаболитов оксида азота с помощью реакции Гриса.

Первый этап исследования проводили, используя метод Н. Л. Емченко с соавт. (1994) [40] в модификации [90]. На этом этапе подготавливали редуционную колонку, содержащую губчатый кадмий, получаемый с помощью сернокислого кадмия, цинковых гранул и соляной кислоты. Восстановительную способность колонки проверяли с помощью стандартных разведений нитрата калия.

При выполнении основного этапа работы в центрифужной пробирке смешивали 0,5 мл сыворотки, разведенной 1:40, 1 мл 0,5 % раствора сульфата цинка и 1 мл 0,1 N р-ра едкого натра. Затем добавляли 2 мл аммиачно-хлоридного буфера и 5 мл дистиллированной воды. Полученную смесь центрифугировали в течение 20 мин при 2500 об/мин. Параллельно проводили холостую пробу.

Центрифугат объемом 5 мл смешивали с 2,5 мл аммиачно-хлоридного буфера и 5 мл дистиллированной воды и пропускали через колонку с губчатым кадмием. К полученному элюату добавляли 5 мл 0,25 % р-ра белого стрептоцида, 1 мл соляной кислоты в разведении 1:2 и 1 мл 0,1 % раствора N-нафтилэтилендиаминдигидрохлорида (НЭДа). По истечении 10 минут результат пробы измеряли на фотоэлектрокалориметре ФЭК-56 при длине волны 540 нм в кювете с длиной оптического пути 5 см против контрольной холостой пробы. Концентрацию нитрит-ионов определяли по градуировочному графику, построенному с использованием различных

известных концентраций нитрита натрия. Содержание суммарного количества нитритов и нитратов (NO_x) в анализируемых образцах крови или супернатанта культуры моноцитов в мкМоль/л, с учетом нитратного коэффициента (1,465), рассчитывали по формуле:

$$X = (C1 \times V1 \times V2) / (V3 \times V4), \quad (7)$$

где C1 – концентрация нитрит-ионов в фотометрируемом растворе, найденная по градуировочному графику (в мкг/мл),

V1 – общий объем безбелкового экстракта (в мл),

V2 – общий объем фотометрируемого раствора (в мл),

V3 – объем образца взятый для анализа,

V4 – объем безбелкового экстракта, взятый для дальнейшего анализа (в мл).

- Определение содержания нитритов и нитратов в супернатанте культуры моноцитов

В каждую ячейку 96-ячеистой планшетки для иммунологических исследований помещали 600 тысяч клеток в 0,2 мл среды 199 с добавлением 0,15 мл 10% раствора альбумина. Затем планшетка устанавливалась в термостат, обеспечивающий деконтаминацию воздуха с 5% содержанием углекислого газа в воздушной среде при температуре 37 °C на 2 часа. После указанного срока планшетку извлекали из термостата и в условиях стерильного бокса содержимое ячеек было аспирировано, с последующим двукратным промыванием от неприлипших клеток средой 199. Затем в каждую ячейку добавляли по 200 мкл 199 среды с 10% альбумином. На каждого пациента заполняли по 10 ячеек. В первые 5 ячеек добавляли по 20 мкл ЛПС бактерий. После этого планшетки вновь помещали в термостат на 48 часов при температуре 37 °C и 5% содержанием углекислого газа. После этого планшетки доставали из термостата. По 100 мкл супернатанта переносили в каждую ячейку другой планшетки, затем в нее добавляли реагенты Гриса: 50 мкл 0,25% раствора белого стрептоцида, 50 мкл 1:2 разведенной соляной кислоты и 50 мкл 0,1% раствора N-

нафтилэтилендиаминдигидрохлорида (НЭДа). Через 10 минут инкубации в темноте при комнатной температуре определяли оптическую плотность полученного раствора при длине волны 540 нм. Концентрацию нитритов определяли в мкМоль/л (используя нитратный коэффициент 1,465) по стандартной кривой, построенной с помощью известных разведений нитрита натрия.

- Содержание нитротирозина в сыворотке крови определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа NBT Nitrotyrosine ELISA (ЗАО «БиоХимМак») в диапазоне концентраций 2–1500 нМ. Результат измеряли при длине волны 450 нм.

- Концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора hsCRP ELISA фирмы Biomerica (USA). Низкий уровень hsCRP – менее 1 мг/л, средний – 1–3 мг/л, высокий – более 3 мг/л.

- **Оценка тромбогенного риска**

Оценка тромбогенного риска проводилась с помощью измерения следующих параметров гемостазиограммы:

- содержание фибриногена (2,0–4,0 г/л),
- активность антитромбина-III (норма 85–115 %)
- фибринолитическая активность эуглобулиновой фракции плазмы (норма 180–240 минут).

Критериями тромбогенного риска служили уровень фибриногена более 4,0 г/л, время эуглобулинового фибринолиза более 300 мин, активность антитромбина III менее 80 % [10].

- **Определение маркеров дисфункции эндотелия**

Морфологическое и функциональное состояние эндотелиальной стенки оценивали по количеству циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, уровня эндотелина-1.

1. Количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ) определяли согласно методике [157]. Способ основан на выделении клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с дальнейшим осаждением последних с помощью натриевой соли аденозин-5'-дифосфорной кислоты. На первом этапе набирали 2 мл венозной крови в гепаринизированные пробирки. Тромбоцитарную плазму отделяли центрифугированием. Тромбоциты отделяли добавлением раствора АДФ, из расчета 0,4 мл раствора 1 мг/мл на 1 мл супернатанта перемешивали 10 минут и центрифугировали (1000 оборотов в минуту, 10 минут). Далее освобожденную от тромбоцитов плазму повторно центрифугировали (1000 об/мин, 20 мин). Полученную надосадочную жидкость сливали и добавляли к осадку 0,1 мл 0,9% натрия хлорида. Количество ЦДЭ подсчитывали в камере Горяева методом фазово-контрастной микроскопии с использованием микроскопа ЛОМО Микромед-1. Результат измеряли в клетках / 100 мкл (норма: 2–4 клеток / 100 мкл).

2. Уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов BioMedica (Австрия). Методика предполагает образование «сэндвич-комплекса» эндотелина-1 и специфическими антителами с последующим удалением конъюгата и добавлением фермента. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации эндотелина-1. Результаты учитывали на планшетном спектрофотометре Multiscan Plus (Финляндия).

3. Определение уровня васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в пг/мл проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (eBioscience, BenderMedSystems, ЗАО «БиоХимМак»). Учет результатов производили на спектрофотометре Multiscan Plus (Финляндия) при соответствующей длине волны. Результаты выражали в пг/мл.

• **Определение нейроспецифических белков и маркеров нейродегенерации** в сыворотке крови проводили с использованием непрямого иммуноферментного анализа. Характеристика тест-систем,

применяемых для оценки уровня маркеров повреждения тканей головного мозга, представлена в *таблице 8*.

Таблица 8 – Тест-системы, используемые для определения маркеров повреждения ЦНС

Тест-система	Название	Фирма-производитель	Чувствительность	Диапазон определяемых концентраций	Длина волны
Мозговой На-уретический пептид, фмоль/мл	NT-pro BNP cat. No. SK-1204	Biomedica Slovakia	0,1	0–640	450 нм
Белок S-100 β , нг/л	CanAg S 100 EIA REF 708-10	CanAg Diagnostics	1	0–3500	405 нм
Человеческая матриксная металлопротеиназа, нг/мл	Human MMP-9 (total)	R&D Systems	0,156	0,312–20	450 нм
Нейронспецифическая енолаза, μ /L	Can Ag NSE EIA REF 420-10	CanAg Diagnostics	1	0–138	405 нм

Детекцию результатов проводили при соответствующей длине волны на планшетном спектрофотометре Multiscan Plus (Финляндия).

2.6.2 - Иммунологические методы исследования

• Подсчет общего количества лейкоцитов, абсолютного и относительного числа лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, показателей красной крови

Подсчет общего числа лейкоцитов проводился с использованием одноплатформенной технологии с помощью гетерогенного гейтирования по панлейкоцитарному маркеру CD45⁺ и показателям светорассеяния с применением калибровочных частиц Flow-Count Fluorespheres фирмы Beckman Coulter, США.

Для детекции показателей красной крови, подсчета процентного соотношения различных видов гранулоцитов образцы крови анализировали на гематологическом анализаторе Coulter LH 500 фирмы Beckman Coulter, США. В случае необходимости проводили микроскопию сухих и окрашенных по Романовскому – Гимзе мазков крови с дифференцированием следующих форм лейкоцитов: нейтрофилы, лимфоциты, моноциты и прочие клетки. Просчитывали 100 лейкоцитов, затем определяли процент различных видов лейкоцитов.

• Количественное определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов методом проточной цитометрии

Определение популяционного состава лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии, уникальность которого заключается в возможности исследовать целевую клеточную популяцию в среде гетерогенного образца. Тест основан на способности специфических моноклональных антител связываться с дискретными антигенными детерминантами, экспрессированными на поверхности лейкоцитов. В процессе инкубации образца с реагентом происходит специфическое окрашивание. После этого эритроциты удаляются путем лизирования, а клетки белой крови анализируются на проточном цитометре с использованием лимфоцитарных гейтов.

Популяции лимфоцитов выделяли при помощи гетерогенного гейтирования – область событий, имеющих яркую флуоресценцию CD45-FITC и низкий уровень сигнала светорассеяния под углом 90° (SS), моноцитов – область событий, имеющих менее яркую флуоресценцию CD45-FITC и более высокий уровень сигнала светорассеяния под углом 90°, гранулоцитов – область событий, имеющих самую низкую флуоресценцию CD45-FITC и высокий уровень сигнала светорассеяния под углом 90°.

Непосредственно для окрашивания нами были использованы двухпараметрические реагенты линии IOTest: CD3-FITC/CD19-PE, CD3-

FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD(16⁺56⁺)-PE, CD3-FITC/CD25-PE, CD3-FITC/-HLA-DR-PE. Наличие пан-Т-лимфоцитарного маркера CD3⁺ при отсутствии CD19⁺ характерно для Т-лимфоцитов; коэкспрессия CD3⁺ и CD4⁺ – для Т-хелперно/индукторных лимфоцитов; коэкспрессия CD3⁺ и CD8⁺ – для Т-цитотоксических лимфоцитов; CD16⁺56⁺ при отсутствии CD3⁺ для NK-лимфоцитов, CD3⁺CD25⁺ – маркер ранней активации Т-клеток, CD3⁺ HLA DR⁺ – маркер поздней активации Т-лимфоцитов. Т-reg (Т-регуляторные клетки) и субпопуляции Т-хелперов определяли с использованием следующей комбинации моноклональных антител: CD45-ECD, CD3-FITC, CD4-PC7, CD25-PC5, CD127-PE; В1 и В2 лимфоциты с помощью CD45-ECD, CD5-FITC, CD3-PE, CD19-PC7; активированные В-лимфоциты (CD20⁺CD23⁺) (производства Beckman Coulter). Оценку содержания CD4⁺CD95⁺ лимфоцитов осуществляли с использованием FITC-меченных МКА против CD4 (анти CD4-FITC, IgG2a, Caltag Lbs.) и меченные PE антитела против CD95 (анти CD95-PE, IgG1, Caltag Lbs.).

Окрашивание моноклональными антителами проводили в цельной крови. С этой целью после 8-кратного осторожного переворачивания вакуумной пробирки по 100 мкл крови помещали в 7 пробирок размером 12×75 мм. Добавляли в них по 10 мкл антител соответствующей специфичности. Пробирки инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 25 минут. По окончании инкубации проводили лизис эритроцитов и фиксацию лейкоцитов с использованием лизирующего комплекта реагентов Immuno-Prep™ (в состав комплекта входит реагент А – лизирующий эритроциты, реагент В – стабилизирующий и реагент С – фиксирующий реагент) на автоматической станции пробоподготовки Q-Prep™. Непосредственно перед анализом на проточном цитометре добавляли в пробирки по 100 мкл частиц Flow-Count, которые по показателям флуоресценции сильно отличаются от клеток. Концентрация этих частиц заранее известна. Проводили счет клеток и частиц Flow-Count в полученной

суспензии. Этот счет завершался, когда через проточную кювету прошел определенный объем жидкости и в этом объеме насчитано определенное количество частиц. Исходя из известного количества клеток интересующей нас субпопуляции в том же объеме подсчитывается концентрация клеток этой субпопуляции. Готовый образец анализировали на лазерных проточных цитометрах Epics™ XL™ и Cytomicx FC 500 фирмы Beckman Coulter, США с использованием гомогенного гейтирования по показателям светорассеяния. Цитофлуориметрическое определение CD95⁺-лимфоцитов осуществляли на проточном цитометре FACSCalibur (BD), при этом регистрировали суммарно не менее 10 000 событий. Полученные данные анализировали в рамках программы CellQuest.

- **Цитофлуориметрическая оценка апоптоза и пролиферации лимфоцитов с окрашиванием пропидием йодидом**

Окрашивание лимфоцитов пропидиум йодидом проводили стандартным ускоренным методом. Лимфоциты ($1-2 \times 10^6$ клеток) отмывали ФБСР, ресуспендировали в 100 мкл этого же раствора и добавляли 0,8 мл гипотонического раствора пропидия йодида (AppliChem), который содержал 5 % цитрат натрия, 0,1 % Triton X-100, пропидиум йодид 50 мкг/мл. Клетки инкубировали в темноте при 4 °C в течение 1 часа. Цитофлуориметрию проводили на FACSCalibur (BD). Оценивали величину гиподиплоидного (суб-G1/G0) и гипердиплоидного (S+G2+M) пика.

- **Определение белка Bcl-2**

Определение белка Bcl-2 на лимфоцитах проводилось на проточном цитометре EPICS XL, производства компании BECKMAN COULTER (USA) с использованием моноклональных антител (анти-Bcl-2, меченых FITC) линии Caltag Bectman Coulter.

- **Морфологическое определение апоптоза лимфоцитов**

Использовали метод суправитальной окраски клеток ядерным флюоресцирующим красителем Hoechst 33342 с последующим морфологическим учетом на микроскопе ЛЮАМ-АИ1 при длине

возбуждения 360 нм и эмиссии 470 нм. Подсчитывали процент лимфоцитов имеющих выраженную фрагментацию хроматина.

- **Определение активности каспаз** проводили с использованием набора для флуориметрического определения протеазной активности каспазы 3/FLICE и каспазы 8/FLICE (ЗАО «БиоХимМак», производитель Biosource).

Лимфоциты отмывали 2 раза фосфатно-солевым буферным раствором, ресуспендировали в 100 мкл смеси неионных детергентов (10 mM HEPES, 5 mM PMSF, 10 мкг/мл пепстатина А, 20 мкг/мл леупептина, pH 7,4). Суспензию 5-кратно замораживали и оттаивали.

Реакционная смесь состояла из 1 мл буфера (10 mM HEPES, 2mM EDTA, 0,1 % CHAPS, 5mM DDT), 20 мкл клеточного лизата и 5 мкл флюорогенного субстрата.

В качестве субстрата каспазы-3 использовали карбобензокси-Асп-Глу-Вал-Асп-7-амино-4-флуорометил кумарин (Z-DEVD-AFK). Измерение флуоресценции до и после часовой инкубации при комнатной температуре на флуориметре VersaFluor. Расщепление субстрата сопровождается освобождением свободного 7-амино-4-флюорометил кумарина и интенсивной желто-зеленой флуоресценцией (эмиссия 510–540 нм, длина волны возбуждения 390–400 нм).

Расчет активности фермента производится по изменению интенсивности флуоресценции реакционной системы в течение 60 мин в сравнении с негативным контролем. Результат выражается в условных единицах (ОЕФ): $[(S_{\text{топ}} - S_{\text{tRB}}) - S_{\text{t0оп}} - S_{\text{t0RB}}] / \Delta t$, где $S_{\text{топ}}$ – флуоресценция субстрата после инкубации, S_{tRB} – флуоресценция реагент бланка до инкубации, Δt – время инкубации. Построение калибровочной кривой с использованием стандартного 5–0,15 мкМ раствора AFC.

- **Выделение мононуклеаров и определение их жизнеспособности**

Объектом исследования служила венозная кровь, взятая натощак, в утренние часы. Кровь стабилизировали гепарином из расчета 10 ЕД/мл. Фракцию мононуклеаров выделяли на фиколл-верографин-градиенте

плотностью 1,077 г/мл при центрифугировании (400 g 45 минут). Опалесцирующее кольцо мононуклеаров забирали из интерфазы пастеровской пипеткой и трижды отмывали средой 199 путем центрифугирования при 689 g течение 5–7 минут. Отмытые и ресуспендированные клетки доводили до концентрации 1×10^7 кл /мл.

Жизнеспособность лимфоцитов оценивали путем окраски их 0,2 % трипановым синим, она составляла не менее 98 %. Параллельно определяли общее число лейкоцитов в венозной крови и формулу крови.

• **Определение адгезии мононуклеаров**

После двукратной отмывки концентрацию мононуклеаров доводили до 2×10^6 кл/мл. Далее 16 мкл суспензии клеток, помещали на обезжиренное покровное 24×24 стекло в пластиковую чашку Петри и добавляли 200 мкл среды 199, так, чтобы суспензия клеток удерживалась на покровном стекле силами поверхностного натяжения. Инкубировали во влажной камере при 37°C в течение 60 минут. После инкубации чашку Петри с покровным стеклом двукратно промывали определенным объемом раствором Хенкса без фенолового красного и подсчитывали количество неадгезированных клеток с помощью камеры Горяева, учитывая разведение клеток при отмывании. Путем вычитания из общего количества клеток числа неприлипших после отмывания вычисляли абсолютное число адгезировавших мононуклеаров. Конечный результат выражали в процентах.

Параллельно применялся спектрофотометрический метод определения адгезии мононуклеаров на пластик. Для этого в лунки плоскодонного 96-луночного планшета вносили по 200 мкл клеточной суспензии, количество клеток вносимых в одну лунку составило 200 тысяч. Клетки инкубировались при температуре 37°C в термостате в течение 60 минут. Прилипшие мононуклеары отмывали и фиксировали 96 % этиловым спиртом. Клеточный монослой окрашивали краской по Романовскому – Гимзе при комнатной температуре 30 мин. После окрашивания, клеточный слой промывали

раствором Хенкса без фенолового красного трижды. Результат учитывали на спектрофотометре Multiscan Plus.

- **Оценка механизмов бактерицидности**

Определение спонтанного и индуцированного МТТ-теста проводили спектрофотометрическим методом (75,143). МТТ-тест основан на восстановлении бесцветной соли тетразолия митохондриальными и цитоплазматическими дегидрогеназами живых метаболически активных клеток с образованием голубых кристаллов формазана, количество которого измеряется спектрофотометрически, после растворения кристаллов в ДМСО. Мононуклеары инкубировали в 96-луночном плоскодонном планшете (200 мкл клеточной суспензии мононуклеаров, в концентрации 2×10^6 кл/мл в полной среде RPMI-1640) 44 ч с добавлением 50 мкл ЛПС *S. typhi* для стимуляции моноцитов, после чего в лунки вносили 3-4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ-краситель) инкубировали 4 часа и оценивали спектрофотометрически. Результат учитывали на спектрофотометре Multiscan Plus при длине волны 560 нм.

- **Оценка пролиферации фагоцитов**

Пролиферативную активность мононуклеаров с флуориметрической оценкой результатов проводили в стерильных условиях, используя ламинарный бокс. В 96-луночные планшеты вносили по 200 мкл ресуспендированных в культуральной среде (RPMI 1640 «Sigma» с 10% фетальной телячьей сывороткой, 2мМ L-глутамина «Sigma» и 40 мкг/мл гентамицина сульфата (АО «Биомедпрепараты»), клетки инкубировали 4 суток при 37°C, 5% CO₂. Далее к суспензии клеток добавляли витальный краситель AlamarBlue® (Invitrogen, USA) в количестве 20 мкл (10%). Флюоресценцию измеряли через 4 часа на флуориметре VersaFluor (Bio-Rad) при длине волны возбуждения 390 нм, эмиссии 620 нм и выражали в относительных единицах флюоресценции (ОЕФ, Relative Fluorescent units, RFU).

• **Оценка спонтанной и индуцированной продукции NO моноцитами в условиях *in vitro***

Выделение моноцитов производилось способом, указанным в пункте 2.3.1. Далее, в каждую ячейку планшетки для иммунологических исследований помещали 600 000 тысяч клеток в 0,2 мл полной культуральной среды – ПКС (RPMI 1640 «Sigma» с 10 % фетальной телячьей сывороткой, 2 mM L-глутамин «Sigma» и 40 мкг/мл гентамицина сульфата (АО «Биомедпрепараты»). Культивирование клеток проводили при 5 % содержании углекислого газа в воздушной среде при температуре 37 °С в течение 1 часа. В стерильных условиях содержание ячеек было аспирировано, с последующим двухкратным промыванием от неприлипших клеток раствором Хенкса. Затем в каждую ячейку добавляли по 250 мкл ПКС. На каждого пациента заполняли по 24 ячейки. Далее клетки культивировали в течение 72 часов, в условиях термостата при 5 % содержания углекислого газа в воздушной среде, при температуре 37 °С. Первые пять ячеек отражали спонтанную продукцию оксида азота, а следующие пять, ее индуцированную продукцию под действием ЛПС *S. typhi* в стандартной дозе (20 мкг/мл), в оставшиеся ячейки добавляли цитокины в соответствующих дозах (п. 2.3.8). Уровень конечных стабильных метаболитов оксида азота определяли в первых 10 лунках, оценивая спонтанную и индуцированную ЛПС *S. typhi* продукцию. Ход определения метаболитов NO был таким же, как при определении сывороточного NO.

• **Определение количества провоспалительных, регуляторных цитокинов и количества антител к субъединице NR2 рецептора NMDA в сыворотке** проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА): TNF- α , IL-12, IL-4, IL-17, IFN- γ с помощью тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск; количество IL-2 используя тест-системы производства «ProCon» г. Санкт-Петербург, содержание IL-8 тестировали используя тест-системы ООО «Цитокин» г. Санкт-Петербург; уровень IL-1 β , определяли с помощью тест-систем производства Cytimmune (Финляндия),

концентрацию трансформирующего росткового фактора - β (TGF- β) тест-системой ВСМ (ЗАО «БиоХимМак»). Результаты выражали в пг/мл. Специфические антитела к субъединице NR2 рецептора NMDA определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа CIS Biotech, Inc. Gold Dot NR2 Antibody Test, в нг/мл. Учет результатов производили на спектрофотометре «Multiscan Plus» (Финляндия) при соответствующей длине волны.

- **Определение уровня стрессовых гормонов** проводилось иммуноферментным методом: уровень АКТГ тест-системой фирмы IBL (ЗАО «БиоХимМак», кат. № RE53081), чувствительность системы 5–500 пг/мл; уровень кортизола с помощью тест-системы ООО «Хема» (кат. № K210), чувствительность 12–2000 нмоль/л. Учет результатов проводили на планшетном фотометре Multiscan plus при длине волны 450 нм.

2.7 - Статистические методы

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica vers. 8.0 for Windows и IBM SPSS Statistics 19. Статистическая обработка результатов исследований проводилась стандартными методами с определением средней арифметической вариационного ряда (M) и ошибки средней арифметической (m). Результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка средней. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрических критериев (H – Краскела – Уоллиса, U – Манна – Уитни), для зависимых групп парный Т-критерий Вилкоксона). Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). Для выделения значимых коэффициентов корреляции был выбран уровень значимости, принятый для медико-биологических исследований ($p < 0,05$).

Для проведения факторного анализа использован модуль [Statistics/Multivariate exploratory techniques/Factor analysis] программы STATISTICA for Windows vers. 8.0. Для проведения многомерного статистического исследования и создания модели прогнозирования была использована программа STATISTICA for Windows ver 8.0 модуль Discriminant Analysis («Дискриминантный анализ»).

Представленные цифровые данные в подавляющем большинстве были округлены до второго десятичного знака.

2.8 - Методы лечения

Для решения задачи 7 из группы ветеранов с НПНКМ были отобраны 30 человек. На протяжении 14 дней ветераны с НПНКМ, включенные в исследование, амбулаторно получали монотерапию производным адамантана (адамантилбромфениламином) в дозе 50 мг, 2 раза в день. Курсовая доза составила 1,4 г. Показаниями к назначению препарата пациентам с НПНКМ явились жалобы астенического характера.

Анкетирование, оценку клинического и нейропсихологического статуса, инструментальные исследования проводили с фиксированной периодичностью регистрации состояния до начала терапии адамантилбромфениламином, на 7-е и 14-е сутки приема препарата; забор венозной крови для иммунологического исследования проводили до лечения и на 14-е сутки приема препарата. Контрольная группа состояла из 30 мужчин военнослужащих того же возраста, условно здоровых, без проявлений НПНКМ.

• Оценка эффективности проводимого лечения

1. Количественную оценку эффективности проводимого лечения проводили согласно Шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI) [233]. Она состоит из 2 подшкал, отражающих тяжесть состояния и общую степень его улучшения по 7-балльной шкале. Первая

субшкала оценивает тяжесть состояния больного и варьирует от 1 балла (нормален, не болен) до 7 баллов (очень тяжело болен). Вторая часть служит для оценки динамики состояния: от 1 балла (очень большое улучшение) до 7 баллов (очень большое ухудшение).

2. Оценку побочного действия лекарственного препарата проводили согласно шкале оценки побочного действия (UKU side-effect rating scale) [299]. Шкала состоит 34 вопросов, ответы на которые отражаются в таблице согласно дням терапии в баллах: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – симптом выражен минимально, 2 балла – симптом выражен средне, 3 балла – симптом выражен значительно.

ГЛАВА 3 - РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 - Клинико-иммунологическая характеристика ветеранов современных войн с начальными проявлениями недостаточности кровообращения мозга

3.1.1 - Клиническая характеристика ветеранов Афганистана с начальными проявлениями недостаточности кровообращения мозга

Современное развитие нейроиммунологии, изучающей механизмы взаимодействия и взаимовлияния нервной, эндокринной и иммунной систем организма позволяет найти объяснение патогенеза многих иммунопатологических, нервно-психических расстройств. Нервная и иммунная системы обеспечивают взаимодействие с внешней средой, путем восприятия сенсорных и генетически чужеродных сигналов, вступая в непосредственное взаимодействие с помощью регуляторных пептидов функционально значимых для обеих систем. Для понимания механизмов прогрессии хронической ишемии мозга, которую, на наш взгляд, следует рассматривать, в том числе, с позиций иммунопатологии, необходимо провести комплексную оценку иммунных и экстраиммунных факторов регуляции при самых ранних доинсультных формах хронической ишемии мозга, к которым отечественные неврологи относят НПНКМ и ДЭП 1 стадии. В этой связи наименее исследованной областью данной проблемы остаются нейроиммунологические аспекты патогенеза ранних форм ХИМ, имеющих важное значение в дисрегуляции системной и церебральной гемодинамики, прогрессировании атеросклероза, нарушениях эндотелиальной вазорегуляции, изменении баланса вазоактивных пептидов, повреждении

ГЭБ и в конечном счете увеличении степени иммунного присутствия на территории ЦНС.

Термин «начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга» был предложен в 1971 г. отечественным неврологом Е. В. Шмидтом, в настоящее время выделение НПНКМ как отдельной нозологической формы является предметом широкой дискуссии. На наш взгляд, сохранение данной формы в амбулаторной практике является целесообразным для проведения превентивных мероприятий по профилактике мозгового инсульта и прогрессировании хронической ишемии мозга. Наличие НПНКМ при АГ является дополнительным основанием для включения таких больных в группу повышенного риска развития мозгового инсульта.

В МКБ 10-го пересмотра НПНКМ рекомендовано шифровать в рубрике J67.9. Факторы риска и причины как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения едины [79] и рассмотрены нами в главе 2.

Диагноз НПНКМ устанавливается при наличии у больного признаков общего сосудистого заболевания (атеросклероз, АГ, синдром вегетативной дистонии) и не менее двух из следующих жалоб: головная боль, головокружение, шум в голове, нарушение памяти, снижение работоспособности, нарушение сна, которые отмечаются не менее одного раза в неделю на протяжении трех последних месяцев, при отсутствии признаков органического дефицита, отсутствии в анамнезе черепно-мозговой травмы, ПНМК, перенесенных инфекционных заболеваний головного мозга. Астенический синдром, являющийся основным клиническим проявлением НПНКМ, по мнению ряда авторов [4, 65], отражает лишь «вершину айсберга», поскольку результаты транскраниальной доплерографии (ТКДГ), ЭЭГ свидетельствуют, что основой данной нозологической формы является выраженная дезорганизация церебральной гемодинамики и электрической активности нейронов мозга.

Ведущими диагностическими критериями для клинической оценки состояния пациента с НПНКМ являются активно предъявляемые им жалобы

[127]. Характеристика основных жалоб, предъявляемых пациентами с НПНКМ, представлена в *таблице 9*.

Таблица 9 – Структура основных жалоб у ветеранов с НПНКМ

Жалобы	Ветераны с НПНКМ n = 125	
	Абс.	%
Головная боль	117	93,6
Головокружение	82	65,6
Шум в ушах и/или в голове	27	21,6
Затуманенное зрение	35	28,0
Снижение работоспособности	110	88,0
Общая слабость, повышенная утомляемость	79	63,2
Снижение памяти, внимания	71	56,8
Эмоциональная лабильность, раздражительность	104	83,2
Нарушения сна	38	30,4
Болевые расстройства (кардиалгии, дорсалгии, абдоминалгии)	44	35,2
Метеозависимость	56	44,8

Характер головной боли, отмечаемой подавляющим большинством пациентов с НПНКМ (117 чел., 93,6%), как правило, тупой, «давящий», не имеющий четкой локализации, не связанный с повышением уровня артериального давления, возникает при повышенной психической нагрузке (воспоминаниях о военном прошлом, психотравмирующих событиях) или физическом перенапряжении, переутомлении, перемене погоды. Отмечаемое пациентами головокружение (82 чел., 65,6%) несистемного характера, может усиливаться при перемене положения тела, нередко связано с вестибулярной дисфункцией. Менее трети пациентов (27 чел.) отмечают шум в ушах или голове, чаще диффузного характера, преходящий, сочетающийся с проявлениями вестибулярной дисфункции, что объясняется изменением тока крови в сосудах лабиринта. Явления затуманенного зрения отмечены в 28% и свидетельствуют об изменениях гемореологии сосудов

сетчатки. Снижение работоспособности, повышенная слабость, утомляемость наблюдаются у 110 (88 %) и 79 (63,2 %) пациентов, соответственно, и появляются при усилении умственной и/или физической нагрузки. Характерными астеническими проявлениями ветеранов с НПНКМ являются эмоциональная лабильность, раздражительность, тревожность, отмечаемые у 104 чел. (83,2 %). В ряде случаев (44 чел., 35,2 %) установлено наличие коморбидных болевых расстройств в виде кардиалгий, дорсалгий, абдоминалгий. Нарушения сна и метеозависимость были отмечены в 30,4 и 44,8 % соответственно и могут быть обусловлены дисрегуляцией вегетативного обеспечения мозга. Симптомы когнитивного дефицита у ветеранов с НПНКМ имели место у 71 пациента (56,8 %) и были связаны чаще с повышенной отвлекаемостью, трудностью фокусировки внимания. У всех ветеранов с НПНКМ зафиксировано сочетание 3 и более жалоб, отвечающих диагностическим критериям НПНКМ.

Таким образом, астенические проявления у ветеранов с НПНКМ имели достаточно полиморфный характер и характеризовались помимо собственно астенических жалоб (общей слабости, повышенной утомляемости, снижения работоспособности), наличием эмоциональных, вегетативных, когнитивных, болевых, диссомнических расстройств. Предполагаемый генез астенических проявлений у ветеранов современных войн с НПНКМ, состоит в психоэмоциональной перегрузке лимбико-ретикулярного комплекса, регулирующего адаптивное поведение в ответ на любые виды стресса. В первую очередь при астении происходят изменения активности ретикулярной формации ствола мозга, обеспечивающей поддержание уровня внимания, восприятия, сна и бодрствования, мышечной активности, вегетативной регуляции [65].

Субъективную оценку выраженности основных жалоб больными проводили согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья ВОЗ (2001) по 5-балльной шкале вербальных оценок, где 0 баллов – нет нарушений, 1 балл – легкие

нарушения, 2 балла – умеренные, 3 балла – выраженные, 4 балла – резко выраженные, дезадаптирующие проявления.

В *таблице 10* приведена частота основных жалоб у ветеранов с НППКМ в соответствии со шкалой вербальных оценок (ВОЗ, 2001).

Таблица 10 – Оценка основных жалоб по шкале вербальных оценок

Оценка жалоб по шкале вербальных оценок, 1–5 баллов		Ветераны с НППКМ n = 125
Головная боль	1	94 (80,3 %)
	2	23 (19,6 %)
Головокружение	1	73 (89,0 %)
	2	9 (10,9 %)
Шум в ушах и/или в голове	1	25 (92,59 %)
	2	2 (7,4 %)
Снижение работоспособности	1	73 (66,3 %)
	2	30 (27,2 %)
	3	7 (6,3 %)
Слабость, повышенная утомляемость	1	61 (77,2 %)
	2	12 (15,1 %)
	3	6 (7,5 %)
Снижение памяти, внимания	1	36 (50,7 %)
	2	35 (49,2 %)
Эмоциональная лабильность	1	61 (58,6 %)
	2	26 (25 %)
	3	17 (16,3 %)
Болевые расстройства (кардиалгии, дорсалгии, абдоминалгии)	1	24 (54,5 %)
	2	12 (27,2 %)
	3	8 (18,1 %)
Нарушения сна	1	27 (71,1 %)
	2	9 (23,7 %)
	3	2 (5,3 %)

Интенсивность головной боли, головокружения, шума в ушах/голове, диссомнических расстройств по 5-балльной шкале вербальных оценок отмечена как умеренная. Собственно астенические проявления, такие как слабость, повышенная утомляемость и снижение работоспособности ранжированы как выраженные в 6,3 и 7,5 % случаев соответственно, напротив, преобладали легкие, в трети случаев умеренно интенсивные проявления. Выраженность эмоциональных нарушений была наиболее интенсивная у 16,3 % респондентов, умеренно выраженная у трети, легкие проявления эмоциональной лабильности отмечены в 58,6 % случаев. Когнитивные нарушения легкой и умеренной интенсивности отмечены примерно в равной степени. Интенсивность болевых расстройств в большинстве случаев отмечена как легкая и умеренно выраженная, у 5,5 пациентов в виде выраженных проявлений.

Достаточно выраженные изменения по данным нейропсихологического тестирования на фоне НПНКМ претерпевает и психологический профиль личности. Оценку психоэмоционального статуса и показателей качества жизни у ветеранов с НПНКМ в сравнении с группой здоровых военнослужащих проводили с помощью опросника САН, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, теста Спилбергера. Данные психометрических исследований представлены ниже (*таблица 11*).

Общие показатели личностной и реактивной тревожности оказались достоверно повышенными в сравнении с контрольной группой и соответствовали умеренно выраженным значениям. Анализ частоты выявления разных степеней личностной тревожности показывает, что у ветеранов с НПНКМ достоверно чаще имеют место высокие (23,3 %) показатели личностной тревожности, чем в контрольной группе, что отражает повышенную способность личности к универсальному реагированию на любую стрессовую ситуацию.

Таблица 11 – Показатели реактивной и личностной тревожности у пациентов с НПНКМ ($M \pm m$)

Показатели		Группа 1 Контрольная n = 25	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 60	p
Личностная тревожность в баллах		25,1 $\pm$ 1,7	40,5 $\pm$ 1,6	< 0,01
Степень личностной тревожности, %	Низкий	17 (68 %)	2 (3,3 %)	< 0,01
	Средний	8 (32 %)	44 (73,3 %)	
	Высокий	0	14 (23,3 %)	< 0,01
Реактивная тревожность в баллах		31,0 $\pm$ 0,98	40,5 $\pm$ 0,6	< 0,01
Степень реактивной тревожности, %	Низкий	11 (44 %)	1 (1,6 %)	< 0,01
	Средний	14 (56 %)	56 (93,3 %)	< 0,01
	Высокий	0	3 (5 %)	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

По показателям реактивной тревожности умеренно выраженные значения признака установлены в 93,3 % случаев, что в целом свидетельствует о достаточно высоком уровне тревожности среди обследованного контингента ветеранов.

Оценка самочувствия, активности и настроения у ветеранов с НПНКМ в сравнении с контрольной группой, представлена в *таблице 12*.

Таблица 12 – Показатели опросника САН у ветеранов с НПНКМ ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 Контрольная n = 25	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 60	p
Самочувствие	5,4 $\pm$ 0,19	3,9 $\pm$ 0,1	< 0,01
Активность	4,5 $\pm$ 0,1	3,5 $\pm$ 0,1	< 0,01
Настроение	5,1 $\pm$ 0,2	4,9 $\pm$ 0,1	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Как видно из представленной таблицы 12, по показателям самочувствия и активности имеется достоверно выраженное снижение показателя, что соответствует клиническим эквивалентам астенического синдрома.

Отсутствие признаков тревоги/депрессии, согласно опроснику HADS, у ветеранов с НПНКМ отмечено лишь в 33,3 % случаев, что достоверно отличается от группы контроля (92 % обследованных). Субклинические проявления тревоги/депрессии при НПНКМ зафиксированы в 65 % случаев, что значимо различается с контрольной группой (8 %) (таблица 13).

Таблица 13 – Оценка тестов Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) у ветеранов с НПНКМ

Нейропсихологические тесты	Оценка (баллы)	Группа 1 Контрольная n = 25	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 60	p
Норма	0–7	23 (92 %)	20 (33,3 %)	< 0,01
Субклинически выраженная тревога/депрессия	8–10	2 (8 %)	39 (65 %)	< 0,01
Клинически выраженная тревога/депрессия	Более 11	0	1 (1,6 %)	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Признаки когнитивного дефицита в виде снижения памяти, внимания, субъективно отмеченные в качестве жалоб в 56,8 %, в ходе нейропсихологического тестирования зафиксированы у 73 % опрошенных на уровне легких когнитивных нарушений (ЛКН). Более детально оценка когнитивных функций проводилась с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), теста Шульте, опросника мотивации достижения (МД, тест А. Мехрабиана) (таблица 14).

Таблица 14 – Оценка когнитивных функций у ветеранов с НПНКМ ($M \pm m$)

Нейропсихологические тесты	Оценка (баллы)	Группа 1 Контрольная n = 25	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 65
MMSE:			
• ориентировка во времени	0–5	5 ± 0	$4,8 \pm 0,1$
• ориентировка в месте	0–5	5 ± 0	$4,8 \pm 0,1$
• восприятие	0–3	3 ± 0	$2,81 \pm 0,1 *$

• концентрация внимания и счет	0–5	$4,5 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,1$
• память	0–3	$2,84 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,1$
• речь, чтение, письмо	0–9	$8,1 \pm 0,1$	$7,13 \pm 0,1$ *
• общий балл	0–30	$28,5 \pm 0,2$	$26,4 \pm 0,2$ *
Тест Шульте (с)	–	$36,2 \pm 1,9$	$47,5 \pm 2,1$ *
МД (тест Мехрабиана):			
• доминирует стремление к успеху	165–210	25 (100 %)	15 (25 %) *
• доминирует стремление избегать неудачи	76–164	0	42 (70 %)
• неопределенная мотивация	Менее 75	0	8 (12,3 %)

Примечание: * – показатель значимости различий ($p < 0,05$) между группами по критерию Манна – Уитни.

Среднее значение общего балла по шкале Mini Mental State Examination у ветеранов с НПКМ имело достоверно более низкое значение, за счет дефицита восприятия, концентрации внимания, снижения баллов по показателям «речевых функций». Результаты теста Шульте показали в группе с НПКМ значимое увеличение времени отыскивания чисел, отражающее нарушение кратковременной памяти. Согласно тесту Мехрабиана, у большинства ветеранов с НПКМ доминирует стремление избегать неудачи, что является одним из ключевых проявлений астении, поскольку изменения в сфере мотиваций на церебральном уровне, прежде всего, связаны с деятельностью систем лимбико-ретикулярного комплекса.

Таким образом, у ветеранов с НПКМ имеют место более высокие в сравнении с контрольной группой, показатели личностной и реактивной тревожности, с преобладанием субклинически выраженной тревоги/депрессии, более низкие показатели качества жизни, на фоне признаков когнитивного дефицита легкой степени выраженности и изменений в сфере мотиваций.

3.1.2 - Результаты ультразвуковой доплерографии прецеребрального и интрацеребрального кровотока

Клинические проявления НПКМ, формирующиеся на фоне системного сосудистого заболевания, как правило, манифестируют

при дополнительных психоэмоциональных или физических нагрузках, что сопровождается активацией неспецифических регуляторных систем мозга, нейромедиаторных модулей, следствием чего возникает несоответствие метаболических потребностей мозговой ткани и уровня ее кровоснабжения.

В этих условиях стандартные компенсаторные механизмы не обеспечивают адекватное кровоснабжение головного мозга, что и определяет у больных клиническую манифестацию НПНКМ в виде синдрома субъективных ощущений. Инструментальные доказательства формирования хронической цереброваскулярной недостаточности при НПНКМ получены нами при проведении комплексного функционального инструментального обследования прецеребральных и интрацеребральных сосудов с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), транскраниальной доплерографии (ТКДГ), электроэнцефалографического исследования, оценки микроциркуляторного церебрального кровотока при проведении бульбарной микроскопии.

Состояние церебрального кровотока непосредственно связано с гемодинамическими особенностями экстракраниальной и центральной гемодинамики. УЗДГ проводилась на аппарате Smart-lite фирмы Rimed (Израиль), при этом анализировались следующие параметры: скоростные показатели кровотока, уровень периферического сопротивления сосудов, показатели реактивности сосудов, определение пульсативного индекса лево- и правосторонних прецеребральных артерий. Для локализации транскраниального кровотока височным (передняя – ПМА, средняя – СМА, задняя мозговая артерии – ЗМА) и субокципитальным доступом (основная артерия – ОА) использовался датчик 2 МГц; для исследования экстракраниальных сосудов (сонные артерии, устье позвоночных артерий, подключичные артерии) – датчик 4 МГц. Датчиком 8МГц исследовалось состояние кровотока в надблоковой артерии и глазничном анастомозе между внутренней (ВСА) и наружной (НСА) артериями. Данные

доплерографического исследования экстракраниальных сосудов ветеранов с НПНКМ представлены в *таблице 15*.

Таблица 15 – Результаты экстракраниальной доплерографии ветеранов с НПНКМ ($M \pm m$)

Показатели		Группа 1 Контрольная n = 28	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	p
ЛОСА	ЛСК см/с	50,5 ± 0,23	56,1 ± 1,1	< 0,01
	Pi	1,0 ± 0,02	1,21 ± 0,04	< 0,01
ПОСА	ЛСК, см/с	49,7 ± 0,74	55,2 ± 1,4	< 0,01
	Pi	1,0 ± 0,01	1,3 ± 0,03	< 0,01
ЛВСА	ЛСК см/с	49,6 ± 0,5	48,1 ± 1,2	
	Pi	1,06 ± 0,02	1,0 ± 0,02	
ПВСА	ЛСК см/с	49,2 ± 2,1	47,7 ± 1,7	
	Pi	1,07 ± 0,02	1,04 ± 0,03	
ЛПА	ЛСК см/с	50,5 ± 1,4	48,4 ± 1,2	
	Pi	0,97 ± 0,05	1,2 ± 0,03	< 0,01
ППА	ЛСК см/с	51,7 ± 1,8	49,3 ± 3,41	
	Pi	0,99 ± 0,11	1,33 ± 0,06	0,01

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

При оценке состояния МАГ (ОСА, ВСА, экстракраниальный отел ПА) нами отмечено отсутствие межполушарных различий в кровоснабжении головного мозга по показателям линейной скорости кровотока и индексу Гослинга, во всех изучаемых группах.

В контрольной группе во всех лоцируемых сосудах обоих полушарий мозга (ОСА, ВСА, ПА) показатели линейной скорости кровотока достоверно не превышали показатели нормы (48 см/с). В группе пациентов с НПНКМ отмечено увеличение скоростных характеристик кровотока, наиболее выраженное в общих сонных артериях с обеих сторон, что возможно связано с явлениями длительной вазоконстрикции этих артерий, а учитывая высокие

показатели пульсативного индекса Гослинга, говорит о перенапряжении функционирования внечерепных анастомозов.

Показатели ЛСК по ЛВСА, ПВСА, ППА и ЛПА не имели значимых различий среди групп, однако у пациентов с НПНКМ имелась некоторая тенденция к снижению показателей ЛСК, сравнимая с нормальными значениями. Однако по показателю индекса Гослинга в ППА и ЛПА отмечено значимое повышение данного показателя в сравнении со здоровыми военнослужащими. Повышение тонуса экстрацеребральных сосудов при НПНКМ и высокие показатели пульсативного индекса связаны с поддержанием адекватного мозгового кровотока, срыв которого, может привести к прогрессированию неврологической сосудистой патологии мозга.

При изучении мозгового кровотока с помощью транскраниальной доплерографии (*таблица 16*) существенных межполушарных различий в кровоснабжении головного мозга обнаружено не было, поэтому при анализе ТКДГ использовались средние параметры линейных характеристик церебральной гемодинамики.

Таблица 16 – Результаты транскраниальной доплерографии и ауторегуляторный ответ ветеранов с НПНКМ ($M \pm m$)

Показатели		Группа 1 Контрольная n = 28	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	p
1		2	3	4
<i>Каротидный бассейн</i>				
СМА	ЛСК см/с	77,1 ± 1,3	79,9 ± 2,7	
	Ri	0,47 ± 0,01	0,49 ± 0,01	
ПМА	ЛСК см/с	62,4 ± 2,3	63,4 ± 1,14	
	Ri	0,50 ± 0,01	0,49 ± 0,01	
<i>Вертебро-базиллярный бассейн</i>				
ЗМА	ЛСК см/с	53,4 ± 2,1	51,9 ± 1,2	0,02
	Ri	0,48 ± 0,1	0,45 ± 0,2	
ППА	ЛСК см/с	37,1 ± 0,1	35,1 ± 0,3	0,03

	Продолжение таблицы 16			
	Ri	0,45 ± 0,01	0,44 ± 0,01	
ЛПА	ЛСК см/с	37,1 ± 1,1	36,0 ± 0,4	0,02
	Ri	0,45 ± 0,01	0,44 ± 0,02	
1		2	3	4
ОА	ЛСК см/с	51,1 ± 1,95	47,1 ± 1,8	< 0,01
	Ri	0,48 ± 0,03	0,47 ± 0,01	
Наличие микроэмболических сигналов		3 (10,7 %)	30 (24 %)	
<i>Ауторегуляторный ответ</i>				
Разобщенный виллизиев круг (анатомический резерв), %		9 (32,1 %)	76 (60,8 %)	< 0,01
Ауторегуляторный ответ (миогенный резерв), %		67,8 ± 7,2	58,9 ± 5,3	
ИЦВР (метаболический резерв), % Норма 54–83 %		56,7 ± 6,8	39,7 ± 3,5	< 0,01
Затруднение венозного оттока		7 (25 %)	68 (54,4 %)	0,03

Примечание: р – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

По данным ТКДГ признаки стеноза мозговых сосудов выявлены у 19 пациентов с НПНКМ (15,2%), что не имело отличий от контрольной группы – 1 чел. (3,57%). Как правило, при НПНКМ в патологический процесс был вовлечен только 1 сосуд: ПОСА – 4 чел., ЛОСА – 5, ППА – 3, ЛПА – 2, ЛВСА – 3, ПВСА – 2 пациента. Варианты экстравазальной компрессии позвоночных артерий зафиксированы у 5 пациентов в группе с НПНКМ (4%).

Отмечено отсутствие значимых различий по показателям линейной скорости кровотока и показателю резистивности в сосудах каротидного бассейна, при этом наибольшие изменения скоростных характеристик церебрального кровотока при НПНКМ регистрируются в вертебро-базилярном бассейне. Так, снижение ЛСК по обеим позвоночным артериям отмечено в сравнении с контрольной группой, показатели ЛСК в ЗМА также имели тенденцию к снижению, не достигающую степени статистической

достоверности. Скорость кровотока по основной артерии не отличалась от возрастной нормы и в сравнении с показателями контрольной группы. В пиальном звене всех лоцируемых внутримозговых сосудов вертебробазилярного бассейна (ПА, ОА, ЗМА) у пациентов с НПНКМ выявлены незначительные изменения индекса резистивности Пурсело (R_i), имеющего лишь некоторую тенденцию к снижению, что свидетельствует достаточную сохранность тонуса артериол микроциркуляторного русла. В контрольной группе определялся нормальный тонус пиальных сосудов в сосудах ВББ.

Технические возможности аппарата Smart-lite позволяют в автоматическом режиме осуществлять идентификацию микроэмболических эпизодов церебральных сосудов. Отмечена тенденция их роста уже при НПНКМ (24 против 10,7% в контрольной группе), что свидетельствует об изменении гемореологии церебральных сосудов.

Регуляцию церебрального кровотока осуществляют ряд взаимосвязанных регуляторных контуров, каждый из которых, в свою очередь может функционировать самостоятельно. Анатомический резерв регуляции выполняет так называемый артериальный круг большого мозга, виллизиев круг. В физиологических условиях, вследствие одинакового давления в сосудах виллизиева круга, кровь из внутренней сонной артерии одной стороны не поступает в противоположное полушарие. В случаях нарушения кровотока в одной из мозговых артерий происходит его компенсация за счет коллатерального кровоснабжения из ветвей внутренней сонной артерии противоположной стороны и позвоночных артерий. Разобщение виллизиева круга установлено у 60,8% пациентов с НПНКМ, что достоверно отличалось от уровня контрольной группы (32,1%). Из числа пациентов с замкнутым виллизиевым кругом, по данным ТКДГ, снижение функции передней или задней правой и левой соединительных артерий установлено у 32 (65,3%) пациентов с НПНКМ, в контрольной группе у 4 чел. (19,04%). Несколько чаще снижение функций соединительных артерий наблюдалось в задних отделах.

Миогенный резерв регуляции мозговой перфузии можно оценить с помощью теста компрессии сонной артерии. У здоровых пациентов при пережатии сонной артерии линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии снижается до уровня 50–70 % от исходного. При деокклюзии сонной артерии происходит возрастание ЛСК выше исходного уровня пропорционально времени компрессии (реактивная гиперемия). При анализе показателей остаточной линейной скорости кровотока (в процентах к исходной ЛСК) в бассейне левой средней мозговой артерии при окклюзионной пробе было выявлено снижение ЛСК при НПНКМ до $(58,9 \pm 5,3) \%$, т. е. в пределах нормы, что свидетельствует о достаточном уровне функционирования анастомозов конвекситальных артерий.

Цереброваскулярный резерв пиального русла или особенности метаболической регуляции тонуса церебральных сосудов изучались при дозированных изменениях газового состава крови с помощью гипо- и гиперкапнических нагрузок. Величина просвета артерий зависит от напряжения CO_2 в капиллярах и тканях, концентрации H^+ ионов в периартериальном пространстве и напряжения O_2 . Индекс цереброваскулярной реактивности (ИЦВР) является наиболее информативным показателем подвижности диапазона реагирования сосудов пиального русла на изменение химизма притекающей к мозгу крови. Согласно исследованиям, показатель ИЦВР при НПНКМ составил $(39,7 \pm 3,5) \%$, что достоверно отличалось от группы контроля – $(56,7 \pm 6,8) \%$, что отражает снижение метаболического резерва пиального русла.

Более подробно возможности ауторегуляции тонуса пиальных сосудов отражают следующие показатели:

- коэффициент реактивности (КР1) на гиперкапническую нагрузку характеризует способность сосудов к вазодилатации;

- коэффициент реактивности (КР2) на гипокапническую нагрузку характеризует вазоконстрикторный потенциал сосудов пиального русла (таблица 17).

Таблица 17 – Коэффициенты реактивности у ветеранов с НПНКМ ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 Контрольная n = 28	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	p
КР1	$1,42 \pm 0,04$	$1,29 \pm 0,02$	< 0,01
КР2	$0,43 \pm 0,05$	$0,38 \pm 0,04$	< 0,01

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Согласно данным коэффициентов реактивности, приведенных в таблице 17, можно констатировать снижение диапазона компенсаторных возможностей церебральной гемодинамики с дефицитом порога реагирования, определяющего торпидность дилататорных механизмов уже при НПНКМ. Кроме того, отмечено затруднение венозного оттока в 54,4 % случаев, что значимо различалось с контрольной группой.

Явлений гипоперфузии в каротидном бассейне при НПНКМ не зафиксировано (таблица 18), в вертебро-базилярном русле при локациях правого и левого внутричерепных сегментов позвоночных артерий и основной артерии явления гипоперфузии обнаружены в 54,4%; 46,4 % и 27,2 % случаев соответственно, что имеет достоверные различия с группой контроля (25 %; 21,4%; 10,7%). Отмечена прямая корреляционная связь между наличием гипоперфузии и снижением ЛСК сосудов ВББ: по ЗМА ($R = 0,56$; $p = 0,05$), по ЛПА ($R = 0,48$; $p = 0,02$), по ППА ($R = 0,52$; $p = 0,01$), по ОА ($R = 0,32$; $p = 0,03$). Все связи умеренные, прямые, отражающие взаимозависимость скоростных показателей кровотока в вертебро-базилярном бассейне от наличия и численности гипоперфузируемых сосудов.

Таблица 18 – Частота встречаемости церебральных сосудов с гипоперфузией у ветеранов с НПНКМ

Показатели		Группа 1 Контрольная n = 28	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	p
<i>Каротидный бассейн</i>				
СМА	% сосудов с гипоперфузией	4 (14,2 %)	26 (20,8 %)	
ПМА	% сосудов с гипоперфузией	7 (25 %)	38 (30,4 %)	
<i>Вертебро-базиллярный бассейн</i>				
ЗМА	% сосудов с гипоперфузией	1 (3,5 %)	9 (7,26 %)	
ППА	% сосудов с гипоперфузией	7 (25 %)	68 (54,4 %)	< 0,01
ЛПА	% сосудов с гипоперфузией	6 (21,4 %)	58 (46,4 %)	0,01
ОА	% сосудов с гипоперфузией	(10,7 %)	34 (27,2 %)	0,04

Примечание: p – достоверность различий с контрольной группой, рассчитанная согласно критерию Фишера.

Резюмируя вышеописанные гемодинамические изменения у ветеранов с НПНКМ, следует выделить следующее:

- на уровне прецеребральных сосудов:

- 1) повышение ЛСК в ОСА в сравнении с контрольной группой,
- 2) увеличение величины пульсативного индекса Гослинга в ОСА и по обеим позвоночным артериям,

3) нормальные показатели скорости кровотока и индекса Гослинга по ВСА;

- на уровне интрацеребральных сосудов:

- 1) каротидный бассейн: нормальные скоростные показатели и индекс резистивности,
- 2) вертебробазиллярный бассейн: снижение ЛСК по ЗМА, ППА, ЛПА и ОА при НПНКМ с контрольной группой,
- 3) тенденция роста микроэмболических сигналов,

4) снижение анатомического, миогенного и метаболического резерва ауторегуляции церебрального кровотока, затруднение венозного оттока,

5) рост числа гипоперфузированных сосудов в вертебро-базиллярном бассейне.

Согласно нашим наблюдениям, при НПНКМ происходило дополнительное редуцирование церебральной гемоциркуляции, в первую очередь в вертебро-базиллярном бассейне в виде достоверного нарастания числа сосудов с гипоперфузией, сопровождающееся снижением линейных скоростей кровотока и гипорезистивными реакциями со стороны микроциркуляторного русла, обеспечивающего второй контур регуляции церебрального кровотока. При этом увеличение скоростных характеристик кровотока, как результата констрикторных влияний, имело место только в начальных прецеребральных участках каротидной системы (общих сонных артериях), а в большинстве же других магистральных артерий (внутренние сонные и позвоночные артерии) были зарегистрированы нормотонические реакции. Снижение анатомического, миогенного и метаболического резерва регуляции тонуса пияльных артерий отчетливо выражено уже при НПНКМ и свидетельствует о нарушении ауторегуляторных механизмов церебральной гемодинамики, что на фоне несоответствия между артериальным притоком и венозным оттоком, дает патофизиологическую основу клиническим проявлениям, в виде набора субъективных жалоб (головные боли, головокружение и т. д.).

3.1.3 - Характеристика функционального состояния головного мозга

Формирование целостного паттерна ЭЭГ зависит от влияния на кору регулирующих систем и отражает функциональное состояние мозга, как целого, характеризует особенности взаимоотношений коры и нижележащих структур мозга: 1) ретикулярной формации мозга, поддерживающей

состояние бодрствования, что на ЭЭГ проявляется десинхронизацией биопотенциалов; 2) неспецифических ядер таламуса (заднее дорзальное и переднее вентральное), участвующих в обеспечении бодрствования путем создания баланса между активирующими и дезактивирующими импульсами, посылаемыми в кору мозга; 3) структур лимбико-ретикулярного комплекса (ретикулярных структур продолговатого мозга, понсо-мезенцефальной области, некоторых ядер таламуса, области заднего гипоталамуса, некоторых структур обонятельного мозга, базальных ганглиев, некоторых ассоциативных зон лобной коры.

Синхронизация ритмов ЭЭГ отражает не возбудимость, а состояние функциональных связей между различными областями мозга, регулирующими деятельность лимбико-ретикулярного комплекса мозга [42]. ЭЭГ покоя строго организованный процесс, она содержит компоненты альфа- и бета-активности, а также иногда, некоторое количество нерегулярных, низкоамплитудных медленных волн, имеющих определенный амплитудный градиент по областям мозга без существенной межполушарной асимметрии.

При анализе фоновой и реактивной ЭЭГ применялась методика [42] с выделением:

1. Организованных (моноритмических) паттернов, отличающихся превалированием какого-то основного ритма.
2. Дезорганизованных, в которых выражена нерегулярная активность, состоящая из множества беспорядочно перемешанных компонентов.

В свою очередь, организованные ритмы подразделялись на (1а) гиперсинхронизированный вариант, при котором увеличивается индекс и амплитуда медленных колебаний какого-либо диапазона частот с генерализацией их по всем областям мозга, и (1б) десинхронизированный вариант, характеризующийся нарушением ритмизированных, медленных волновых компонентов, их заменой на более быстрые колебания с меньшей амплитудой.

Результаты оценки ЭЭГ у обследуемого контингента ветеранов с НПНКМ представлены в *таблице 19*.

Таблица 19 – Электроэнцефалографические синдромы, выявленные у ветеранов с НПНКМ

Варианты изменений ЭЭГ (по Е. А. Жирмунской)	Группа 1 Контрольная n = 28		Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 78	
Вариант нормы ЭЭГ (организованный тип альфа-активности)	7	25,0 %	2	2,56 % *
Синдром гиперсинхронизации альфа-активности	4	14,2 %	34	43,6 % *
Синдром десинхронизации альфа-активности	12	42,8 %	15	19,2 % *
Синдром гиперсинхронизации бета-активности низкой частоты	3	10,7 %	3	3,8 %
Синдром дезорганизации ритмов ЭЭГ с наличием небольших пароксизмальных вспышек	2	17,8 %	24	30,7 % *

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) с контрольной группой, рассчитанная согласно критерию Фишера.

Как видно из таблицы 19, варианты нормы ЭЭГ встречаются у 25 % контрольной группы, в то время как в группе с НПНКМ всего у 2,56 % ($p < 0,05$). Организованный тип ЭЭГ характеризуется высокой степенью регулярности, хорошо модулирован, имеет достаточный амплитудный градиент по областям мозга и характеризует отсутствие нарушений в коре головного мозга и нормальное состояние стволово-корковых взаимоотношений.

При НПНКМ превалирует синдром гиперсинхронизации альфа-активности, в сравнении с контрольной группой. Синдром характеризуется усилением альфа-активности по индексу и амплитуде, сглаживанием зональных различий с возникновением на этом фоне коротких вспышек дельта активности, чаще в лобных областях, усиливающихся после пробы с гипервентиляцией. Синдром формируется в условиях угнетения активности ретикулярной формации ствола мозга и заднего гипоталамуса, при усилении деятельности неспецифических ядер таламуса за счет освобождения от тормозных влияний со стороны ретикулярной формации мозга,

при спокойном состоянии переднего гипоталамуса, ассоциативных ядер таламуса [42].

Синдром десинхронизации альфа-активности в виде доминирования по всем областям мозга бета-активности высокой частоты и малой амплитуды согласно нашим данным превалировал у 42,8 % здоровых военнослужащих, в группе с НПНКМ встречался только у 19,2 % пациентов, значительно отличаясь с контрольной группой. Механизм формирования синдрома связан с угнетением активности неспецифических ядер зрительного бугра, усилением деятельности ретикулярной формации ствола и заднего гипоталамуса, со спокойным состоянием переднего гипоталамуса и хвостатого ядра.

Синдром дезорганизации ритмов ЭЭГ с наличием небольших пароксизмальных вспышек наблюдался более чем у трети больных с НПНКМ (30,7%), в сравнении с контрольной группой (17,8 %). Механизм формирования этого синдрома связан с состоянием раздражения неспецифических и ассоциативных ядер таламуса, угнетением ретикулярной формации и заднего гипоталамуса, передний гипоталамус и хвостатое ядро находятся в состоянии покоя.

Альфа-ритм является доминирующим в ЭЭГ взрослого бодрствующего человека, при этом в фазе синхронизации альфа-ритма потребление глюкозы значительно ниже, чем при десинхронном фоне. Известно, что удержание многочисленных мембран мозга в рабочем состоянии осуществляется за счет их ритмической периодической поляризации и реполяризации, что обуславливает некоторое состояние равновесия и возможность быстрого включения в работу различных систем мозга.

Способ картирования альфа-ритма позволяет количественно оценить характеристики таламокортикальной системы и нарушений ее функционирования при поражении подкорково-диэнцефальных структур, участвующих в генерации альфа-ритма.

Наиболее характерным вариантом патологии альфа-активности (таблица 20) у пациентов с НПНКМ был нерегулярный альфа-ритм (наблюдался приблизительно у 66,6 % пациентов), что может быть проявлением дизрегуляторных процессов.

Таблица 20 – Варианты патологии альфа-активности у ветеранов с НПНКМ

Варианты альфа-ритма	Группа 1 Контрольная n = 28		Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 78	
	Абс.	%	Абс.	%
Замедленный альфа-ритм (начальная дезорганизация)	2	7,14	6	7,69
Уплощенный альфа-ритм (снижение амплитудного уровня альфа-ритма)	8	28,6	20	25,64
Нерегулярный альфа-ритм (сглаженность или извращение градиента альфа-ритма)	18	64,2	52	66,6

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) с контрольной группой, рассчитанная согласно критерию Фишера.

Далее нами проведено сопоставление показателей распределения альфа-ритма ЭЭГ по областям коры головного мозга. Спектр мощности альфа-ритма здорового человека с доминирующим альфа-ритмом, как известно, находится в затылочных областях. При разных видах патологии область доминирования может изменяться, как правило, альфа-ритм имеет тенденцию к продвижению в передние области мозга.

Таблица 21 показывает, что распределение альфа-ритма по областям коры приближалось к нормальному только у пациентов группы контроля. При начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга согласно нашим данным, наиболее частой областью доминирования является теменная область, реже центральная область коры.

Таким образом, характер ЭЭГ активности более чем в 98 % случаев НПНКМ отличался от варианта нормы.

Таблица 21 – Распределение альфа-ритма по областям коры головного мозга

Область доминирования	Затылочная	Теменная	Центральная	Лобная
Группа 1. Контрольная n = 28	20 (71,4 %)	4 (14,2 %)	2 (7,14 %)	2 (7,14 %)
Группа 2. Ветераны с НПНКМ n = 78	22 (28,2 %)	39 (50 %) *	14 (17,9 %)	3 (3,84 %)

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) с контрольной группой, рассчитанная согласно критерию Фишера.

Преобладающими синдромами были следующие: гиперсинхронизация альфа-активности и дезорганизация ритмов с наличием небольших пароксизмальных вспышек, в основе биоэлектрических изменений которых, предположительно лежат нарушения корково-подкорковых взаимоотношений.

3.1.4 - Характеристика микроциркуляции бульбарной конъюнктивы у ветеранов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга

При ранних формах хронической ишемии мозга прежде всего поражается система церебральной микроциркуляции, вследствие нарушения ауторегуляции капиллярного русла, редукции кровотока, сопровождаемого процессами микротромбоэмболии и ишемической (циркуляторной) гипоксии. С помощью биомикроскопии бульбарной конъюнктивы глаза можно оценить состояние церебральной микроциркуляции, проводимой с помощью щелевой лампы фирмы Ceiss SLR 100 (Германия). Количественный учет проводили по шкале С. А. Селезнева и соавт. (1985) с использованием критериев, позволяющих проводить оценку морфоархитектоники, микрогемодинамики сосудов микроциркуляторного русла МЦР.

Процесс микроциркуляции является определяющим звеном в трофическом обеспечении тканей и поддержании тканевого метаболизма. Поскольку конъюнктива является брадитрофной тканью, то для нее

характерна слабоветвленная сеть капилляров. Наиболее доступными для биомикроскопии являются сосуды поверхностного слоя темпорального (латерального) сектора бульбарного отдела конъюнктивы. Данные о расстройстве гемодинамики пациентов с НПНКМ на уровне церебрального микроциркуляторного русла, представлены в *таблице 22*.

Таблица 22 – Данные морфометрического анализа МЦР конъюнктивы пациентов с НПНКМ

Данные морфометрии МЦР	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 79	p
Неравномерность калибра			
Артерии	1 (3,3 %)	5 (6,3 %)	
Капилляры	2 (6,6 %)	30 (37,98 %)	< 0,01
Вены	3 (10 %)	52 (65,8 %)	< 0,01
Меандрическая извитость			
Артерии	1 (3,3 %)	5 (6,3 %)	
Капилляры	4 (13,8 %)	34 (43,0 %)	< 0,01
Вены	9 (30 %)	41 (51,9 %)	0,03
Аневризмы			
Артерии	0	0	
Капилляры	1 (3,3 %)	13 (16,5 %)	0,05
Вены	1 (3,3 %)	6 (7,5 %)	
Сосудистые клубочки	3 (10 %)	11 (13,9 %)	
Артериовенозное соотношение			
1 : 3 – 1 : 4	5 (16,6 %)	50 (63,3 %)	0,05
1 : 5 – 1 : 6	2 (6,6 %)	9 (11,4 %)	
1 : 7 – 1 : 8	0	0	
Артериовенозные анастомозы	1 (3,3 %)	3 (3,8 %)	

Примечание: p – достоверность различий с контрольной группой, рассчитанная согласно критерию Фишера.

По морфоанатомическим параметрам и состоянию ангиоархитектоники микрососудов пациенты с НПНКМ достоверно отличались от контрольной

группы, уже на самых ранних стадиях ХИМ отмечено появление неравномерности калибра на уровне капилляров и венозного русла и меандрическая извитость артерий, вен и капилляров. При НПНКМ отмечено появление аневризм капиллярного и венозного русла. Артериовенозное соотношение у 63,3 % обследуемых с НПНКМ имело размер 1:3 – 1:4, с наличием артериовенозных анастомозов. Адекватность кровоснабжения мозга обеспечивается системой мелких (пиальных) артерий и нередко сочетаются с изменениями реологических свойств крови. Обнаруженные нами изменения на уровне МЦР в виде спастико-атонических расстройств преимущественно за счет капиллярно-венулярного звена, формирование аневризм в капиллярно-венулярном отделах, нарастание меандрической извитости не только венул, но и артериол и капилляров, появление артериовенозных анастомозов, свидетельствуют о застойных явлениях в венозном отделе МЦР, дистонии и реактивной перестройке капиллярной сети и венулярного русла. Артериоло-венулярные анастомозы более устойчивы к расстройствам МЦ и проявляют тенденцию к сохранению кровотока даже в условиях распространения стаза на значительную часть МЦР.

При НПНКМ происходит замедление, в некоторых случаях ретроградный, прерывистый ток, вплоть до полной остановки кровотока с расстройством суспензионной стабильности форменных элементов крови (таблица 23), на уровне тенденции, не достигающей уровня статистической достоверности. Агрегация эритроцитов, неизбежно влечет за собой остановку кровотока в капиллярах. «Sludged blood» феномен присутствовал у 8,9 % пациентов с НПНКМ. Подобные изменения являются патологическими и косвенно свидетельствуют о несостоятельности микроциркуляторного русла головного мозга, вследствие начинающейся его редукции уже при НПНКМ. Блокада кровотока приводит к нарушению барьерной функции микрососудов, что сопровождается дистрофическими изменениями периваскулярной области (мутностью, лимфо- и плазморрагиями,

липоидозом, гиперпигментацией). Расстройства на уровне МЦР способствуют нарастанию циркуляторной гипоксии головного мозга.

Таблица 23 – Состояние микрогемодиализации и периваскулярные изменения МЦР ветеранов с НПКМ

Показатели	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 79	p
Скорость и характер кровотока			
Замедление	1 (3,3 %)	11 (13,9 %)	
Ретроградный кровоток	1 (3,3 %)	3 (6,3 %)	
Блокада кровотока	1 (3,3 %)	10 (12,7 %)	
«Sludged blood» феномен			
Артерии	0	0	
Капилляры	0	7 (8,9 %)	
Вены	0	0	
Тотальная агрегация	0	0	
Мутный фон	0	10 (12,6 %)	
Липоидоз, пигментные пятна	0	2 (2,5 %)	
Кровоизлияния	0	2 (2,5 %)	

Примечание: p – достоверность различий с контрольной группой, рассчитанная согласно критерию Фишера.

Таким образом, изменения на микроциркуляторном уровне при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга характеризуются наличием в отдельных случаях спастико-атонических расстройств в капиллярно-венулярном русле с формированием аневризм и появлением артериовенозных анастомозов, формированием дистрофических изменений периваскулярной области и начинающейся редукцией мозгового кровотока.

3.1.5 - Уровень стрессовых гормонов и патогенез изменений иммунного статуса у ветеранов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга

Изучение механизмов взаимовлияния психических и иммунофизиологических процессов открывает возможности для понимания патогенеза психосоматических расстройств при изменениях эмоционального и поведенческого статуса, обусловленного функциональным состоянием мозга и его отдельных структур.

Объективным показателем обеспечения адекватной нейро-эндокринной регуляции гомеостаза организма при действии психоэмоционального стресса любой природы является базовый уровень стрессовых гормонов гипофизарного и надпочечникового происхождения. В соответствии с задачами исследования нами проведено определение уровней АКТГ и кортизола в крови у ветеранов Афганистана с НПНКМ с помощью иммуноферментного анализа. По результатам исследования установлены значимые различия уровня кортизола в сравнении с контрольной группой (группа с НПНКМ: кортизол – $(620 \pm 9,3)$ нмоль/мл, АКТГ $(49,8 \pm 2,3)$ пг/мл; контрольная группа: кортизол – $(212,7 \pm 3,1)$ нмоль/мл, АКТГ $(27,3 \pm 3,1)$ пг/мл), способствующее адаптации органов и тканей в условиях стресса. Высокий уровень кортизолемии и АКТГ у ветеранов с НПНКМ служит объективным критерием наличия хронического психоэмоционального стресса, с другой отражает накопление «аллостатического груза», являющегося совокупностью стресс-индуцированных нервных и эндокринных изменений в организме и своеобразной «ценой адаптации», обеспечивающей постоянство внутренней среды «через изменение» [187, 228]. Такая «цена адаптации» с высоким уровнем гормонов стресса в течение длительного времени приводит к накоплению, кумуляции «аллостатического груза» в виде изменения поведенческих реакций, диссоматических расстройств, формирования катаболического профиля метаболизма,

изменения регуляции сосудистого тонуса и может являться триггерным фактором клинической манифестации ранних форм ХИМ у ветеранов современных войн.

Иммунная система, как и любая другая находится под модулирующим экстраиммунным влиянием со стороны центральной нервной системы, обеспечивая адекватность протекающих в иммунной системе процессов и их оптимизацию. В свою очередь, нарушение кровоснабжения мозга при системной сосудистой патологии может существенным образом менять характер нервной регуляции, состояние гомеостатических систем организма и функций нейро-иммуно-эндокринного комплекса. Многочисленные исследования постулируют о сопряженности психоэмоциональных и иммунологических процессов, а хроническое психоэмоциональное напряжение является одним из основных факторов риска иммуносупрессии. В этой ситуации изменениям подвержены как система врожденной иммунной защиты, так и механизмы приобретенного иммунитета. В связи с этим нами проведена комплексная оценка параметров врожденного и приобретенного иммунитета с определением уровня активационных маркеров, субпопуляций Т- и В- лимфоцитов, показателей апоптоза и пролиферации.

Результаты определения параметров расширенной гемограммы представлены в *таблице 24*.

Таблица 24 – Показатели расширенной гемограммы у ветеранов с НПНКМ ($M \pm m$)

Параметры	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	p
1	2	3	4
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$7,39 \pm 0,17$	$7,69 \pm 0,13$	
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$5,03 \pm 0,13$	$5,00 \pm 0,07$	
Нб, г/л	$137,39 \pm 1,01$	$137,43 \pm 0,58$	
Гематокрит (Ht), %	$44,12 \pm 0,21$	$45,14 \pm 0,46$	

Продолжение таблицы 24

Средний корпускулярный объем (СКО), fL	88,10 ± 0,32	89,55 ± 0,68	
Средний корпускулярный объем Hb, пг	29,57 ± 0,11	29,89 ± 0,22	
Средняя концентрация корпускулярного Hb, г/л	308,77 ± 9,07	310,32 ± 6,00	
Тромбоциты (Tr), 10 ⁹ /л	263,38 ± 7,77	261,78 ± 6,83	
Лимфоциты, %	32,54 ± 0,70	28,47 ± 0,48	< 0,01
Моноциты, %	9,44 ± 0,73	8,44 ± 0,65	
1	2	3	4
Сегментоядерные нейтрофилы, %	49,78 ± 1,27	48,34 ± 1,03	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,42 ± 0,15	3,52 ± 0,11	
Эозинофилы, %	3,61 ± 0,16	3,71 ± 0,10	
Базофилы, %	0,55 ± 0,01	0,42 ± 0,03	< 0,01
Юные нейтрофилы, %	0,0	0,0	
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,19 ± 0,07	2,76 ± 0,08	< 0,01
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,72 ± 0,02	0,86 ± 0,02	< 0,01
Гранулоциты, 10 ⁹ /л	3,70 ± 0,12	4,13 ± 0,12	
Ширина распределения клеток красной крови, %	13,78 ± 0,12	13,90 ± 0,09	
Тромбоцитокрит, %	0,26 ± 0,01	0,27 ± 0,01	< 0,01
Средний объем тромбоцита, fL	10,16 ± 0,10	10,07 ± 0,11	
Ширина распределения тромбоцита, %	14,20 ± 0,12	14,04 ± 0,09	

Примечание: р – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Анализ таблицы 24 показал достоверное снижение относительного количества лимфоцитов у ветеранов с НПНКМ, что может быть объяснено иммуносупрессивным влиянием хронического психоэмоционального стресса ($R = 0,7$; $p = 0,01$), опосредованного симпатoadреналовой реакцией на структуры иммунной системы. При этом включаются как перераспределительные механизмы миграции лимфоцитов, например, в структуры костного мозга, лимфоидные органы, повышая

иммунокомпетентность данных органов, приводя их в состояние «готовности» к иммунному ответу. В пользу перераспределительных системных реакций свидетельствует отсутствие изменений в циркуляции абсолютного количества лейкоцитов, а также снижение относительного числа моноцитов и базофилов, при этом абсолютное число лимфоцитов и моноцитов, напротив, было достоверно повышенным в сравнении с контрольной, что отражает активацию центральных механизмов иммунопоэза. Повышенным оказался также показатель тромбоцитокрита, характеризующий процентное содержание тромбоцитарной массы в объеме цельной крови.

Таблица 25 – Субпопуляционный спектр Т-лимфоцитов и активационных маркеров у ветеранов с НПНКМ ($M \pm m$)

Параметры	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	p
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19), %	74,64 ± 0,72	74,22 ± 0,56	
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻), 10 ⁹ /л	1661,14 ± 42,54	2058,84 ± 63,26	< 0,01
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	38,86 ± 0,59	35,24 ± 0,38	< 0,01
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), 10 ⁹ /л	881,64 ± 39,70	814,62 ± 25,26	
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	27,82 ± 0,73	26,56 ± 0,58	
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺), 10 ⁹ /л	516,48 ± 16,70	550,21 ± 19,40	
Соотношение CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,64 ± 0,05	1,57 ± 0,04	
Т-NK лимфоциты, %	1,92 ± 0,08	1,87 ± 0,07	
Т-NK лимфоциты, 10 ⁹ /л	57,14 ± 2,31	53,67 ± 2,57	
NK лимфоциты, %	6,63 ± 0,05	7,72 ± 0,06	< 0,01
NK лимфоциты, 10 ⁹ /л	234,41 ± 7,49	268,94 ± 6,97	< 0,01
CD25 ⁺ лимфоциты, %	10,01 ± 0,32	10,54 ± 0,19	
CD25 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л	86,91 ± 2,72	238,43 ± 7,81	< 0,01
HLA Dr ⁺ лимфоциты, %	5,07 ± 0,15	5,04 ± 0,03	
HLA Dr ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л	135,85 ± 5,51	144,49 ± 4,67	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Следующим этапом исследований явилось определение популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов периферической крови. Результаты определения наиболее гетерогенной популяции лимфоцитов – Т-клеток у ветеранов с НПНКМ представлены ниже (*таблица 25*).

По результатам исследования (*таблица 25*) показан достоверный рост общего числа Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$) и NK-клеток, отражающий активацию лимфопоэза на уровне костного мозга, вследствие усиления миграции лимфоцитов в костный мозг. Циркулирующие зрелые NK-клетки имеют фенотип $CD3^-CD56^+CD16^+CD25^{dim}$ и отличаются от Т-клеток отсутствием Т-клеточного рецептора и CD3. Популяция NK лимфоцитов с высокой экспрессией $CD16^+$ (80–90%), обладает выраженной цитолитической активностью, что свойственно врожденным механизмам защиты [101].

При этом показанное нами снижение в циркуляции процентного уровня Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) не противоречит общей перераспределительной миграционной тенденции иммунных клеток. Установлено также повышение уровня Т-лимфоцитов с маркерами ранней позитивной активации ($CD25^+$), указывающих на готовность к цитокин-зависимой пролиферации. Наличие на поверхности натуральных киллеров активационных молекул ($CD25^+$) позволяет им отвечать клональной экспансией на воздействие IL-2. Кроме того, часть натуральных киллеров со слабой экспрессией $CD16^+$ (около 10–20%) способна в ответ на воздействие IL-2 секретировать IFN- γ , TNF- β , IL-10, IL-13, GM-CSF, т. е. участвует в реализации адаптивного иммунитета [101].

В то же время число клеток с маркерами поздней позитивной активации, экспрессирующих молекулярные продукты HLA системы (Dr^+) среди изучаемых групп не имело достоверных различий, при некоторой тенденции роста в группе с НПНКМ.

Известно, что регуляция Т-клеточного гомеостаза осуществляется посредством Т-регуляторных хелперов, осуществляющих супрессорное

влияние на метаболизм иммунных клеточных популяций, ингибируя их гиперактивацию. Популяция $CD4^+CD25^+$ Т-клеток гетерогенна по функциональным свойствам и фенотипическим признакам. Она включает в себя популяции пролиферирующих $CD45RA^+CD4^+CD25^{low}$ и «регуляторных» Т-reg (N-regulatory) $CD45R0^+CD4^+CD25^{high}$ Т-лимфоцитов [282]. Естественные Т-reg, характерной особенностью которых является наличие высокой конститутивной экспрессии IL-2R ($CD4^+CD25^{bright}$), в отличие от активированных Т-лимфоцитов, характеризующихся умеренной и слабой экспрессией этого рецептора ($CD4^+CD25^{+low}$) способны ингибировать активацию $CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов, развитие аутоиммунных реакций и участвовать в обеспечении «периферической толерантности» [150, 166, 279]. Результаты цитофлюориметрической детекции популяции Т-регуляторных клеток у ветеранов с НПНКМ представлены в *таблице 26*.

Таблица 26 – Количественная оценка популяции Т-регуляторных клеток у ветеранов с НПНКМ ($M \pm m$)

Параметры	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	p
Т-регуляторные лимфоциты ($CD45R0^+CD4^+CD25^{high}CD127^-$), %	$2,28 \pm 0,02$	$2,54 \pm 0,11$	
Т-регуляторные лимфоциты ($CD45R0^+CD4^+CD25^{high}CD127^-$), $10^9/л$	$47,69 \pm 1,65$	$49,89 \pm 2,81$	
Т-хелперы неактивированные ($CD4^+CD25^-CD127^+$), %	$90,45 \pm 0,97$	$76,94 \pm 0,57$	< 0,01
Т-хелперы неактивированные ($CD4^+CD25^-CD127^+$), $10^9/л$	$1605,42 \pm 59,9$	$1868,59 \pm 63,9$	
Т-хелперы (активированные) ($CD4^+CD25^+CD127^+$), %	$2,34 \pm 0,05$	$2,00 \pm 0,05$	< 0,01
Т-хелперы (активированные) ($CD4^+CD25^+CD127^+$), $10^9/л$	$50,04 \pm 2,02$	$52,56 \pm 2,14$	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Как видно из таблицы 26, значимых изменений численности Т-регуляторных клеток в сравнении с контрольной группой не зафиксировано.

Показано, что в условиях снижения популяции Т-регуляторных лимфоцитов развиваются предпосылки для формирования аутоиммунных процессов.

Сравнительно недавно появились данные об адаптерной молекуле CD127 (IL-7R) на Т-хелперах [149]. После активации клеток его экспрессия резко снижается, в то время как параллельно нарастает экспрессия Fox3 и возрастает супрессивная активность клеток. Кроме того, IL-7R играет важную роль в пролиферации и дифференцировке зрелых Т-клеток [148]. Нами показано, что при НПНКМ снижается относительное число Т-хелперов (неактивированных), экспрессирующих молекулу CD127, что может отражать низкую супрессивную активность клеток и снижение аутоотолерантности к собственным антигенам. Функциональную активность Т-регуляторных клеток отражает повышение количества активационных маркеров на мембране клетки. Исследование относительного числа активированных Т-хелперов, имеющих фенотип $CD4^+CD25^+CD127^+$, у пациентов с НПНКМ, выявило снижение популяции этих клеток в системном кровотоке. Так, снижение в кровотоке относительного количества пула неактивированных и активированных Т-хелперов, несущих в своем фенотипе адаптерную молекулу CD127 (IL-7R), при наличии миграционных процессов Т-хелперов в том числе и в лимфопоэтическую ткань, может играть определенную роль в активизации IL-7-индуцированного лимфопоэза [216].

Изучение нами менее гетерогенной фракции В-лимфоцитов обусловлено, прежде всего, наличием среди общей популяции В-лимфоцитов минорной фракции В1, принципиальное отличие которой, заключается в продукции естественных полиспецифических IgM аутоантител, играющих важную роль в процессах аутоенсибилизации и продукции аутоантител. Доля В1 лимфоцитов, имеющих фенотип $CD19^+CD5^+CD45^+CD23^-$ норме не превышает 20% от общего числа В-клеток и локализованы они преимущественно в брюшной и серозных полостях. Источником их появления является сальник. Повышение в кровотоке субпопуляции В1-

клеток, многие авторы связывают с развитием аутоиммунного процесса, в частности, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, болезни Шегрена. Результаты изучения содержания популяций и субпопуляций В-клеток у ветеранов с ранними формами ХИМ, отражены в *таблице 27*.

Таблица 27 – Содержание В-лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови у пациентов НПКМ ($M \pm m$)

Параметры	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 125	p
В-лимфоциты (CD19 ⁺), %	11,82 ± 0,30	12,39 ± 0,19	
В-лимфоциты (CD19 ⁺), 10 ⁹ /л	316,32 ± 10,41	350,20 ± 12,04	
В1-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁺), %	0,42 ± 0,03	0,49 ± 0,01	
В1-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁺), 10 ⁹ /л	17,51 ± 1,14	17,53 ± 0,71	
В2-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁻), %	8,11 ± 0,37	8,83 ± 0,20	
В2-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁻), 10 ⁹ /л	141,19 ± 9,02	163,56 ± 6,81	
В-лимфоциты активированные (CD20 ⁺ CD23 ⁺), %	4,20 ± 0,19	4,92 ± 0,13	< 0,01
В-лимфоциты активированные (CD20 ⁺ CD23 ⁺), 10 ⁹ /л	114,28 ± 7,74	138,78 ± 6,70	
Коэффициент соотношения В1 и Т-рег. отн. (%)	0,19 ± 0,01	0,36 ± 0,15	
Коэффициент соотношения В1 и Т-рег. абс (у. е.)	0,37 ± 0,02	0,66 ± 0,26	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Как видно из таблицы 27, при НПКМ не происходит значимых изменений в численности общей популяции В-лимфоцитов, так и числа субпопуляций. Развитие иммунологических процессов сопровождается не только количественными, но и качественными изменениями в популяции В-клеток. При активации В-клеток изменяется экспрессия антигенов CD23⁺ и CD86⁺. Нами была изучена экспрессия на В-лимфоцитах CD23⁺ антигена, являющегося маркером активации клеток, исследование показало наличие значимых изменений относительной численности популяции CD23⁺ В-лимфоцитов в системной циркуляции в сравнении с контрольной группой. В целом содержание в крови В-лимфоцитов и их субпопуляций отражает

отсутствие аутоиммунной направленности иммунного ответа и подтверждается отсутствием изменений коэффициента соотношения В1- и Т-регуляторных клеток при НПКМ в сравнении с контрольной группой.

Следовательно, начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга характеризуются с одной стороны усилением миграционных процессов иммунных клеток, что обуславливает относительную лимфопению, с другой стороны усиленная миграция в лимфоидные структуры иммунных клеток, в том числе Т-лимфоцитов с рецепторами к лимфопоэтическому фактору (IL-7R), способствует интенсификации иммунопоеза на уровне костного мозга, подтверждением чему служит рост в циркуляции абсолютного количества лимфоцитов, моноцитов, общей популяции Т-лимфоцитов, NK-клеток и количества лимфоцитов с маркерами ранней активации (CD25⁺). Результаты наших исследований находят отражение в литературных источниках, так исследованиями [213] показано, что в основе иммуномодуляции при стрессе лежит перераспределение субпопуляций лимфоцитов между иммунокомпетентными органами, связанное с влиянием психоэмоционального стресса на адгезивные молекулы, обуславливающие миграцию лимфоцитов. М. Г. Пшенникова (2001) [102] отмечает, что различные виды стресса усиливают миграцию Т-лимфоцитов в костный мозг.

Проведение корреляционного анализа данных по Спирмену показало наличие достоверных связей, преимущественно средней силы, прямой и/или обратной зависимости, в целом отражающих неспецифическую взаимосвязь и, вероятно, опосредованную взаимозависимость клеточного компартмента иммунной системы и параметров пре- и церебральной гемодинамики (*таблица 28*).

Также нами показаны прямые сильные взаимосвязи между показателями личностной тревожности, уровнем тревоги по HADS и уровнем кортизола и иммунными параметрами, отражающие прямое влияние психоэмоционального стресса или индивидуального характера стрессорного

реагирования на количественные изменения иммуноцитов в системном кровотоке.

Таблица 28 – Корреляционные связи между параметрами клеточного иммунитета и церебральной гемодинамики

Показатели корреляционных связей	Rs	p
1	2	3
(CD3 ⁺ CD4 ⁺), % – Pi ЛОСА	–0,35	0,005
(CD3 ⁺ CD4 ⁺), 10 ⁹ /л – Pi ЛВСА	0,36	0,006
(CD3 ⁺ CD4 ⁺), 10 ⁹ /л – Pi ПВСА	0,32	0,01
НК лимфоциты, 10 ⁹ /л – Pi ЛПА	0,40	0,01
(CD3 ⁺ CD8 ⁺), % – Pi ПОСА	–0,36	0,04
(CD19 ⁺ CD5 ⁺), 10 ⁹ /л – Ri ЗМА	0,26	0,03
(CD20 ⁺ CD23 ⁺), 10 ⁹ /л – ЛСК ОА	0,28	0,02
(CD3 ⁺ CD4 ⁺), 10 ⁹ /л – ЛТ	0,74	0,003
Лимфоциты, % – тревога (HADS)	0,69	0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л – кортизол (нмоль/л)	0,70	0,002

Многочисленными исследованиями убедительно аргументировано, что нарушение апоптотической реактивности лимфоцитов, в частности, механизмов Fas-зависимого апоптоза, взаимодействия системы Fas/FasL, дефект ингибиторных белков bcl-2, с-FLIP, является важнейшим звеном патогенеза многих патологических состояний ЦНС, ишемического, аутоиммунного генеза. Нарушение механизмов апоптоза при ранних формах хронической ишемии мозга представляется наименее изученным аспектом данной проблемы. Это явилось основанием для последующего более детального анализа негативных активационных процессов иммунных клеток. Показатели апоптоза лимфоцитов у мужчин с ранними формами ХИМ в окраске лимфоцитов йодистым пропидием (цитометрический метод), суправитальным ядерным красителем Hoechst 33342 (цитофлюоресцентный метод); определении концентрации ключевых каспаз 3, 8; детекции числа

клеток с маркерами негативной активации (CD95⁺); уровня Fas-лиганда (FasL) и показатели пролиферации лимфоцитов в оценке фазы митоза и АВ-теста (AlamarBlue[®], Invitrogen, USA), представлены в *таблице 29*.

Таблица 29 – Особенности негативной активации и апоптоза лимфоцитов у пациентов с НПНКМ ($M \pm m$)

Параметры		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	p
Апоптоз лимфоцитов, верифицированный в окраске Hoechst 33342	%	4,3 ± 0,2	5,7 ± 0,2	0,02
	10 ⁹ /л	0,12 ± 0,04	0,39 ± 0,1	0,03
Активность каспазы 3, RFU		95,8 ± 2,9	110,1 ± 2,5	0,01
Активность каспазы 8, RFU		264,7 ± 29,5	351,5 ± 36,8	
Апоптоз (гиподиплоидный пик)	%	3,1 ± 0,2	5,8 ± 0,3	< 0,01
	10 ⁹ /л	0,02 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,01
Фаза митоза (пролиферация) (S+G2+M)	%	3,7 ± 0,2	3,6 ± 0,2	
	10 ⁹ /л	0,04 ± 0,01	0,12 ± 0,01	< 0,01
Индекс пролиферации/апоптоза		0,71 ± 0,1	0,96 ± 0,2	
АВ-тест, RFU		12085,5 ± 197,3	11350,2 ± 926,2	
CD95 ⁺ лимфоциты, %		15,2 ± 0,4	14,9 ± 0,3	
CD95 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л		219,5 ± 11,0	318,1 ± 18,7	< 0,01
Соотношение CD25 ⁺ /CD95 ⁺		0,4 ± 0,02	0,86 ± 0,1	< 0,01
FasL, пг/мл		0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Апоптоз является активным и энергозависимым процессом клеточного разрушения, в реализации которого ведущие позиции занимают специфические рецепторы, к числу которых относится семейство FasR (CD95, DR2), они могут экспрессироваться практически на всех клетках организма, особенно при активации при переходе из фазы покоя (G₀) в пресинтетическую (G₁) фазу клеточного цикла, что сопряжено с активацией протеинкиназы C, транскрипционных факторов NF-AT, AP-1, Nur11.

Нами показано, что абсолютное число лимфоцитов с экспрессией маркеров негативной активации и готовности к Fas-зависимому апоптозу в группе с НПНКМ достоверно превышало показатели контрольной группы. В этой же группе имел место высокий показатель соотношения маркеров позитивной и негативной активации иммуноцитов $CD25^+/CD95^+$, следовательно, уровень позитивной активации и пролиферативной активности лимфоцитов выше, чем негативной, несмотря на рост числа лимфоцитов с маркерами готовности к апоптозу. Из литературных источников известен механизм защиты от проникновения эффекторных клеток периферической иммунной системы на территорию головного мозга, заключающийся в усиленной конститутивной экспрессии FasL на эндотелиоцитах, астроцитах и глиальных клетках, запускающий апоптоз клеток, проникающих через поврежденный ГЭБ.

На ранних этапах активации иммунных клеток до момента индуцированной экспрессии Fas-рецептора, апоптоз части лимфоцитов осуществляется по механизму «death by neglect» или автономной клеточной смерти, которая связана с возникающей недостаточностью костимулирующих и цитокиновых сигналов. С помощью этого механизма апоптоза регулируется численность активированных лимфоцитов в фазе индукции иммунного ответа на любой антиген. В дальнейшем, по-видимому, апоптоз активированных лимфоцитов, в том числе и на территории мозга осуществляется, в основном, по Fas-зависимому механизму, который, в том числе обеспечивает понижающую регуляцию иммунного ответа, предупреждающую аутоагрессию в отношении тканей мозга при условии сохранного гематоэнцефалического барьера. Нами показано, что при НПНКМ имеет место достоверное увеличение числа лимфоцитов с признаками апоптоза, верифицированными на основе цитометрической оценки гиподиплоидного пика клеток, как и при визуальной оценке фрагментации ядер лимфоцитов в окраске Hoechst 33342, в сопоставлении с контрольной группой, что в том числе, может быть обусловлено триггерным воздействием

психоэмоционального стресса (апоптоз, $10^9/\text{л}$ – стресс/тревога $R=0,65$; $p=0,02$) на эффекторные клетки иммунной системы. Показательно, что в этой же группе зафиксирован максимально высокий уровень внутриклеточных аспартатспецифических цистеиновых протеаз – каспаз 3 и на уровне тенденции каспазы 8 в сравнении с контрольной группой. Известно, что сначала активируются иницирующие каспазы, к которым относится каспаза 8 (Cs8) или каспаза 2 (Cs2), которые далее вызывают ферментативную активацию эффекторных каспаз (Cs3, 7, 10), вызывающих протеолиз белковых субстратов клетки (белков цитоскелета, регуляторов клеточного цикла, сигнальных белков, транскрипционных факторов, каспаззависимых эндонуклеаз), иницирующих деградацию ДНК до олигонуклеосомных фрагментов и формирование «апоптозных телец». Однако, учитывая не высокий уровень проапоптогенного лиганда (FasL) при НПНКМ можно предположить, что усиление процессов апоптоза обусловлено реализацией не только Fas-зависимых механизмов, но и иных путей запуска апоптоза, например, кортизолиндуцируемых.

Состояние клеточного метаболизма и сигнализации в значительной мере детерминирует интенсивность активации клеток, определяет баланс пролиферации и апоптоза. Пролиферация, как и апоптоз являются проявлением активации иммунокомпетентных клеток, при этом в первом случае активация носит «позитивный» характер, а во втором «негативный». При НПНКМ, несмотря на усиление апоптоза лимфоцитов нами не обнаружено изменения индекса пролиферации/апоптоза, что свидетельствует о наличии баланса данных процессов в условиях формирующейся хронической ишемии мозга.

Индикатором клеточной жизнеспособности является метаболическая и пролиферативная активность клетки, измеряемая с помощью Alamar Blue – теста. Активный компонент индикатора резазурин нетоксичен для клетки и легко проникает через неповрежденную мембрану. При попадании в клетку образуется активный компонент резорурфин, интенсивно флуоресцирующий в красной области спектра, тем самым формируя количественный сигнал.

Известно, что характер липидного микроокружения клетки в значительной мере определяет свойства клеточных мембран, что, в свою очередь определяет особенности функционирования мембраносвязанных рецепторных систем и дальнейшую внутриклеточную трансдукцию сигналов. В условиях дислипидемии, наблюдаемой у пациентов с НПНКМ, транспортируемые в клетку холестерин, его окисленные метаболиты (оксистеролы) влияют на активность многих транскрипционных факторов, в том числе и участвующих в реализации программы апоптоза, на экспрессию генов bcl-2, Fas-регуляторного гена (TDAG51), причем, могут как усиливать, так и ингибировать апоптоз и пролиферацию. Изменение этих механизмов отражается на функциональной активности иммунокомпетентных клеток, однако, при проведении АВ-теста в группе пациентов с НПНКМ нами не зафиксирована более высокая функциональная активность лимфоцитов в сравнении с контрольной группой.

Таблица 30 – Корреляционные связи между параметрами, характеризующими процессы апоптоза лимфоцитов, церебральной гемодинамики и уровня гормонов стресса

Показатели корреляционных связей	R_s	p
CD95 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л – ЛСК ПОСА	-0,40	0,03
Casp 3, RFU – Pi ПОСА	-0,35	0,002
Апоптоз, 10 ⁹ /л – ЛСК ПВСА	-0,50	0,005
Апоптоз, 10 ⁹ /л – ЛСК ППА	0,35	0,02
АВ-тест, RFU – Pi ПВСА	0,29	0,01
Апоптоз (гиподиплоидный пик), 10 ⁹ /л – ЛСК ЗМА	-0,40	0,007
FasL, 10 ⁹ /л – Ri ОА	0,40	0,04
Апоптоз, 10 ⁹ /л – кортизол, пг/мл	0,60	0,01

Проведенный корреляционный анализ показал наличие достоверных связей между показателями апоптоза лимфоцитов и параметрами системной гемодинамики, при этом отмечены как прямые, так и обратные зависимости,

преимущественно слабой и средней силы, отмечена средней силы связь между показателями апоптоза и уровнем кортизола, отражающая влияние последнего на интенсивность программируемой гибели лимфоцитов (*таблица 30*).

Контроль за выживаемостью лимфоцитов при воздействии хронического стресса исключительно важный аспект жизнедеятельности иммунной клетки и функционирования иммунной системы организма в целом. При этом реализация апоптоза и пролиферации находится под контролем транскрипционных факторов, одним из которых является белок семейства bcl-2, регулирующий процессы апоптоза преимущественно на митохондриальном и постмитохондриальном уровнях. Численность основных популяций лимфоцитов, экспрессирующих белок, регулирующий апоптоз – bcl-2, представлена в *таблице 31*.

Таблица 31 – Количество лимфоцитов экспрессирующих bcl-2 в крови пациентов с НПНКМ ($M \pm m$)

Показатели		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	p
Bcl-2 ⁺ лимфоциты	%	14,09 ± 0,39	18,9 ± 0,39	< 0,01
	10 ⁹ /л	0,28 ± 0,004	0,37 ± 0,01	< 0,01
Bcl-2 ⁺ CD19 лимфоциты	%	0,95 ± 0,03	1,65 ± 0,12	< 0,01
	10 ⁹ /л	0,02 ± 0,08	0,012 ± 0,01	< 0,01
Bcl-2 ⁺ CD3 лимфоциты	%	4,47 ± 0,2	5,22 ± 0,41	
	10 ⁹ /л	0,74 ± 0,08	0,84 ± 0,12	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Анализ таблицы 31, показал что общее количество количество bcl-2 позитивных лимфоцитов как абсолютное, так и относительное значение достоверно повышено в группе ветеранов с НПНКМ, при этом отмечено, что именно популяция В-лимфоцитов имеет большее количество клеток, экспрессирующих антиапоптогенный белок bcl-2, что позитивно отражается на выживаемости именно этой субпопуляции иммунных клеток.

Следовательно, можно предположить, что при воздействии хронического психоэмоционального стресса и в условиях начальных проявлений хронической ишемии мозга апоптотической гибели больше подвержены именно субпопуляции Т-лимфоцитов. Подтверждением чему служит ряд экспериментальных работ [140].

При этом повышение в циркуляции В-клеток с экспрессией антиапоптогенного белка отражает устойчивость к действию проапоптогенных факторов, предположительно посредством закрытия каналов в мембранах митохондрий, осуществляющих выброс цитохрома С и/или апоптоз-индуцирующего фактора (AIF).

Активационный потенциал иммунных клеток в условиях системной сосудистой патологии можно оценить при помощи изучения цитокинергической регуляции функций иммунной системы, как особой формы реагирования и непосредственного медиаторного участия в механизмах прогрессии хронической ишемии мозга. Цитокины являются растворимыми циркулирующими медиаторами, опосредуют иммунные реакции и оказывают влияние на функциональную активность различных клеток [101].

Нами определены базовые концентрации цитокинов, преимущественно продуцируемых следующими популяциями иммуноцитов: цитотоксических лимфоцитов (CD8)- TNF- α ; субпопуляциями (CD4⁺) Т-лимфоцитов: Th1- TNF- α , IFN- γ ; Th2- IL-4; Th3, Th9, T_{reg} - TGF- β ; Th17- IL-17, а также моноцитами/макрофагами- IL-8, IL-12, TNF- α , IL1- β . Базовые уровни провоспалительных цитокинов, являющихся непосредственными участниками событий, протекающих в эндотелии сосудов (TNF- α , IFN- γ , IL1- β , IL-8) представлены в *таблице 32*.

Таблица 32 – Уровни провоспалительных и регуляторных цитокинов в системной циркуляции при НПНКМ ($M \pm m$)

Показатель		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Вeterаны с НПНКМ n = 125	p
Основные клетки-продуценты				
CD8 ⁺ , Th1, моноциты/макрофаги	TNF α , пг/мл	1,9 $\pm$ 0,11	3,9 $\pm$ 0,14	< 0,01
Th1,NK	IFN- γ , пг/мл	11,6 $\pm$ 3,01	14,3 $\pm$ 3,4	
Моноциты/макрофаги	IL-1 β , пг/мл	3,7 $\pm$ 0,93	3,85 $\pm$ 0,26	
Моноциты/макрофаги	IL-8, пг/мл	9,21 $\pm$ 1,62	14,1 $\pm$ 2,5	< 0,01
Th1	IL-2, пг/мл	18,5 $\pm$ 1,9	22,0 $\pm$ 2,7	
T _{reg} , Th3, Th9	TGF- β , пг/мл	34,2 $\pm$ 6,3	25,4 $\pm$ 6,4	
Моноциты/макрофаги	IL-12, пг/мл	15,5 $\pm$ 1,01	17,3 $\pm$ 2,01	
Th2	IL-4, пг/мл	0,22 $\pm$ 0,05	0,20 $\pm$ 0,06	
Th17	IL-17, пг/мл	24,7 $\pm$ 5,05	32,7 $\pm$ 6,5	
IFN- γ /IL-4		173,7 $\pm$ 13,1	124,8 $\pm$ 29,6	
hs-CRP, мг/л		1,9 $\pm$ 0,12	2,32 $\pm$ 0,1	< 0,01

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Как видно из таблицы 32, уровни некоторых провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8), продуцируемых как клетками врожденного иммунитета, так и приобретенного были достоверно повышены в сравнении с контрольной группой, что указывает на активацию клеток и усиление провоспалительного потенциала крови в условиях системной сосудистой патологии при НПНКМ и также является фактором прямого или опосредованного системного повреждения эндотелия сосудистого русла, в том числе структур гематоэнцефалического барьера. Кроме того усиление флогенного потенциала крови может быть следствием хронического психоэмоционального стресса [193, 146]. Высокий уровень TNF- α является медиатором локальной воспалительной реакции, усиливает экспрессию молекул адгезии на эндотелии, индуцирует синтез С-реактивного белка, компонентов системы комплемента, оксида азота; за счет стимуляции

синтеза эйкозаноидов и АФК влияет на интенсивность реакций свободнорадикального окисления и глутаматной эксайтотоксичности. В связи с этим усиление апоптоза при НПНКМ может быть обусловлено ростом уровня $\text{TNF-}\alpha$, антигенная стимуляция рецепторов которого, приводит к накоплению молекул окислительного стресса в клетке, нарушению функции цитохром-С оксидазы, что, в конечном счете, приводит к энергетическому дефициту.

На усиление процессов адгезии и хематтракции иммуноцитов при НПНКМ указывает повышение концентрации интерлейкина-8, который также является проатерогенным фактором, непосредственно участвующим в процессах атерогенеза сосудистой стенки и индукции иммунного воспаления, в том числе и церебральных сосудов, что усугубляет проявления хронической ишемии мозга. Хемокин IL-8, продуцируемый макрофагами, способен проявлять проатерогенные свойства, усиливать адгезивность эндотелия, лимфоцитов и моноцитов. Также описано, что данный цитокин синтезируется и на территории ЦНС астроцитами и клетками микроглии, а его уровень на территории мозга находится под контролем нейропептида Y и соматостатина [180, 283].

Изменения содержания IL-1 β у пациентов с НПНКМ нами не обнаружено; на уровне тенденции имеет место повышение IFN- γ сыворотке крови.

Уровень в крови IL-12, продуцируемого главным образом моноцитами/макрофагами также имел тенденцию к росту, не достигающую уровня статистической достоверности. Известно, что IL-12, образуемый макрофагами при активации, является индуктором цитотоксических Т-лимфоцитов и стимулятором выработки цитокинов, способен оказывать повышающую регуляцию в отношении дифференцировки Th1-лимфоцитов и секреции ими IFN- γ , напротив, при недостатке его активирующего влияния (при снижении его секреции, или усилении продукции его оппонента IL-10) происходит подавление синтеза Th1-лимфоцитами IFN- γ [205].

Оценка регуляторной функции других субпопуляций CD4⁺-лимфоцитов, которые в настоящее время принято обозначать: Th17, Th3, Th9 показала, что концентрация в сыворотке крови уровня провоспалительного цитокина IL-17, продуцируемого Th17 не имела значимых различий среди изучаемых групп. Хелперы 17 типа (Th17) являются особой популяцией Т-клеток, необходимой для защиты от экстрацеллюлярных бактерий, детерминирующей миграцию нейтрофилов в инфицированные ткани путем создания градиента хемокинов и участвующей в аутоиммунных процессах в организме [202, 295]. Известен супрессивный эффект IL-17 на дифференцировку Th1, а повышенные концентрации IFN γ и IL-4 в свою очередь угнетают дифференцировку Th17 и продукцию ими IL-17 [201].

Иммунная обособленность мозга непосредственно поддерживается балансом иммуносупрессивных факторов и, в частности, достаточной экспрессией на территории ЦНС TGF- β . Известно, что сама среда мозга является иммуносупрессирующей, это связано не только с отсутствием молекул HLA-I класса на поверхности нейронов, а также с наличием ряда медиаторов, обладающих иммуносупрессивными свойствами: нейротрофинов, глюкокортикоидов, кокальцигенина, вазоинтестинального пептида (VIP), нейропептида Y. Основными продуцентами TGF- β на периферии служат T_{reg} Th3, Th9- минорные субпопуляции лимфоцитов, выполняя функции контроля над аутоиммунными процессами в организме. При исследовании нами выявлено снижение на уровне тенденции TGF- β при начальных проявлениях формирующейся ишемии мозга.

Концентрация в сыворотке противовоспалительного цитокина IL-4, секретируемого Th2- лимфоцитами значимо не отличалась от контрольной группы, а коэффициент соотношения IFN- γ /IL-4 также не имел различий в сравниваемых группах, следовательно, можно говорить об отсутствии девиации иммунного ответа. Также нами не отмечено изменений концентрации IL-2, фактора роста для Т-лимфоцитов, в группе пациентов с НПНКМ, в сравнении с контрольной группой. Однако некоторые авторы

отмечают увеличение локальной гиперпродукции рецептора к IL-2 в ишемически измененных тканях.

Современные исследования указывают на наличие иммуновоспалительного компонента в патогенезе ишемически-гипоксического повреждения церебральных сосудов [107]. В обзорных работах, уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) рассматривается как маркер системного сосудистого воспаления и значимый фактор риска неблагоприятного течения атеросклероза [263]. Изучение его уровня в крови пациентов с ранними формами ХИМ показало его значимое повышение уже при НПНКМ, что отражает высокий риск цереброваскулярных осложнений. hs-CRP – является высокочувствительным маркером как воспаления, так и тканевой деструкции. Патогенетическое действие CRP реализуется посредством активации ядерного фактора κB (NF- κB), который определяет процесс транскрипции и участвует в активации специфических провоспалительных генов, а также в развитии апоптоза клетки [263]. Связываясь с модифицированными ЛПНП, он накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий, активирует систему комплемента, увеличивает активность Т- и В-лимфоцитов, стимулирует макрофаги, увеличивает образование ими свободных радикалов, вызывает экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия, стимулирует продукцию MPC-1.

3.1.6 – Сопряженность иммунных процессов и функционального состояния сосудистого эндотелия при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга

Для оценки взаимовлияния факторов иммунной системы и сосудистого эндотелия, приводящего к развитию эндотелиальной дисфункции, прогрессии церебрального атеросклероза и, как следствие, повреждению структур гематоэнцефалического барьера, нами дана характеристика

эндотелиальной вазорегуляции, метаболических маркеров повреждения эндотелия, функциональной активности иммунных клеток в условиях дислипидемии и морфофункционального состояния эндотелия сосудов при самых ранних проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга.

Эндотелий сосудов является сложной метаболической системой и активно функционирующим органом по регулированию обширного спектра физиологических процессов. Эндотелиоциты принимают непосредственное участие в процессах вазорегуляции, сосудистого ремоделирования, механизмах гемостаза, атеросклероза, воспаления, свободнорадикального окисления, иммунопатологических реакций. Концепция эндотелиальной дисфункции (ЭД) на сегодняшний день признана одним из ведущих универсальных механизмов развития системной сосудистой патологии (атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета и др.), при этом эндотелий является одновременно и медиатором и «мишенью» патологического процесса.

Одним из методов оценки выраженности ЭД является определение содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых напрямую коррелирует с выраженностью эндотелиальной дисфункции. «Классические» факторы риска ЭД, такие как артериальная гипертензия, курение, изменение индекса массы тела описаны ранее в главе 2 («Материалы и методы»).

Среди метаболических факторов повреждающих эндотелий сосудов одним из основных, является дислипидемия. Уровни ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП (ммоль/л) определяли согласно параметрам Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program, NCEP, USA, 2001) и российским рекомендациям [35].

Значения отдельных показателей липидного спектра сыворотки крови у ветеранов с НПНКМ представлены в *таблице 33*.

Таблица 33 – Показатели липидного спектра сыворотки крови ветеранов с НПНКМ ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 87	p
ОХС, ммоль/л	4,5 ± 0,14	5,3 ± 0,13	< 0,01
ТГ, ммоль/л	1,27 ± 0,12	2,17 ± 0,13	< 0,01
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,04 ± 0,08	1,09 ± 0,06	
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,18 ± 0,12	3,8 ± 0,12	< 0,01
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,53 ± 0,02	0,98 ± 0,05	< 0,01
КА	3,02 ± 0,16	4,35 ± 0,1	< 0,01

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

В группе ветеранов с НПНКМ в сравнении с контрольной выявлено достоверное повышение показателей, характерных для атерогенных процессов. При этом уровень общего холестерина при НПНКМ соответствовал погранично-высокому (5,2–6,2 ммоль/л), демонстрируя умеренный тип гиперхолестеринемии. Показатели содержания триглицеридов при НПНКМ были выше, чем в контрольной группе мужчин того же возраста, но соответствовали уровню международной «нормы» (менее 2,3 ммоль/л). Важным фактором риска развития системного, в т. ч. церебрального атеросклероза может быть повышение уровня ХС-ЛПНП. Ведущее место занимают липопротеины низкой плотности, содержащие аполипопротеин В-100, они считаются наиболее атерогенными, легко проникая в стенки сосуда, задерживаясь там. Уровень ХС в составе ЛПНП у больных с НПНКМ достоверно отличался от группы контроля и соответствовал по своему значению погранично-высокому. Кроме того, достоверно повышенным у ветеранов с НПНКМ в сравнении с группой контроля, оказались показатели ЛПОНП и индекса атерогенности по Климову. Триглицериды являются независимым фактором риска развития системного атеросклероза, насыщенные триглицеридами липопротеины

(ЛПОНП, ЛППП) ассоциируются с прогрессированием раннего атеросклероза [192].

Установленные различия липидного спектра сыворотки крови у пациентов с НПНКМ в сравнении с группой здоровых мужчин подтверждают общепризнанные представления о роли дислипидемии в качестве важного модифицируемого фактора риска развития церебрального атеросклероза и связанных с ним хронических нарушений кровоснабжения мозга. Известно, что церебральные атеросклеротические поражения сопровождаются повышением содержания в плазме крови атерогенных классов β -липопротеидов (ЛППП, ЛПНП_{1,2}), пре- β -липопротеидов (ЛПОНП), триглицеридов и неэстерифицированных жирных кислот, общего холестерина с преобладанием IIa, IIb и IV типов гиперлипопротеидемий по классификации Фредриксона.

Атерогенный профиль липидного обмена характеризуется не только значениями отдельных показателей, но и характером распределения ХС в разных фракциях липопротеидов. К атерогенным гиперлипопротеидемиям относят: увеличение уровня общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, или LDL) и очень низкой плотности (ЛПОНП, или VLDL), увеличение триглицеридов (ТГ), а также снижение уровня холестерина в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, или HDL). Рекомендованные экспертами ВОЗ (2001) критерии типирования гиперлипопротеидемий представлены в *таблице 34*.

Таблица 34 – Количественные критерии типов гиперлипопротеидемий (ВОЗ, 2001)

Тип ГЛП	ХС ЛПОНП, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	Общий ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Характер нарушения
IIa	< 0,5	> 5,0	> 6,3–6,5	< 2,3–2,5	Избыток ЛПНП
IIb	> 0,5	> 3,9	> 6,3–6,5	> 2,3	Избыток ЛПОНП и ЛПНП
IV	> 0,5	< 3,9	< 6,3	> 2,3–2,5	Избыток ЛПОНП

Анализ частоты (в процентах) выявления различных типов гиперлипопротеидемий показал, что среди пациентов с НПНКМ 11,7% имели нормолипидемию, 29,8% – селективное повышение уровня холестерина в крови (IIa тип ГЛП); 28,7% – сочетанное повышение в крови ОХС и ТГ (IIb тип ГЛП), 29,8% – сочетанное повышение уровня ТГ и ЛПОНП (IV тип ГЛП). Контрольная группа, по условиям выборки, соответствовала критериям нормолипидемии.

Наличие гиперлипопротеидемии IIb по Фредриксону, с преобладанием в крови мелких плотных ЛПНП, имеющих высокую плотность (более 1,038 г/мл) (фенотип частиц Б), повышает риск развития атеросклероза в 3 раза в сравнении с лицами, имеющими фенотип ГЛП IIa (ЛПНП фенотипа А – крупные и плавучие, имеют плотность 1,025–1,038 г/мл).

Количественные значения отдельных показателей липидограммы сыворотки крови ветеранов с НПНКМ в зависимости от типа ГЛП представлены в *таблице 35*.

Таблица 35 – Показатели липидов и липопротеидов сыворотки крови у ветеранов с НПНКМ ($M \pm m$)

Показатели ммоль/л	ТГ	ОХС	ХС-ЛПВП	ХС-ЛПНП	ХС-ЛПОНП	КА
Ветераны с НПНКМ (n = 87)						
Нормолип. n = 10	1,24 ± 0,12	4,55 ± 0,21	1,26 ± 0,07	2,71 ± 0,18	0,51 ± 0,04	2,62 ± 0,20
IIa тип ГЛП n = 26	1,38 ± 0,21	6,78 ± 0,16	1,33 ± 0,06	5,25 ± 0,19	0,46 ± 0,02	4,31 ± 0,29
IIb тип ГЛП n = 25	2,73 ± 0,22	6,76 ± 0,20	1,06 ± 0,05	4,12 ± 0,23	1,25 ± 0,13	5,42 ± 0,40
IV тип ГЛП n = 26	2,92 ± 0,56	5,07 ± 0,26	1,24 ± 0,27	2,57 ± 0,32	1,32 ± 0,23	4,22 ± 0,39

В целом, 89% обследуемой группы мужчин с НПНКМ имели различные отклонения от нормы показателей липидного спектра сыворотки крови, что соответствует сложившимся представлениям о высокой частоте формирования цереброваскулярной патологии на фоне атерогенных нарушений липидного обмена и системных поражений сосудистой сети.

Известно, что гиперхолестеринемия приводит к перераспределению и окислению липопротеидов в интима сосудов и усиливает экспрессию молекул адгезии VCAM-1 на эндотелии. На поверхности моноцитов и лимфоцитов в активном состоянии находятся молекулы интегринов суперсемейства β_1 (VLA-4-6), которые являются определяющими в инвазии сосудистой стенки данными клетками, лигандом для которых служит молекула VCAM-1, что объясняет селективную адгезию мононуклеаров к интима артерий при раннем проявлении атеросклероза [172]. Учитывая наличие атерогенного профиля крови более чем у 89 % пациентов с НПНКМ нами проведено исследование функционального состояния моноцитов крови у пациентов с ранними формами ХИМ с гиперлипопротеидемией и нормолипидемией, изучен характер адгезивной, бактерицидной, пролиферативной активности моноцитов. Результаты исследования представлены в *таблице 36*.

Таблица 36 –Показатели функциональной активности моноцитов периферической крови при гиперлипидемии у пациентов с НПНКМ ($M \pm m$)

Параметры	Ветераны с НПНКМ с гиперлипидемией n = 77	Ветераны с НПНКМ с нормолипидемией n = 10	p
Моноциты, %	10,8 $\pm$ 2,1	8,56 $\pm$ 1,40	
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,94 $\pm$ 0,02	0,76 $\pm$ 0,04	< 0,01
% адгезии на пластик (визуальная оценка)	67,3 $\pm$ 2,79	64,4 $\pm$ 3,5	
Адгезивная активность (RFU)	0,381 $\pm$ 0,04	0,145 $\pm$ 0,04	< 0,01
Пролиферативная активность моноцитов, АВ-тест (RFU)	12560 $\pm$ 479	11345 $\pm$ 562	0,01
Спонтанная МТТ-активность, у. е.	0,12 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,02	
Индукцированная МТТ-активность, у. е.	0,356 $\pm$ 0,06	0,312 $\pm$ 0,08	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Как видно из таблицы 36, максимально высокое абсолютное количество моноцитов обнаружено в группах пациентов с гиперлипидемией

в сравнении с пациентами, имеющими нормолипидемию, что отражает усиление моноцитопоза в условиях ГЛП вне зависимости от характера изучаемой сосудистой патологии мозга, что также нашло отражение в показателях развернутой гемограммы ветеранов с НПНКМ.

Процент адгезии моноцитов, верифицированный с помощью микроскопической визуальной оценки адгезии клеток на пластик, у пациентов с ГЛП, был выше на уровне тенденции, не достигающей степени статистической достоверности, чем в группе с нормолипидемическим профилем сыворотки крови. При спектрофотометрическом варианте оценки этого теста показатели оптической плотности (RFU) у пациентов с гиперлипидемией превышали аналогичные показатели в группах с нормальным уровнем липидов в крови, что закономерно отражает усиление адгезивной активности моноцитов в условиях гиперлипидемии.

При этом пролиферативная активность моноцитов, исследованная с помощью АВ-теста, у пациентов с НПНКМ оказалась также достоверно выше, чем в группах с нормолипидемией, что указывает на участие мононуклеаров в иммунных механизмах атерогенеза и способствует прогрессированию как системной сосудистой патологии, так и НПНКМ.

Для оценки участия моноцитов в инициации оксидативного клеточного стресса, исследована МТТ-активность клеток. Исследования показали, что моноциты больных с НПНКМ имеющими ГЛП имеют выраженную тенденцию роста показателей спонтанной и индуцированной пробы в сравнении с пациентами имеющими нормальный уровень липидов в крови, что отражает рост внутриклеточной продукции активных форм кислорода в условиях гиперлипидемии, в свою очередь АФК служат источником развития оксидативного и доказанного нами нитрозативного клеточного стресса.

Результаты корреляционного анализа между показателями функциональной активности моноцитов и липидным профилем сыворотки крови отражены в *таблице 37*.

Таблица 37 – Корреляционная матрица между показателями функциональной активности моноцитов и спектром липидов в условиях нормолипидемии

Показатели	ТГ, ммоль/л	ОХС, ммоль/л	ХС- ЛПВП, ммоль/л	ХС- ЛПНП, ммоль/л	ХС- ЛПОНП, ммоль/л	КА
Моноциты, %	R = 0,32	R = 0,3	R = 0,12	R = -0,12	R = 0,3	R = 0,2
Моноциты, 10 ⁹ /л	R = -0,42	R = -0,2	R = 0,19	R = -0,23	R = 0,43	R = 0,3
% адгезии на пластик (визуальная оценка)	R = 0,22	R = 0,34	R = 0,4	R = 0,05	R = -0,12	R = 0,12
Адгезивная активность (RFU)	R = 0,34	R = -0,13	R = 0,23	R = -0,4	R = 0,21	R = 0,31
Пролиферативная активность моноцитов, АВ-тест (RFU)	R = 0,3	R = 0,22	R = 0,5	R = -0,2	R = 0,32	R = 0,6
Спонтанная МТТ-активность, у. е.	R = 0,4	R = 0,14	R = -0,34	R = -0,3	R = 0,32	R = 0,17
Индукцированная МТТ-активность, у. е.	R = 0,12	R = 0,2	R = 0,23	R = 0,2	R = -0,41	R = -0,13

Примечание: указаны значения коэффициента корреляции Спирмена. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые связи.

В условиях нормолипидемии имеют место преимущественно связи слабой и средней силы, как прямой, так и обратной зависимости, при этом отсутствуют связи сильные. Данная корреляционная матрица отражает адекватное функциональное взаимодействие, отражающее отсутствие возмущающих воздействий на показатели врожденного иммунитета. Равновесное состояние изучаемых систем отражает также наличие практически равного количества прямых и отрицательных связей.

Совсем иная ситуация взаимодействия и взаимозависимости показателей врожденного иммунитета возникает в условиях гиперлипидемии (таблица 38). Так, показано наличие прямых сильных связей между атерогенными фракциями липидов и значениями функционального состояния факторов врожденного иммунитета, отражающих активацию клеток врожденного иммунитета в условиях ГЛП. Примечательно, что практически отсутствуют корреляции с отрицательной связью, что свидетельствует о наличии прямой зависимости функционального

состояния иммунных клеток от повышения уровней атерогенных фракций липидов в крови.

Таблица 38 – Корреляционная матрица между показателями функциональной активности моноцитов и спектром липидов в условиях гиперлипидемии

Показатели	ТГ, ммоль/л	ОХС, ммоль/л	ХС- ЛПВП, ммоль/л	ХС- ЛПНП, ммоль/л	ХС- ЛПОНП, ммоль/л	КА
Моноциты, %	R = 0,4	R = 0,67	R = 0,27	R = 0,23	R = 0,3	R = 0,6
Моноциты, 10 ⁹ /л	R = 0,8	R = 0,34	R = 0,34	R = -0,43	R = 0,51	R = 0,47
% адгезии на пластик (визуальная оценка)	R = 0,62	R = 0,7	R = 0,24	R = 0,21	R = 0,29	R = 0,34
Адгезивная активность (RFU)	R = 0,3	R = 0,49	R = 0,57	R = 0,82	R = 0,72	R = 0,37
Пролиферативная активность моноцитов, АВ-тест (RFU)	R = 0,28	R = 0,37	R = 0,6	R = -0,46	R = 0,3	R = 0,6
Спонтанная МТТ-активность, у. е.	R = 0,36	R = 0,84	R = 0,44	R = 0,3	R = 0,4	R = 0,21
Индукцированная МТТ-активность, у. е.	R = 0,8	R = 0,64	R = 0,43	R = 0,2	R = -0,42	R = 0,64

Примечание: указаны значения коэффициента корреляции Спирмена. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые связи.

Таким образом, полученные данные указывают на активацию системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) на фоне нарушений липидного профиля сыворотки крови у ветеранов с НПНКМ, о чем свидетельствует рост абсолютного числа моноцитов в кровотоке, усиление процессов адгезии, повышение внутриклеточной продукции активных форм кислорода и увеличение пролиферативного потенциала при ГЛП, что подтверждает вклад моноцитов в развитие оксидативного/нитрозативного стресса и, тем самым, через окислительную модификацию липопротеидов, в развитие атеросклероза церебральных сосудов.

Эндотелий сосудов – сложная метаболическая система, обладающая разнообразным спектром регуляторных функций благодаря секреторной активности клеток. Медиаторное повреждение эндотелия приводит к его

дисфункции, сгущиванию или фокальному клеточному некрозу. Эндотелиальную дисфункцию следует рассматривать, как неадекватное (повышенное или пониженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ, либо нарушение их баланса. Кроме определения в крови факторов, повреждающих эндотелий сосудов, нами проведена оценка уровней секреторных продуктов и морфологического состояния эндотелия.

Секреторные продукты эндотелия по своим функциональным свойствам распределяют следующим образом: вазоактивные факторы (констрикторы и дилататоры); факторы роста эндотелия и ингибиторы; медиаторы воспаления (молекулы адгезии, антигены); компоненты системы гемостаза (про- и антиагреганты).

Показано, что дефицит нитроксидазной функции эндотелия приводит к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации, увеличению проницаемости сосудистой стенки и иммуновоспалительным реакциям. В связи с этим нами проведена оценка содержания в крови биологически активных веществ, регулирующих сосудистый тонус: вазодилататоров (оксид азота) и вазоконстрикторов (эндотелин-1).

Содержание терминальных метаболитов оксида азота в сыворотке у пациентов с НПНКМ иллюстрирует *таблица 39*.

Таблица 39 – Уровни конечных стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови пациентов с НПНКМ и контрольной группы ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	p
NO ₂ , мкМоль/л	2,9 ± 0,2	3,3 ± 0,18	
NO _x , мкМоль/л	22,3 ± 0,79	23,8 ± 0,96	
NO ₃ , мкМоль/л	19,3 ± 0,7	20,6 ± 0,9	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Как видно из таблицы 39, уровни конечных стабильных продуктов метаболизма оксида азота в группе пациентов с НПНКМ не изменяются в сравнении с показателями контрольной группы. В покоящихся клетках эндотелия эндотелиальная (конститутивная) NO-синтаза (eNOS, тип III) находится в неактивном состоянии, однако при несостоятельности eNOS функцию поставщика эндогенного оксида азота берет на себя индуцибельная синтаза (mac NOS, тип II), которая содержится в эндотелиоцитах и активированных клетках моноцитарной линии и помимо биоцидной функции обеспечивает NO-зависимую вазодилатацию в условиях хронической ишемии.

Для изучения возможного вклада индуцибельной синтазы в содержание конечных дериватов оксида азота в сыворотке пациентов с НПНКМ проведена оценка спонтанной и индуцибельной продукции оксида азота в супернатанте суточной культуры моноцитов периферической крови. Результаты представлены в *таблице 40*.

Таблица 40 – Уровни конечных продуктов метаболизма оксида азота в супернатанте суточной культуры моноцитов ($M \pm m$)

Показатели		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	p
Спонтанная продукция, мкМоль/л	NO ₂	9,5 ± 0,44	10,1 ± 0,52	
	NO _x	38,6 ± 0,8	41,0 ± 0,7	< 0,01
	NO ₃	29,1 ± 3,9	31,2 ± 3,03	
Индуцированная продукция, мкМоль/л	NO ₂	10,1 ± 0,45	9,8 ± 0,61	
	NO _x	32,5 ± 2,8	33,4 ± 2,41	
	NO ₃	22,4 ± 2,7	23,5 ± 2,4	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Как видно из таблицы 40, в супернатантах культур неактивированных моноцитов (спонтанная продукция метаболитов оксида азота), полученных от пациентов с НПНКМ наблюдалось статистически значимое увеличение

суммарной продукции стабильных метаболитов оксида азота (NO_x) в сравнении с контрольной группой. Уровни нитратов (NO_3) и нитритов (NO_2) имели только тенденцию к повышению. В то же время если моноциты здоровых людей «отвечали» увеличением продукции метаболитов оксида азота в среднем в 1,2 раза при стимуляции традиционным активатором макрофагов – бактериальным ЛПС (использован ЛПС *S. typhi* в дозе 20 мкг/мл), то моноциты больных с НПНКМ были практически ареактивны, что может отражать истощение функционального резерва моноцитов. Следует учесть, что, определяемый нами в супернатанте моноцитов, т. н. спонтанный уровень метаболитов оксида азота, связан с предшествующей активацией клеток вследствие извлечения их из организма, что определяет фоновую активность *macNOS* в клетках, а повышение уровня метаболитов NO у больных с НПНКМ, отражает гиперактивацию *macNOS*. В то же время исходно высокая активность *macNOS* приводит к снижению функционального резерва моноцитов. Роль NO в качестве нейромедиатора и вторичного мессенджера во многом связана с функциональным состоянием NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов, которые опосредуют действие возбуждающих аминокислот – L-глутамата и L-аспартата, в том числе их участие в реализации ряда физиологических и патогенных эффектов монооксида азота.

Проведенный нами корреляционный анализ между показателями спонтанной и индуцированной продукции NO моноцитами и уровнем сывороточного оксида азота позволил установить положительные сильные корреляционные связи между уровнем суммарной продукции терминальных метаболитов оксида азота в сыворотке крови больных с НПНКМ и спонтанной продукцией аналогичных метаболитов моноцитами ($R = 0,78$, $p = 0,03$), что позволяет связывать повышение уровня оксида азота в сыворотке, в том числе и с активацией нитроксидергической функции моноцитов.

Исследованиями последних десятилетий было показано, что монооксид азота (NO) способен оказывать различное биорегуляторное действие

на клетки, связанное не только с его вазотропными эффектами, но и способностью к индукции апоптоза, активации свободно-радикального окисления (СРО), модуляции синтеза и секреции цитокинов. Известно, среди различных форм модифицированных (мЛПНП) наиболее значимая роль в атерогенезе принадлежит перекисно-окисленным и нитрозилированным ЛПНП. Легкая подверженность модификации липидов объясняется особенностями их липидного состава, содержащего крайне низкое количество антиоксидантов в своем составе. Индукторами модификации ЛП в плазме и сосудистой стенке являются супероксиданион и NO-радикал (ONOO-)-пероксинитрит, образованные в результате окислительного стресса, т. е. состояния характеризующегося нарушением равновесия между активностью антиоксидантной системы и продукцией активных форм кислорода с преобладанием последних [66].

Одним из негативных эффектов NO служит образование высокотоксичного соединения – пероксинитрита и индукция нитрозативного клеточного стресса. Известно, что в присутствии пероксинитрита образуются тиольные радикалы глутатиона, в результате чего последний из антиоксиданта превращается в прооксидант, инициирующий процессы СРО.

Побочным продуктом нитрозилирования биосубстратов выступает процесс нитрозилирования белков. Количественной мерой выраженности нитрозативного биорадикального стресса может выступать содержание нитротирозина в крови, который является конечным стабильным продуктом окисления пероксинитрита и является маркером воспаления, ишемии ткани, нейродегенерации, запрограммированной гибели клеток. Предполагается, что образование нитротирозина в результате реакции тирозина с пероксинитритом происходит под действием короткоживущей молекулы нитрита (NO_2).

Исследование концентрации в плазме нитротирозина – стабильного конечного продукта нитрирования ароматического кольца тирозина пероксинитритом, показало его значимое повышение у пациентов

с НПНКМ – $(3,2 \pm 0,02)$ нМ в сравнении с контрольной группой – $(0,97 \pm 0,003)$ нМ; $p = 0,02$.

Высокие уровни нитротирозина у ветеранов с НПНКМ свидетельствуют о наличии нитрозативного стресса, являются маркером повреждения эндотелия промежуточными токсичными дериватами оксида азота, что вносит определенный вклад в развитие ЭД и индуцируют процессы программируемой клеточной гибели иммунцитов, подтверждением чему служит увеличение в кровотоке ветеранов с НПНКМ численности лимфоцитов с признаками апоптоза.

Изучение корреляционной зависимости между показателями апоптоза лимфоцитов, маркерами нитрозативного стресса и липидами показало наличие прямых сильных связей апоптоза в морфологической модификации и липидов (ТГ, ОХС), уровня каспаз 3, 8 и липидов (ТГ, ОХС, ХС-ЛПНП), что свидетельствует о влиянии повышенных уровней липидов в крови на интенсификацию процессов апоптоза, реализуемого преимущественно за счет активации системы Fas-FasL (ОХС- CD95⁺ лимфоциты, $10^9/\text{л}$, $R = 0,81$, $p < 0,05$; ОХС- FasL, пг/мл $R = 0,72$, $p < 0,05$). Отмечены прямые средней силы связи между процессами митоза фаза митоза (S+G2+M) и АВ-тест, RFU и фракциями липидов, отражающие зависимость пролиферативной активности лимфоцитов от наличия атерогенных фракций липидов в кровотоке. Зафиксированы также прямые сильные и средней силы связи между показателями апоптоза (апоптоз, верифицированный в окраске Ноеchst 33342; активность каспазы 8, RFU; CD95⁺ лимфоциты, $10^9/\text{л}$) и нитротирозином, нМ, отражающие вклад окислительного (нитрозативного) стресса в усиление процессов апоптоза при НПНКМ. Наличие прямой средней силы связи между уровнем ОХС и нитротирозином и предполагает вклад последнего в механизмы окислительной модификации липидов (нитрозилирование) и прогрессирование атеросклероза у ветеранов с НПНКМ. Кроме того, нами обнаружены отрицательные зависимости средней силы между фракцией ХС-ЛПВП, индексом атерогенности (КА) и Bcl-2⁺

позитивными лимфоцитами в общей популяции и субпопуляции CD19⁺, интерпретировать которые в данной ситуации достаточно сложно.

Развитию и прогрессированию церебральной ишемии в большей степени, чем изменение уровня отдельных биохимических компонент, способствует дисбаланс факторов дилатации и констрикции. Показано, что при артериальной гипертензии оксид азота не подавляет вазоспазм, вызванный эндотелином, в связи с тем, что при этом преобладает экскреция NO в просвет кровеносного сосуда. При этом происходит активация тромбоцитов с выбросом серотонина и АДФ, что стимулирует эндотелиальную секрецию других, отличающихся по своей природе вазоконстрикторов, образующихся при циклооксигеназном окислении (простагландин H₂, TxA₂), которые в совокупности нивелируют сосудистые эффекты NO.

Для изучения соотношения вазодилататоров и вазоконстрикторов нами изучена концентрация одного из самых мощных констрикторов, эндотелиального происхождения, эндотелина-1 (ЭТ-1), вазоконстрикторные эффекты которого, реализуются путем непосредственного воздействия на рецепторы ГМК сосудистой стенки (*таблица 41*).

Таблица 41 – Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов с НПНКМ (M ± m)

Показатели	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	p
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,7 ± 0,1	2,9 ± 0,2	0,02
NO ₂ /ЭТ-1	2,66 ± 0,35	1,21 ± 0,8	< 0,01

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Из таблицы 41 следует, что уровень эндотелина-1 у ветеранов с НПНКМ почти в 2 раза превышал аналогичный показатель в группе контроля. Показано, что ЭТ-1 оказывает провоспалительный эффект в виде повышения сосудистой проницаемости, активации нейтрофилов, стимуляции

синтеза цитокинов, экспрессии интегринов, активации Т-лимфоцитов, стимуляции пролиферации ГМК, гипертрофии и развития фиброза интимы [29]. При расчете соотношения вазоактивных факторов в данном случае нами использована концентрация нитритов сыворотки крови (NO_2) и уровень ЭТ-1, показал, что самый высокий коэффициент имеет место в группе контроля, за счет сравнительно низкой, физиологической концентрации ЭТ-1. В группе пациентов с НПНКМ, расчетный показатель снизился практически в 2 раза, за счет снижения содержания нитритов в сыворотке и выраженному росту ЭТ-1, что в совокупности отражает усиление вазоконстрикторных влияний при формировании ХИМ, несмотря установленную нами повышенную продукцию суммарной концентрации метаболитов оксида азота и уровня нитратов. В литературе показано, что ЭТ-1, высвобождаясь способствует синтезу простаноидов констрикторного и проагрегантного действия (простагландин H_2 , тромбоксан A_2), что способствует дальнейшему нарушению вазореологии.

В настоящее время накоплено достаточное количество данных о роли васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в патогенезе системной сосудистой патологии. Установлено повышение уровня VEGF в крови пациентов с ГБ, ИБС, при этом показана его способность воздействовать на контрактильность сосудистой стенки [116]. Доказано, что механизм VEGF-зависимой эндотелиальной релаксации опосредуется через взаимодействие с эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) в кальвеолах эндотелия, регулируя ее активность, и способствует активации продукции NO, в т. ч. через PI3K/Akt- и MAPK-пути, а также посредством активации синтеза простациклина (PGI_2), одного из мощнейших вазодилататоров. В то же время VEGF является мощным стимулятором физиологического и патологического неоангиогенеза [116, 307]. Таким образом, учитывая неоднозначную роль VEGF в физиологических и патологических процессах неоваскуляризации, поддержании стабильности эндотелия при наличии эндотелиальной дисфункции, нами изучены уровни VEGF у пациентов с НПНКМ (таблица 42).

Таблица 42 – Количество VEGF в системной циркуляции пациентов с НПНКМ ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	p
VEGF, пг/мл	30,6 ± 5,6	37,8 ± 6,4	p > 0,05

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

По результатам исследования нами отмечено повышение уровня вазоформного цитокина VEGF в крови пациентов с НПНКМ, не достигающей, однако, степени статистической достоверности, что может отражать его роль в качестве компенсаторного механизма в условиях ЭД и дефицита NO-зависимой вазодилатации. При этом нельзя не учитывать и негативное действие VEGF, проявляющееся в виде повышения сосудистой проницаемости ГЭБ, стимуляции хемотаксиса моноцитов.

Степень выраженности ЭД напрямую зависит от морфологического состояния эндотелия, которое оценивали по количеству циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ) (*таблица 43*).

Таблица 43 – Результаты подсчета ЦДЭ в группах пациентов с НПНКМ ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 50	p
ЦДЭ, клеток / 100 мкл	2,4 ± 0,4	3,8 ± 0,7	0,002

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

В контрольной группе ЦДЭ не превышало нормы, данной в работе [157] (2–4 клетки / 100 мкл). У ветеранов с НПНКМ установлено значимое в сравнении с контрольной группой повышение числа ЦДЭ в кровотоке (в 1,6 раза), что отражает наличие структурных повреждений сосудистой стенки, слущивании участков эндотелия, оголении внутренней поверхности

интимы и свидетельствует о нарастании эндотелиальной дисфункции уже при НПНКМ.

Результаты корреляционного анализа четко отражают влияние цитокинов на функциональную активность эндотелия, что вносит вклад в развитие эндотелиальной дисфункции при формировании ранних форм ХИМ. Так, имеют место прямые средней силы и сильные связи между провоспалительными цитокинами и хемокинами и факторами, определяющими баланс констрикторных (ЭТ-1) и дилатирующих влияний (NO_2 , NO_3 мкМоль/л) на сосудистый тонус. Отмечены прямая средней силы связь между $\text{TNF-}\alpha$, пг/мл и ЦДЭ, клеток / 100 мкл ($R = 0,76$; $p = 0,001$), также сильная прямая связь между Nt , нМ, и ЦДЭ, клеток / 100 мкл ($R = 0,83$; $p = 0,02$), отражающие влияние цитокинов и факторов нитрозативного клеточного стресса не только на функциональное состояние эндотелия, но и на его морфологические изменения в данных условиях. Определенную роль в развитие дисфункции эндотелия вносят и острофазовые белки, так отмечены сильные прямые связи между hsCRP и ЭТ-1 ($R = 0,74$; $p = 0,03$), hsCRP и VEGF , пг/мл ($R = 0,85$; $p = 0,04$), hsCRP и NO_2 мкМоль/л ($R = 0,93$; $p = 0,001$). Корреляционная средней силы прямая связь между Nt , нМ и NO_2 мкМоль/л является очевидной, т. к. именно дериваты оксида азота являются источниками образования токсичного пероксинитрита, с последующим образованием стабильного соединения нитротирозина.

Не менее значимая роль в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга принадлежит изменению гемореологии крови. Оценка тромбогенного риска проводилась с помощью определения уровня фибриногена, антитромбина-III, времени эуглобулинового фибринолиза (таблица 44).

Таблица 44 – Показатели тромбогенного риска у ветеранов с НПНКМ ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	p
Фибриноген, г/л	2,7 ± 0,19	2,71 ± 0,1	
Антитромбин-III, %	103,1 ± 3,4	102,7 ± 2,3	
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	226,7 ± 11,08	266,8 ± 5,9	< 0,01

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

При сравнении групп у пациентов с НПНКМ выявлен более высокий эуглобулинового фибринолиза, отражающий удлинение времени растворения сгустка, что характеризует повышение тромбогенного риска у данного контингента обследуемых и может менять реологию крови и показатели церебральной гемодинамики.

Нами проведен анализ корреляционных связей системы гемостаза, иммунных параметров, показателей церебральной гемодинамики, факторов, характеризующих функциональное состояние сосудистого эндотелия при НПНКМ (таблица 44), в таблице показаны корреляционные связи, имеющие высокий уровень достоверности ($p < 0,05$).

Корреляционные связи между показателями тромбогенного риска и параметрами пре- и церебральной гемодинамики, а также сильные прямые связи между фибриногеном и ИЦВР, между фибриногеном и наличием феномена сладжирования эритроцитов отражают непосредственное негативное влияние факторов тромбогенного риска на гемореологические изменения церебральной гемодинамики при НПНКМ. Прямые связи средней силы и сильные между $CD25^+$ лимфоцитами, $10^9/\text{л}$, и фибриногеном, г/л ($R = 0,5$; $p = 0,002$), между $CD25^+$ лимфоцитами, $10^9/\text{л}$, и антитромбином-III, % ($R = 0,6$; $p = 0,004$) отражают связь тромбогенных факторов с активацией лимфоцитов, а сильные связи между параметром адгезивной активности моноцитов и фибриногеном, г/л ($R = 0,7$; $p = 0,001$) и адгезивной активности

моноцитов (RFU) и показателем эуглобулинового фибринолиза, мин ($R=0,8$; $p=0,01$) показывают непосредственное влияние и на функциональную активность моноцитов, особенно выраженную в условиях дислипидемии (ТГ, ммоль/л и фибриноген, г/л ($R=0,84$; $p=0,01$) и ТГ, ммоль/л и антитромбин-III, % ($R=0,8$; $p=0,002$) и наличии роста уровня хемокина IL-8 в системной циркуляции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 3, ПОДГЛАВЕ 3.1

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

1. Альтман, Д. Ш. Характеристика гомеостатических систем при хронической ишемии мозга у ветеранов Афганистана / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова** // Рос. иммунол. журн. 2012. Т. 6 (14), № 3 (1). С. 44–46.

2. Альтман, Д. Ш. Роль стресс-лимитирующей нитроксидазной системы в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов Афганистана / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова**, Н. Г. Кочеткова // Рос. иммунол. журн. 2012. Т. 6 (14), № 3 (1). С. 46–49.

3. Темпы биологического старения и маркеры аллостаза у ветеранов афганского конфликта с ранними формами хронической ишемии мозга / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова**, Н. Г. Кочеткова, А. В. Зурочка // Бюлл. Восточно-Сибирского Науч. Центра РАМН. 2012. № 3 (85). Ч. 2. С. 15–18.

4. Липидный профиль сыворотки крови, показатели перекисного окисления липидов и состояние нитроксидазной системы ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова**, Н. Г. Кочеткова, В. А. Светлакова // Бюлл. Восточно-Сибирского Науч. Центра РАМН. 2012. № 3 (85). Ч. 2. С. 19–22.

5. Церебральные микроциркуляторные расстройства и показатели гемостаза у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Л. В. Кривохижина, **Е. В. Давыдова**, Д. Ш. Альтман,

А. В. Зурочка, Е. Н. Ермолаева // Омский научный вестник Серия Ресурсы Земли. Человек. 2013. № 1 (118). С. 65–67.

6. Зурочка, А. В. Функциональная характеристика моноцитов в условиях дислипидемии у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга / А. В. Зурочка, Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова** // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2013. № 2 (44). С. 43–46.

7. Зурочка, А. В. Цитокиновый контроль регуляции ГЭБ и уровни нейронспецифических маркеров повреждения нервной ткани у пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга / А. В. Зурочка, Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова** // Рос. иммунол. журн. 2013. Т. 7 (16), № 4. С. 451–455.

8. Сравнительная характеристика уровня цитокинов у больных с ранними формами хронических цереброваскулярных заболеваний / В. А. Светлакова, **Е. В. Давыдова**, А. В. Зурочка, Д. Ш. Альтман // Медицинская иммунология: материалы XIV Всерос. науч. форума с междунар. участием имени В. И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». 2011. Т. 13, № 4–5. С. 499–500.

9. Прединдикторы повреждения нервной ткани при ранних формах цереброваскулярной патологии / Д. Ш. Альтман, А. В. Зурочка, **Е. В. Давыдова**, В. А. Светлакова // III Международный симпозиум «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии»: тез. докл. Санкт-Петербург, 2011. С. 79.

Монография

10. Альтман, Д. Ш. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения в ранних стадиях у ветеранов современных войн / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова**. Челябинск: Изд-во «Челяб. гос. мед. академия», 2012. 343 с.

3.2 - Клинико-иммунологическая характеристика ветеранов современных войн с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии в контексте прогрессирования хронической ишемии мозга

3.2.1 - Клиническая характеристика и неврологический статус ветеранов Афганистана с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии

Сравнительная характеристика жалоб пациентов с ранними формами ХИМ представлена в *таблице 45*.

Таблица 45 – Сравнительная характеристика жалоб пациентов с ранними формами ХИМ

Жалобы	Ветераны с НПНКМ n = 125		Ветераны с ДЭП-1 n = 95		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Головная боль	117	93,6	91	95,7	
Головокружение	82	65,6	54	56,8	
Шум в ушах и/или в голове	27	21,6	13	13,6	
Затуманенное зрение	35	28,0	28	29,4	
Снижение работоспособности	110	88,0	84	88,4	
Общая слабость, повышенная утомляемость	79	63,2	42	44,2	< 0,01
Снижение памяти, внимания	71	56,8	92	96,8	< 0,01
Эмоциональная лабильность, раздражительность	104	83,2	87	91,5	0,05
Нарушения сна	38	30,4	25	26,3	
Метеозависимость	56	44,8	44	46,3	

Примечание: p – достоверность различий с контрольной группой, рассчитанная согласно критерию Фишера.

Ранее нами показано, что при НПНКМ характер жалоб носил больше астенический характер. При нарастании явлений хронической ишемии мозга в виде ДЭП-1 параллельно с эмоциональными расстройствами: эмоциональная лабильность, раздражительность, инертность, большее значение приобретали

жалобы, отражающие способность к познавательной деятельности, преимущественно нейродинамического типа: снижения памяти, внимания, быстрая истощаемость, в сравнении с группой ветеранов с НПНКМ. Самой распространенной жалобой при ДЭП-1 была головная боль, как ощущение «тяжести в голове», диффузного, разлитого характера, возникающая при психоэмоциональном напряжении, физической нагрузке, изменении атмосферного кровяного давления, чаще беспричинно. При ДЭП жалобы носили более постоянный характер, нередко не связанный с интеллектуальной активностью, эмоциональными переживаниями. Следует отметить, что в обеих группах отмечено сочетание 3 и более жалоб.

Субъективную сравнительную оценку выраженности основных жалоб при НПНКМ и ДЭП-1 проводили согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья ВОЗ (2001) по 5-балльной шкале вербальных оценок, где 0 баллов – нет нарушений, 1 балл – легкие нарушения, 2 балла – умеренные, 3 балла – выраженные, 4 балла – резко выраженные, дезадаптирующие проявления.

В *таблице 46* приведена частота основных жалоб у ветеранов с ранними формами ХИМ в соответствии со шкалой вербальных оценок (ВОЗ, 2001).

Интенсивность головной боли по 5-балльной шкале вербальных оценок в обеих группах не имела достоверных различий, отмечено, что преобладала легкая выраженность симптома, возможно, как отмечали чаще пациенты с ДЭП-1 имеет место т. н. явление «привыкания» к головной боли. Головокружение имело достоверно легкую интенсивность в обеих группах. Выраженное нарушение работоспособности отмечало примерно одинаковое количество пациентов в обеих группах: 6,3 % (НПНКМ) и 10,7 % (ДЭП-1).

Таблица 46 – Оценка основных жалоб по шкале вербальных оценок

Оценка жалоб по шкале вербальных оценок, 1–5 баллов		Вeterаны с ранними формами ХИМ		p
		Вeterаны с НПКМ	Вeterаны с ДЭП-1	
1		2	3	4
Головная боль	1	94 (80,3 %)	64 (70,3 %)	
	2	23 (19,6 %)	27 (29,6 %)	
Головокружение	1	73 (89,0 %)	41 (75,9 %)	0,03
	2	9 (10,9 %)	13 (24,1 %)	
Шум в ушах и/или в голове	1	25 (92,59 %)	10 (76,9 %)	
	2	2 (7,4 %)	3 (23,1 %)	
Снижение работоспособности	1	73 (66,3 %)	49 (58,3 %)	
	2	30 (27,2 %)	26 (30,9 %)	
	3	7 (6,3 %)	9 (10,7 %)	
Общая слабость, повышенная утомляемость	1	61 (77,2 %)	19 (45,2 %)	< 0,01
	2	12 (15,1 %)	14 (33,3 %)	0,02
	3	6 (7,5 %)	9 (21,4 %)	0,03
Снижение памяти, внимания	1	36 (50,7 %)	14 (15,2 %)	< 0,01
	2	35 (49,2 %)	78 (84,7 %)	
Эмоциональная лабильность	1	61 (58,6 %)	70 (83,4 %)	< 0,01
	2	26 (25 %)	13 (14,9 %)	
	3	17 (16,3 %)	4 (4,65 %)	< 0,01
Нарушения сна	1	27 (71,1 %)	14 (56 %)	
	2	9 (23,7 %)	8 (32 %)	
	3	2 (5,3 %)	3 (12 %)	

Примечание: p – достоверность различий с контрольной группой, рассчитанная согласно критерию Фишера.

Более выраженную утомляемость, общую слабость отмечали с высокой степенью достоверности пациенты с ДЭП-1 ($p = 0,03$). Выраженными в этой группе оказались и когнитивные нарушения ($p < 0,01$). Интенсивность симптома эмоциональной лабильности, инертности, несмотря на большую

частоту встречаемости при ДЭП-1, при НПНКМ была выше (16,3 % НПНКМ против 4,65 % ДЭП-1). Сравнение по группам диссомнических проявлений достоверных различий по выраженности симптома не обнаружило, однако отмечены преимущественно легкие нарушения сна в обеих группах.

Средние значения выраженности основных жалоб больных ранними формами ХИМ по 5-балльной рейтинговой шкале вербальных оценок представлены на *рисунке 3*.

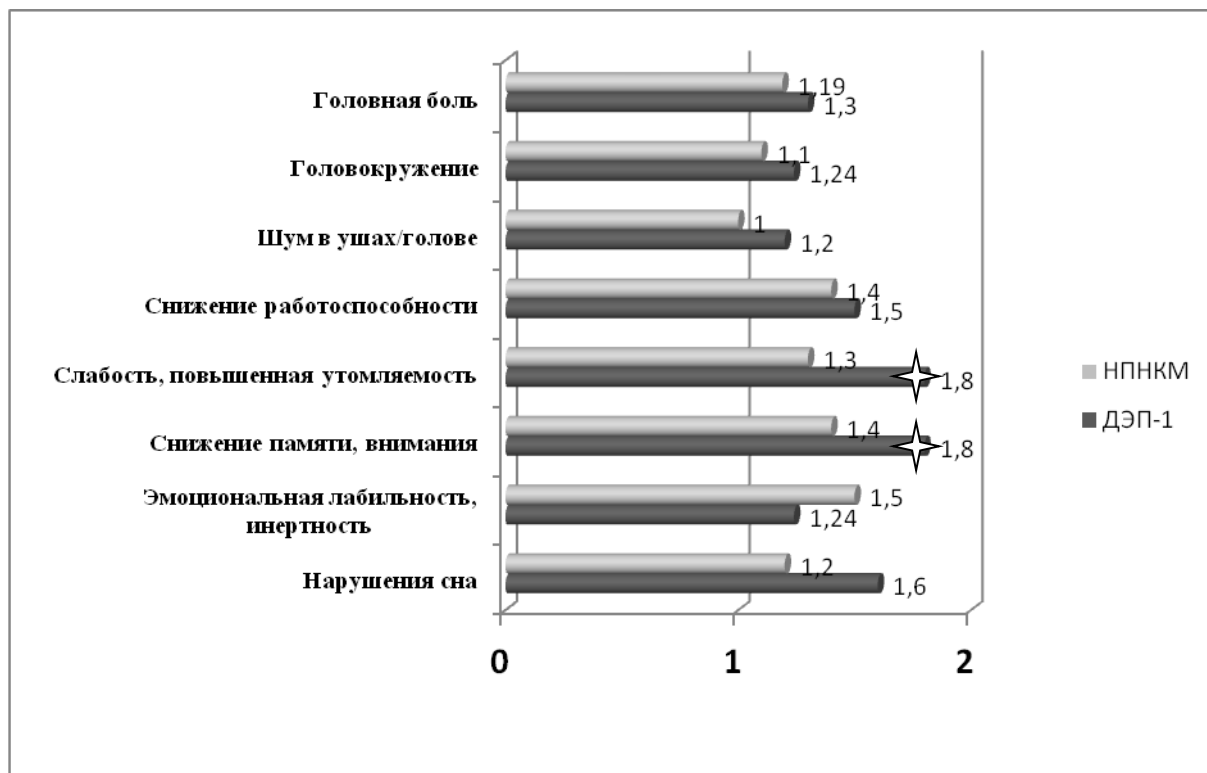


Рисунок 3 – Сравнение средних значений выраженности жалоб между группами ветеранов с ранними формами ХИМ

Примечание: ☆ – достоверные различия по числу ФР между группами, согласно критерию Фишера (0–2 балла).

При сопоставлении средних значений выраженности жалоб между группами ветеранов с ранними формами ХИМ установлено, что данные проявления у большинства пациентов носили легкий или умеренно выраженный характер, при этом достоверные отличия получены при оценке жалоб на повышенную утомляемость, слабость и изменение когнитивных функций при ДЭП-1.

Таким образом, в клинической картине у ветеранов с ранними формами ХИМ характер жалоб при НПНКМ носил больше астено-вегетативный характер, при прогрессии заболевания, на стадии ДЭП-1, наряду с нарушениями в эмоциональном статусе, большое значение приобретали симптомы когнитивного дефицита с преобладанием умеренной интенсивности признака по шкале вербальных оценок, с обязательным присоединением рассеянной очаговой неврологической микросимптоматики, указывающей на вовлеченность различных отделов головного мозга, в виде спектра глазодвигательных расстройств, двигательных нарушений, наличия патологических рефлексов и недостаточности черепных нервов.

В отличие от начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга, основу клинической картины дисциркуляторной энцефалопатии 1 стадии помимо жалоб составляла объективная неврологическая симптоматика, структура которой отражена в *таблице 47*. У пациентов с ДЭП-1 помимо нарастания когнитивных нарушений и выраженных эмоциональных расстройств имела место рассеянная органическая симптоматика, указывающая на вовлеченность различных отделов головного мозга.

В неврологическом статусе пациентов с ДЭП-1 у 78 (82,1%) отмечались нарушения глазодвигательной активности (конвергенции глазных яблок), слабости зрачковых реакций на свет, наличие горизонтального нистагма. У 22 (23,1%) пациентов с ДЭП-1 обнаружена недостаточность лицевого и подъязычного нервов. Симптомы орального автоматизма (ладонно-подбородочный рефлекс Маринеску-Радовича, хоботковый), патологические сгибательные рефлекс (верхний рефлекс Россолимо) и разгибательные рефлекс (разгибательный подошвенный рефлекс Бабинского) имели место у 48 (50,5%) пациентов. Кроме того, отмечались разнообразные двигательные нарушения (тремор век и симметричный постуральный тремор кистей рук, мышечная гипотония,

дисметрия при выполнении координаторных проб, дизартрия), которые имели место у большей части пациентов 61 (64,2 %).

Таблица 47 – Неврологический статус у ветеранов с ДЭП 1 стадии

Неврологические нарушения	Ветераны с ДЭП-1 n = 95	
	Абс.	%
Глазодвигательная недостаточность	45	47,3
Ослабление зрачковых реакций на свет	12	12,6
Горизонтальный нистагм	21	22,1
Тремор век и кистей рук	35	35,7
Центральная недостаточность VII пары	14	14,7
Центральная недостаточность XII пары	8	8,42
Симптомы орального автоматизма	31	32,6
Мышечная гипотония	6	6,31
Патологические рефлексы Бабинского и Россолимо	17	17,89
Дистальный гипергидроз	12	12,63
Дисметрия при выполнении координаторных проб	16	16,84
Дизартрия	4	4,21
Пирамидная недостаточность	2	2,10

Основная неврологическая симптоматика при ДЭП-1 представлена на рисунке 4.

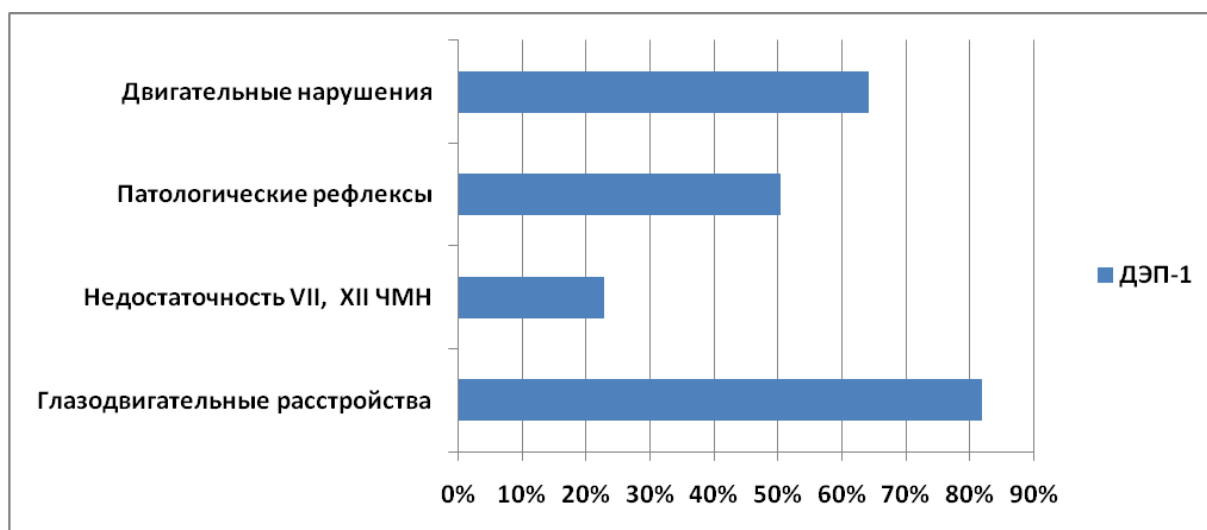


Рисунок 4 – Основные показатели неврологического статуса ветеранов с ДЭП 1 стадии

3.2.2 - Сравнительные данные психометрических исследований ветеранов с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии

Клиническое обследование ветеранов с ранними формами ХИМ включало также анализ ряда психометрических тестов. Оценку психоэмоционального статуса и показателей качества жизни у ветеранов с НПНКМ и ДЭП-1 проводили с помощью опросника САН, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, теста Спилбергера. Результаты представлены ниже (таблица 48).

Таблица 48 – Показатели реактивной и личностной тревожности у пациентов с ранними формами ХИМ

Показатели		Группа 1 Контрольная n = 25	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 60	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 50	p
Личностная тревожность в баллах		25,1 ± 1,7	40,5 ± 1,6	42,8 ± 2,3	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Степень личностной тревожности, %	Низкий	17 (68 %)	2 (3,3 %)	0	< 0,01 ₁₋₂
	Средний	8 (32 %)	44 (73,3 %)	45 (90 %)	< 0,01 ₁₋₃
	Высокий	0	14 (23,3 %)	5 (10 %)	0,05 ₂₋₃
Реактивная тревожность в баллах		31,0 ± 0,98	40,5 ± 0,6	34,1 ± 0,29	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
Степень реактивной тревожности, %	Низкий	11 (44 %)	1 (1,6 %)	7 (14 %)	< 0,01 ₁₋₂ 0,01 ₁₋₃
	Средний	14 (56 %)	56 (93,3 %)	43 (86 %)	< 0,01 ₁₋₂
	Высокий	0	3 (5 %)	0	

Примечание: p – достоверность различий с контрольной группой, рассчитанная согласно критерию Фишера.

Общий показатель личностной тревожности в обеих группах ветеранов с ранними формами ХИМ оказался достоверно повышенным в сравнении с контрольной группой и соответствовал умеренно выраженному. При ДЭП-1 в 90 % случаев фиксируются средние показатели личностной тревожности,

чем в контрольной группе (32 %) и лишь в 10 % случаев отмечены высокие показатели. По показателям реактивной тревожности также не выявлено большого процента лиц с выраженными проявлениями признака, в отличие от группы ветеранов с НПНКМ, в которой выявлен максимальный процент пациентов с высоким уровнем РТ. В контрольной группе показатели низкой и средней степени РТ оказались примерно одинаковыми (44 и 56 % соответственно).

Сравнительная оценка самочувствия, активности и настроения у больных с ранними формами ХИМ представлена в *таблице 49*.

Таблица 49 – Оценка тестов самочувствия, активности и настроения у ветеранов с ранними формами ХИМ

Показатели	Группа 1 Контрольная n = 25	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 60	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 50	p
Самочувствие	5,4 ± 0,19	3,9 ± 0,1	3,4 ± 0,1	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Активность	4,5 ± 0,1	3,5 ± 0,1	3,5 ± 0,1	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Настроение	5,1 ± 0,2	4,9 ± 0,1	4,3 ± 0,14	< 0,01 ₁₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

При ДЭП-1 имеют место снижение показателей по всем анализируемым параметрам в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует о более низком качестве жизни.

Результаты тестирования пациентов с ДЭП-1 согласно опроснику HADS представлены в *таблице 50*.

Нормальные показатели, свидетельствующие об отсутствии признаков тревоги/депрессии, в 92 % определены в контрольной группе. Среди ветеранов с ХИМ, достоверно чаще в сравнении с контролем выявлялись признаки субклинической тревоги/депрессии.

Таблица 50 – Оценка тестов Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) у ветеранов с ранними формами ХИМ

Нейropsychологические тесты	Оценка (баллы)	Группа 1 Контрольная n = 25	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 60	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 50	p
Норма	0–7	23 (92 %)	20 (33,3 %)	0	< 0,01 ₁₋₂
Субклинически выраженная тревога/депрессия	8–10	2 (8 %)	39 (65 %)	24 (48 %)	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Клинически выраженная тревога/депрессия	Более 11	0	1 (1,6 %)	26 (52 %)	< 0,01 ₂₋₃

Примечание: p – достоверность различий с контрольной группой, рассчитанная согласно критерию Фишера.

Клинически выраженная тревога установлена с высокой частотой в группе пациентов с ДЭП-1, в сравнении с группой пациентов с НПКМ, что отражает более выраженные изменения высших психических функций при прогрессии заболевания. Соответственно в данной группе были отмечены максимальные значения среднего балла (рисунк 5).

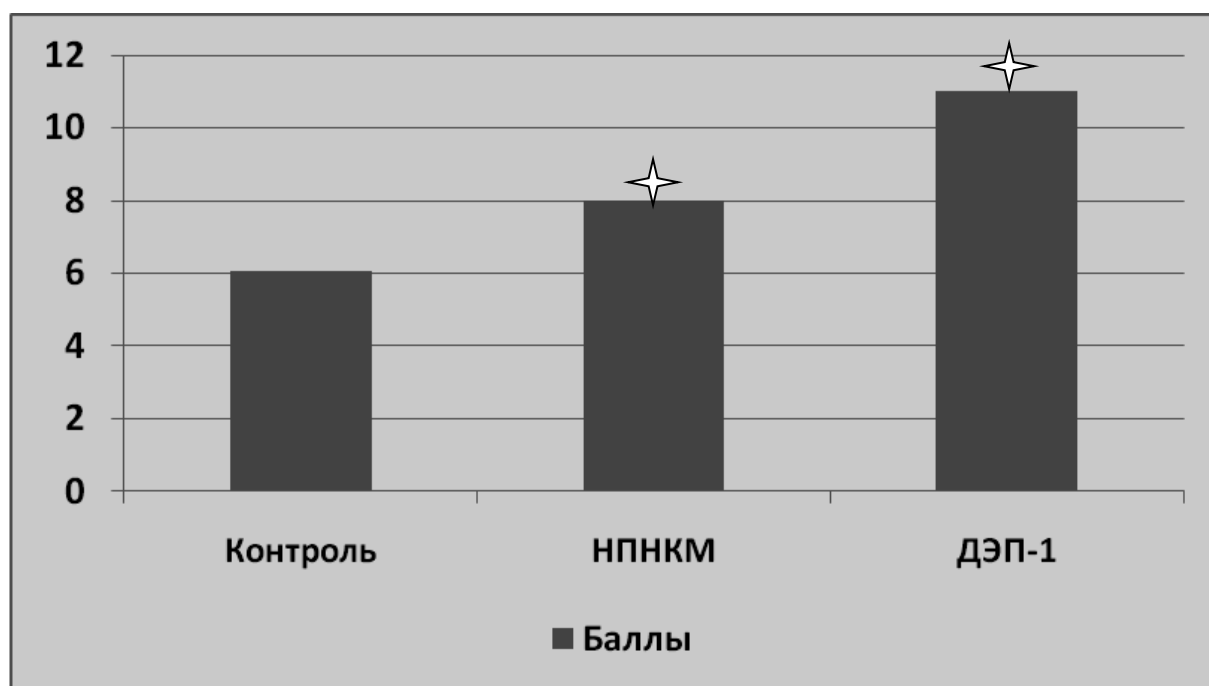


Рисунок 5 – Средние значения баллов опросника HADS у ветеранов с ранними формами ХИМ (0–12 баллов)

Примечание: ★ p < 0,05 при сравнении с контрольной группой.

Оценка когнитивных функций проводилась с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), теста Шульте, опросника мотивации достижения (МД, тест А. Мехрабиана). В ходе нейропсихологического тестирования в контрольной группе у 96 % пациентов отсутствовали когнитивные нарушения (с высокой степенью достоверности при сравнении с обеими группами пациентов с ХИМ ($p < 0,01$). Преобладание легких когнитивных нарушений (ЛКН) отмечено при НПКМ (73 %), в сравнении с группой пациентов, имеющих ДЭП-1 (58 %). В свою очередь, только в группе с ДЭП-1 отмечены умеренные когнитивные нарушения (22 %). При сравнении результатов нашего обследования с данными, представленными в работе [51] при ДЭП-1 показано отсутствие нарушений в 12 %, ЛКН – 48 %, УКН – 40 %.

Характеристика нейропсихологического тестирования когнитивных функций отражена в *таблице 51*.

Таблица 51 – Оценка когнитивных функций у ветеранов с ранними формами ХИМ

Нейропсихологические тесты	Оценка (баллы)	Группа 1 Контрольная n = 25	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 65	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 50
MMSE:				
• ориентировка во времени	0–5	5 ± 0	4,8 ± 0,1	4,8 ± 0,1
• ориентировка в месте	0–5	5 ± 0	4,8 ± 0,1	4,7 ± 0,1 *
• восприятие	0–3	3 ± 0	2,81 ± 0,1 *	4,6 ± 0,1 **
• концентрация внимания и счет	0–5	4,5 ± 0,1	4,6 ± 0,1	3,2 ± 0,1 **
• память	0–3	2,84 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,1 ± 0,1 **
• речь, чтение, письмо	0–9	8,1 ± 0,1	7,13 ± 0,1 *	6,8 ± 0,1 **
• общий балл	0–30	28,5 ± 0,2	26,4 ± 0,2 *	24,7 ± 0,2 **
Тест Шульте (с)	–	36,2 ± 1,9	47,5 ± 2,1 *	59,4 ± 2,1 **
МД (тест Мехрабиана):				
• доминирует стремление к успеху	165–210	25 (100 %)	15 (25 %) *	1 (2 %) **
• доминирует стремление избегать неудачи	76–164	0	42 (70 %)	47 (94 %) #
• неопределенная мотивация	Менее 75	0	8 (12,3 %)	2 (4 %)

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) с контрольной группой; # – достоверность различий ($p < 0,05$) между группами пациентов с ранними формами ХИМ (согласно непараметрическому критерию Манна – Уитни).

Оценка нейропсихологического статуса в группе контроля по шкале Mini Mental State Examinatin показала соответствие результатов тестирования нормальным значениям, среднее значение баллов этой группы соответствовало $(28,5 \pm 0,2)$. У пациентов с ранними формами ХИМ не была нарушена только «ориентировка во времени», по показателю «ориентировка в месте» пациенты с ДЭП-1 достоверно отличались от группы контроля и НПНКМ. По уровню «восприятия», «концентрации внимания и счету», «памяти» и «речевым функциям» установлены достоверные различия с контролем, как в группе пациентов с НПНКМ, так и с ДЭП-1. Также отмечены значимые различия по показателям «концентрации внимания и счету», «памяти» и «речевым функциям» между группами ветеранов с ХИМ, что отражает нарастание когнитивных нарушений при прогрессии заболевания.

По данным теста Шульте среднее время отыскивания чисел в группах пациентов с ранними формами ХИМ было достоверно выше, как с показателями контрольной группы, так и между собой, что свидетельствует также о снижении уровня внимания и оперативной памяти при нарастании симптомов ХИМ.

Анализ результатов теста А. Мехрабиана, отражающего наличие мотивации стремления к достижению успеха (МД), отмечено 100 % доминирование МД в контрольной группе, у 1/3 пациентов при НПНКМ и практически полное отсутствие МД в группе с ДЭП-1. При этом у последних доминирует стремление избегать неудачи (94 % пациентов). Отмечено значимое снижение среднего значения баллов тестирования в сравнении с контрольной группой (рисунк 6).

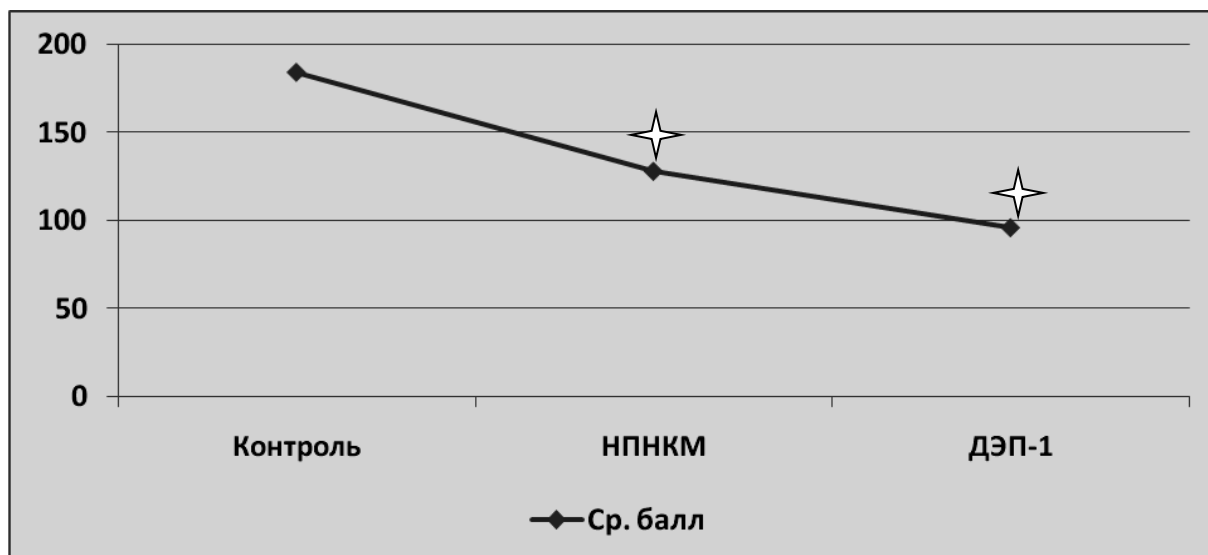


Рисунок 6 – Средние значения баллов теста Мехрабиана у ветеранов с ранними формами ХИМ (0–200 баллов)

Примечание: ✦ достоверные различия с группой контроля и между пациентами с ХИМ.

Таким образом, согласно проведенному комплексному нейропсихологическому тестированию у ветеранов с ранними формами ХИМ чаще имеют место высокие значения показателей личностной и реактивной тревожности, более низкие показатели «самочувствия», «активности», «настроения» в сравнении со здоровыми военнослужащими, отражающие более низкое качество жизни. Клинически выраженная тревога с максимальными значениями среднего балла отмечена у ветеранов с ДЭП-1. Преобладание легких когнитивных нарушений зафиксировано в группе ветеранов с НПНКМ, умеренные когнитивные нарушения имели место только в группе ветеранов с ДЭП 1 стадии. При прогрессии ХИМ, на стадии ДЭП-1 имеет место нарастание когнитивного дефицита и снижение мотивации достижения.

3.2.3 - Сравнительная характеристика параметров церебральной гемодинамики у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга и дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии

Известно, что первым звеном регулирования мозгового кровотока в норме являются магистральные артерии мозга, вторым этапом регулирования церебральной гемодинамики являются пиальные артерии,

которые подключаются в тех случаях, когда изменения артериального давления более значительны, а механизмы реакции магистральных сосудов несовершенны. При системной сосудистой патологии на фоне которой формируются ранние формы хронической ишемии мозга основными триггерами изменения регуляции мозговой гемодинамики являются колебания кровяного давления в системной циркуляции и несоответствие между метаболической потребностью мозговой ткани и ее кровоснабжением.

Повышение уровня кровяного давления является причиной вазоконстрикции мозговых артериол, а гипотензия у нормотензивных пациентов, напротив, вызывает дилатацию артериол. Этот протективный механизм гарантирует адекватную перфузию мозга при колебаниях давления в пределах 60–180 мм рт. ст., так называемый эффект Остроумова-Бейлиса. Хроническая артериальная гипертензия со временем может изменять порог ауторегуляции, обеспечивая относительное постоянство мозгового кровотока в новых условиях.

Несоответствие между кровоснабжением и метаболической потребностью мозговой ткани закономерно возникает при редуцировании мозгового кровотока вследствие атеросклеротического изменения сосудистых стенок, при образовании атероматозных бляшек, снижающих объем поступления крови, что требует повышения кровяного давления для адекватной перфузии пораженных регионов.

Объективную картину изменений церебральной гемодинамики при прогрессировании хронической ишемии мозга может дать сравнительная характеристика состояния пре- и интрацеребрального кровотока при проведении ультразвукового исследования сосудов головы. Данные доплерографического исследования экстракраниальных сосудов ветеранов с ранними формами ХИМ, представлены в *таблице 52*.

Анализ состояния магистральных сосудов головы и шеи (ОСА, ВСА, экстракраниальный отел ПА) показал отсутствие межполушарных различий в кровоснабжении головного мозга по показателям линейной скорости кровотока и индексу Гослинга среди изучаемых групп.

Таблица 52 – Результаты экстракраниальной доплерографии ветеранов с НПНКМ и ДЭП-1 ($M \pm m$)

Показатели		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
ЛОСА	ЛСК, см/с	50,5 ± 0,23	56,1 ± 1,1	48,5 ± 1,8	0,02 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂
	Pi	1,0 ± 0,02	1,21 ± 0,04	1,1 ± 0,02	< 0,01 ₁₋₂
ПОСА	ЛСК, см/с	49,7 ± 0,74	55,2 ± 1,4	48,9 ± 1,3	< 0,01 ₃₋₂ < 0,01 ₁₋₂
	Pi	1,0 ± 0,01	1,3 ± 0,03	1,1 ± 0,04	< 0,01 ₁₋₂
ЛВСА	ЛСК, см/с	49,6 ± 0,5	48,1 ± 1,2	47,8 ± 2,6	
	Pi	1,06 ± 0,02	1,0 ± 0,02	0,98 ± 0,01	
ПВСА	ЛСК, см/с	49,2 ± 2,1	47,7 ± 1,7	45,3 ± 3,4	
	Pi	1,07 ± 0,02	1,04 ± 0,03	0,96 ± 0,02	
ЛПА	ЛСК, см/с	50,5 ± 1,4	48,4 ± 1,2	46,4 ± 1,9	
	Pi	0,97 ± 0,05	1,2 ± 0,03	1,3 ± 0,05	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
ППА	ЛСК, см/с	51,7 ± 1,8	49,3 ± 3,41	47,8 ± 1,9	
	Pi	0,99 ± 0,11	1,33 ± 0,06	1,21 ± 0,02	0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Показатели ЛСК по ППА и ЛПА не имели значимых различий среди групп, однако у пациентов с НПНКМ, в отличие от пациентов с ДЭП-1 имели значения более близкие к норме, при этом значимое повышение пульсативного индекса регистрировалось в обеих группах в сравнении с контрольной. При нарастании неврологической патологии на стадии ДЭП-1, отмечено значимое снижение ЛСК в ОСА и на уровне тенденции, не достигающей степени статистической достоверности в ВСА с обеих сторон в сравнении с группой пациентов с НПНКМ, при этом только во внутренних сонных артериях, определялись нормальные параметры пульсативного индекса, характеризующего эластичность сосудов. Нормальные показатели линейной скорости кровотока по внутренним сонным артериям свидетельствуют о сохранности миогенной ауторегуляции тонуса артерий прецеребрального уровня.

Таблица 53 – Результаты транскраниальной доплерографии и ауторегуляторный ответ пациентов с ранними формами ХИМ

Показатели		Группа 1 Контрольная n = 28	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
<i>Каротидный бассейн</i>					
СМА	ЛСК, см/с	77,1 ± 1,3	79,9 ± 2,7	74,5 ± 1,3	0,02 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
	Ri	0,47 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,46 ± 0,1	< 0,01 ₂₋₃
ПМА	ЛСК, см/с	62,4 ± 2,3	63,4 ± 1,14	63,02 ± 2,1	
	Ri	0,50 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,49 ± 0,01	
<i>Вертебро-базиллярный бассейн</i>					
ЗМА	ЛСК, см/с	53,4 ± 2,1	51,2 ± 1,2	52,4 ± 1,2	0,02 ₁₋₂
	Ri	0,48 ± 0,1	0,45 ± 0,2	0,49 ± 0,02	
ППА	ЛСК, см/с	37,1 ± 1,1	35,1 ± 0,3	34,6 ± 0,2	0,03 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
	Ri	0,45 ± 0,01	0,44 ± 0,01	0,43 ± 0,02	
ЛПА	ЛСК, см/с	37,1 ± 1,1	36,0 ± 0,4	35,6 ± 0,3	0,02 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
	Ri	0,45 ± 0,01	0,44 ± 0,02	0,43 ± 0,01	
ОА	ЛСК, см/с	51,1 ± 1,95	47,1 ± 1,8	45,09 ± 1,92	< 0,01 ₁₋₂ 0,03 ₁₋₃
	Ri	0,48 ± 0,03	0,47 ± 0,01	0,46 ± 0,02	
Наличие микроэмболических сигналов		3 (10,7 %)	30 (24 %)	44 (46,3 %)	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
<i>Ауторегуляторный ответ</i>					
Разобщенный виллизиев круг (анатомический резерв), %		9 (32,1 %)	76 (60,8 %)	84 (86,6 %)	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Ауторегуляторный ответ (миогенный резерв), % Норма больше 70 %		67,8 ± 7,2	58,9 ± 5,3	42,1 ± 6,1	0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
ИЦВР (метаболический резерв), % Норма 54–83 %		56,7 ± 6,8	39,7 ± 3,5	31,7 ± 4,2	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Затруднение венозного оттока		7 (25 %)	68 (54,4 %)	79 (81,44 %)	0,03 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

При сравнительном анализе скоростных характеристик мозгового кровотока с помощью транскраниальной доплерографии (*таблица 53*) у пациентов с ранними формами ХИМ существенных межполушарных различий в кровоснабжении головного мозга обнаружено не было, поэтому при анализе ТКДГ использовались средние параметры линейных характеристик церебральной гемодинамики.

Анализ таблицы 53 показал наличие признаков стеноза у 24 чел. (25,2 %) в группе с ДЭП-1, что значимо отличалось от контрольной группы – 1 чел. (3,57 %). В группе с ДЭП-1 имело место также и сочетанное поражение нескольких артерий: ЛВСА, ПВСА – 2 чел.; ПОСА, ЛОСА, ППА – 4; ЛОСА, ЛВСА, ЛПА – 1; ЛВСА, ПВСА – 6; ЛОСА, ПОСА – 2; ППА, ЛПА – 3; ПВСА, ЛПА – 2; ППА, ЛОСА – 1; ПВСА – 3 человека, в отличие от НПНКМ, при которых был вовлечен только 1 сосуд, что может отражать прогрессирование атеросклероза церебральных сосудов. Признаки экстравазальной компрессии зарегистрированы у 4 пациентов в группе с ДЭП-1 (4,12 %).

При сравнении скоростных параметров кровотока при НПНКМ и ДЭП-1 установлено, что наибольшие изменения скоростных параметров кровотока регистрируется при НПНКМ в системе вертебро-базилярного бассейна, в то время как при ДЭП-1 кроме изменения скоростных характеристик в системе ВББ, имеет место снижение линейной скорости кровотока по СМА каротидного бассейна, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс сосудов с высокоскоростным и турбулентным током крови, где наиболее часто происходит формирование атероматозных бляшек.

Данные исследований интрацеребральных артерий каротидного бассейна при ДЭП-1 показали достоверное снижение параметров ЛСК по средним мозговым артериям, в сравнении с контрольной группой и пациентами с НПНКМ. Замедление притока крови, как следствие снижения ЛСК по артериальной системе вызывает задержку крови в венозном

и капиллярном русле, усиливая гипоксию мозговой ткани и метаболические нарушения.

При изучении тонуса пиальных сосудов каротидного бассейна определялись разнонаправленные реакции: в передних мозговых артериях регистрировались нормальные значения индекса Пурсело (R_i), а в средних мозговых артериях – гипорезистивность микроциркуляторного русла, о чем свидетельствует значимое снижение R_i .

При ДЭП-1 выявлялась тенденция к снижению резистивности сосудов микроциркуляторного русла вертебро-базиллярного бассейна в позвоночной – $R_i = (0,43 \pm 0,02)$ и основной артериях – $R_i = (0,46 \pm 0,02)$, на фоне значений индекса резистивности близкого к норме при локации задней мозговой артерии – $R_i = (0,49 \pm 0,02)$.

Микроэмболические сигналы при ДЭП-1 регистрировались достоверно и максимально чаще (46,3%), в сравнении с контрольной группой и ветеранами с НПНКМ.

Установлено также изменение анатомического резерва ауторегуляции мозгового кровотока в виде разобщения виллизиева круга, наблюдаемое у 86,6% случаев пациентов с ДЭП-1, что достоверно отличалось от уровня контрольной группы (32,1%), при этом у пациентов с замкнутым виллизиевым кругом снижение функции передней или задней правой и левой соединительных артерий при ДЭП-1 зафиксировано у 8 пациентов (72,7%).

Исследование миогенного резерва регуляции мозгового кровотока показало более выраженное снижение показателей остаточной линейной скорости кровотока (в процентах к исходной ЛСК) в бассейне левой средней мозговой артерии при окклюзионной пробе при ДЭП-1 до $(42,1 \pm 6,1)\%$, что свидетельствует о несовершенности функционирования анастомозов конвексимальных артерий и снижение миогенного резерва регуляции у пациентов при наличии очаговых симптомов поражения мозга. Корреляционный анализ показал прямую зависимость степени выраженности миогенного ответа от числа нормально функционирующих сосудов. Так,

выявлена сильная обратная корреляционная связь между нормальной остаточной ЛСК и общим количеством артерий с гипоперфузией при ДЭП-1 ($R = -0,94$; $p = 0,003$) и при НПНКМ ($R = -0,87$; $p = 0,01$).

Цереброваскулярный резерв пиального русла отражают изменения ИЦВР, который более значимо снижался в сравнении с контрольной группой – $(31,7 \pm 4,1)\%$ и на уровне тенденции в сравнении с НПНКМ, что свидетельствует об изменении ответной реакции пиального русла на изменение химизма притекающей крови, более выраженное на стадии ДЭП-1.

Изменение коэффициентов реактивности на гипер- и гипокapническую нагрузку на стадии ДЭП-1 значимо отмечалось только в сравнении с контрольной группой (таблица 54).

Таблица 54 – Коэффициенты реактивности у пациентов с ранними формами ХИМ

Показатели	Группа 1 Контрольная n = 28	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
KP1	$1,42 \pm 0,04$	$1,29 \pm 0,02$	$1,17 \pm 0,01$	$< 0,01_{1-3}$ $< 0,01_{1-2}$
KP2	$0,43 \pm 0,05$	$0,38 \pm 0,04$	$0,21 \pm 0,02$	$< 0,01_{1-2}$ $0,02_{1-3}$

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Затруднение венозного оттока отмечается в обеих изучаемых группах, в сравнении с контрольной, более выраженное на стадии ДЭП-1 (81,44 % пациентов).

Нарастание явлений гипоперфузии при лоцировании правого и левого внутричерепных сегментов позвоночных артерий обнаружено на стадии ДЭП-1 (72,6 и 67,3 %), что имеет достоверные различия с группой контроля (25 и 21,4 %). Рост явлений гипоперфузии выявлен и при локализации основной артерии, с нарастанием при НПНКМ (27,2 %) и ДЭП-1 (35,7 %), в сравнении с контрольной группой (10,7 %). Явления гипоперфузии в сосудах

каротидного бассейна по СМА зафиксированы на стадии ДЭП-1 (37,8 %) в сравнении с контрольной группой (14,2 %) (таблица 55).

Таблица 55 – Частота встречаемости церебральных сосудов с гипоперфузией

Показатели		Группа 1 Контрольная n = 28	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	Р
<i>Каротидный бассейн</i>					
СМА	% сосудов с гипоперфузией	4 (14,2 %)	26 (20,8 %)	36 (37,8 %)	< 0,01 ₁₋₃
ПМА	% сосудов с гипоперфузией	7 (25 %)	38 (30,4 %)	32 (33,6 %)	
<i>Вертебро-базиллярный бассейн</i>					
ЗМА	% сосудов с гипоперфузией	1 (3,5 %)	9 (7,2 %)	6 (6,3 %)	
ППА	% сосудов с гипоперфузией	7 (25 %)	68 (54,4 %)	69 (72,6 %)	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
ЛПА	% сосудов с гипоперфузией	6 (21,4 %)	58 (46,4 %)	64 (67,3 %)	0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
ОА	% сосудов с гипоперфузией	3 (10,7 %)	34 (27,2 %)	34 (35,7 %)	0,04 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃

Примечание: р – достоверность различий с контрольной группой, рассчитанная согласно критерию Фишера.

Резюмируя вышеописанные гемодинамические изменения у больных с ранними формами ХИМ, следует выделить следующее:

- на уровне прецеребральных сосудов:

1) повышение ЛСК в ОСА при НПНКМ в сравнении с контрольной группой и пациентами с ДЭП 1 стадии,

2) увеличение величины пульсативного индекса Гослинга в ОСА и по обеим позвоночным артериям при НПНКМ,

3) нормальные показатели скорости кровотока и индекса Гослинга по ВСА;

- на уровне интрацеребральных сосудов:

1) каротидный бассейн: снижение скоростных показателей и индекса резистивности по СМА при ДЭП 1 стадии в сравнении с контрольной группой и НПНКМ,

2) вертебробазилярный бассейн: снижение ЛСК по ЗМА, ППА, ЛПА и ОА при НПНКМ с контрольной группой; снижение ЛСК по позвоночным артериям и ОА при ДЭП 1 стадии с контрольной группой,

3) значимый рост микроэмболических сигналов в группе с ДЭП-1, в сравнении с контрольной группой и ветеранами с НПНКП,

4) снижение анатомического, миогенного и метаболического резерва ауторегуляции церебрального кровотока, более выраженное при ДЭП-1,

5) затруднение венозного оттока, более выраженное при ДЭП-1,

6) рост числа гипоперфузированных сосудов по СМА, ППА, ЛПА и ОА при всех ранних формах ХИМ.

Таким образом, формирование ранних форм ХИМ сопровождается выраженной активацией неспецифических регуляторных систем головного мозга вазоактивных нейромедиаторных систем (симпатоадреналовой, серотонинергической и др.). В условиях дополнительных нагрузок, в частности психоэмоциональных, возникает несоответствие между метаболическими потребностями мозговой ткани и уровнем ее гемодинамики, в результате чего наряду с первичным звеном регуляции церебрального кровотока, тоническими реакциями магистральных церебральных сосудов, подключается, а возможно, выступает на первый план система пиальных артерий, в норме осуществляющая второй контур регуляции мозговой гемодинамики. При прогрессировании хронической ишемии мозга, на стадии ДЭП-1, показано увеличение числа сосудов с гипоперфузией, что является следствием прогрессирования метаболических нарушений, гипорезистивных реакций пиальных сосудов, при этом в патологический процесс вовлечены сосуды как, вертебро-базилярного, так и каротидного бассейна, что особенно четко проявляется в передних отделах мозга (передние мозговые артерии). В магистральных же артериях головы изменения были идентичными больным с НПНКМ: констрикторные реакции сохранялись только в общих сонных артериях. При этом во внутричерепных отделах позвоночных артерий и во внутренних сонных артериях

определялись нормальные скоростные характеристики и некоторая нормализация тонуса пияльных сосудов, что, на фоне увеличения числа гипоперфузированных сосудов и снижения анатомического, миогенного и метаболического резервов ауторегуляции, отражает включение компенсаторных механизмов мозговой гемодинамики и формирование нового гемодинамического паттерна церебральной регуляции, что по-видимому, является саногенетическим механизмом и клинически проявляется снижением субъективных клинических проявлений ХИМ.

3.2.4 - Характеристика функционального состояния головного мозга

Результаты оценки ЭЭГ у обследуемого контингента представлены в таблице 56.

Таблица 56 – Электроэнцефалографические синдромы, выявленные у ветеранов с ранними формами ХИМ

Варианты изменений ЭЭГ (по Е. А. Жирмунской)	Группа 1 Контрольная n = 28		Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 78		Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 65	
Вариант нормы ЭЭГ (организованный тип альфа-активности)	7	25 %	2	2,56 % *	0	0 %
Синдром гиперсинхронизации альфа-активности	4	14,2 %	34	43,6 % *	27	41,5 % **
Синдром десинхронизации альфа-активности	12	42,8 %	15	19,2 % *	18	27,7 %
Синдром гиперсинхронизации бета-активности низкой частоты	3	10,7 %	3	3,8 %	9	13,8 % #
Синдром дезорганизации ритмов ЭЭГ с наличием небольших пароксизмальных вспышек	2	17,8 %	24	30,7 % *	11	16,9 % #

Примечание: р – достоверность различий ($p < 0,05$) между группами, рассчитанная согласно критерию Фишера; * – различия между контрольной группой и ветеранами с НПНКМ; ** – различия между контрольной группой и ветеранами с ДЭП-1; # – различия между ветеранами с НПНКМ и ДЭП-1.

Как видно из таблицы 56, варианты нормы ЭЭГ при ДЭП 1 стадии не встречаются совсем.

В группах ветеранов с НПНКМ и ДЭП-1 достоверно превалировал синдром гиперсинхронизации альфа-активности в сравнении с группой контроля, частота обнаружения которого составляет соответственно 43,6 и 41,5 %. Синдром десинхронизации альфа-активности в виде доминирования по всем областям мозга бета-активности высокой частоты и малой амплитуды имел место у 27,7 % у пациентов с ДЭП 1 стадии.

Синдром дезорганизации ритмов ЭЭГ с наличием небольших пароксизмальных вспышек наблюдался у 16,9 % пациентов с ДЭП-1. Примерно равное соотношение пациентов с синдромом дезорганизации ЭЭГ имело место в группе с ДЭП-1 (16,9 %) и в контрольной группе (17,8 %).

Картирование альфа-ритма в группах ветеранов с ранними формами ХИМ показало (таблица 57), что при прогрессирования хронической сосудистой патологии мозга, согласно нашим исследованиям, характерно изменение альфа-ритма в виде его уплощения и замедления.

Таблица 57 – Варианты патологии альфа-активности у ветеранов с ранними формами ХИМ

Варианты альфа-ритма	Группа 1 Контрольная n = 28		Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 78		Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 65	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Замедленный альфа-ритм (начальная дезорганизация)	2	7,14	6	7,69	22	33,8 *
Уплощенный альфа-ритм (снижение амплитудного уровня альфа-ритма)	8	28,6	20	25,64	28	43,07 **
Нерегулярный альфа-ритм (сглаженность или извращение градиента альфа-ритма)	18	64,2	52	66,6 **	15	23,07

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) показателей ветеранов с ДЭП-1 с контрольной группой, рассчитанная согласно критерию Фишера; ** – достоверность различий ветеранов с ДЭП-1 и группой с НПНКМ.

«Плоские» паттерны могут указывать на дисфункцию в деятельности активирующих систем мозга, с одной стороны, и недостаточность обменных процессов в коре головного мозга – с другой. При ДЭП-1 уплощенный вариант встречается у 43,07 %, а замедление альфа-ритма выявлено у 33,8 % пациентов, что демонстрирует наличие структурного поражения головного мозга.

Сопоставление показателей распределения альфа-ритма ЭЭГ по областям коры головного мозга при НПНКМ и ДЭП-1 (таблица 58) показало, что при прогрессировании процесса отмечается тенденция продвижения альфа-ритма к теменной и лобной областям в то время как у здоровых лиц в норме доминирующий альфа-ритм локализуется преимущественно в затылочных областях.

Таблица 58 – Распределение альфа-ритма по областям коры головного мозга

Область доминирования	Затылочная	Теменная	Центральная	Лобная
Контрольная n = 28	20 (71,4 %)	4 (14,2 %)	2 (7,14 %)	2 (7,14 %)
Ветераны с НПНКМ n = 78	22 (28,2 %)	39 (50 %) *	14 (17,9 %)	3 (3,84 %)
Ветераны с ДЭП-1 n = 65	6 (9,23 %) **, #	31 (47,7 %) **	5 (7,69 %)	23 (35,4 %) **, #

Примечание: p – достоверность различий ($p < 0,05$) между группами, рассчитанная согласно критерию Фишера: * – различия между контрольной группой и ветеранами с НПНКМ; ** – различия между контрольной группой и ветеранами с ДЭП-1; # – различия между ветеранами с НПНКМ и ДЭП-1.

Таким образом, разные заболевания нервной системы могут вызывать неодинаковые сдвиги на ЭЭГ. В случаях формирования дизрегуляторной патологии, формирование патологических паттернов ЭЭГ происходит на фоне нарушений на микроскопическом уровне. Характер ЭЭГ активности более чем в 98 % случаев НПНКМ и у 100 % больных с ДЭП-1 отличался от варианта нормы. Зафиксировано преобладание гипер- и десинхронизация альфа-активности и дезорганизация ритмов с наличием небольших

пароксизмальных вспышек. Диффузный характер изменений ЭЭГ, тип биологических сдвигов (гипер- и десинхронизация, билатеральная пароксизмальная синхронная активность) дают основание предполагать, что в основе биоэлектрических изменений лежат нарушения корково-подкорковых взаимоотношений.

Для изучаемых форм цереброваскулярной патологии наиболее характерными являются также нарушения качественных и количественных характеристик альфа-активности, преобладание нерегулярного, (при НПНКМ), уплощенного и замедленного типа активности (при ДЭП-1); нарушение зональных распределений и продвижение в сторону теменных (при НПНКМ) и теменно-лобных (при ДЭП-1) областей. Нарушение стенки капилляров ГЭБ, повышение ее проницаемости, микроочаговые поражения головного мозга при прогрессировании хронической ишемии мозга сопровождаются нейродинамическими расстройствами в виде изменения распространения процессов возбуждения в системах корковых нейронов, что находит отражение в изменении нормальной картины биопотенциалов мозга.

Для НПНКМ справедливо отсутствие микроповреждений мозга, однако очевидно наличие различного рода вегетативных и нейрогуморальных дисфункций, что находит свое отражение в разнообразных изменениях церебральной нейродинамики, а отсюда и формирование патологических паттернов ЭЭГ. В связи с этим концепция «общего функционального состояния» служит неким фундаментом для обоснования развития «болезней регуляции», связанных с нарушениями церебрального гомеостаза, как одного из важнейших принципов организации деятельности самой ЦНС и всего организма в целом.

3.2.5 - Характеристика состояния микроциркуляции бульбарной конъюнктивы у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга

Оценка микроциркуляторного русла при ранних проявлениях хронической ишемии мозга является необходимым компонентом комплексного обследования церебральной гемодинамики, поскольку именно

пиальное звено является лидирующим в трофическом обеспечении головного мозга. Результаты исследования микроскопии бульбарной конъюнктивы представлены в *таблице 59*.

Таблица 59 – Данные морфометрического анализа МЦР конъюнктивы ветеранов с ранними формами ХИМ

Данные морфометрии МЦР	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 79	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 29	p
Неравномерность калибра				
Артерии	1 (3,3 %)	5 (6,3 %)	3 (10,3 %)	
Капилляры	2 (6,6 %)	30 (37,98 %)	18 (62,3 %)	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂ 0,02 ₂₋₃
Вены	3 (10 %)	52 (65,8 %)	22 (75,8 %)	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂
Меандрическая извитость				
Артерии	1 (3,3 %)	5 (6,3 %)	3 (10,3 %)	< 0,01 ₁₋₃
Капилляры	4 (13,8 %)	34 (43,0 %)	18 (62,1 %)	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂
Вены	9 (30 %)	41 (51,9 %)	23 (79,3 %)	< 0,01 ₁₋₃ 0,03 ₁₋₂
Аневризмы				
Артерии	0	0	0	
Капилляры	1 (3,3 %)	13 (16,5 %)	11 (37,9 %)	0,05 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ 0,01 ₂₋₃
Вены	1 (3,3 %)	6 (7,5 %)	13 (44,8 %)	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
Сосудистые клубочки	3 (10 %)	11 (13,9 %)	8 (27,6 %)	
Артериовенозное соотношение				
1 : 3 – 1 : 4	5 (16,6 %)	50 (63,3 %)	18 (62,1 %)	0,05 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
1 : 5 – 1 : 6	2 (6,6 %)	9 (11,4 %)	9 (31,0 %)	0,01 ₁₋₃ 0,01 ₂₋₃
1 : 7 – 1 : 8	0	0	0	
Артериовенозные анастомозы	1 (3,3 %)	3 (3,8 %)	2 (6,8 %)	

Примечание: p – достоверность различий между группами, рассчитанная согласно критерию Фишера.

Анализ таблицы 59 показал, что наиболее выраженные изменения морфоархитектоники микрососудов конъюнктивы выявлены в группе с ДЭП-1 в виде неравномерности калибра и извитости как артериол, так и веноулярно-капиллярного звена, свидетельствующее о спастико-атонических явлениях микроциркуляторного русла. Отмечено нарастание в сравнении с НПНКМ числа аневризм венозного и капиллярного русла, зафиксированы явления редукции артериального русла в виде изменения артерио-венозного соотношения в сторону увеличения венозного присутствия. О наличии застойных явлений в сосудах конъюнктивы свидетельствует наличие артериовенозных анастомозов, позволяющих в некоторой мере разгрузить венозное русло.

Характер нарушений микрогемодикуляции и периваскулярных изменений МЦР представлен в *таблице 60*.

Таблица 60 – Состояние микрогемодикуляции и периваскулярные изменения МЦР при ранних формах ХИМ

Показатели	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 79	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 29	Р
Скорость и характер кровотока				
Замедление	1 (3,3 %)	11 (13,9 %)	5 (17,2 %)	
Ретроградный кровоток	1 (3,3 %)	3 (6,3 %)	8 (27,5 %)	0,01 ₁₋₃
Блокада кровотока	1 (3,3 %)	10 (12,7 %)	5 (17,2 %)	
«Sludged blood» феномен				
Артерии	0	0	0	
Капилляры	0	7 (8,9 %)	4 (13,7 %)	
Вены	0	0	0	
Тотальная агрегация	0	0	0	
Мутный фон	0	10 (12,6 %)	7 (24,1 %)	0,02 ₁₋₃
Липоидоз, пигментные пятна	0	2 (2,5 %)	3 (10,3 %)	
Кровоизлияния	0	2 (2,5 %)	6 (20,6 %)	0,04 ₁₋₃

Примечание: р – достоверность различий между группами, рассчитанная согласно критерию Фишера.

По скоростным показателям и характеру кровотока (таблица 60) группа пациентов с ДЭП-1 не превышала показатели контрольной группы и ветеранов с НПНКМ, а по характеру кровотока имела достоверные отличия и от группы ветеранов с НПНКМ. «Sludged blood» – феномен присутствовал только в капиллярах пациентов с проявлениями хронической ишемии мозга, наиболее часто встречался в группе с ДЭП-1. Периваскулярные дистрофические изменения в виде мутного фона, липоидоза, пигментных пятен и микрогеморрагий бульбарной конъюнктивы чаще наблюдались при ДЭП-1.

Адекватность кровоснабжения мозга обеспечивается системой мелких (пиальных) артерий, при артериальной гипертензии спастические изменения артерий МЦР, нередко сочетаются с изменениями реологических свойств крови. Обнаруженные нами изменения на уровне МЦР, прогрессирующие от НПНКМ к ДЭП-1, в виде нарастания спастико-атонических расстройств преимущественно за счет капиллярно-венулярного звена, формирование аневризм в капиллярно-венулярном отделах, нарастание меандрической извитости не только венул, но и артериол и капилляров, появление артериовенозных анастомозов, свидетельствуют о застойных явлениях в венозном отделе МЦР, дистонии и реактивной перестройке капиллярной сети и венулярного русла. Артериоло-венулярные анастомозы более устойчивы к расстройствам МЦ и проявляют тенденцию к сохранению кровотока даже в условиях распространения стаза на значительную часть МЦР. На стадии ДЭП-1 происходит замедление, ретроградный, прерывистый ток, вплоть до остановки с расстройством суспензионной стабильности форменных элементов крови. Агрегация эритроцитов, неизбежно влечет за собой остановку кровотока в капиллярах. Подобные изменения являются патологическими и косвенно свидетельствуют о несостоятельности микроциркуляторного русла головного мозга, вследствие начинающейся его редукции уже при НПНКМ. Блокада кровотока приводит к нарушению барьерной функции микрососудов, что сопровождается дистрофическими

изменениями периваскулярной области (мутностью, лимфо- и плазморрагиями, липоидозом, гиперпигментацией). Расстройства на уровне МЦР способствуют нарастанию циркуляторной гипоксии головного мозга.

Таким образом, нарушения микроциркуляции в бульбokonъюнктиве в сосудистом, внутрисосудистом и периваскулярном звеньях характеризуются:

- нарастанием спастико-атонических расстройств преимущественно за счет капиллярно-венулярного звена,
- формированием аневризм в капиллярно-венулярном отделах,
- нарастанием извитости не только венул, но и артериол, капилляров,
- появлением артерио-венозных анастомозов,
- нарастанием внутрисосудистых нарушений в микроциркуляторном русле в виде замедления, ретроградного, прерывистого тока, вплоть до остановки с развитием «sludged blood» феномена в капиллярах,
- наличием периваскулярных дистрофических изменений и микрогеморрагий бульбарной конъюнктивы.

В целом формирование ранних форм хронической ишемии мозга сопровождается расстройством церебральной микроциркуляции, в виде нарушений морфоархитектоники, микрогемодициркуляции и перивазальных дистрофических изменений, более выраженных на стадии ДЭП-1.

3.2.6 - Сравнительная характеристика изменений иммунного статуса при ранних формах хронической ишемии мозга

Учитывая полученные изменения показателей адаптационных гормонов, расширенной гемограммы, популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов, параметров цитокин- и нитроксидаергической регуляции, функциональной активности моноцитов крови, маркеров апоптоза и пролиферации, вазоактивных факторов при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга нами проведен сравнительный

анализ данных параметров при прогрессирования хронической ишемии мозга у ветеранов, на стадии ДЭП-1.

При сравнении базового уровня стрессовых гормонов у ветеранов современных войн с НПНКМ с показателями контрольной группы показаны значимые различия с показателями здоровых военнослужащих, не участвовавших в военных действиях. При сравнении уровней стрессовых гормонов со значениями, полученными в группе с ДЭП-1: кортизол – $(597,0 \pm 7,2)$ нмоль/л и АКТГ – $(52,4 \pm 4,1)$ пг/мл, – выявлены различия с контрольной группой и отсутствие достоверных различий со значениями группы ветеранов с НПНКМ, что характеризует высокий уровень психоэмоционального стресса во всех группах ветеранов, в то же время более высокие показатели уровня стрессовых гормонов при ДЭП-1 могут служить критерием кумуляции «аллостатического груза» и наряду с метаболическими, сосудистыми и иммунными изменениями, способствовать прогрессированию хронической ишемии мозга.

Сравнительная характеристика параметров расширенной гемограммы при ранних формах ХИМ представлена в *таблице 61*.

Таблица 61 – Показатели расширенной гемограммы у ветеранов с НПНКМ и ДЭП-1

Параметры	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	P
1	2	3	4	5
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$7,39 \pm 0,17$	$7,69 \pm 0,13$	$7,81 \pm 0,22$	
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$5,03 \pm 0,13$	$5,00 \pm 0,07$	$5,11 \pm 0,04$	
Нб, г/л	$137,3 \pm 1,01$	$137,4 \pm 0,58$	$135,4 \pm 1,29$	
Гематокрит (Ht), %	$44,12 \pm 0,21$	$45,14 \pm 0,46$	$45,90 \pm 0,21$	
Средний корпускулярный объем (СКО), fL	$88,10 \pm 0,32$	$89,55 \pm 0,68$	$88,51 \pm 0,41$	
Средний корпускулярный объем Нб, пг	$29,57 \pm 0,11$	$29,89 \pm 0,22$	$29,80 \pm 0,14$	
Средняя концентрация корпускулярного Нб, г/л	$308,7 \pm 9,07$	$310,3 \pm 6,00$	$326,6 \pm 5,51$	

Продолжение таблицы 61

1	2	3	4	5
Тромбоциты (Tr), $10^9/\text{л}$	$263,4 \pm 7,77$	$261,7 \pm 6,83$	$276,01 \pm 5,56$	
Лимфоциты, %	$32,54 \pm 0,70$	$28,47 \pm 0,48$	$33,94 \pm 0,55$	$< 0,01_{2-3}$ $< 0,01_{1-2}$
Моноциты, %	$9,44 \pm 0,73$	$8,44 \pm 0,65$	$9,91 \pm 0,39$	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$49,78 \pm 1,27$	$48,34 \pm 1,03$	$47,63 \pm 0,83$	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$3,42 \pm 0,15$	$3,52 \pm 0,11$	$3,78 \pm 0,11$	
Эозинофилы, %	$3,61 \pm 0,16$	$3,71 \pm 0,10$	$3,98 \pm 0,21$	
Базофилы, %	$0,55 \pm 0,01$	$0,42 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,01$	$< 0,01_{1-3}$ $< 0,01_{2-3}$ $< 0,01_{1-2}$
Юные нейтрофилы, %	0,0	0,0	0,0	
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$2,19 \pm 0,07$	$2,76 \pm 0,08$	$3,12 \pm 0,11$	$0,02_{2-3}$ $< 0,01_{1-2}$ $< 0,01_{1-3}$
Моноциты, $10^9/\text{л}$	$0,72 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,01$	$< 0,01_{1-2}$ $< 0,01_{1-3}$ $< 0,01_{2-3}$
Гранулоциты, $10^9/\text{л}$	$3,70 \pm 0,12$	$4,13 \pm 0,12$	$4,29 \pm 0,24$	
Ширина распределения клеток красной крови, %CV	$13,78 \pm 0,12$	$13,90 \pm 0,09$	$13,47 \pm 0,10$	
Тромбоцитокрит, %	$0,26 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,01$	$< 0,01_{1-3}$ $< 0,01_{2-3}$ $0,03_{1-2}$
Средний объем тромбоцита, fL	$10,16 \pm 0,10$	$10,07 \pm 0,11$	$10,32 \pm 0,13$	
Ширина распределения тромбоцита, %	$14,20 \pm 0,12$	$14,04 \pm 0,09$	$14,34 \pm 0,10$	

Примечание: р – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Анализ таблицы 61 показал отсутствие достоверных различий, касающихся показателей красной крови, среди изучаемых групп пациентов с ранними формами ХИМ. Среди клеток лейкоцитарного ряда отмечено достоверное повышение относительного и абсолютного числа лимфоцитов, абсолютного количества моноцитов и в группе пациентов с ДЭП-1 в сравнении с показателями 1-й и 2-й групп на фоне отчетливой тенденции к повышению общего числа лейкоцитов, что может свидетельствовать об активации центральных механизмов лейкопоэза. Однако в 3-й группе выявлено достоверное в сравнении с другими группами снижение относительного

количества базофилов, что вполне может быть объяснено с позиций перераспределения клеточной массы. Следует также отметить значимое повышение показателя тромбоцитокрита в 3-й группе ветеранов с ХИМ, что может отражать изменение реологических свойств крови при ДЭП-1, на фоне отчетливой тенденции роста числа тромбоцитов в данной группе.

Далее нами проведен сравнительный анализ показателей расширенной иммунограммы ветеранов с ранними формами ХИМ (таблица 62).

Таблица 62 – Количественная оценка субпопуляционного спектра Т-лимфоцитов и активационных маркеров у ветеранов с ранними формами ХИМ

Параметры	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻), %	74,64 ± 0,72	74,22 ± 0,56	77,91 ± 0,57	
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻), 10 ⁹ /л	1661,14 ± 42,54	2058,84 ± 63,26	2344,59 ± 85,71	< 0,01 ₃₋₂ < 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	38,86 ± 0,59	35,24 ± 0,38	34,47 ± 0,34	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), 10 ⁹ /л	881,64 ± 39,70	814,62 ± 25,26	1022,2 ± 159,78	
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	27,82 ± 0,73	26,56 ± 0,58	34,36 ± 0,31	< 0,01 ₃₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺), 10 ⁹ /л	516,48 ± 16,70	550,21 ± 19,40	820,61 ± 30,41	< 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₃
Соотношение CD4 ⁺ /CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,64 ± 0,05	1,57 ± 0,04	1,60 ± 0,05	
Т-NK лимфоциты, %	1,92 ± 0,08	1,87 ± 0,07	1,74 ± 0,05	
Т-NK лимфоциты, 10 ⁹ /л	57,14 ± 2,31	53,67 ± 2,57	53,16 ± 2,52	
NK лимфоциты, %	6,63 ± 0,05	7,72 ± 0,06	7,78 ± 0,05	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
NK лимфоциты, 10 ⁹ /л	234,41 ± 7,49	268,94 ± 6,97	237,72 ± 9,24	< 0,01 ₁₋₂
CD25 ⁺ лимфоциты, %	10,01 ± 0,32	10,54 ± 0,19	15,88 ± 0,17	< 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₃
CD25 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л	86,91 ± 2,72	238,43 ± 7,81	501,87 ± 19,2	< 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂
HLA Dr ⁺ лимфоциты, %	5,07 ± 0,15	5,04 ± 0,03	5,34 ± 0,21	
HLA Dr ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л	135,85 ± 5,51	144,49 ± 4,67	156,70 ± 8,74	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

По результатам исследования (таблица 62), нами установлено абсолютное повышение в циркуляции общего числа Т-лимфоцитов ($CD3^+$), абсолютное и относительное количество цитотоксических клеток ($CD8^+$) в группе ветеранов с ДЭП-1 в сравнении с 1-й и 2-й группами, отражающее активацию Т-лимфопоэза на уровне костного мозга у пациентов с ранними формами ХИМ. Со стороны гетерогенной хелперной популяции Т-лимфоцитов установлено снижение относительного числа клеток в циркуляции в 2-й и 3-й группах пациентов, возможно связанное с перераспределительными изменениями пула Т-хелперов и миграцией определенных клонов в патологическую зону при формировании ХИМ. При этом нами не обнаружено снижения абсолютного количества Т-хелперов и достоверного снижения индекса соотношения Т-хелперов к Т-цитотоксическим клеткам в данных группах, следовательно, продукция данных клеток в костном мозге не изменена.

Для идентификации Т-NK клеток использовалась комбинация маркеров Т-популяции и натуральных киллеров ($CD56$). Данный антигенный маркер представляет собой изоформу N-CAM (Neural Cell Adhesion Molecule) и экспрессируется отдельными субпопуляциями Т-лимфоцитов. Наличие на поверхности натуральных киллеров активационных молекул ($CD25^+$) позволяет им отвечать клональной экспансией на воздействие IL-2. Кроме того, часть натуральных киллеров со слабой экспрессией $CD16^+$ (около 10–20 %) способна в ответ на воздействие IL-2 секретировать IFN- γ , TNF- β , IL-10, IL-13, GM-CSF, т. е. участвует в реализации адаптивного иммунитета [101]. Популяция NK лимфоцитов с высокой экспрессией $CD16^+$ (80–90 %), напротив, обладает выраженной цитолитической активностью, что свойственно врожденным механизмам защиты. Наши исследования показали четкую тенденцию к снижению популяции Т-NK клеток у ветеранов с ранними формами ХИМ, не достигающую степени статистической достоверности в силу большого разброса показателей внутри изучаемых групп. Напротив, нами отмечен достоверный рост в циркуляции

относительного и абсолютного количества натуральных киллеров у ветеранов с ранними формами хронической ишемии мозга в отличие от контрольной группы, что может отражать наличие миграционных перераспределительных процессов со стороны иммуноцитов, пролиферативной активности, как показано нами ранее при НПНКМ, так и на стадии ДЭП-1, что свидетельствует об интенсификации реакций врожденного иммунитета.

Изучение экспрессии активационных маркеров на иммуноцитах показало увеличение в циркуляции пула лимфоцитов экспрессирующих маркеры ранней позитивной активации ($CD25^+$) у пациентов с более выраженными проявлениями хронической ишемии мозга, максимальное при ДЭП-1, причем как относительного, так и абсолютного их количества, что отражает, не только наличие активации иммуноцитов, но и готовность клеток к IL-2 зависимой пролиферации. Количество лимфоцитов с маркерами поздней позитивной активации, экспрессирующих молекулярные продукты HLA системы (Dr^+) среди изучаемых групп не имело достоверных различий, при выраженной тенденции роста, не достигающей степени статистической достоверности в группах с ХИМ.

Надзорную функцию за регуляцией Т-клеточного гомеостаза выполняет минорная субпопуляция Т-регуляторных хелперов, контролирующая метаболизм и активацию иммунных клеточных популяций. В условиях снижения популяции Т-регуляторных лимфоцитов развиваются предпосылки для формирования аутоиммунных процессов. В результате наличия на мембране рецептора CD25 (α -цепи рецептора для IL-2) эти клетки могут выполнять роль мусорщика IL-2, тем самым ингибируя активацию других Т-клеток. Снижая концентрацию IL-2, Т-reg вызывают апоптоз IL-2 зависимых клеток [282]. Также эти клетки экспрессируют транскрипционный фактор подавления – FoxP3, который вовлечен в ингибирование клеточной активности. Наличие на мембране Т-reg эктоэнзимов CD39 и CD73 дает возможность модулировать ингибирование клеток посредством эндогенных сигнальных молекул (аденозина, АТФ). Известно, что уровень экспрессии

CD39 контролирует прогрессию воспалительных аутоиммунных заболеваний. Кроме того, T-reg могут ингибировать продукцию цитокинов IL-10, TGF- β , IL-35 [101]. Сравнительные количественные характеристики популяции T-регуляторных клеток у пациентов с ранними формами ХИМ представлены в *таблице 63*.

Таблица 63 – Количественная оценка популяции T-регуляторных клеток у ветеранов с ХИМ

Параметры	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
T-регуляторные лимфоциты (CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ⁻), %	2,28 ± 0,02	2,54 ± 0,11	1,93 ± 0,03	< 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₃
T-регуляторные лимфоциты (CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ⁻), 10 ⁹ /л	47,69 ± 1,65	49,89 ± 2,81	41,47 ± 0,61	< 0,01 ₁₋₃ 0,04 ₂₋₃
T-хелперы неактивированные (CD4 ⁺ CD25 ⁻ CD127 ⁺), %	90,45 ± 0,97	76,94 ± 0,57	76,02 ± 0,97	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
T-хелперы неактивированные (CD4 ⁺ CD25 ⁻ CD127 ⁺), 10 ⁹ /л	1605,4 ± 59,98	1868,5 ± 63,97	1461,8 ± 51,55	< 0,01 ₂₋₃
T-хелперы (активированные) (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺), %	2,34 ± 0,05	2,00 ± 0,05	2,57 ± 0,03	< 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
T-хелперы (активированные) (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺), 10 ⁹ /л	50,04 ± 1,02	52,56 ± 2,14	55,40 ± 1,15	< 0,01 ₁₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Идентификация пула CD4⁺CD25^{high} в периферической крови пациентов с ранними формами ХИМ выявила статистически значимое снижение этой популяции клеток в группе пациентов с ДЭП-1 в сравнении с контрольной группой и группой пациентов с НПНКМ, что может служить лабораторным критерием снижения аутоотолерантности по отношению к антигенам мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. При этом ранее нами показано достоверное, максимальное при ДЭП-1 повышение в системной циркуляции численности лимфоцитов с маркерами ранней позитивной активации и готовности к пролиферации (CD25⁺-клеток), что на фоне

снижения субпопуляции Т-регуляторных клеток, может отражать нарушение аутоотолерантности к собственным антигенам, в том числе и к антигенам мозговой ткани.

Роль адаптерной молекулы CD127(IL-7R) на Т-хелперах заключается не только контроле пролиферации и дифференцировки зрелых Т-клеток, но и регуляции супрессивной активности лимфоцитов [148]. Нами показано, что при ранних формах ХИМ снижается число Т-хелперов (неактивированных), экспрессирующих молекулу CD127, что может отражать низкую супрессивную активность клеток и снижение аутоотолерантности к собственным антигенам. Исследование числа активированных Т-хелперов, имеющих фенотип $CD4^+CD25^+CD127^+$, у пациентов с ранними формами ХИМ, выявило тенденцию повышения абсолютного количества данных клеток в циркуляции и значимый рост относительного количества активированных Т-хелперов в группе пациентов с ДЭП-1 в сравнении с контрольной группой. Механизмы супрессорной активности Т-регуляторных клеток, частично описанные нами выше, достаточно полно описаны в литературе и сводятся к следующим моментам: наличие на мембране $CD25^+$ молекулы позволяет клетке играть роль «мусорщика» IL-2, тем самым ингибируя активацию иммунных клеток и вызывая их апоптоз; клетки экспрессируют транскрипционный фактор подавления – Fox3, вовлеченный в подавление клеточной активности; адаптивные Т-регуляторные клетки экспрессируют гранзимы и способны осуществлять перфоринзависимый киллинг; Т-регуляторные клетки могут ингибировать иммунный ответ путем гиперэкспрессии CTLA-4 (цитостатический антиген Т-лимфоцитов-4), которая способна связывать 4 молекулы CD80 и CD86, ингибируя вторичный сигнал [282]. Очевидно, что снижение пула Т-регуляторных клеток при ДЭП-1 вносит определенный вклад в нарушение механизмов аутоотолерантности и способствует развитию аутоиммунизации в отношении мозговых пептидов.

Среди субпопуляций В-лимфоцитов, заслуживает интереса минорная фракция В1-лимфоцитов, играющая важную роль в аутоиммунных процессах. Сравнительные данные о содержании данной субпопуляции В-лимфоцитов у ветеранов с ранними формами ХИМ, отражены в *таблице 64*.

Таблица 64 – Содержание В-лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови у пациентов с ранними формами ХИМ

Параметры	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
В-лимфоциты (CD19 ⁺), %	11,82 ± 0,30	12,39 ± 0,19	17,13 ± 0,29	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
В-лимфоциты (CD19 ⁺), 10 ⁹ /л	316,32 ± 10,41	350,20 ± 12,04	386,39 ± 15,36	< 0,01 ₁₋₃
В1-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁺), %	0,42 ± 0,03	0,49 ± 0,01	2,3 ± 0,03	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
В1-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁺), 10 ⁹ /л	17,51 ± 1,14	17,53 ± 0,71	33,02 ± 1,43	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
В2-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁻), %	8,11 ± 0,37	8,83 ± 0,20	10,08 ± 0,46	0,02 ₁₋₃
В2-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁻), 10 ⁹ /л	141,19 ± 9,02	163,56 ± 6,81	270,14 ± 17,25	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
В-лимфоциты активированные (CD20 ⁺ CD23 ⁺), %	4,20 ± 0,19	4,92 ± 0,13	5,13 ± 0,13	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
В-лимфоциты активированные (CD20 ⁺ CD23 ⁺), 10 ⁹ /л	114,28 ± 7,74	138,78 ± 6,70	145,45 ± 5,73	< 0,01 ₁₋₃
Коэффициент соотношения В1 и Т-рег. отн., %	0,19 ± 0,01	0,36 ± 0,15	1,2 ± 0,02	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
Коэффициент соотношения В1 и Т-рег. абс. (у. е.)	0,37 ± 0,02	0,66 ± 0,26	0,80 ± 0,02	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Как видно из таблицы 64, имеет место достоверное повышение относительного и абсолютного количества общей популяции В-лимфоцитов в группах пациентов с ДЭП-1, в сравнении с контрольной группой и пациентами с НПНКМ, что отражает включение механизмов специфического гуморального иммунного ответа и способность

к усиленному антителообразованию. В то же время следует учесть, что данные значения не превышают интервалы распределения популяций В-лимфоцитов у здоровых лиц в популяции [101]. Распределение В-лимфоцитов относительно субпопуляций показало повышение в периферической крови пациентов с ДЭП-1 В1-фракции лимфоцитов, экспрессирующей $CD5^+$ адаптерные молекулы, являющиеся трансмембранными гликопротеинами, способными служить лигандами для $CD72^+$ -антигена. Показано, что $CD5^+$ рецептор может модулировать передачу негативного сигнала через BCR клетки и запускать процессы апоптоза. Увеличение в кровотоке больных с ДЭП-1 субпопуляции В1-лимфоцитов, в условиях повышенной проницаемости ГЭБ, может свидетельствовать о наличии генерализованного системного аутоиммунного процесса по отношению к мозговым антигенам и является одним из важных факторов прогрессии нейродегенеративных изменений при ХИМ. Субпопуляция В2 лимфоцитов также оказалась более высокой в группе пациентов с ДЭП-1, что в целом отражает общую тенденцию повышения уровня В-лимфоцитов при прогрессии ХИМ. Маркером активации В-лимфоцитов служат мембранные продукты $CD23$ и $CD86$. Примечательно, что данные антигены в норме экспрессируются преимущественно на В-клетках памяти и В-клетках герминального центра и полностью отсутствуют на плазматических клетках. Нами зафиксировано повышение популяции $CD23^+$ В-лимфоцитов в системной циркуляции в группе ветеранов с ДЭП-1, в сравнении с контрольной группой, что отражает активацию В-лимфоцитов при прогрессии хронической ишемии мозга. При оценке коэффициента соотношения В1- и Т-регуляторных клеток отмечено достоверное повышение показателя в группе пациентов с ДЭП-1, что также свидетельствует о реализации аутореактивных процессов при прогрессии ХИМ. Наши исследования согласуются с данными других авторов о важности определения аутореактивных клонов В-клеток и Т-регуляторных лимфоцитов при различной патологии воспалительного и аутоиммунного генеза [101].

Проведение корреляционного анализа показало наличие ряда достоверных связей между иммунологическими показателями, параметрами церебральной гемодинамики и когнитивными расстройствами при ДЭП-1 (таблица 65).

Таблица 65 – Корреляционные связи между параметрами клеточного иммунитета, параметрами нейропсихологического тестирования и церебральной гемодинамики

Показатели корреляционных связей	Rs	p
B ₂ -лимфоциты, % – Pi ППА	0,40	0,04
B-лимфоциты активированные, 10 ⁹ /л – Pi ПВСА	–0,41	0,02
CD4 ⁺ -активированные, 10 ⁹ /л – Pi ЛПА	–0,43	0,003
MMSE: внимание – ЛСК ЛПА	0,5	0,02
FasL, пг/мл – Pi ЛПА	–0,38	0,04

Достоверных связей оказалось несколько меньше в сравнении с группой ветеранов с НПНКМ, также характер связей имеет преимущественно отрицательный характер и средний уровень силы. Отмечено появление прямой корреляционной связи между скоростными параметрами кровотока в левой позвоночной артерии и показателем, отражающим когнитивные нарушения у ветеранов с ДЭП-1.

Таким образом, прогрессирование ранних форм ХИМ у ветеранов сопровождается абсолютным лимфоцитозом, обусловленным ростом общей популяции Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических, активированных Т-хелперов при максимально выраженном повышении численности CD25⁺ лимфоцитов, отражающем готовность к реализации IL-2 зависимой пролиферации. Со стороны В-лимфоцитов показано увеличение общей популяции В-клеток и минорных В1 и В2-субпопуляций, а также фракции активированных В-лимфоцитов. Установлено также параллельное снижение абсолютного числа субпопуляции Т-регуляторных клеток и неактивированных Т-хелперов, что в совокупности с ростом В1-субпопуляции иммуноцитов отражает

наличие аутоиммунной направленности иммунного ответа, что в условиях прогрессирования ХИМ, при повышении проницаемости ГЭБ означает снижение толерантности к мозговым пептидам и проявлению иммуноагрессивных свойств по отношению к структурам ЦНС.

Ключевым механизмом иммунорегуляции процессов пролиферации, дифференцировки и элиминации дефектных, аутоагрессивных клонов клеток является апоптоз, служащий эффективным фактором формирования «периферической толерантности». В таблице 66 нами показано, что абсолютное и относительное число лимфоцитов с экспрессией маркеров негативной активации и готовности к Fas-зависимому апоптозу в группе пациентов с ДЭП-1 достоверно превышало показатели контрольной группы, однако не имело различий с аналогичными показателями в группе пациентов с НПНKM. В этой же группе имел место максимально высокий показатель соотношения маркеров позитивной и негативной активации иммуноцитов $CD25^+/CD95^+$, отражающий изменение соотношения численности лимфоцитов в пользу позитивной активации с высоким уровнем пролиферативной активности.

Таким образом, повышение в циркуляции числа $CD95^+$ -лимфоцитов и достоверный рост в сыворотке крови уровня Fas-лиганда у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии, можно расценивать, как один из протективных факторов, предупреждающих инфильтрацию тканей мозга лимфоцитами и развертывание на территории головного мозга эффекторных событий.

Изучение активационных процессов иммунных клеток у ветеранов с ранними формами ХИМ в сравнении, основано на комплексной оценке следующих показателей: окраски лимфоцитов йодистым пропидием (цитометрический метод), суправитальным ядерным красителем Hoechst 33342 (цитофлюоресцентный метод); определении концентрации ключевых каспаз 3, 8; детекции числа клеток с маркерами негативной активации ($CD95^+$); уровня Fas-лиганда (FasL) и показатели пролиферации лимфоцитов

в оценке фазы митоза и АВ-теста (AlamarBlue®, Invitrogen, USA), представлены в *таблице 66*.

Таблица 66 –Показатели негативной активации и апоптоза лимфоцитов у пациентов с ранними формами ХИМ

Параметры		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
Апоптоз лимфоцитов, верифицированный в окраске Hoechst 33342	%	4,3 ± 0,2	5,7 ± 0,2	5,2 ± 0,2	0,02 ₁₋₂ 0,01 ₁₋₃
	10 ⁹ /л	0,12 ± 0,04	0,39 ± 0,1	0,10 ± 0,01	0,03 ₁₋₂ 0,03 ₁₋₂
Активность каспазы 3, RFU		95,8 ± 2,9	110,1 ± 2,5	98,3 ± 3,4	0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₂₋₃
Активность каспазы 8, RFU		264,7 ± 29,5	351,5 ± 36,8	356,5 ± 30,6	0,04 ₁₋₃
Апоптоз (гиподиплоидный пик)	%	3,1 ± 0,2	5,8 ± 0,3	4,4 ± 0,3	< 0,01 ₁₋₂ 0,01 ₃₋₂
	10 ⁹ /л	0,02 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,18 ± 0,02	0,01 ₂₋₁ < 0,01 ₁₋₃
Фаза митоза (пролиферация) (S+G2+M)	%	3,7 ± 0,2	3,6 ± 0,2	4,3 ± 0,3	
	10 ⁹ /л	0,04 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,3 ± 0,03	< 0,01 ₁₋₃ 0,01 ₁₋₂
Индекс пролиферации/апоптоза		0,71 ± 0,1	0,96 ± 0,2	3,56 ± 0,4	< 0,01 ₃₋₂ 0,04 ₃₋₁
АВ-тест, RFU		12085,5 ± 197,3	11350,2 ± 926,2	11350,2 ± 926,2	0,02 ₃₋₂ 0,01 ₃₋₁
CD95 ⁺ лимфоциты, %		15,2 ± 0,4	14,9 ± 0,3	19,2 ± 0,5	0,03 ₁₋₃
CD95 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л		219,5 ± 11,0	318,1 ± 18,7	444,6 ± 35,1	0,05 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂
Соотношение CD25 ⁺ /CD95 ⁺		0,4 ± 0,02	0,86 ± 0,1	1,52 ± 0,2	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂
Fas L, пг/мл		0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01	1,26 ± 0,9	< 0,01 ₁₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

По результатам исследования установлено, что у пациентов с ДЭП-1 имело место достоверное повышение уровня каспазы 8 в сравнении с контрольной группой. Учитывая высокий уровень проапоптогенного лиганда (FasL) в данной группе, можно предположить, что усиление процессов апоптоза обусловлено реализацией преимущественно Fas-

зависимых механизмов. Известные на сегодняшний день данные постулируют, что Fas/CD95⁺ классический специфический рецептор для индукции апоптоза, обеспечивает активацию каскада каспаз. При активации клеток CD95⁺ в большей степени экспрессируется на CD4⁺-позитивных клетках [151]. В свою очередь, FasL в значительной степени экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и, взаимодействуя в виде мембраноассоциированного или растворимого белка с Fas/CD95⁺, становится основным механизмом апоптотической гибели клеток-мишеней при инфекционных и аутоиммунных процессах. В данном случае активация Fas-зависимого пути реализации апоптоза может служить ограничительным механизмом аутоагрессии в отношении нейронов мозга при ДЭП-1, посредством ликвидации аутореактивных клонов иммуноцитов.

Пролиферация как проявление активации иммунных клеток носит «позитивный» характер, при этом численность клеток, находящихся в фазе пролиферации (S+G2+M), у мужчин с ДЭП-1, достоверно превышала значения данного показателя в контрольной группе. Нами показана высокая пролиферативная активность клеток, измеряемая с помощью Alamar Blue – теста у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии, что согласуется с показателями пролиферативной активности, полученными цитометрически в окраске лимфоцитов йодистым пропидием. При этом соотношение числа клеток, находящихся в фазе митоза, к числу клеток с признаками апоптоза было максимальным при ДЭП-1, что также находится в полном соответствии с результатами оценки пропорции лимфоцитов, экспрессирующих маркеры позитивной и негативной активации – CD25⁺ и CD95⁺. Следовательно при прогрессировании ХИМ, несмотря на установленную нами активацию процессов Fas-зависимого апоптоза, баланс факторов позитивной и негативной активации смещен в пользу пролиферативной активности иммуноцитов, возможно, за счет ограничения активации каспазы 3. Подобная ситуация вполне объяснима тем, что IL-2 связываясь со своим рецептором (CD25⁺) на мембране лимфоцитов оказывает

пролиферативное действие, но не влияет на выживаемость клеток. Как проапоптотический агент, IL-2 стимулирует входение Т-клеток в пролиферацию, при этом именно в поздней G_1 фазе и S –фазе клеточного цикла клетки наиболее чувствительны к индукции апоптоза и активации каспаз. Также показана возможность с $CD25^+$ -рецептора для IL-2 реализовать про-и антиапоптогенные сигналы. Антиапоптогенное действие IL-2 зависит от вовлечения гуанин-нуклеотидсвязывающих белков семейства Rho с последующей активацией киназы PDK/Akt, подавляющей каскад каспаз путем блокирования взаимодействия каспаз с APAF-1 и активацией ингибиторов апоптоза (Bcl-2, IAPs, XIAP). Кроме того, известно, что в активированных лимфоцитах имеет место низкий уровень экспрессии антиапоптогенного белка Bcl-2. Для оценки вклада антиапоптогенного белка Bcl-2 при ранних формах ХИМ в реализацию апоптоза лимфоцитов нами проведено сравнительное изучение данного белка в различных популяциях лимфоцитов (таблица 67).

Таблица 67 – Количество лимфоцитов экспрессирующих Bcl-2 в крови пациентов с ранними формами ХИМ ($M \pm m$)

Показатель		Группа 1 Контрольная n = 20	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 25	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 25	p
Bcl-2 ⁺ лимфоциты	%	14,09 ± 0,39	18,9 ± 0,39	20,7 ± 0,27	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
	10 ⁹ /л	0,28 ± 0,004	0,37 ± 0,01	0,46 ± 0,02	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
Bcl-2 ⁺ CD19 лимфоциты	%	0,95 ± 0,03	1,65 ± 0,12	2,4 ± 0,21	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
	10 ⁹ /л	0,02 ± 0,08	0,012 ± 0,01	0,17 ± 0,02	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₂₋₃
Bcl-2 ⁺ CD3 лимфоциты	%	4,47 ± 0,2	5,22 ± 0,41	4,8 ± 0,36	
	10 ⁹ /л	0,74 ± 0,08	0,84 ± 0,12	0,75 ± 0,11	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Как видно из таблицы 67, общая численность Bcl-2 позитивных лимфоцитов как абсолютная, так и относительная достоверно повышена в группах с ранними формами хронической ишемии мозга, причем наибольший рост отмечен в группе пациентов с ДЭП-1, что способствует выживаемости В-лимфоцитов в условиях воздействия проапоптогенных факторов, в том числе провоспалительных цитокинов, атерогенных фракций липидов, факторов нитрозативного стресса. В популяции CD19⁺-лимфоцитов также установлен достоверный рост относительного и абсолютного числа клеток с экспрессией белка Bcl-2, что может являться признаком реализации пролиферативного потенциала В-клетки и в условиях развития аутоиммунизации мозговыми пептидами служить фактором прогрессии патологического процесса.

Системная сосудистая патология, на фоне которой развиваются ранние формы ХИМ, является фактором, определяющим развитие эндотелиальной дисфункции, в том числе сосудов церебрального русла. Современные исследования также указывают на наличие иммуновоспалительного компонента в патогенезе ишемически-гипоксического повреждения церебральных сосудов. Участие цитокинов в нейроиммунных взаимодействиях определяется наличием к ним рецепторов на клетках ЦНС.

Базовые уровни провоспалительных и регуляторных цитокинов, являющихся непосредственными участниками событий, протекающих в эндотелии сосудов, регуляторов пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, индукторов и блокаторов апоптоза у ветеранов с ранними формами ХИМ, представлены в *таблице 68*.

Анализ таблицы показал, что уровни основных провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-8) у пациентов с ДЭП-1 были достоверно в сравнении с контрольной группой, а IFN- γ и в сравнении с группой пациентов с НПНКМ, что указывает на усиление провоспалительного потенциала крови и прогрессирование формирования хронической цереброваскулярной недостаточности, а также является фактором прямого

или опосредованного системного повреждения эндотелия сосудистого русла, в том числе структур гематоэнцефалического барьера.

Таблица 68 – Уровни провоспалительных и регуляторных цитокинов в системной циркуляции при ранних формах ХИМ ($M \pm m$)

Показатель		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
Основные клетки-продуценты					
CD8 ⁺ , Th1, моноциты/ макрофаги	TNF α , пг/мл	1,9 $\pm$ 0,11	3,9 $\pm$ 0,14	4,8 $\pm$ 0,43	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂
Th1,NK	IFN- γ , пг/мл	11,6 $\pm$ 3,01	14,3 $\pm$ 3,4	25,2 $\pm$ 3,5	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
Моноциты/ макрофаги	IL-1 β , пг/мл	3,7 $\pm$ 0,93	3,85 $\pm$ 0,26	4,24 $\pm$ 0,43	–
Моноциты/ макрофаги	IL-8, пг/мл	9,21 $\pm$ 1,62	14,1 $\pm$ 2,5	16,2 $\pm$ 3,25	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂
Th1	IL-2, пг/мл	18,5 $\pm$ 1,9	22,0 $\pm$ 2,7	45,9 $\pm$ 4,7	< 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₃
T _{reg} , Th3, Th9	TGF- β , пг/мл	34,2 $\pm$ 6,3	25,4 $\pm$ 6,4	14,3 $\pm$ 3,1	< 0,01 ₁₋₃
Моноциты/ макрофаги	IL-12, пг/мл	15,5 $\pm$ 1,01	17,3 $\pm$ 2,01	27,6 $\pm$ 5,1	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
Th2	IL-4, пг/мл	0,22 $\pm$ 0,05	0,20 $\pm$ 0,06	0,24 $\pm$ 0,04	
Th17	IL-17, пг/мл	24,7 $\pm$ 5,05	32,7 $\pm$ 6,5	39,6 $\pm$ 4,4	< 0,01 ₁₋₃
IFN- γ /IL-4		173,7 $\pm$ 13,1	124,8 $\pm$ 29,6	121,7 $\pm$ 9,6	0,01 ₁₋₃
Гепатоциты	hs-CRP, мг/л	1,9 $\pm$ 0,12	2,32 $\pm$ 0,1	4,6 $\pm$ 0,24	< 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Уровень TNF- α , согласно нашим данным, у пациентов с ДЭП-1 имел достоверно более высокую концентрацию в сравнении с обеими группами и в низких концентрациях является медиатором локальной воспалительной реакции. Источником TNF- α являются главным образом активированные макрофаги, при этом TNF- α способен связываться с FasL и индуцировать Fas-зависимый апоптоз. Известно, что на территории ЦНС TNF- α активирует микроглию, реализует свое нейротоксическое влияние путем индукции апоптоза нейронов, либо инициации локального воспалительного ответа,

что, в конечном счете, приводит к нейрональным потерям и, как следствие, прогрессии ХИМ с появлением органической микросимптоматики, что наблюдается при переходе НПНКМ в стадию ДЭП-1.

На усиление процессов адгезии и хемоаттракции иммуноцитов при ранних формах ХИМ указывает повышение концентрации интерлейкина-8 на стадии ДЭП-1, что также отражает его участие в механизмах прогрессирования церебральной сосудистой дисфункции, связанной с атеросклеротическим и ишемическим повреждением мозга. Согласно данным литературы IL-8 относится к семейству $ELR^+CXС$ хемокинов и его экспрессия не является конститутивной, а индуцируется провоспалительными факторами: $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, при этом основной функцией хемокинов данного семейства является рекрутирование лейкоцитов в области пораженных тканей.

Уровень интерферона- γ , продукта активированных Th1, НК-клеток и моноцитов, достоверно превышал уровни здоровых лиц и пациентов с НПНКМ на стадии ДЭП-1, что указывает на присутствие иммунновоспалительного компонента в механизмах прогрессии ХИМ и может являться следствием иммунной агрессии в отношении нейронов мозга. Известно, что $IFN-\gamma$ активирует макрофаги и стимулирует иммунный ответ по типу ГЗТ с развитием гранулематозного воспаления, что было доказано на образцах атеросклеротически измененных тканей человека. В литературе описано, что в условиях ГЛП $IFN-\gamma$ потенцирует образование и секрецию IL-8 и секрецию хемокинов других классов: MCP-1 и IP-10. Хемокины IL-8 и IL-16 продуцируемые макрофагами проявляют проатерогенные свойства, усиливают адгезивность эндотелия, лимфоцитов и моноцитов, найдены в больших количествах в области атеросклеротических повреждений [195]. Также описано, что данный цитокин синтезируется и на территории ЦНС астроцитами и клетками микроглии, его уровень на территории мозга находится под контролем нейропептида Y и соматостатина.

Изменений содержания IL-1 β в сыворотке крови пациентов с ранними формами ХИМ, обладающего плеотропными свойствами, нами не зафиксировано, однако в группе пациентов с ДЭП-1 отмечена тенденция его роста в сыворотке. Однако известно, что в условиях ГЛП имеет место усиление местной продукции IL-1 β . На локальном уровне аутокринная и паракринная секреция IL-1 служит для поддержания активного провоспалительного ответа и усиливает экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах и иммунных клетках. Проникая на территорию ЦНС, даже в низких концентрациях IL-1 β способен индуцировать секрецию кортикотропин-рилизинг гормона в нейронах паравентрикулярных ядер гипоталамуса, что способствует запуску последующих звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Ранее, нами показано увеличение концентрации IL-2, фактора роста для Т-лимфоцитов, в группе пациентов с ДЭП-1, в сравнении с контрольной группой и пациентами с НПНKM. При активации клеток, формирование высокоаффинного рецептора для интерлейкина-2 на поверхности Т-клеток происходит через сутки после действия стимулирующего агента в результате экспрессии гена CD25 – легкой цепи (α) рецептора, при этом экспрессия гена самого IL-2 осуществляется раньше. Под действием IL-2 клеткой преодолевается «точка рестрикции», разделяющая субфазы клеточного цикла G_{1a} и G_{1b}, что завершает подготовку клетки к пролиферации. IL-2 способствует реализации функции Т-хелперов, усиливая выработку интерферона- γ , экспрессию протоонкогенов, препятствует развитию иммунологической толерантности, в некоторых случаях отменяя ее. Известен также проатерогенный эффект IL-2, связанный с его способностью формировать Th1-фенотип лимфоцитов, участвующих в запуске и поддержании иммунного воспаления сосудов при наличии локальной гиперпродукции рецептора к IL-2 в ишемически измененных тканях. Выше нами изложена двойственная роль IL-2 в индукции апоптоза и выживаемости лимфоцитов при прогрессировании ранних форм ишемии мозга.

На территории ЦНС астроциты также могут синтезировать некоторые цитокины, в т. ч. IFN- γ , TNF- α , IL-2, ряд эйкозаноидов и родственных им веществ, существенно влияющих на степень иммунных реакций в зоне повреждения, модулируя сосудистые и лейкоцитарные ответы [175]. В свою очередь, выделяемый астроцитами IFN- γ , стимулирует повышение экспрессии IL-2 в структурах мозга. В то же время IL-2 является модулятором клеточного роста и дифференцировки не только иммуноцитов, но и нейронов мозга и нейроглии, модулирует синаптическую передачу и контролирует нейроиммунные взаимодействия. Негативное действие IL-2 проявляется в стимуляции внедрения Т и В-лимфоцитов в головной мозг и внутрикраниальную агглютинацию большого числа HLA –позитивных клеток, что может вызвать повреждение глиальных клеток и нейронов экзогенными антителами.

Продукция IL-4, секретируемого Th2-лимфоцитами, согласно нашим исследованиям не имела достоверных различий среди изучаемых групп пациентов. Известно, что высокие концентрации IL-4 оказывают понижающую регуляцию (по принципу обратной связи) на продукцию IFN- γ Th1-лимфоцитами, что может нарушать нормальный Th1/Th2 баланса и определять девиацию иммунного ответа. Однако расчет соотношения IFN- γ /IL-4 в группах пациентов с ранними формами ХИМ показал значимые изменения показателя среди групп, что свидетельствует о девиации иммунного ответа в сторону Th1-лимфоцитов при прогрессии данной патологии.

Оценка регуляторной функции Th17, показала, что концентрация в сыворотке крови ветеранов с ДЭП-1 уровня провоспалительного цитокина IL-17, продуцируемого Th17 имела значимые различия с группой здоровых военнослужащих, что вносит свой вклад в реализацию провоспалительного потенциала и активацию аутоиммунных процессов в организме.

Изучение концентрации в крови IL-12, показало его максимальный уровень в группе пациентов с ДЭП 1 стадии. IL-12 оказывает повышающую

регуляцию в отношении дифференцировки Th1-лимфоцитов и секреции ими IFN- γ , что приводит к девиации иммунного ответа в сторону Th1-лимфоцитов. В то же время IL-12 служит посредником между макрофагами и лимфоцитами, кооперируя врожденные и адаптивные реакции, стимулируя при этом активность натуральных киллеров, способствуя активации В-лимфоцитов, особенно В1-клеток, что находит отражение в повышении уровня аутоантител. Кроме того, IL-12 способствует появлению и сохранению незрелых форм Т-лимфоцитов ($CD3^+CD4^-CD8^-$) при аутоиммунных нарушениях, что связано с его антиапоптотическим действием на незрелые формы клеток.

Иммунная привилегия мозга поддерживается достаточным количеством иммуносупрессивного фактора, секреторного продукта Th3-субпопуляции лимфоцитов трансформирующего фактора – β (TGF- β). У пациентов с ДЭП 1 стадии отмечено значимое снижение этого цитокина в кровотоке, что в условиях ишемически-гипоксического повреждения ГЭБ может отражать нарушение баланса супрессивных факторов и, как следствие, приводить к активации иммунных реакций на территории мозга. Нейропротективное действие как TGF- β , так и ряда других нейромедиаторов, обладающих иммуносупрессивными свойствами: нейротрофинов, глюкокортикоидов, кокальцигенина, вазоинтестинального пептида (VIP), нейропептида Y общеизвестно и связано со способностью участвовать в процессах иммунологической толерантности, а также в ряде случаев ингибировать активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов. Так, кокальцигенин ингибирует образование провоспалительных медиаторов макрофагами; α -меланоцитстимулирующий гормон ингибирует активацию нейтрофилов, нейропептид Y способствует увеличению образования Т-клетками IFN- γ и IL-4, ингибирует фагоцитоз и снижает секрецию IL-6 [306]. Также известно, что Т-лимфоциты, подвергающиеся апоптозу, могут сами продуцировать TGF- β , подавляющий продукцию провоспалительных цитокинов лимфоцитами и макрофагами с формированием Th3-типа

иммунного ответа. TGF- β регулирует экспрессию β -интегриновых рецепторов, определяя взаимодействие клеток с компонентами внеклеточного матрикса, угнетает выработку провоспалительных цитокинов.

Совокупное действие провоспалительных цитокинов запускает продукцию острофазных белков в печени, появление которых существенно опережает динамику появления в циркуляции АГ-специфичного иммунного ответа. Уровень высокочувствительного острофазного С-реактивного белка у ветеранов с ДЭП-1 оказался повышенным, в сравнении с контрольной группой и ветеранами с НПНКМ, что отражает высокий уровень активации гепатоцитов провоспалительными цитокинами и необходимость протективного участия острофазных белков в отношении тканей мозга при прогрессировании ХИМ. Кроме того, С-реактивный белок способен связывать ЛПНП и ЛПОНП, и тем самым замедлять развитие атероматоза.

Таким образом, изменение цитокинергической регуляции при формировании ранних форм хронической ишемии мозга заключается в усилении провоспалительного потенциала крови, адгезивной и проатерогенной активности иммунцитов; индукции IL-2 опосредованной пролиферативной способности Т-лимфоцитов, прежде всего Т-хелперов; изменении баланса иммунного ответа в сторону Th1-опосредованных клеточных реакций, вследствие роста уровня INF- γ и IL-12; снижении экспрессии иммуносупрессирующего фактора TGF- β , что в целом отражает включение механизмов иммунного реагирования в виде кооперативного взаимодействия факторов врожденного и адаптивного иммунитета реализуемого в рамках данной патологии.

3.2.7 – Сопряженность иммунных процессов и факторов, повреждающих сосудистый эндотелий при прогрессировании хронической ишемии мозга

Особая роль в патогенезе и прогрессировании хронической ишемии мозга отводится эндотелиальной дисфункции церебрального сосудистого

русла и повреждению гематоэнцефалического барьера с включением механизмов нейроиммунной аутоагрессии. Положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке.

Именно клетки эндотелия первыми встречаются со свободными радикалами, окисленными ЛПНП, гиперхолестеринемией, подвергаются воздействию высокого гидростатического давления, что приводит к его повреждению, к его дисфункции как эндокринного органа и ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза. Сущность ЭД заключается как в дисбалансе релаксирующих и констрикторных факторов, нарушении тромборезистентности сосудистой стенки, так и в неспособности адекватной вазодилатации или инвертивной реакции на ишемические стимулы. В условиях ЭД происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия, и преимущественным ответом эндотелиальных клеток на стимулирующие воздействия становится вазоконстрикция и пролиферация, с последующим ремоделингом сосудистой трассы.

В соответствии с целями и задачами исследования нами рассмотрены основные метаболические факторы, приводящие к развитию ЭД и играющие значимую роль в прогрессировании хронической ишемии мозга. Среди них ведущее место занимают нарушения липидного обмена сыворотки крови сравнительные критерии которых у ветеранов с ранними формами ХИМ, представлены в *таблице 69*.

Таблица 69 – Показатели липидного спектра сыворотки крови ветеранов с ранними формами ХИМ

Показатели, ммоль/л	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 87	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 62	p
ОХС	4,5 ± 0,14	5,3 ± 0,13	7,45 ± 0,2	0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₂
ТГ	1,27 ± 0,12	2,17 ± 0,13	2,6 ± 0,1	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
ХС-ЛПВП	1,04 ± 0,12	1,09 ± 0,06	0,97 ± 0,06	
ХС-ЛПНП	2,18 ± 0,12	3,8 ± 0,12	4,0 ± 0,1	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
ХС-ЛПОНП	0,53 ± 0,02	0,98 ± 0,05	1,08 ± 0,2	0,03 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂
КА	3,02 ± 0,16	4,35 ± 0,1	4,7 ± 0,15	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

В группе ветеранов с ДЭП-1 установлено повышение в кровотоке атерогенных фракций липидов, в частности ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП и индекса атерогенности по Климову. При этом уровни ОХС и ХС-ЛПНП согласно российским рекомендациям «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2010) и Европейского общества по изучению атеросклероза (2001), соответствовали высоким уровням. В группе пациентов с ДЭП-1 показатель ТГ находился на верхней границе «нормы».

Анализ частоты (в процентах) выявления различных типов гиперлиппротеидемий у ветеранов Афганистана с ранними формами ХИМ, согласно критериям, рекомендованным экспертами ВОЗ (2001), представлен на *рисунке 7*.

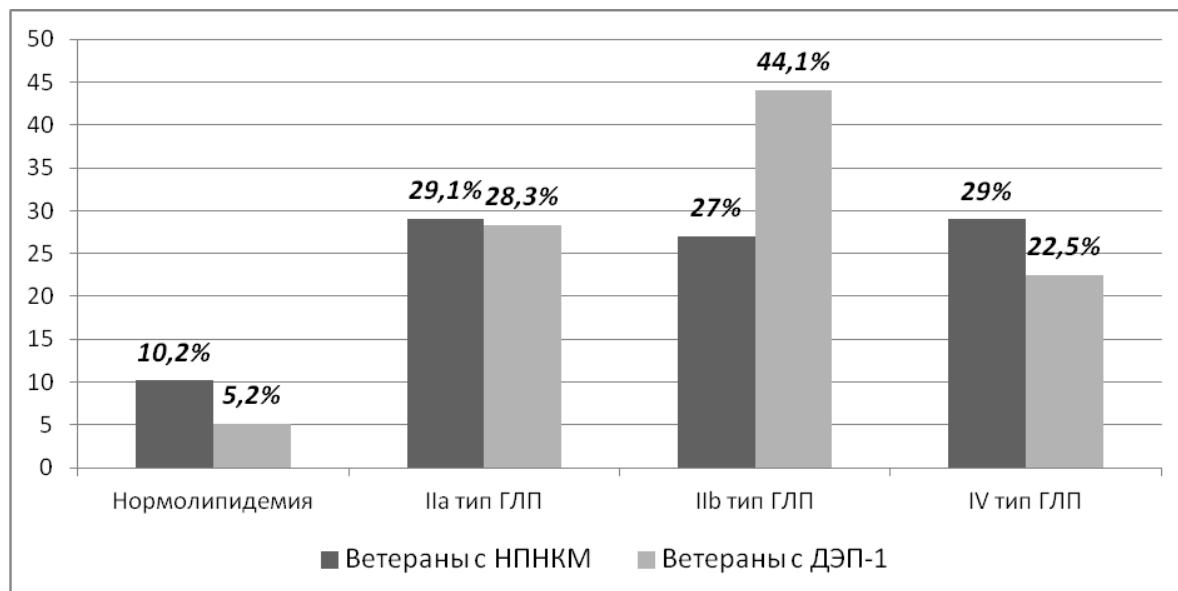


Рисунок 7 – Частота выявления различных типов ГЛП у пациентов с ранними формами ХИМ (%)

При дисциркуляторной энцефалопатии 1 стадии распределение ГЛП изменилось в сторону увеличения в 1,5 раза числа пациентов с наиболее атерогенным типом ГЛП IIб и уменьшением числа пациентов с нормолипидемией в 1,8 раза, что отражает более выраженные нарушения липидного профиля крови при прогрессии цереброваскулярной недостаточности.

Количественные значения отдельных показателей липидограммы сыворотки крови ветеранов с ДЭП-1 в зависимости от типа ГЛП представлены в *таблице 70*.

Таблица 70 – Показатели липидов и липопротеидов сыворотки крови у ветеранов с ранними формами ХИМ ($M \pm m$)

Показатели, ммоль/л	ТГ	ОХС	ХС-ЛПВП	ХС-ЛПНП	ХС-ЛПОНП	КА
Пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии (n = 62)						
Нормолип. n = 4	1,22 ± 0,10	4,32 ± 0,15	1,28 ± 0,08	2,81 ± 0,14	0,61 ± 0,03	3,2 ± 0,10
IIa тип ГЛП n = 18	1,36 ± 0,31	7,1 ± 0,24	1,21 ± 0,09	4,85 ± 0,19	0,86 ± 0,02	4,88 ± 0,19
IIb тип ГЛП n = 26	2,43 ± 0,17	7,16 ± 0,16	1,09 ± 0,09	4,9 ± 0,33	0,87 ± 0,17	5,32 ± 0,31
IV тип ГЛП n = 14	2,32 ± 0,5	4,7 ± 0,24	1,14 ± 0,17	2,15 ± 0,12	1,42 ± 0,27	4,19 ± 0,29

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Как показали наши исследования, 93,5 % ветеранов с ДЭП-1 имели различные отклонения от нормы показателей липидного спектра сыворотки крови, отражающие прогрессирование на этом фоне системной сосудистой патологии, формирующей основу для формирования дисфункции эндотелия и повышению проницаемости ГЭБ для нейроспецифических пептидов. В условиях дислипидемии наиболее подверженной окислительной модификации является белковая составляющая липопротеиновых частиц, что способствует приобретению ими новых антигенных свойств и включению в активный иммунный процесс. Среди различных форм модифицированных (мЛПНП) наиболее значимая роль в атерогенезе принадлежит перекисно-окисленным и нитрозилированным ЛПНП [61]. Легкая подверженность модификации липидов объясняется особенностями их липидного состава, содержащего крайне низкое количество антиоксидантов в своем составе. Индукторами модификации ЛП в плазме и сосудистой стенке являются супероксиданион и NO-радикал (ONOO-)-пероксинитрит, образованные в результате окислительного стресса, т. е. состояния характеризующегося нарушением равновесия между активностью антиоксидантной системы и продукцией активных форм кислорода с преобладанием последних [66].

В процессе атерогенеза активации подвергаются как лимфоциты, так и моноциты крови, с усилением экспрессии на мембране клеток селективных молекул адгезии, в частности семейства интегринов (VLA-4,6), облегчающих проникновение иммуноцитов в интиму сосудов. Детальное сравнительное изучение функциональной активности моноцитов крови у ветеранов с ранними формами ХИМ в зависимости от наличия или отсутствия ДЛП представлено в *таблице 71*.

Анализ таблицы показал, что уровень моноцитоза в обеих группах при ГЛП был достоверно выше в сравнении с показателями групп с нормальным уровнем липидов, равно как и показатели адгезивной активности моноцитов, достоверно более высокие при наличии дислипидемии.

Таблица 71 –Показатели функциональной активности моноцитов периферической крови при гиперлипидемии у пациентов с ранними формами ХИМ ($M \pm m$)

Параметры	Ветераны с НПНКМ с ГЛП (1)	Ветераны с НПНКМ с нормо- липидемией (2)	Ветераны с ДЭП-1 с ГЛП (3)	Ветераны с ДЭП-1 с нормо- липидемией (4)	p
Моноциты, %	10,8 ± 2,1	8,56 ± 1,4	11,13 ± 2,2	9,08 ± 1,2	
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,94 ± 0,02	0,76 ± 0,04	0,96 ± 0,1	0,87 ± 0,03	0,04 ₂₋₃ 0,01 ₂₋₁ 0,02 ₃₋₄
% адгезии на пластик (визуальная оценка)	67,3 ± 2,7	64,4 ± 3,5	68,7 ± 4,1	62,8 ± 3,1	
Адгезивная активность в RFU	0,381 ± 0,04	0,145 ± 0,04	0,389 ± 1,5	0,197 ± 0,03	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₃₋₄ < 0,01 ₁₋₄
Пролиферативная активность мононуклеаров, АВ-тест, RFU	12560 ± 379	11345 ± 462	14280 ± 378	12654 ± 254	0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₃₋₄ < 0,01 ₂₋₄
Спонтанная МТТ-активность	0,12 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,026 ± 0,04	< 0,01 ₃₋₄ 0,02 ₁₋₄
Индукцированная МТТ-активность	0,35 ± 0,06	0,31 ± 0,08	0,46 ± 0,06	0,34 ± 0,1	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

При этом пролиферативная активность мононуклеаров, исследованная с помощью АВ-теста, у пациентов с ДЭП-1 оказалась достоверно выше, причем наиболее максимальная в условиях дислипидемии, что отражает степень активации иммуноцитов в данных условиях. Изучение МТТ-активности клеток показало, что моноциты больных с ранними формами ХИМ, имеющими ГЛП в спонтанной, и на уровне тенденции в индуцированной ЛПС *S. typhi* МТТ-пробах, характеризуются увеличением показателей в сравнении с пациентами имеющими нормальный уровень липидов в крови, что отражает рост внутриклеточной продукции активных

форм кислорода в условиях гиперлипидемии при всех изучаемых формах ХИМ.

Нормально функционирующий эндотелий характеризует непрерывная базальная выработка оксида азота с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) для поддержания нормального базального тонуса сосудов, тромбрезистентности и на ранних этапах формирования атеросклероза сосудов играет большую роль в препятствии развитию атероматозных отложений. При этом оксид азота выступает и как антиростовой фактор, препятствующий пролиферации миоцитов сосудистой стенки. В условиях прогрессирования ранних форм хронической ишемии мозга на фоне атеросклеротического и/или гипертонического повреждения сосудистой стенки, а также при активации иммунных механизмов, продукция оксида азота может претерпевать существенные изменения. Так, показано в моноцитах под действием провоспалительных цитокинов, модифицированных липопротеидов, свободных радикалов резко возрастает экспрессия индуцибельной NO-синтазы (iNOS), ген которой расположен в 17 хромосоме, при этом продукция NO может в 1000 раз превышать количество NO, продуцируемое конститутивной NOS. TNF- α , IFN- γ , уровни которых были повышены в группе ветеранов с НПНKM, обеспечивают трансдукцию сигнала при участии Jak-STAT-системы, запускаемой тирозиновыми протеинкиназами семейства Jak, субстратом для которых являются транскрипционные факторы семейства STAT. Последние транслоцируются в ядро и обуславливают транскрипцию гена masNOS и приводя к синтезу оксида азота. Также показано, что при ишемии головного мозга в глутаматергических нейронах накапливаются значительные концентрации Ca^{2+} , последний связываясь со своим рецептором кальмодулином активирует NO-синтазу с последующим образованием из L-аргинина газообразного промежуточного продукта NO. В свою очередь оксид азота, связываясь с ионами железа гуанилатциклазы, изменяет конформацию данного вторичного мессенджера, что позволяет рассматривать NO как

нетрадиционный нейромедиатор. Учитывая вышеизложенное, нами определены концентрации терминальных метаболитов оксида азота в сыворотке и супернатанте моноцитов крови у ветеранов с ранними формами ХИМ.

Содержание терминальных метаболитов оксида азота в сыворотке у пациентов с ранними формами ХИМ иллюстрирует *таблица 72*.

Таблица 72 – Уровни конечных стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови пациентов с ранними формами ХИМ ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 87	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 62	p
NO ₂ , мкМоль/л	2,9 ± 0,2	3,3 ± 0,18	4,7 ± 0,30	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
NO _x , мкМоль/л	22,3 ± 0,79	23,8 ± 0,96	29,8 ± 1,4	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
NO ₃ , мкМоль/л	19,3 ± 0,7	20,6 ± 0,9	25,1 ± 1,4	0,04 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Анализ таблицы показал, что при формировании ДЭП-1 имеет место повышение уровня общего количества конечных стабильных метаболитов оксида азота, нитратов и нитритов, в сравнении с контрольной группой и ветеранами с НПНКМ, что отражает активацию нитроксидергических процессов при прогрессировании хронической ишемии. Основная мишень NO в сосудистой системе – гем растворимой гуанилатциклазы. Активируя гуанилатциклазу, оксид азота увеличивает образование цГМФ в гладкомышечных клетках, что вызывает вазодилатацию. При прогрессировании ХИМ увеличение продукции NO можно рассматривать как компенсаторную реакцию сосудистого эндотелия на перманентно возникающую эндотелин-зависимую констрикцию сосудов, в том числе церебрального русла.

Показанная нами интенсификация функциональной активности моноцитов дает основания предполагать наличие весомого вклада моноцитов

в увеличение уровня дериватов оксида азота в сыворотке. С этой целью проведена оценка спонтанной и индуцибельной продукции оксида азота в супернатанте суточной культуры моноцитов периферической крови. Результаты представлены в *таблице 73*.

Таблица 73 – Уровни конечных продуктов метаболизма оксида азота в супернатанте суточной культуры моноцитов

Показатели		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 87	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 62	Р
Спонтанная продукция, мкМоль/л	NO ₂	9,5 ± 0,44	10,1 ± 0,52	11,2 ± 0,4	< 0,01 ₁₋₃ 0,02 ₂₋₃
	NO _x	38,6 ± 0,8	41,0 ± 0,7	51,7 ± 2,2	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
	NO ₃	29,1 ± 3,9	31,2 ± 3,03	40,5 ± 2,1	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
Индукцированная продукция, мкМоль/л	NO ₂	10,1 ± 0,45	9,8 ± 0,61	13,1 ± 0,43	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
	NO _x	32,5 ± 2,8	33,4 ± 2,41	50,1 ± 1,9	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
	NO ₃	22,4 ± 2,7	23,5 ± 2,4	36,9 ± 2,0	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃

Примечание: р – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Данные, представленные в таблице 73, показывают, что спонтанная продукция оксида азота определенная в супернатанте неактивированных культур моноцитов, полученных от пациентов с ДЭП-1 имела статистически значимое увеличение суммарной продукции стабильных метаболитов оксида азота (NO_x), уровня нитратов (NO₃) и нитритов (NO₂) в сравнении с контрольной группой и ветеранами с НПКМ, что обусловлено гиперпродукцией iNOS в моноцитах. При этом моноциты пациентов с ДЭП-1 отвечали подъемом уровня метаболитов оксида азота в стимулированной пробе, в сравнении с контрольной группой и ветеранами с НПКМ, что отражает достаточный функциональный резерв моноцитов крови в условиях прогрессии НПКМ. Корреляционный анализ между

показателями спонтанной и индуцированной продукции NO моноцитами и уровнем сывороточного оксида азота позволил установить положительные сильные корреляционные связи между уровнем суммарной продукции терминальных метаболитов оксида азота в сыворотке крови больных с ДЭП-1 ($R=0,86$; $p=0,02$) и спонтанной продукцией аналогичных метаболитов моноцитами, что позволяет связывать повышение уровня оксида азота в сыворотке, в том числе и с активацией нитроксидергической функции моноцитов.

Показано, что действие NO на клетки зависит от его количества, при большой концентрации он оказывает на клетки токсическое действие, преимущественно за счет образования сильного окислителя-пероксинитрита. Токсический эффект высоких концентраций оксида азота проявляется феноменом глутаматной гибели нейронов в ишемизированных тканях, при этом сами NO-продуцирующие нейроны защищены от нейротоксического действия NO, т. е. ведут себя как макрофаги, что связывают с активацией в них СОД. Для оценки интенсивности образования стабильных продуктов модификации (нитрирования), свидетельствующих о наличии перманентно высокой продукции пероксинитрита при прогрессировании ХИМ, нами проведено исследование концентрации в плазме нитротирозина – стабильного конечного продукта нитрирования ароматического кольца тирозина пероксинитритом, показало его значимое повышение у пациентов с ХИМ в сравнении с контрольной группой и при ДЭП-1 составило ($4,6 \pm 0,03$) нМ ($p=0,001$), при НПНКМ – ($3,2 \pm 0,02$) нМ ($p=0,02$), соответственно в контрольной группе – ($0,97 \pm 0,01$) нМ (рисунк 8).

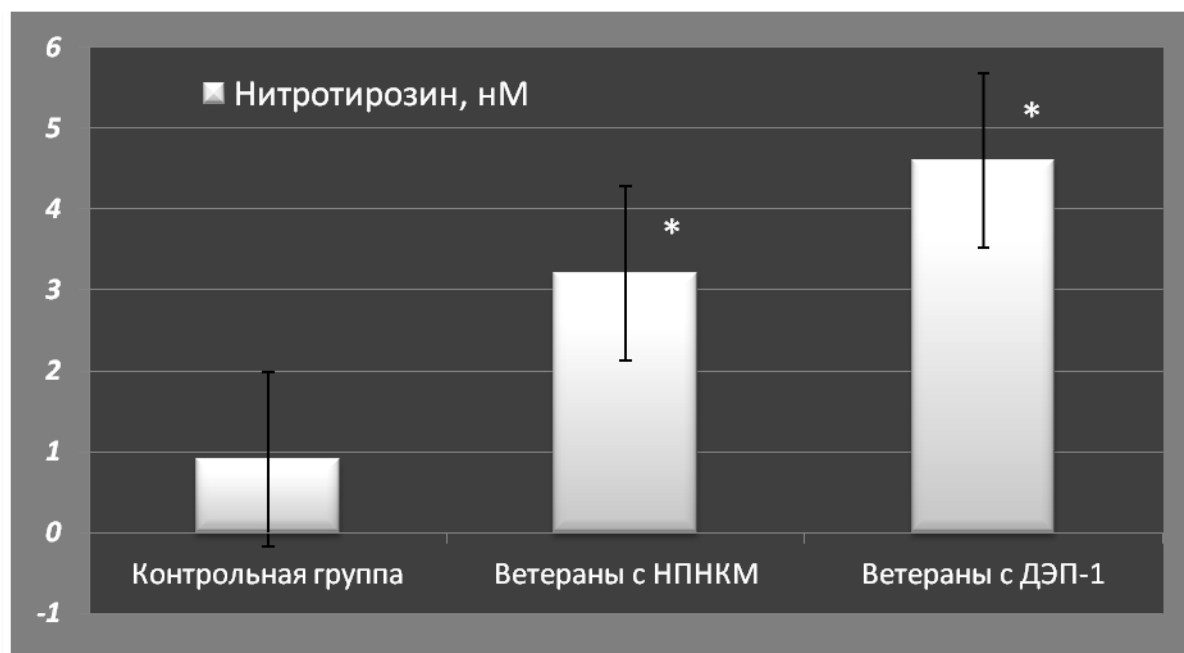


Рисунок 8 – Уровни нитротирозина в сыворотке крови ветеранов с ранними формами ХИМ

Высокие уровни нитротирозина у ветеранов с ранними формами хронической ишемии мозга свидетельствуют о наличии гиперпродукции пероксинитрита и развитии нитрозативного клеточного стресса и служат маркером повреждения эндотелия промежуточными токсичными дериватами оксида азота. Кроме того, следствием окисления пероксинитритом NH- и SH-групп белков является инактивация Mn-, Fe-супероксиддисмутаза, глутатиона, тканевых ингибиторов металлопротеиназ, в частности MMP-9, α 1-ингибитора протеиназ, что закономерно сопровождается снижением антиоксидантного потенциала клеток.

В последние годы значительно увеличился интерес к семейству эндотелинов (ЭТ), группе изопептидов, играющих важную роль в регуляции сосудистого тонуса и обеспечивающих констрикторное влияние на сосуды, что позволяет отнести их к важнейшим регуляторам функционального состояния эндотелия. При рассмотрении формирования ЭД при прогрессировании ХИМ нами проведено сравнение концентраций ЭТ-1 в сыворотке ветеранов с НПНKM и ДЭП-1 (таблица 74).

Таблица 74 – Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов с ранними формами ХИМ ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
Эндотелин-1, фмоль/мл	$1,7 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,26$	$4,8 \pm 1,29$	$0,02_{1-2}$ $< 0,01_{1-3}$ $< 0,01_{2-3}$
NO ₂ /ЭТ-1	$2,66 \pm 0,35$	$1,21 \pm 0,8$	$1,09 \pm 0,13$	$< 0,01_{1-2}$ $< 0,01_{1-3}$

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Из таблицы 74 следует, что уровень эндотелина-1 у пациентов при ДЭП-1 в 3 раза превышал аналогичный уровень в группе контроля, и в 2 раза в сравнении с группой пациентов с НПНКМ, что свидетельствует о повышении сосудистой реактивности с преобладанием констрикторных эффектов, способствующих хронизации и прогрессированию ишемии мозга. Расчет соотношения вазоактивных факторов показал максимальное снижение показателя в группе с ДЭП-1, за счет нарушения баланса факторов, регулирующих сосудистый тонус и усиления констрикторных влияний, несмотря на значимое повышение в крови уровней конечных стабильных метаболитов оксида азота, в том числе нитритов. ЭТ-1 воздействует на специфические ЭТ-рецепторы сосудистой стенки. ЭТ_{B1}-рецепторы расположены на эндотелии и их стимуляция приводит к увеличению синтеза NO и PGI-2, что сопровождается вазодилатацией, в то же время рецепторы ЭТ_{B2} и Э_A расположены на гладкомышечных клетках сосудов, и их связывание с ЭТ-1 вызывает вазоконстрикцию.

Развитие ЭД при прогрессировании ХИМ нельзя рассматривать вне концепции ангиогенеза. В условиях цитокинемии ангиогенез индуцируется не только гипоксией, но и вовлечением в процесс воспалительных клеток, продуцирующих цитокины TNF- α , IL-1, которые служат индукторами синтеза сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), важнейшего регулятора ангиогенеза, повышающего проницаемость сосудов,

вызывающего пролиферацию и миграцию клеток эндотелия, их инвазию в коллагеновый гель и образование трубчатых структур. Известно, что продукция VEGF находится под контролем нейроэндокринной регуляции и связываясь со своим лигандом, VEGF активирует протеинкиназный каскад регулирующий экспрессию генов ангиогенеза. Результаты сравнительного изучения продукции VEGF у ветеранов с ранними формами ХИМ представлены в *таблице 75*.

Таблица 75 – Количество васкулоэндотелиального фактора роста в системной циркуляции пациентов с ХИМ ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
VEGF, пг/мл	30,6 ± 5,6	37,8 ± 6,4	66,9 ± 8,3	< 0,01 ₁₋₃ 0,01 ₂₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Сравнение результатов исследования концентрации VEGF показало достоверное повышение уровня вазоформного цитокина VEGF в крови пациентов с ДЭП-1 в сравнении с контрольной группой и пациентами с НПНКМ, что может непосредственно отражает его роль в процессах неоангиогенеза и развитии коллатерального кровообращения при прогрессировании хронической ишемии и редукции мозгового кровотока. Предположительно, это один из механизмов формирования относительной компенсации мозгового кровотока при ДЭП-1, сопровождающегося уменьшением количества субъективных жалоб. Также в литературе указано, что в эндотелии и гладкомышечных элементах гематоэнцефалического барьера экспрессируются преимущественно VEGF-A и B типов, ключевым путем экспрессии которых является активация посредством связывания энхансерных генов VEGF гипоксию индуцирующим фактором -1a (Hif-1a) и -2a, локализованным в ядре и устойчивым при гипоксии [83]. Однако следует учитывать и негативное действие VEGF,

проявляющееся в виде повышения сосудистой проницаемости ГЭБ, стимуляции хемотаксиса моноцитов, что приводит к увеличению степени иммунного присутствия на территории головного мозга.

Показателем выраженности ЭД и степени повреждения эндотелия служит эндотелиемия, уровень которой при системной сосудистой патологии выше, чем у здоровых лиц. Нами проведена количественная оценка эндотелиемии, определяемая по количеству циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ) у ветеранов с ранними формами ХИМ (таблица 76).

Таблица 76 – Результаты подсчета циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в группах пациентов с ранними формами ХИМ ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 50	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 50	p
ЦДЭ, клеток / 100 мкл	$2,4 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,7$	$6,2 \pm 1,2$	$< 0,01_{1-2}$ $< 0,01_{2-3}$ $< 0,01_{1-3}$

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Как видно из представленной таблицы 76, уже при НПНКМ установлено значимое в сравнении с контрольной группой повышение числа ЦДЭ в кровотоке (в 1,6 раза), на стадии ДЭП-1 рост показателя превысил 2,6 раза, что отражает нарастание эндотелиемии при прогрессировании ХИМ и свидетельствует о наличии морфологических изменений сосудистой стенки, более выраженных на стадии ДЭП-1.

Наличие ряда взаимосвязей между цитокинами и маркерами ЭД при прогрессировании ХИМ подтверждает корреляционный анализ по Спирмену.

Нами отмечены преимущественно средней силы корреляционные связи между показателями цитокинергической системы и параметрами, характеризующими функциональное состояние эндотелия. Наибольшее количество взаимосвязей отмечено между противовоспалительным

цитокином IL-4, параметрами нитрооксидергической системы и ростковым фактором (VEGF). Кроме того, проведение корреляционного анализа между маркерами ЭД и факторами риска развития инсульта показало наличие прямой позитивной зависимости между ЭТ-1 и наличием АГ ($R = +0,54$; $p < 0,05$), курением и ЦДЭ ($R = +0,47$; $p < 0,05$). Аналогичные результаты были получены в работе [51]. Выявлена прямая зависимость между показателем гиподинамии и ЦДЭ ($R = +0,64$; $p < 0,05$), имеется ряд положительных корреляционных связей средней силы между показателями липидограммы ОХС, ТГ и ЦДЭ и ЭТ-1 ($R = \text{от } +0,34 \text{ до } +0,64$; $p < 0,01$), что в целом отражает зависимость выраженности ЭД от наличия факторов риска и свидетельствует об участии атерогенных липидов в изменении баланса вазоактивных факторов в эндотелиальной стенке.

Со стороны показателей отражающих наличие тромбогенного риска установлено наличие значимых изменений у ветеранов с ДЭП-1 (таблица 77).

Таблица 77 – Показатели тромбогенного риска у ветеранов с ранними формами ХИМ ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
Фибриноген, г/л	$2,7 \pm 0,19$	$2,71 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,15$	$0,01_{2-3}$ $0,05_{1-3}$
Антитромбин-III, %	$103,1 \pm 3,4$	$102,7 \pm 2,3$	$108,8 \pm 2,12$	
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	$226,7 \pm 11,08$	$266,8 \pm 5,9$	$275,9 \pm 5,6$	$< 0,01_{1-2}$ $< 0,01_{1-3}$

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Как видно из представленной таблицы, в группе пациентов с ДЭП-1 имеют место значимые различия уровня фибриногена в сравнении с контрольной группой и пациентами с НПНКМ. Уровень эуглобулинового фибринолиза, отражающий активный потенциал плазминовой системы, во всех группах ветеранов с ранними формами ХИМ был выше, чем в контрольной группе. Удлинение скорости фибринолиза создает

предпосылки для развития микроциркуляторных расстройств, более выраженных на стадии ДЭП-1.

Проведение корреляционного анализа между показателями тромбогенного риска (ПТР) и параметрами, характеризующими состояние церебральной гемодинамики, показало наличие следующих корреляционных связей: ЛСК ЛПА и ЭГФ ($R=0,4$; $p=0,02$); ЛСК ЛПА и ФГ ($R=-0,4$; $p=0,001$); ИЦВР и ФГ ($R=0,34$; $p=0,003$). Также отмечены связи между ПТР и следующими иммунными параметрами: адгезивная активность моноцитов (RFU) и ФГ ($R=0,5$; $p=0,001$); активность каспазы 8 (RFU) и время ЭГФ ($R=0,56$; $p=0,01$); IL-17 и АТ III ($R=0,45$; $p=0,001$).

3.2.8 – Изучение иммунобиохимических маркеров проницаемости гематоэнцефалического барьера и аутосенсibilизации при ранних формах хронической ишемии мозга

Наличие ГЭБ лимитирует доступ компонентов иммунной системы к нейронам в силу особенностей структурной организации. Эндотелиоциты мозговых капилляров, в отличие от эндотелиоцитов капилляров на периферии, характеризуются отсутствием «фенестр», щелей между клетками, что является физическим препятствием на пути проникновения крупномолекулярных соединений через ГЭБ, однако не является непроницаемым для некоторых иммунных пептидов и рециркулирующего пула иммунных клеток, осуществляющих, прежде всего надзорную функцию. Сведения о механизмах рециркуляции иммунных клеток и их активном влиянии на механизмы пластичности нервной ткани являются доказательством интра- и межклеточной коммуникации, в которой клетки иммунной системы выполняют интегративную составляющую, будучи наделенными свойствами мобильности и адгезии. Этиология повреждения ГЭБ сводится к трем основным механизмам повреждений мембранных структур: гипоксически-ишемического генеза, метаболического

и механического, при этом независимо от этиологии происходит нарушение резистентности ГЭБ, его «прорыв» вследствие открытия плотных контактов, увеличение пиноцитоза, снижение ригидности мембран с формированием пор и нарушением функционирования транспортных систем и целостности базальной мембраны. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера является одним из факторов хронизации нейродегенеративных процессов вследствие выхода в периферический кровоток забарьерных антигенов с последующим запуском механизмов иммунного ответа, развитием вторичной нейродегенерации и нарушением функции нейротрансмиттерных систем. При нарушении проницаемости ГЭБ в направлении «мозг-кровь» в периферический кровоток экспрессируются забарьерные антигены, что стимулирует активацию аутоиммунных реакций и является причиной вторичного повреждения нейронов и астроцитов, способствует прогрессии хронической ишемии путем запуска патофизиологического каскада реакций.

Для оценки состояния ГЭБ и процессов нейродегенерации нами проведено определение уровня содержания нейроспецифических белков (НСБ) в сыворотке крови. НСБ – это забарьерные антигены, т. е. белки, которые в норме присутствуют только в нервной ткани. При повышении проницаемости ГЭБ концентрация НСБ в межклеточном пространстве и периферическом кровотоке многократно возрастает. Определение НСБ может быть перспективно именно для диагностики ранних стадий ХИМ, когда другие объективные методы исследования могут быть малоинформативными.

Результаты определения уровней нейроспецифических пептидов в системной циркуляции при ранних формах ХИМ, представлены в *таблице 78*.

Таблица 78 – Иммунобиохимические маркеры проницаемости ГЭБ и аутоенсибилизации при ранних формах ХИМ ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 Контрольная n = 17	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 44	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 40	p
BNP, фмоль/мл	4,3 ± 0,4	3,2 ± 0,2	6,3 ± 0,5	< 0,01 ₂₋₃ 0,04 ₁₋₃
NSE, μ/L	9,8 ± 0,3	10,3 ± 0,3	13,9 ± 0,7	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
MMP-9, нг/мл	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,09	3,7 ± 1,1	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
S100β, нг/л	79,7 ± 0,9	81,1 ± 1,8	94,1 ± 3,1	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Как видно из таблицы 78, на ранних стадиях ХИМ происходит достоверное повышение уровней нейроспецифических белков (НСБ) в крови, что с одной стороны отражает нарушение целостности ГЭБ, а с другой, наличие процессов нейродегенерации.

Нарастание эндотелиальной/астроцитарной дисфункции более выраженное при ДЭП-1 сопровождается достоверным увеличением концентрации белка S-100β в плазме и способствует аутоенсибилизации Т-лимфоцитов к нейроспецифическим белкам, что усугубляет повреждение ультраструктур ГЭБ. Уровень белка S-100β у больных с НПНКМ не отличался от такового у здоровых людей, но оказался достоверно более высоким в группе пациентов с ДЭП-1, в сравнении с пациентами с НПНКМ и контрольной группы. Известно, что семейство белков S-100(β) присутствует в высоких концентрациях в астроглиальных и шванновских клетках [182]. Астроглиальные клетки – это наиболее многочисленные клетки в мозговой ткани. Они образуют трехмерную сеть, которая является опорным каркасом для нейронов. Увеличение концентрации S-100(αβ) и S-100(ββ) в плазме является маркером повреждения нейронов и отражает включение эндогенных сигналов повреждения клеток на стадии ДЭП-1.

Белок S-100 β относится также к аларминам и его рост объективно отражает уровень эндогенного клеточного стресса.

Нейронспецифическая енолаза (NSE, 2-фосфо-D-глицератогидролизаза) – относится к внутриклеточным энзимам центральной нервной системы. Известно, что NSE появляется в системном кровотоке при развитии органических повреждений нейронов и повышении проницаемости ГЭБ и относится маркерам нейродегенерации. Согласно нашим данным, ее уровень при ДЭП-1 был достоверно повышен в сравнении со значениями группы НПНКМ и контрольной, при этом концентрация NSE у пациентов с диагнозом НПНКМ и контрольной группой значимо не различалась. При вовлечении нервной ткани в патологический процесс, повышение в системном кровотоке данного энзима, следует расценивать как критерий нейродегенеративных изменений и нарушении целостности ГЭБ. NSE является единственным известным в настоящее время общим маркером всех дифференцированных нейронов и относится к внутриклеточным энзимам центральной нервной системы. По литературным данным, при заболеваниях, сопряженных с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический процесс, качественные и количественные определения этого белка в сыворотке крови дают объективную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях общей целостности гематоэнцефалического барьера. Энзимная активность NSE бывает более высокой при распространении патологического процесса на оболочки мозга по сравнению с повреждением преимущественно паренхимы мозга. Доказана возможность применения этого показателя как клинико-диагностического критерия оценки степени повреждения нейронов головного мозга при ишемических и геморрагических инсультах, эпилепсии, травматической болезни головного мозга и других деструктивных заболеваний центральной нервной системы [51].

Раннее определение и контроль уровня S-100 β , а также одновременные исследования S-100 β и NSE позволяют выявить и подтвердить наличие

повреждений мозга на самых ранних стадиях ХИМ, когда возможно успешное лечение. Эндотелиальная и/или астроцитарная дисфункция ГЭБ способствует аутосенсбилизации Т-лимфоцитов к нейроспецифическим белкам. В свою очередь, активированные основным белком миелина или астроглиальным кальций-связывающим белком -S100 β , Т-лимфоциты усугубляют повреждение ГЭБ.

Матриксная металлопротеиназа-9, количество которой, согласно нашим данным достоверно повышено при ДЭП-1 в сравнении с другими группами, принимает участие в процессах воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации матрикссвязанных факторов роста и процессинга цитокинов. Ее экспрессия коррелирует с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера. Показано, также, что на ранних стадиях ишемического инсульта происходит резкое многократное повышение уровня MMP-9 в сыворотке крови, прямо коррелирующее со степенью поражения ткани головного мозга и выраженностью неврологической симптоматики. Непосредственное участие MMP-9 в деструкции коллагена IV типа приводит к реализации матричной модернизации и деструкции ГЭБ.

Как видно из таблицы 78, уровень мозгового натрийуретического пептида не различается у пациентов с диагнозом НПНКМ и здоровых военнослужащих, но достоверно повышен в сыворотке крови пациентов с диагнозом ДЭП-1 в сравнении с больными с НПНКМ и контрольной группой.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) впервые выделен из ткани головного мозга, но синтезируется преимущественно в предсердиях. В результате стимуляции кардиомиоцитов желудочков (например, растяжение миокарда) высвобождается proBNP. BNP является физиологическим антагонистом ангиотензина II, поэтому его освобождение приводит к увеличению натрийуреза, диуреза и вазодилатации.

Учитывая отсутствие острой кардиальной патологии у пациентов включенных в исследование, повышение BNP в сыворотке крови пациентов с ДЭП-1, может свидетельствовать о повышенном проникновении последнего в системный кровоток через поврежденный ГЭБ. Кроме того, повышение в кровотоке BNP и MMP-9 отражает интенсивность процессов ремоделирования сосудистой стенки и напрямую коррелирует со степенью проницаемости и деструкции гематоэнцефалического барьера – BNP и ЦДЭ ($R = 0,78$; $p = 0,002$), между MMP-9 и ЦДЭ ($R = 0,67$; $p = 0,02$).

Таким образом, адресация регуляторных влияний иммунных клеток и их секреторных продуктов, усиливается при увеличении степени повреждения ГЭБ, утрате иммунной обособленности мозга, ишемически-гипоксическом ремоделинге церебрального сосудистого русла, что сопровождается развитием хронического патологического нейродегенеративного процесса на территории ЦНС вследствие запуска механизмов аутоиммунизации к собственным нейронспецифическим пептидам, что способствует структурному повреждению тканей головного мозга и появлению неврологической микросимптоматики, указывающей на органическую мозаичную вовлеченность различных отделов ЦНС при переходе от НПНКМ к стадии ДЭП-1.

Способность нервной системы быстро передавать сенсорную информацию и сложные двигательные команды из одной части тела в другую и формировать мысли и память, в значительной степени зависит от одного мощного возбуждающего нейротрансмиттера – глутамата. Замедленный вид эксайтотоксичности имеет место при различных медленно-прогрессирующих нейродегенеративных процессах, при которых хроническое воздействие умеренно повышенных концентраций глутамата или гиперактивность глутаматных рецепторов, более длительная, чем при нормальной нейротрансмиссии, запускают в нейронах процессы апоптоза. Апоптозоподобная эксайтотоксичность частично обусловлена чрезмерным возбуждением NMDA-рецептора, состоящего из двух субъединиц (NR1

и NR2A-D). В условиях церебральной ишемии происходит усиленный синтез глутамата, приводящий к гиперактивации рецепторов NMDA, контролирующей электрическую сигнализацию и функцию микрососудов мозга [83, 239]. В этих условиях избыточные количества пептидных фрагментов субъединицы NR2 рецептора NMDA отщепляются и, проходя через нарушенный гематоэнцефалический барьер, поступают в системный кровоток, где становятся доступными для иммунной системы [241]. Нами показано (таблица 79), что при НПНКМ отсутствуют различия в уровне антител к субъединице NR2 рецептора NMDA в сравнении с контрольной группой, и в целом соответствуют референсным значениям нормы (0,9–1,5 нг/мл). В группе пациентов с ДЭП-1 значения уровня аутоантител превышали референсные значения нормы и достоверно отличались от показателей контрольной группы и ветеранов с НПНКМ, что свидетельствует о выраженных нарушениях проницаемости ГЭБ и достаточно массивном поступлении пептидных фрагментов субъединицы NR2 рецептора NMDA в системный кровоток, что является с одной стороны фактором прогрессии хронической ишемии мозга, с другой означает повышенный риск эксайтотоксической гибели нейронов и может являться предиктором развития ТИА или ишемического инсульта.

Таблица 79 – Уровень аутоантител к субъединице NR2 рецептора NMDA в сыворотке крови пациентов с ранними формами ХИМ

Параметры	Группа 1 Контрольная n = 20	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 38	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 38	p
АТ к NR2, нг/мл	0,98 ± 0,04	1,0 ± 0,02	1,54 ± 0,04	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

При исследовании уровня антител в зависимости от наличия изолированной артериальной гипертензии и в сочетании с нарушениями липидного профиля сыворотки крови (таблица 80) установлено,

что при НПНКМ на фоне изолированной АГ I стадии, как и при сочетании с нарушениями липидного спектра сыворотки крови значения уровня антител не превышали достоверно показатели контрольной группы. Наибольшие изменения уровня аутоантител зафиксированы при дисциркуляторной энцефалопатии при сочетании АГ I стадии и нарушениями липидного профиля крови, при этом пациенты с ДЭП I стадии на фоне изолированной АГ I стадии имели значения аутоантител, не превышающие референсные значения нормы, но имеющие значимые различия с группой ветеранов с НПНКМ на фоне АГ.

Таблица 80 – Уровни антител к NR2-субъединице рецептора к глутамату у ветеранов с ХИМ в сочетании с проявлениями системной сосудистой патологии

Параметры	Антитела к NR2, нг/мл
Группа 1 Контрольная n = 20	0,98 ± 0,04
Ветераны с НПНКМ на фоне АГ (4) n = 20	0,97 ± 0,03
Ветераны с НПНКМ на фоне АГ + АТ (5) n = 18	1,03 ± 0,04
Ветераны с ДЭП-1 на фоне АГ (6) n = 14	1,38 ± 0,07
Ветераны с ДЭП-1 на фоне АГ + АТ (7) n = 16	1,67 ± 0,04
р	$< 0,01_{1-6}$ $< 0,01_{1-7}$ $< 0,01_{4-6}$ $< 0,01_{4-7}$ $< 0,01_{5-6}$ $< 0,01_{5-7}$ $< 0,01_{6-7}$

Примечание: р – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Корреляционный анализ показал наличие прямых связей между уровнем НСБ, АТ к NR2 и показателями нейропсихологического тестирования, отражающими наличие когнитивного дефекта у пациентов с ДЭП-1 (таблица 81).

Таблица 81 – Коэффициенты корреляции между уровнем НСБ, АТ к NR2 и нейропсихологическими показателями

R	MMSE	Проба Шульте (время)	Тест Мехрабиана
NSE	0,47	0,54	–0,23
BNP	–0,36	–0,32	0,53
S100 β	0,63	0,47	–0,54
АТ к NR2	0,58	–0,34	–0,22

Наибольшая степень зависимости наблюдалась между концентрацией NSE и S100 β и показателями нейропсихологического тестирования (MMSE, проба Шульте), что может быть связано с тем, что NSE является маркером нейродегенеративных процессов, а белок астроглии S100 β выполняет транспортную и трофическую функцию. Обнаружена также положительная связь средней силы между антителами к NR2 субъединице рецептора к глутамату, что может отражать связь между степенью аутоиммунного повреждения нейрональных структур и выраженностью когнитивного дефицита.

Так, проведенные нами исследования уровня аутоантител к субъединице NR2 рецептора NMDA у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга показали рост уровня антител в группе ветеранов с ДЭП-1, особенно выраженный на фоне артериальной гипертензии 1 стадии в сочетании с нарушениями липидного спектра сыворотки крови, что свидетельствует о поражении гематоэнцефалического барьера и активной аутоиммунизации к антигенам мозга. С другой стороны повышенные значения аутоантител к субъединице NR2 рецептора NMDA могут являться доказанными предикторами развития ТИА и/или ишемического инсульта [240, 291].

Исследованиями [122] достаточно убедительно показано, что концентрация в крови аутоантител к NR2A субъединице глутаматного рецептора достоверно отражает динамику течения ишемического процесса

в головном мозге, прямо коррелирует со степенью тяжести заболевания и имеет значение для прогноза срывов компенсации мозгового кровообращения у больных с прогрессирующим течением хронической ишемии мозга.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 3, ПОДГЛАВЕ 3.2

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

1. Аларминовый профиль крови при ранних формах хронических цереброваскулярных заболеваний / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова**, В. А. Светлакова, Э. Х. Рахматулина // Вестн. Уральск. мед. акад. науки. 2011. № 2/1 (35). С. 130–131.
2. Альтман, Д. Ш. Сосудистые когнитивные расстройства и биохимические маркеры повреждения нервной ткани при хронической ишемии головного мозга у ветеранов современных боевых конфликтов / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова**, В. А. Светлакова // Вестн. Уральск. мед. акад. науки. 2012. № 2 (39). С. 77–78.
3. Альтман, Д. Ш. К вопросу о роли аутоиммунных механизмов в прогрессии ранних форм хронической ишемии мозга / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова** // Рос. иммунол. журн. 2013. Т. 7 (16), № 2-3 (1). С. 18–20.
4. Альтман, Д. Ш. Роль оксидативного стресса в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов Афганистана / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова** // Рос. иммунол. журн. 2014. Т. 8 (17), № 2 (1). С. 43–46.
5. Зурочка, А. В. Интенсивность процессов апоптоза и пролиферации лимфоцитов в условиях дислипидемии при ранних формах хронической ишемии мозга / А. В. Зурочка, Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова** // Медицинская иммунология. 2014. Т. 16, № 1. С. 27–34.
6. Альтман, Д. Ш. Роль стресс-лимитирующей нитроксидазгической системы в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов

Афганистана / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова**, Н. Г. Кочеткова // Рос. иммунол. журн. 2012. Т. 6 (14), № 3 (1). С. 46–49.

7. Темпы биологического старения и маркеры аллостаза у ветеранов афганского конфликта с ранними формами хронической ишемии мозга / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова**, Н. Г. Кочеткова, А. В. Зурочка // Бюлл. Восточно-Сибирского Науч. Центра РАМН. 2012. № 3 (85). Ч. 2. С. 15–18.

8. Липидный профиль сыворотки крови, показатели перекисного окисления липидов и состояние нитроксидагической системы ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова**, Н. Г. Кочеткова, В. А. Светлакова // Бюлл. Восточно-Сибирского Науч. Центра РАМН. 2012. № 3 (85). Ч. 2. С. 19–22.

9. Церебральные микроциркуляторные расстройства и показатели гемостаза у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Л. В. Кривохижина, **Е. В. Давыдова**, Д. Ш. Альтман, А. В. Зурочка, Е. Н. Ермолаева // Омский научный вестник. 2013. № 1 (118). С. 65–67.

10. Зурочка, А. В. Цитокиновый контроль регуляции гематоэнцефалического барьера и уровни нейронспецифических маркеров повреждения нервной ткани у пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга / А. В. Зурочка, Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова** // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7 (16), № 4. С. 451–455.

11. **Давыдова, Е. В.** Цитометрический анализ субпопуляционного спектра Т-лимфоцитов при ранних формах хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн / **Е. В. Давыдова**, А. В. Зурочка // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 1. С. 33–38.

12. **Давыдова, Е. В.** Показатели функциональной активности моноцитов при ранних формах хронической ишемии мозга в условиях гиперлипидемии / **Е. В. Давыдова** // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), № 2 (1). С. 226–228.

13. Строева, В. С. Иммунный статус при артериальной гипертонии ассоциированной с ранними формами хронической ишемии мозга / В. С. Строева, **Е. В. Давыдова**, Т. М. Василенко // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), № 3 (1). С. 220–222.

14. **Давыдова, Е. В.** Роль оксида азота в формировании ранних форм хронической ишемии мозга ассоциированных с артериальной гипертензией / **Е. В. Давыдова** // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), № 2 (2). С. 14–16.

15. **Давыдова, Е. В.** Изменения мозгового кровотока и психометрических показателей у ветеранов с ранними формами хронической ишемии мозга / **Е. В. Давыдова**, Т. М. Василенко // Саратовский научно-медицинский журнал. 2015. Т. 11, № 3. С. 293–296.

16. **Давыдова, Е. В.** Функциональная характеристика эндотелия при ранних формах хронической ишемии мозга у ветеранов Афганистана / **Е. В. Давыдова** // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10 (19), № 3. С. 237–240.

17. **Давыдова, Е. В.** Определение аутоантител к субъединице NR2 глутаматного рецептора NMDA у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / **Е. В. Давыдова** // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10 (19), № 3. С. 241–243.

Публикации в других изданиях

18. Альтман, Д. Ш. Расстройства церебральной микроциркуляции и гемостаза у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова** // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии: межрегион. сб. науч. работ. Челябинск, 2014. Т. 5. С. 13–17.

19. Альтман, Д. Ш. Характеристика нейроиммунных нарушений у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова** // Проблемы геронтологии,

нейроиммунологии: межрегион. сб. науч. работ. Челябинск, 2014. Т. 5. С. 17–20.

20. Альтман, Д. Ш. Психометрические и психологические особенности ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова** // Сборник научно-практических статей, посвященный 80-летию ФКУЗ «МСЧ МВД России по Челябинской области». Челябинск, 2013. С. 183–186.

21. Сравнительная характеристика уровня цитокинов у больных с ранними формами хронических цереброваскулярных заболеваний / В. А. Светлакова, **Е. В. Давыдова**, А. В. Зурочка, Д. Ш. Альтман // Медицинская иммунология: материалы XIV Всерос. науч. форума с междунар. участием имени В. И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». 2011. Т. 13, № 4–5. С. 499–500.

22. Альтман, Д. Ш. Показатели перекисного окисления липидов и оксида азота у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова** // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии. Организация медицинской помощи ветеранам войн: межрегиональный сб. науч. работ. Челябинск: Изд-во ЮУГМУ, 2014. Т. 5. С. 10–13.

Методические рекомендации

23. Альтман, Д. Ш. Методические рекомендации по организации и оказанию лечебно-реабилитационной помощи ветеранам современных боевых действий с ранними формами хронической ишемии мозга: учебное пособие / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова**, С. К. Галанова. Челябинск, 2012. 31 с.

3.3 – Результаты многомерных исследующих методов в группах ветеранов с ранними формами хронической ишемии мозга

3.3.1 – Результаты многомерного факторного анализа у ветеранов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга и дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии

Согласно задачам исследования нами выполнен многомерный факторный анализ с извлечением главных компонент с последующим varimax вращением матрицы данных. Процедура варимаксимального вращения переменных использована для максимизации дисперсии исходного пространства переменных и минимизации разброса показателей вокруг выделенного фактора. Для выделения количества главных компонент использован критерий Кайзера. В качестве значимых для интерпретации, принимались факторные нагрузки $> 0,7$. Метод позволяет выявить факторную структуру изучаемых клинических, анамнестических, инструментальных, иммунологических показателей с определением факторной нагрузки переменных, входящих в эту структуру. Результаты представлены в виде таблиц, в которых, отражены пять главных компонент, их составляющие, а также факторные нагрузки, выраженные коэффициентами корреляции, абсолютный и относительный вклад каждой компоненты в общую дисперсию анализируемых признаков.

Результаты факторного анализа у ветеранов с НПНКМ представлены в *таблице 82*.

Таблица 82 – Корреляционная матрица главных компонент в группе ветеранов с НПНКМ

Показатели	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5
1	2	3	4	5	6
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,84712	0,015975	0,215788	0,023582	-0,129749
Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,90795	0,101782	-0,154675	0,065048	0,034663
Т-хелперы, $\times 10^9/\text{л}$	0,50778	-0,348829	0,014461	0,316149	-0,067054

Продолжение таблицы 82

1	2	3	4	5	6
Т-цитотоксические, $\times 10^9/\text{л}$	0,77329	0,092269	0,239287	-0,050729	0,276336
Т-NK, $\times 10^9/\text{л}$	0,56737	0,165731	0,051317	-0,251826	0,124633
NK, $\times 10^9/\text{л}$	0,90077	-0,045708	0,172987	-0,135817	0,020826
В-л, $\times 10^9/\text{л}$	0,94439	-0,046074	0,071581	-0,039268	-0,042404
CD25 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,91213	-0,102201	0,044374	-0,015491	0,056496
HLA Dg ⁺ лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,96089	0,013451	0,022091	0,032562	0,068144
B2-л, $\times 10^9/\text{л}$	0,81446	-0,150384	-0,076196	0,189711	-0,159493
B1-л, $\times 10^9/\text{л}$	0,38489	-0,177630	0,299357	-0,370292	0,082093
В-л. акт, $\times 10^9/\text{л}$	0,58137	0,171042	0,223768	-0,133994	-0,142668
(CD4 ⁺ CD127 ⁺ CD25 ⁻), $\times 10^9/\text{л}$	0,73883	0,205744	-0,051191	-0,219564	-0,019993
(CD4 ⁺ CD127 ⁺ CD25 ⁺), $\times 10^9/\text{л}$	0,74168	0,121658	-0,210259	-0,021490	0,067965
(CD4 ⁺ CD127 ⁻ CD25 ⁺), $\times 10^9/\text{л}$	0,76829	0,050571	0,108916	-0,246698	0,030735
TNF- α , пг/мл	-0,23173	-0,105092	-0,088227	0,048958	0,191339
IFN- γ , пг/мл	-0,00442	0,010751	-0,258478	-0,236701	0,330718
IL-1 β , пг/мл	0,16565	0,521555	0,444922	-0,151157	0,203338
IL-8, пг/мл	-0,06767	0,647649	0,056309	0,133555	-0,000518
IL-2, пг/мл	0,06967	0,855632	-0,136703	-0,013729	0,002157
TGF- β , пг/мл	0,02142	-0,112926	-0,512144	-0,009451	0,092562
IL-12, пг/мл	0,40123	-0,478795	-0,132587	0,281651	-0,038639
IL-4, пг/мл	0,18033	0,330396	0,203156	0,000923	-0,029782
IL-17, пг/мл	-0,09874	0,788928	-0,326419	0,217967	-0,060312
Лимфоциты в окраске Hoehst, $\times 10^9/\text{л}$	0,23202	0,528544	-0,414251	-0,205776	-0,405237
Каспаза 3, RFU	0,16285	-0,271960	0,101222	-0,085968	-0,538697
Каспаза 8, RFU	0,28951	-0,322908	0,106465	0,200959	0,430357
CD95 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,29551	-0,071039	-0,543655	0,032316	0,102906
Fas-L, пг/мл	-0,07928	0,210906	-0,062035	0,293608	-0,238130
AB- тест, RFU	0,36091	-0,111566	-0,091753	0,511620	0,067069
Bcl-2 (CD19 ⁺), $\times 10^9/\text{л}$	-0,24659	0,198543	-0,045834	-0,144298	-0,657790

Продолжение таблицы 82

1	2	3	4	5	6
Bcl-2 (CD3 ⁺), $\times 10^9/\text{л}$	−0,07904	−0,537747	0,012732	−0,049338	−0,098493
NOx, мкМоль/л	−0,04862	0,494881	0,076243	0,434193	−0,152291
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,12345	−0,008665	0,414902	−0,229719	0,114640
VEGF, пг/мл	0,27565	0,101424	−0,052986	0,039258	−0,302658
ОХС, ммоль/л	−0,30230	0,497387	−0,162014	0,151526	−0,140449
ТГ, моль/л	−0,17905	0,098787	−0,258941	0,215696	−0,202875
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,08702	0,161881	−0,197283	0,035177	−0,535639
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,50515	−0,015584	−0,102327	0,168294	0,147327
Фибриноген, г/л	−0,01572	0,382877	0,031202	0,289020	0,144715
Антитромбин-3, %	−0,26635	0,192036	0,389186	0,590238	−0,082221
BNP, фмоль/л	0,05390	0,400462	0,035685	−0,447194	0,338295
NSE, $\mu\text{л}$	−0,24285	−0,621967	0,034357	0,105787	−0,143570
MMP-9, нг/мл	−0,20202	−0,227895	0,006782	0,680243	0,065376
S100, нг/л	−0,04705	0,412831	−0,216244	0,618866	0,015659
Нитротирозин, нМ	−0,02738	0,053149	0,160214	−0,064390	−0,544022
FasL, пг/мл	0,02461	0,110353	0,056105	0,600683	0,348389
VpsПОСА, см/с	0,00279	−0,344433	0,088357	0,256586	0,106461
VpsЛОСА, см/с	0,13631	−0,012859	0,211120	0,468244	0,000166
VpsЛВСА, см/с	−0,01329	−0,185488	0,818999	0,125896	0,099563
VpsПВСА, см/с	0,26256	−0,322632	0,702136	−0,011737	0,179366
VpsЛПА, см/с	0,13264	0,068473	0,513261	0,028338	0,068588
HADS: тревога	0,74837	0,19404	−0,54843	0,20411	0,24465
Уровень кортизола, нмоль/мл	0,81781	0,191033	−0,514346	−0,253735	−0,178996
Личностная тревожность	0,96934	−0,079142	0,074119	−0,297965	−0,271223
Реактивная тревожность	0,80398	−0,599238	0,231454	−0,058655	0,040162
Тест Мехрабиана	0,07543	0,799010	0,403654	0,143217	0,09432
Expl. Var	10,71520	6,974203	4,361251	4,009073	4,409156
Prp. Totl	0,16743	0,108972	0,068145	0,062642	0,068893

Продолжение таблицы 82

1	2	3	4	5	6
Eigenvalue abs. (собственный вклад компонент)	10,92	7,31	4,59	3,87	3,75
Совокупный собственный вклад компонент	10,92	18,24	22,83	26,70	30,46
Относит. вклад в общую дисперсию, %	17,07	11,43	7,17	6,04	5,87
Общая дисперсия, %	17,07	28,50	35,68	41,73	47,60

Как видно из таблицы 82, при рассмотрении факторной структуры изучаемых параметров у ветеранов с НПНКМ, нами были выделены пять основных подсистем (главных компонент), каждая из которых состоит в свою очередь из определенного набора вариативных показателей: первая подсистема (Factor 1) содержит в своем составе 15 показателей, имеющих высокие факторные нагрузки: иммунные параметры (абсолютные значения общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических, натуральных киллеров, В-лимфоцитов, лимфоцитов с маркерами ранней и поздней активации, В2-субпопуляции В-лимфоцитов, Т-хелперов неактивированных ($CD4^+CD127^+CD25^-$), Т-хелперов активированных ($CD4^+CD127^+CD25^+$), Т-регуляторных ($CD4^+CD127^-CD25^+$) имеющих факторные нагрузки (ФН) соответственно 0,84; 0,90; 0,77; 0,90; 0,94; 0,91; 0,96; 0,81; 0,73; 0,74; 0,76; и показатели нейропсихологического тестирования, отражающие наличие стресса у обследуемого контингента (опросник HADS: тревога; уровень кортизола; показатель личностной и реактивной тревожности) с соответствующими факторными нагрузками: 0,74; 0,81; 0,96; 0,80, при этом вклад в общую дисперсию фактора 1 составляет 17,1 %. Вторая подсистема (Factor 2) включает 3 параметра, из них 2 иммунные (IL-2 (ФН=0,85), IL-17 (ФН=0,78) и показатель тестирования мотивации достижения (ФН=0,79), вклад второго фактора в общую дисперсию равен 11,43 %; третья подсистема (Factor 3) содержит 2 фактора отражающих функциональное состояние

церебрального кровотока (показатель линейной скорости по ЛВСА (ФН=0,81) и по ПВСА (ФН=0,70), общий вклад в дисперсию равен 7,17%; четвертая подсистема (Factor 4) и пятая (Factor 5) не имеют в своем составе значений с факторными нагрузками более 0,7, при этом вклад данных подсистем в общую дисперсию составляет соответственно 6,04 и 5,87%. Анализ корреляционной матрицы в целом показал, что для ветеранов с НПНКМ характерны изменения иммунных параметров связанные с воздействием стрессогенных факторов, что подтверждается составом первой подсистемы, включающей как иммунные параметры, так и показатели нейропсихологического тестирования, отражающие наличие стресса у исследуемых пациентов.

Результаты факторного анализа у ветеранов с ДЭП-1 представлены в *таблице 83*.

Таблица 83 – Корреляционная матрица главных компонент в группе ветеранов с ДЭП-1

Показатели	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5
1	2	3	4	5	6
L, $\times 10^9/\text{л}$	0,91928	0,11891	0,14651	0,10549	-0,32892
Лимф., $\times 10^9/\text{л}$	0,91905	0,06841	0,26982	-0,20959	-0,18425
Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,99370	0,00831	-0,11137	-0,00691	-0,00591
Т-хелперы, $\times 10^9/\text{л}$	0,55365	-0,72326	0,21218	-0,34863	0,06174
Т-цитотоксические, $\times 10^9/\text{л}$	0,98634	-0,03527	-0,16020	-0,00242	0,01492
Т-НК, $\times 10^9/\text{л}$	0,93380	0,19249	-0,19816	-0,22013	-0,05699
В-л, %	-0,46411	-0,69685	0,49492	0,17428	-0,15390
В-л, $\times 10^9/\text{л}$	0,97522	-0,14169	0,11849	0,03196	-0,11751
CD25 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,98120	0,05036	-0,13486	0,11940	-0,04758
HLA Dr ⁺ лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,74057	0,45472	-0,45845	0,17441	-0,06461
B2-л, $\times 10^9/\text{л}$	0,96694	0,17923	0,09937	-0,15098	-0,01502
B1-л, $\times 10^9/\text{л}$	0,99505	0,00514	0,01695	-0,09179	-0,03368
В-л. акт., $\times 10^9/\text{л}$	0,96517	-0,06920	0,08985	0,19446	-0,13335

Продолжение таблицы 83

1	2	3	4	5	6
(CD4 ⁺ CD127 ⁺ CD25 ⁻), ×10 ⁹ /л	0,98471	-0,00066	-0,15577	0,00410	-0,07785
(CD4 ⁺ CD127 ⁺ CD25 ⁺), ×10 ⁹ /л	0,98422	-0,00328	-0,12028	0,01496	-0,12885
(CD4 ⁺ CD127 ⁻ CD25 ⁺), ×10 ⁹ /л	0,90910	-0,21347	0,13502	0,31403	0,10544
TNF-α, пг/мл	-0,44931	-0,08896	0,35868	0,68604	-0,43693
IFN-γ, пг/мл	-0,19204	0,16652	-0,00099	-0,96654	-0,03453
IL-1β, пг/мл	-0,46016	-0,14091	0,20106	-0,72211	-0,45446
IL-8, пг/мл	0,19775	-0,38735	-0,26676	-0,14830	0,84717
IL-2, пг/мл	-0,24405	0,24814	0,22366	-0,90675	0,08147
TGF-β, пг/мл	-0,18785	-0,14588	0,19176	0,85900	-0,41083
IL-12, пг/мл	0,23084	0,16752	0,64270	-0,65972	0,26524
IL-4, пг/мл	-0,02687	0,11510	0,93563	-0,24947	-0,21999
IL-17, пг/мл	0,13969	-0,29130	0,88843	0,31961	-0,06464
Лимфоциты в окраске Hoehst, ×10 ⁹ /л	0,16285	-0,271960	0,101222	-0,085968	-0,538697
Каспаза 3, RFU	0,28951	-0,322908	0,106465	0,200959	0,430357
Каспаза 8, RFU	0,29551	-0,071039	-0,543655	0,032316	0,102906
CD95 ⁺ , ×10 ⁹ /л	-0,24659	0,198543	-0,045834	-0,144298	-0,657790
Fas-L, пг/мл	-0,07904	-0,537747	0,012732	-0,049338	-0,098493
AB-тест, RFU	-0,04862	0,494881	0,076243	0,434193	-0,152291
Bcl-2 (CD19 ⁺), ×10 ⁹ /л	0,12345	-0,008665	0,414902	-0,229719	0,114640
Bcl-2 (CD3 ⁺), ×10 ⁹ /л	0,27565	0,101424	-0,052986	0,039258	-0,302658
NOx, мкМоль/л	-0,30230	0,497387	-0,162014	0,151526	-0,140449
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,80515	-0,015584	-0,102327	0,168294	0,147327
VEGF, пг/мл	-0,01572	0,382877	0,031202	0,289020	0,144715
ОХС, ммоль/л	-0,26635	0,192036	0,389186	0,590238	-0,082221
ТГ, ммоль/л	0,05390	0,400462	0,035685	-0,447194	0,338295
ХС-ЛПВП, ммоль/л	-0,24285	-0,621967	0,034357	0,105787	-0,143570
ХС-ЛПНП, ммоль/л	-0,20202	-0,227895	0,006782	0,680243	0,065376
Фибриноген, г/л	-0,04705	0,412831	-0,216244	0,618866	0,015659

Продолжение таблицы 83

1		2	3	4	5	6
Антитромбин-3, %		−0,02738	0,053149	0,160214	−0,064390	−0,544022
BNP, фмоль/л		0,02461	0,110353	0,056105	0,600683	0,348389
NSE, μ/л		0,00279	−0,344433	0,088357	0,256586	0,106461
MMP-9, нг/мл		0,13631	−0,012859	0,211120	0,468244	0,000166
S100, нг/л		0,818999	−0,185488	−0,01329	0,125896	0,099563
Нитротирозин, нМ		0,702136	−0,322632	0,26256	−0,011737	0,179366
Fas-L, пг/мл		0,37859	−0,62155	−0,47954	−0,40796	−0,27195
VpsПОСА, см/с		0,43022	−0,19558	−0,31724	0,77773	−0,26673
VpsЛОСА, см/с		0,17348	−0,00798	−0,91978	0,35104	0,02466
VpsЛВСА, см/с		0,27696	0,34502	−0,73391	0,51340	0,04529
VpsПВСА, см/с		0,05897	0,06781	−0,72648	0,68029	0,03683
VpsЛПА, см/с		−0,18293	−0,43044	0,87259	0,14087	0,00015
VpsЛОСА, см/с		−0,78795	0,48364	−0,02529	0,16503	0,34255
VpsЛВСА, см/с		0,19879	0,05326	0,90561	0,25779	0,26658
VpsПВСА, см/с		−0,70253	−0,42183	−0,01049	−0,55085	0,15799
VpsЛПА, см/с		0,72757	−0,12234	−0,34543	−0,57818	0,04536
VpsППА, см/с		0,71876	−0,47552	0,06287	0,22739	0,44899
САН: активность		0,59403	−0,27031	0,60370	0,22357	0,39952
САН: настроение		0,18121	−0,73774	0,39893	−0,32800	0,39519
HADS: тревога		−0,54843	0,19404	0,74837	0,20411	0,24465
Личностная тревожность		−0,00706	0,05693	−0,17968	−0,96572	−0,17837
Реактивная тревожность		−0,32701	−0,30258	−0,33411	0,16119	0,81480
MMSE	место	0,76424	0,28665	0,43450	0,37879	-0,03886
	восприятие	−0,38720	0,75676	−0,33014	0,23963	0,33313
	внимание	0,94682	0,08213	0,06168	−0,09340	-0,29027
	память	0,29027	−0,08213	−0,06168	0,09340	-0,94682
	речь	0,70910	−0,27863	0,42850	0,25059	-0,43268
Тест Мехрабиана		0,04890	0,09927	0,60329	0,15627	0,77420

Продолжение таблицы 83

1	2	3	4	5	6
Expl. Var	10,71520	6,974203	4,361251	4,009073	4,409156
Prp. Totl	0,16743	0,108972	0,068145	0,062642	0,068893
Eigenvalue abs. (собственный вклад компонент)	25,11	18,48	13,56	12,48	11,34
Совокупный собственный вклад компонент	25,11	43,60	57,17	69,65	81,00
Относит вклад в общую дисперсию, %	31,01	22,82	16,74	15,40	14,00
Общая дисперсия, %	31,01	53,83	70,58	85,99	100,0

Анализ корреляционной матрицы (таблица 83), позволил установить факторную структуру изучаемых параметров при прогрессировании ранних форм хронической ишемии мозга с выделением пяти основных подсистем (главных компонент), первая из которых (Factor 1) содержит в своем составе 23 показателя имеющих высокие факторные нагрузки, среди них основное место занимают иммунные параметры (абсолютные значения общего числа лейкоцитов (ФН=0,91), лимфоцитов (ФН=0,91), Т-лимфоцитов (ФН=0,99), Т-цитотоксических лимфоцитов (ФН=0,98), Т-НК клеток (ФН=0,93), В-лимфоцитов (ФН=0,95), лимфоцитов с маркерами ранней (CD25⁺) и поздней (CD75⁺) активации (ФН=0,98 и 0,74 соответственно), В1-субпопуляции В-лимфоцитов (ФН=0,99), В2-субпопуляции В-лимфоцитов (ФН=0,96), Т-хелперов неактивированных (CD4⁺CD127⁺CD25⁻) ФН=0,98, Т-хелперов активированных (CD4⁺CD127⁺CD25⁺) ФН=0,98, Т-регуляторных (CD4⁺CD127⁻CD25⁺) ФН=0,90 и ряд показателей, отражающих состояние церебрального кровотока: ЛСК по ЛОСА (ФН=-0,78), ЛСК по ПВСА (ФН=-0,70), ЛСК по ЛПА (ФН=0,72), ЛСК по ППА (ФН=0,71), уровень суммарной продукции оксида азота (ФН=0,8), показатель наличия тромбогенного риска ЭГФ (ФН=0,81), мозговой натрийуретический пептид (ФН=0,70), а также результаты нейропсихологического тестирования отражающие наличие когнитивного дефицита у ветеранов с ДЭП-1 (тест

MMSE: ориентировка в месте ($\Phi H = 0,76$), внимание ($\Phi H = 0,94$) и речь ($\Phi H = 0,70$), вклад в общую дисперсию фактора 1 составляет 31 %. Вторая подсистема (Factor 2) включает 3 параметра, из них иммунный 1 (Т-хелперы, абс. значение ($\Phi H = -0,72$), и показатели тестирования: САН: настроение ($\Phi H = -0,73$), MMSE: восприятие ($\Phi H = 0,75$), вклад в общую дисперсию составил 22,8 %; третья подсистема (Factor 3) содержит 8 факторов, из них иммунных 2 (IL-4 $\Phi H = 0,93$; IL-17 $\Phi H = 0,88$), нейроспецифический астроглиальный белок s100 β ($\Phi H = -0,91$), показатели нитрозативного стресса нитротирозин ($\Phi H = -0,73$), апоптоза (FasL, $\Phi H = -0,72$), параметры, отражающие функциональное состояние церебрального кровотока (показатель линейной скорости по ПОСА ($\Phi H = 0,87$) и по ПВСА ($\Phi H = 0,90$), а также показатель тревоги ($\Phi H = 0,74$), общий вклад в дисперсию равен 16,7 %; четвертая подсистема (Factor 4) включает 6 параметров, из них 4 иммунных, секреторные продукты иммунцитов: IFN- γ ($\Phi H = -0,96$), IL-1 β ($\Phi H = -0,72$), IL-2 ($\Phi H = -0,9$), TGF- β ($\Phi H = 0,85$), фермент, способный remodelировать ГЭБ: MMP-9 ($\Phi H = 0,79$) и показатель личностной тревожности ($\Phi H = 0,96$), вклад в общую дисперсию признаков составил 15,4 %; пятая (Factor 5) содержит 4 параметра: IL-8 ($\Phi H = 0,84$), показатели нейропсихологического тестирования: реактивная тревожность ($\Phi H = 0,81$), тест MMSE: память ($\Phi H = -0,94$), тест Мехрабиана ($\Phi H = 0,77$), вклад в общую дисперсию составил 14 %. Резюмируя вышеизложенное следует отметить, что в отличие от группы ветеранов с НПНКМ при прогрессировании ХИМ на стадии ДЭП-1 компоненты первой подсистемы включают наряду с иммунными параметрами ряд факторов, влияющих на состояние церебральной гемодинамики и функцию сосудистого эндотелия, а также показатели нейропсихологического тестирования характеризующие наличие когнитивного дефицита, что определяет клинику ДЭП-1, в то время как показатели отражающие наличие стресса переместились с лидирующих позиций при НПНКМ на уровень 4 и 5 подсистем при ДЭП-1, т. е., предположительно, в патогенез

прогрессирования хронической ишемии более весомый вклад вносят изменения функционального состояния церебральной сосудистой трассы и степень повреждения ГЭБ.

3.3.2 – Модельные характеристики ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн на основе дискриминантного анализа

Одной из задач настоящего исследования было создание на основе современных методов математического моделирования научно обоснованного способа классификации принадлежности каждого конкретного пациента с ранними формами хронической ишемии мозга к определенной нозологической группе, а также установления предикторов прогрессии заболевания.

Определив ряд инструментальных, биохимических, иммунологических показателей у ветеранов с ранними формами ХИМ нами предпринята попытка использования их для определения «распознавания образа», соответствия изучаемых параметров конкретной нозологической единице.

Для этой цели был использован дискриминантный анализ, который является одним из методов решения так называемой задачи классификации, или распознавания образов – задачи отнесения изучаемого объекта к одной из нескольких групп на основе измерения у него некоторого числа признаков [103]. Основная идея дискриминантного анализа заключается в том, чтобы определить, отличаются ли совокупности по среднему какой-либо переменной, и затем использовать эту переменную, чтобы предсказать для новых членов их принадлежность к той или иной группе. При проведении данного фрагмента работы мы имели целью построение «модели», позволяющей отобрать факторы, влияющие на разделение пациентов по группам, соответствующим определенной нозологической единице в рамках ранних форм ХИМ. При создании модели анализировали 21 переменную,

выбранную с учетом достоверных различий в 3 группах (группа 1 – контрольная (здоровые ветераны), группа 2 – ветераны с НПНКМ; группа 3 – ветераны с ДЭП-1) с определением лямбды Уилкса, оценкой достоверности модели, функций классификации и коэффициентов для функций классификации.

Собственные значения, процент объясненной дисперсии и коэффициент канонической корреляции для дискриминантных функций приведены в *таблице 84*.

Таблица 84 – Канонические дискриминантные функции для двух изучаемых групп

Функция	Собственное значение	% объясненной дисперсии	Кумулятивный %	Каноническая корреляция
1	12,034 ^a	68,7	68,7	0,961
2	5,493 ^a	31,3	100,0	0,920

Примечание: ^a – в анализе использовались первые 2 канонические дискриминантные функции.

Из таблицы 84 видно, что коэффициенты канонической корреляции достаточно велики, что позволяет получить высокое качество разделения.

Значения статистики лямбды Уилкса могут лежать в интервале от 0 до 1. Для полученной модели лямбда Уилкса составила 0,01. Значения статистики лямбды Уилкса, лежащие около 0, свидетельствуют о хорошей дискриминации. Если лямбда Уилкса близка к 1, то мощность дискриминации близка к 0. Тест лямбда Уилкса, результаты которого приведены в *таблице 85*, показывает, что средние значения дискриминирующих функций статистически значимо отличаются друг от друга. Достоверность модели составила $p < 0,001$.

Таблица 85 – тест лямбда Уилкса

Проверка функции	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	Ст. св.	Значение
От 1 до 2	0,012	366,165	12	0,000
2	0,154	154,341	5	0,000

В *таблице 86* приведены нормированные коэффициенты канонической дискриминирующих функций. Нормированные коэффициенты дают полное представление о силе связи между переменными и дискриминирующими функциями, а также о направлении связи, а таблица нормированных коэффициентов должна использоваться при выполнении конкретных расчетов значений дискриминирующих функций.

Таблица 86 – Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции

Показатели	Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции	
	Функция 1	Функция 2
В1-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	–0,260	0,578
TNF- α , пг/мл	–0,379	0,756
Каспаза 3, RFU	0,099	0,430
ТГ, ммоль/л	–0,013	0,533
ММР-9, нг/мл	0,814	0,525
Нитротирозин, нМ	0,444	–0,121

Для определения, к какой группе наиболее вероятно может быть отнесен объект, используются функции классификации. Функции классификации описываются следующей общей формулой:

$$f = X_1 \times K_1 + X_2 \times K_2 + \dots + X_n \times K_n + C, \quad (8)$$

где X_1 – X_n – значения изучаемых показателей;

K_1 – K_n – значения коэффициентов для соответствующих показателей;

C – константа для данной совокупности.

Анализ таблиц 84–86 показывает, что наибольшее влияние на разделение групп ветеранов с ранними формами ХИМ оказывают следующие переменные: уровень минорной субпопуляции В₁-лимфоцитов, отвечающих за синтез аутоиммунных антител, уровень провоспалительного цитокина TNF- α , эффекторной каспазы 3, отвечающей за реализацию апоптотической гибели лимфоцитов, показатели липидограммы (ОХС, ТГ),

уровень матриксной металлопротеиназы-9, которая в условиях ишемии повреждает структуры гематоэнцефалического барьера, способствуя повышению его проницаемости для мозговых антигенов, а также абсолютное число Vcl-2 позитивных В-лимфоцитов и показатели нитрозативного клеточного стресса (нитротирозин).

Таблица 87 – Ненормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции

Показатели	Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции	
	Функция 1	Функция 2
В1-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	-0,035	0,077
TNF- α , пг/мл	-0,393	0,785
Каспаза 3, RFU	0,006	0,027
ТГ, ммоль/л	-0,016	0,653
ММР-9, нг/мл	1,508	0,973
Нитротирозин, нМ	0,640	-0,174
Константа (С)	-2,670	-9,263

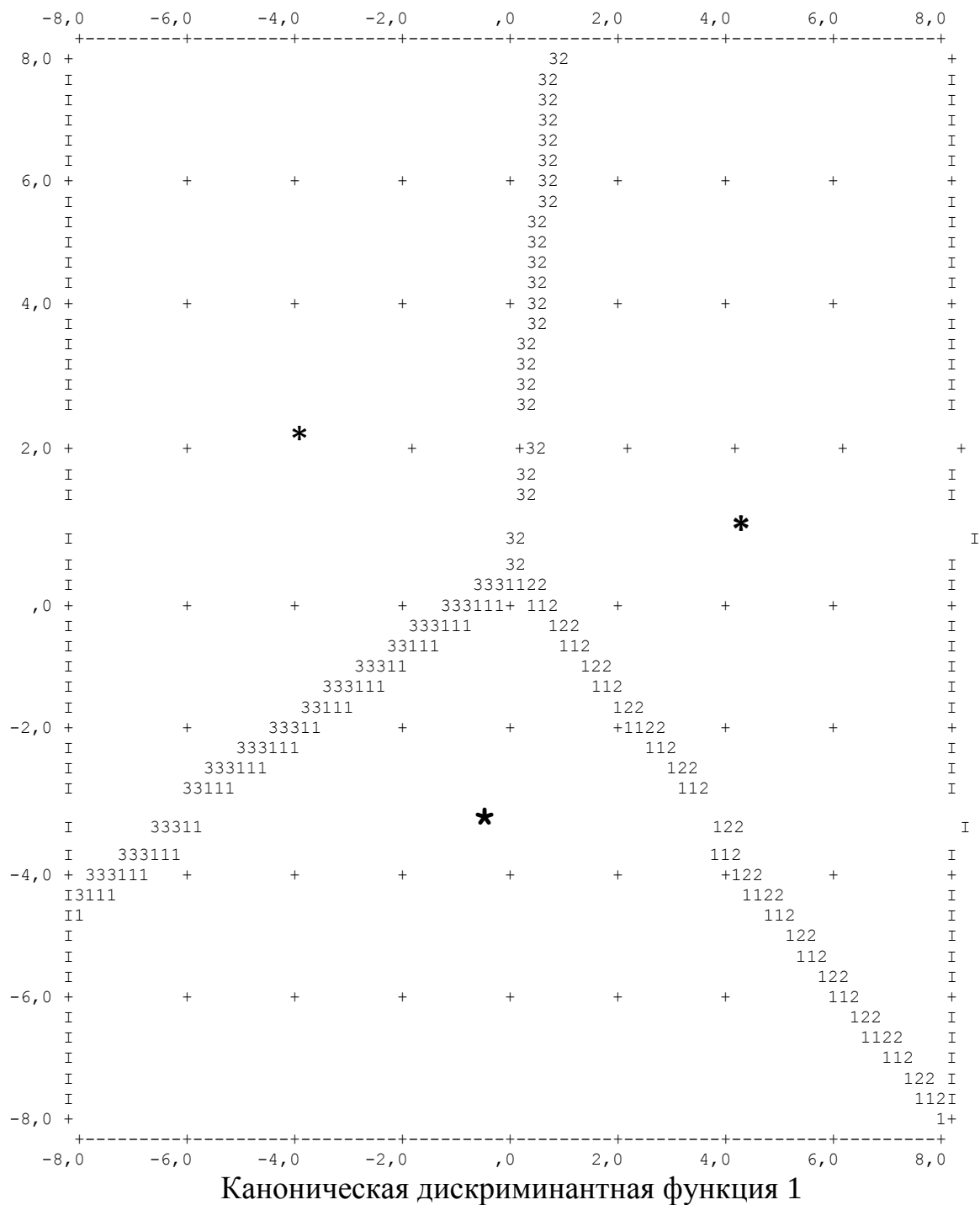
Координаты центров для двух дискриминирующих функций приведены в *таблице 88*.

Таблица 88 – Координаты функций в центроидах групп

Группы	Функция 1	Функция 2
Контрольная (1)	-0,695	-3,430
Ветераны с НПНКМ (2)	4,170	1,161
Ветераны с ДЭП-1 (3)	-3,954	1,912

Территориальная карта

Каноническая дискриминантная функция 2



Символы, используемые в территориальной карте

* Указывает центр группы

Разделение ветеранов с ранними формами ХИМ по группам происходит в трехмерном пространстве, изображение которого на плоскости рисунка довольно неэффективно. Поэтому на *рисунках 9–12* приведены

проекции результатов разделения на плоскость в координатах первых двух дискриминирующих функций.

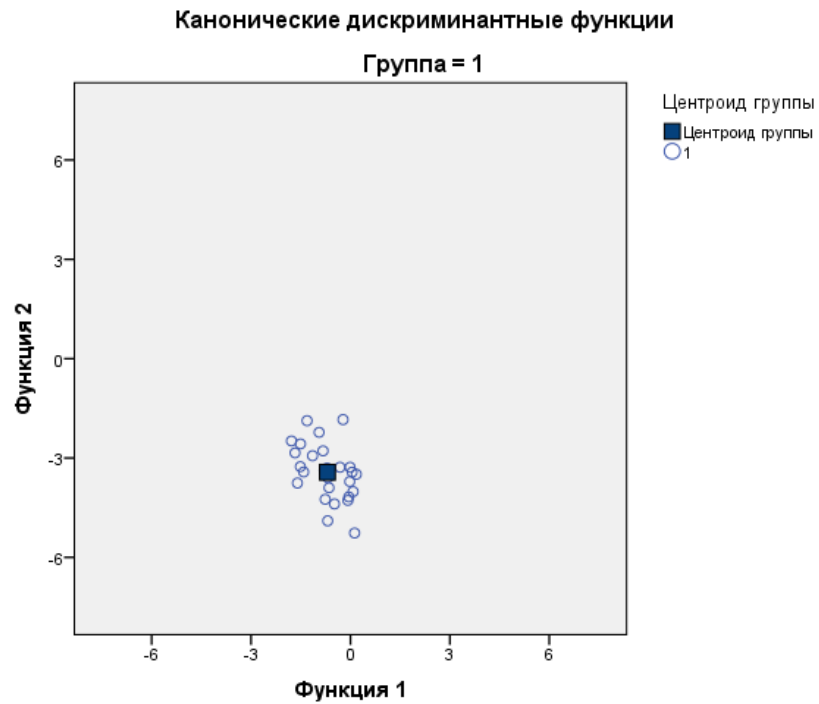


Рисунок 9 – Проекция результатов разделения на плоскость в координатах первых двух дискриминирующих функций для группы 1



Рисунок 10 – Проекция результатов разделения на плоскость в координатах первых двух дискриминирующих функций для группы 2

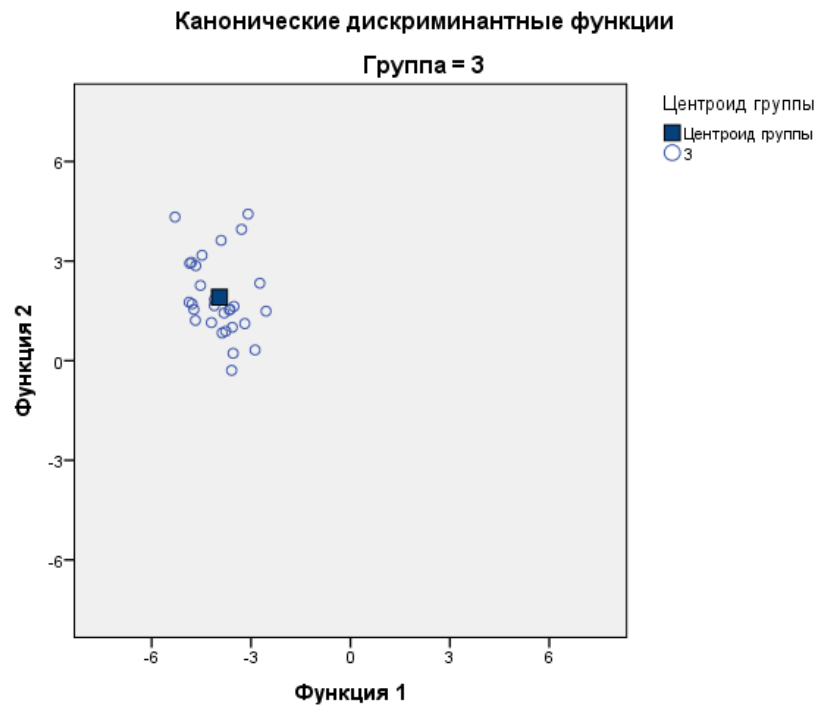


Рисунок 11 – Проекция результатов разделения на плоскость в координатах первых двух дискриминирующих функций для группы 3

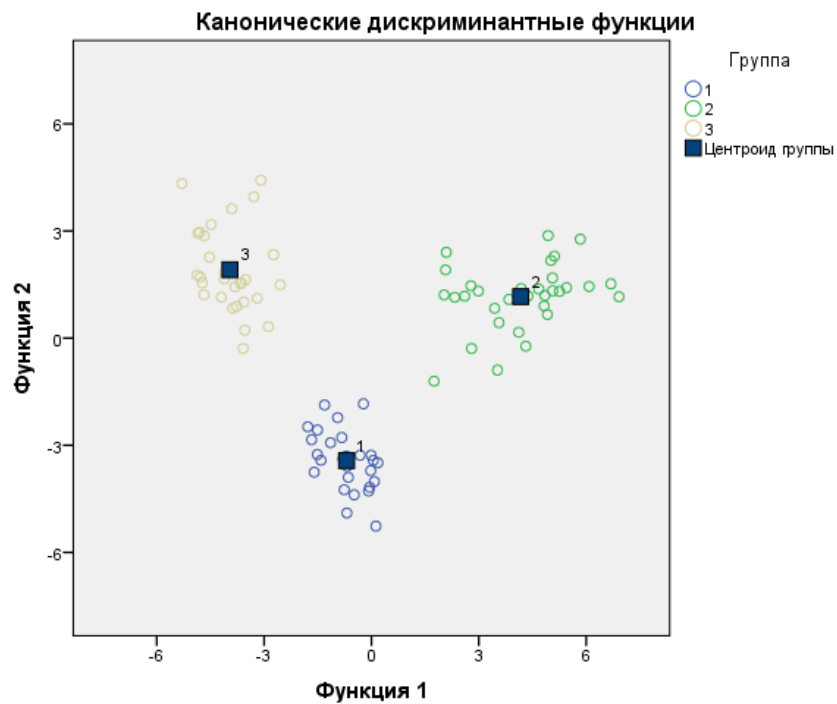


Рисунок 12 – Проекция результатов разделения на плоскость в координатах первых двух дискриминирующих функций для всех исследуемых групп

Из рисунка 12 видно, что даже в проекции наблюдается хорошее разделение ветеранов с ранними формами ХИМ по группам.

В *таблице 89* представлены результаты классификации ветеранов с ранними формами ХИМ по принадлежности к определенным нами группам с использованием 21 выбранным по результатам дискриминантного анализа переменных.

Таблица 89 – Результаты классификации по 21 переменной

		Группа	Предсказанная принадлежность к группе			Итого
			1	2	3	
Исходные	Частота	1 – контрольная	27	0	0	27
		2 – ветераны с НПНКМ	1	31	0	32
		3 – ветераны с ДЭП-1	0	0	29	29
	%	1 – контрольная	100,0	0,0	0,0	100,0
		2 – ветераны с НПНКМ	3,1	96,9	0,0	100,0
		3 – ветераны с ДЭП-1	0,0	0,0	100,0	100,0
98,9 % исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно.						

Таким образом, в среднем с вероятностью 0,989 можно предсказать принадлежность в той или иной нозологической группе.

Проверку работоспособности модели демонстрирует следующий пример. Объект исследования: ветеран с ранними формами ХИМ имеет следующие параметры системного иммунитета:

В ₁ -лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	34,4
TNF- α , пг/мл	5,2
Каспаза 3, RFU	115,3
ТГ, ммоль/л	2,9
ММР-9, нг/мл	0,9
Нитротирозин, нМ	5,6

Подставляем эти значения и значения коэффициентов функций классификации в формулу 8.

Далее вычисляем значение f для двух исследуемых групп:

$$f_1 = -34,4 \times 0,35 - 5,2 \times 0,393 + 115,3 \times 0,006 - 2,9 \times 0,016 + 0,9 \times 1,508 + 5,6 \times 0,64 - 2,67 = -11,2$$

$$f_2 = 34,4 \times 0,77 + 5,2 \times 0,785 + 115,3 \times 0,027 + 2,9 \times 0,653 + 0,9 \times 0,973 - 5,6 \times 0,174 - 9,263 = 26,2$$

Максимальное значение получено для второй функции.

Переносим значения полученных функций на территориальную карту и находим координаты центра, в данном случае последние соответствуют параметрам 3-й группы – ветеранам с ДЭП-1.

3.4 – Клинико-иммунологическая эффективность производного адамантана в терапии астенических расстройств при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга

Астенический синдром является ядром клинической картины НПНКМ и проявляется спонтанной слабостью, истощаемостью при минимальной умственной нагрузке, длительно продолжающейся и не проходящей после отдыха, раздражительностью, пониженным настроением, тревожностью, эмоциональной лабильностью, головной болью, бессонницей, повышенной утомляемостью, многочисленными вегетативными расстройствами. Могут наблюдаться явления гиперестезии (непереносимости яркого света, громких звуков, резких запахов).

В понимании механизмов развития астенических расстройств у ветеранов современных войн с НПНКМ особая роль принадлежит неспецифической стрессиндуцированной дезорганизации эмоциогенных структур лимбико-ретикулярной системы (ЛРС), основная функция которой заключается в интеграции эмоциональной реакции и нейровегетативного, нейроэндокринного обеспечения. Эрготропные и трофотропные

нейроэндокринные влияния обеспечивают адекватную адаптивную реакцию организма на психотравмирующие события. Ретикулярная формация, благодаря огромному количеству нейрофизиологических связей участвует в управлении энергетическими ресурсами организма, контроле координации произвольных движений, автономной и эндокринной регуляции, сенсорном восприятии, запоминании, активации коры головного мозга. Основной патогенетический механизм астенических проявлений у ветеранов с ранними формами ХИМ заключается в перегрузке активирующей ретикулярной формации внешними стрессогенными стимулами, в условиях дефицита эндогенных энергетических ресурсов. В основе формирования НПНКМ, как проявления дезадаптационных астено-вегетативных, в дальнейшем и психосоматических расстройств у ветеранов после их возвращения к мирной жизни лежит военный стресс, образуя установочную доминанту, являющуюся в дальнейшем функциональным очагом психической патологии. Пролонгированное, экстремальное по силе психотравмирующее воздействие, которым является военный стресс, а также воспоминания о военных событиях сопровождаются стрессиндуцированными дизрегуляторными гемодинамическими сдвигами, дисфункцией надсегментарных вегетативных структур, дестабилизацией ауторегуляторных механизмов мозгового кровообращения с последующим формированием ряда психосоматических состояний. В условиях постстрессовой адаптации к мирной жизни высокий уровень реактивности вегетативной нервной системы, предъявление повышенных требований к адекватному гемодинамическому и энергетическому обеспечению функциональной активности мозга на фоне латентно текущей цереброваскулярной патологии может приводить к раннему клиническому дебюту ХИМ.

Многократные болезненные воспоминания психотравмирующих событий астенизируют нервную систему, кора головного мозга становится особо чувствительной не только ко внешним воздействиям,

но и к интероцептивным сигналам. Следовательно, появление соматических ощущений может быть вызвано не только психогенным влиянием, но и любыми незначительными висцеральными повреждениями. Необходимо понимать, что астенические расстройства, являются своеобразным сигналом тревоги организма, свидетельствующим об истощении энергетических ресурсов или нарушении в работе структур мозга, отвечающих за их рациональное использование [58].

Фармакологические препараты, используемые для коррекции астенических проявлений преимущественно воздействуют на центральное звено астенического синдрома – повышенную истощаемость психических функций. Однако с позиций интенсивно развивающейся в настоящее время науки нейроиммунологии, к основным регуляторным системам относятся не только общепризнанные нервная и эндокринная система, но и иммунная, а медикаментозное воздействие на одну из составляющих систем, влечет закономерные изменения остальных функциональных модулей.

Предполагаемый психогенный механизм астенических проявлений у ветеранов с НПНКМ и установленное нами изменение гемореологических, биохимических и иммунных параметров привело к необходимости выбора препарата сочетающего в себе различные фармакологические эффекты. Одним из наиболее эффективных современных препаратов для коррекции астении является производное адамантана N-(2-адамантил)-N-(парабромфенил)-амин, обладающий сочетанным психостимулирующим, актопротекторным, анксиолитическим и иммуномодулирующим действием. Препарат синтезирован и фармакологически изучен в ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН [76]. Механизм антиастенического психостимулирующего действия адамантилбромфениламина связан с усилением биосинтеза и выброса дофамина из пресинаптических терминалей нейронов, блокадой его обратного захвата и влиянием на ГАМК-бензодиазепиновый-хлорионоформный рецепторный комплекс, устраняющий снижение бензодиазепиновой рецепции, развивающейся при

стрессе [1]. Анксиолитический эффект препарата реализуется преимущественно посредством восстановления функциональной способности ГАМК_A-бензодиазепинового рецепторного комплекса и ингибирования экспрессии GAT 1,3-мембраносвязанных белков-переносчиков ГАМК, осуществляющих ее обратный захват [69]. В ряде исследований показано иммуотропное [19, 21, 34, 76, 188, 275] и актопротекторное [188] действие препарата. Отмечена высокая эффективность и безопасность применения адамантилбромфениламина, отсутствие у него аддиктивных, миорелаксантных и гиперстимулирующих свойств при терапии астенических расстройств различного генеза [48, 132].

Нами проведено исследование влияния адамантилбромфениламина на нейропсихологические, иммунологические и гемореологические показатели у ветеранов с НПНКМ с астеническими расстройствами.

Организация исследования основывалась на положениях Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Эдинбург, 2000; Вашингтон, 2002; Токио, 2004) и была одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 4 от 25.04.2014 и № 10 от 26.05.2017). От всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании.

Методом случайной выборки из группы ветеранов с НПНКМ были отобраны 30 человек. На протяжении 14 дней ветераны с НПНКМ, включенные в исследование, амбулаторно получали монотерапию адамантилбромфениламином в дозе 50 мг, 2 раза в день. Курсовая доза составила 1,4 г.

Анкетирование, оценку клинического и нейропсихологического статуса проводили с фиксированной периодичностью регистрации состояния до начала терапии адамантилбромфениламином, на 7-е и 14-е сутки приема препарата; забор венозной крови для исследования проводили до лечения и на 14-е сутки приема препарата. Контрольная группа состояла из 30 мужчин-военнослужащих того же возраста, условно здоровых, без проявлений НПНКМ.

Всем пациентам проводилась оценка жалоб, психопатологической и соматоневрологической симптоматики с определением выраженности проявлений по 5-балльной рейтинговой шкале вербальных оценок. Для объективизации эффективности терапии проводилось нейропсихологическое тестирование (опросник самооценки состояния САН, личностной и реактивной тревожности Спилбергера-Ханина, госпитальной шкалы тревоги Гамильтона (HADS), визуально-аналоговой шкалы астенического состояния, шкалы общего клинического впечатления (CGI).

Регистрация побочных эффектов терапии оценивалась согласно структурированной скандинавской шкале оценки побочного действия (UKU) на протяжении всего курса терапии. Определялась также комплаентность к терапии.

В процессе лечения адамантилбромфениламином у ветеранов отмечалась выраженная положительная динамика жалоб и основной психопатологической и соматоневрологической симптоматики, представленная в виде основных направлений фармакологического действия препарата (таблица 90).

Таблица 90 – Динамика основной психопатологической и соматоневрологической симптоматики и жалоб ветеранов с НПКМ на фоне лечения адамантилбромфениламином

Жалобы	До приема препарата n = 30 (1)		7-й день приема препарата n = 30 (2)		14-й день курса препарата n = 30 (3)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
Психостимулирующее действие							
Слабость, повышенная утомляемость, апатия, истощаемость	28	93,3	18	60	14	46,6	< 0,01 ₁₋₃
Психомоторная заторможенность	12	40	9	30	5	16,6	0,04 ₁₋₃
Анксиолитическое действие							
Тревога, эмоциональная/аффективная лабильность, раздражительность	24	80	19	63,3	2	6,6	< 0,01 ₁₋₃

Продолжение таблицы 90

1	2	3	4	5	6	7	8
Антигипотимическое действие							
Пониженное настроение, частые суточные колебания настроения	25	83,3	20	66,6	15	50	< 0,01 ₁₋₃
Ситуационно-мотивированный характер настроения	23	76,6	17	56,6	15	50	0,02 ₁₋₃
Вегетотропное действие							
Головная боль	27	90	21	70	18	60	< 0,01 ₁₋₃ 0,05 ₁₋₂
Головокружение	21	70	17	56,6	3	10	0,05 ₁₋₃
Шум в ушах и/или в голове	7	23,3	6	20	5	16,6	–
Затуманенное зрение	9	30	7	23,3	3	10	0,05 ₁₋₃
Метеозависимость	11	36,6	9	30	10	33,3	–
Гиперестезии	6	20	4	13,3	2	6,6	< 0,01 ₁₋₃
Потливость	14	46,6	9	13,3	4	13,3	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₃
Актопротекторное действие							
Снижение работоспособности	26	86,6	21	70	18	60	0,01 ₁₋₃
Влияние на когнитивные функции							
Снижение памяти, внимания	12	40	8	26,6	10	33,3	–
Гипнотическое действие							
Нарушения сна, расстройства засыпания, пробуждения	10	33,3	9	30	3	10	0,02 ₁₋₃

Примечание: р – достоверные различия, согласно критерия Фишера.

Терапевтическое действие адамантилбромфениламина уже на 7-е сутки приема препарата проявлялось редукцией симптомов тревоги, эмоциональной лабильности, раздражительности, уменьшением числа пациентов с явлениями головной боли (таблица 90). Анксиолитическое действие адамантилбромфениламина опосредовано его модулирующим влиянием на процессы ГАМК-ергической медиации: повышением сродства ГАМК к ГАМК-бензодиазепиновому-хлор-ионоформному рецепторному

комплексу и снижением уровня экспрессии гена – транспортера обратного захвата ГАМК (GABA tr: GAT1,3) [1, 69].

Более отчетливо психостимулирующее и анксиолитическое действие адамантилбромфениламина проявилось на 14-е сутки приема препарата: значительно уменьшилось количество пациентов отмечающих явления слабости, апатии, быстрой физической и умственной утомляемости. В основе психостимулирующего эффекта препарата лежит тропность адамантилбромфениламина к DR α D3-подтипу рецепторов дофамина стриатума, контролирующих высвобождение дофамина [120], а также увеличение экспрессии гена тирозингидроксилазы и соответствующего белка с накоплением дофамина в гипоталамусе, гиппокампе. Показано влияние на процессы синаптической пластичности в гиппокампе, способствующее усилению и пролонгации дофаминергической нейротрансмиссии [19]. Авторами установлено наличие прямой корреляционной связи между уровнем мРНК тирозингидроксилазы в вентральной области покрышки и гипоталамусе и концентрации L-ДОФА и дофамина в прилежащем ядре [34, 105].

Антигипотимическое действие препарата зафиксировано на 7-е сутки приема, с пиком выраженности к окончанию курсового приема в виде повышения способности ситуационного контроля за своими поступками (ситуационно-мотивированный характер настроения), оживления позитивной мимики, снижения частоты эпизодов смены настроения. Гипнотический эффект адамантилбромфениламина проявлялся улучшением процессов засыпания и пробуждения, качества ночного сна. Вегетотропное действие препарата показано не только в виде редукции явлений головной боли, а также в виде снижения количества пациентов с жалобами на затуманенное зрение, головокружение, проявления гиперестезии, потливость, максимально выраженное на 14-е сутки приема препарата. В целом антиастеническое действие адамантилбромфениламина, согласно данным пилотного исследования [91], начинает отмечаться уже на 3-и сутки приема препарата.

Положительно изменилась работоспособность ветеранов, рассматриваемая как проявление актопротекторного эффекта препарата.

Не установлено, однако, отчетливого влияния на когнитивные функции пациентов (нарушения памяти, внимания). Отсутствовали также изменения в проявлениях метеозависимости. На уровне тенденции, не достигающей степени статистической достоверности, уменьшилось количество пациентов с жалобами на шум в ушах/голове. Динамика редукции основных проявлений астенического синдрома в виде снижения процентного соотношения пациентов предъявляющих жалобы астеновегетативного характера, отражающая основные механизмы действия адамантилбромфениламина, представлена на *рисунке 13*.

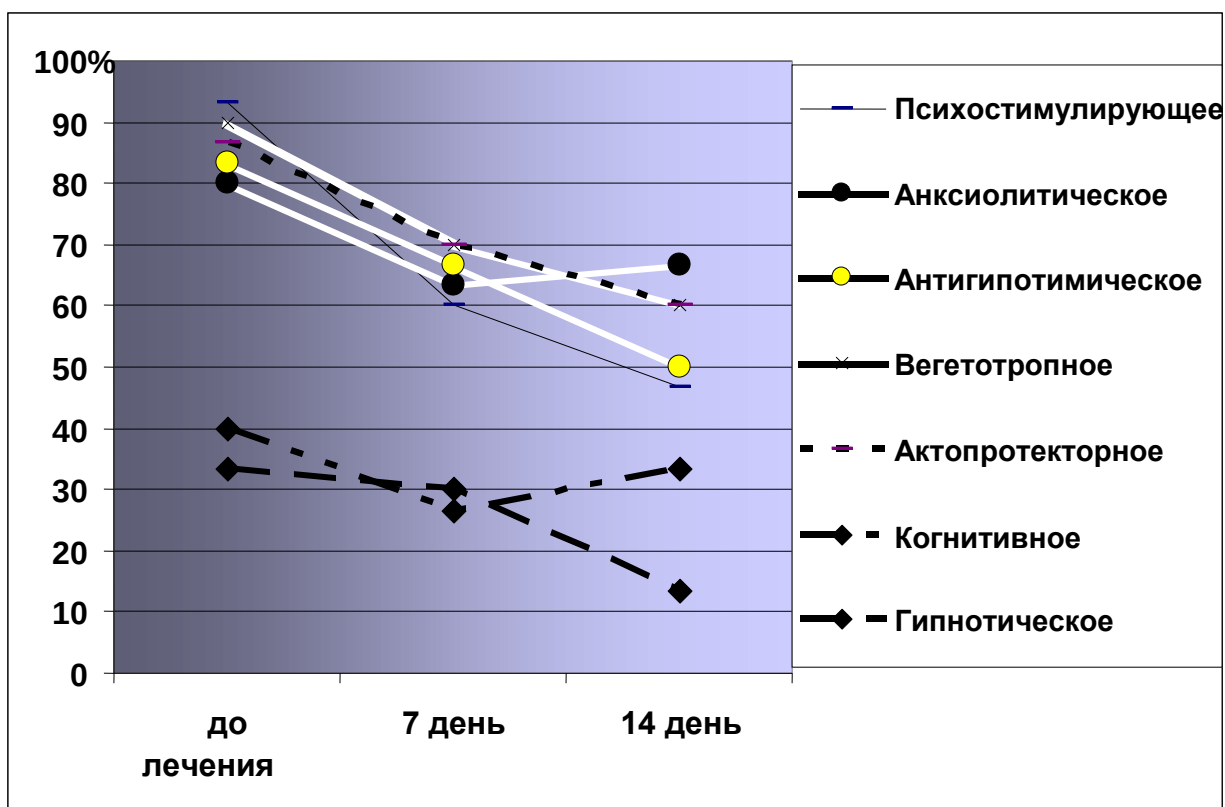


Рисунок 13 – Динамика редукции симптомов астении на фоне лечения адамантилбромфениламином (% пациентов)

Количество пациентов, отмечающих проявления астенического синдрома, отчетливо уменьшалось к 7-му и далее к 14-му дню терапии,

при этом когнитивные нарушения к 14-му дню терапии остались практически на уровне показателя до лечения.

По некоторым позициям психопатологической симптоматики отмечена выраженная позитивная динамика согласно вербальной шкале оценок (рисунок 14).

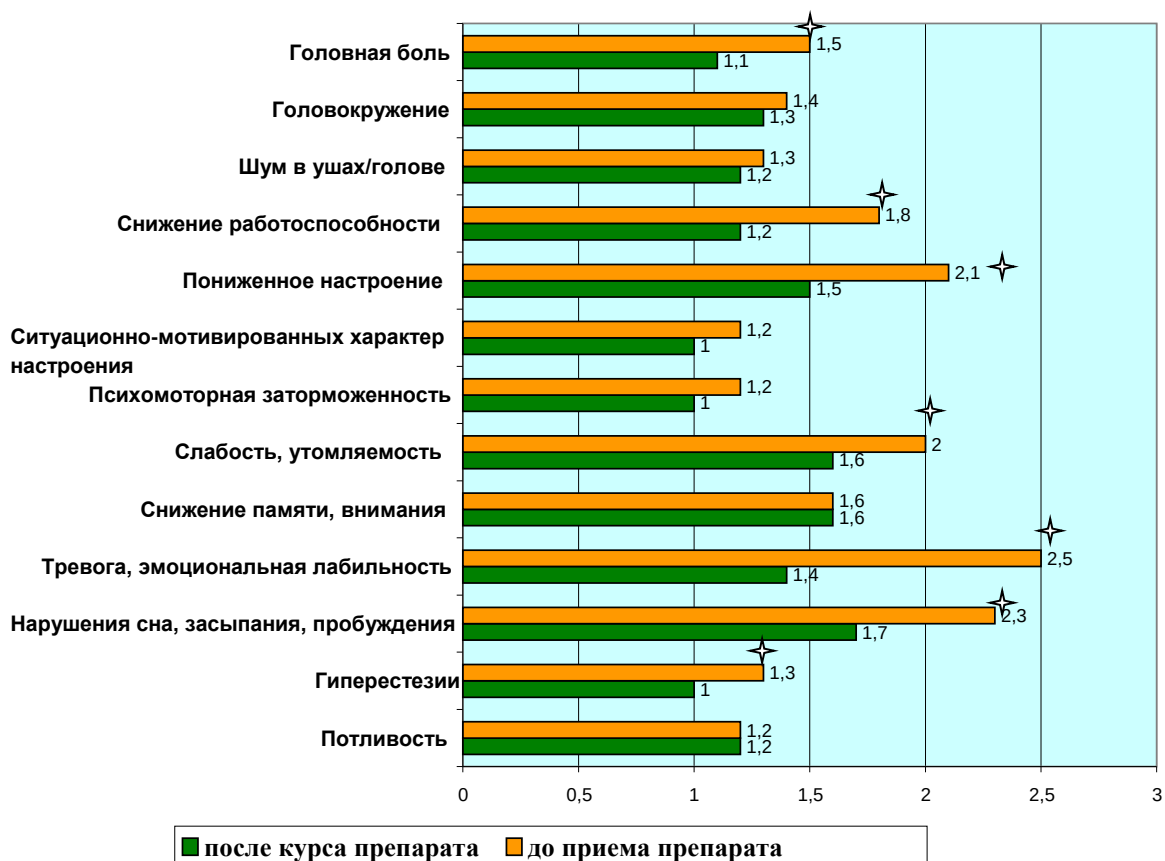


Рисунок 14 – Динамика основных жалоб по 5-балльной рейтинговой шкале вербальных оценок

Примечание: * – достоверность различий показателей до и после лечения адамантилбромфениламином.

Субъективная оценка выраженности астенической симптоматики по пятибалльной рейтинговой шкале после полного курса препарата показала отчетливое уменьшение выраженности головной боли, явлений сниженного настроения, т. е. качественное изменение (повышение, улучшение) симптома, повышение работоспособности, субъективное уменьшение проявлений слабости, утомляемости, тревоги, эмоциональной лабильности,

раздражительности. Качественно снизились и явления гиперестезии. Пациенты отмечали улучшение качества сна, практически отсутствие кошмарных, тяжелых сновидений, значительное облегчение процесса засыпания и пробуждения. Гипнотическое действие препарата может быть обусловлено повышением экспрессии генов регуляторного нейропептида гипокретина (орексина), участвующего в интеграции метаболических, эмоциональных и циркадианных регуляторных сигналов системы «сон-бодрствование» [120]. Орексиnergические клетки выделяют практически все основные нейромедиаторы: ацетилхолин, глутамат, ГАМК, мозговые амины [59]. Также показано, что орексиnergическая система получает мощные активирующие афференты со стороны глутаматергической системы и дорсомедиального ядра гипоталамуса [262, 303] и находится в реципрокных отношениях с ГАМК-ергической системой [59, 262].

Наглядно комплексное психостимулирующее и анксиолитическое действие адамантилбромфениламина отражают данные динамического нейropsychологического тестирования и субъективной оценки показателей самочувствия, активности, настроения (опросник самооценки состояния САН), ситуационной тревожности (тест Спилбергера-Ханина), визуально-аналоговой шкалы астенического состояния (ШАС) и уровня тревоги (госпитальный опросник Гамильтона, HADS) (таблица 91).

Таблица 91 – Динамика показателей самооценки самочувствия, активности, настроения, личностной и реактивной тревожности, показателей опросника ШАС и уровня тревоги у ветеранов с НПНКМ

Показатели, баллы	До приема препарата n = 30 (1)	7-й день приема препарата n = 30 (2)	14-й день курса препарата n = 30 (3)	p
1	2	3	4	5
Самочувствие	4,03 ± 0,13	4,2 ± 0,1	4,8 ± 0,16	< 0,01 ₁₋₃
Активность	3,6 ± 0,1	4,1 ± 0,1	4,3 ± 0,1	< 0,01 _{1-2, 1-3}
Настроение	4,5 ± 0,1	4,8 ± 0,1	5,1 ± 0,1	< 0,01 ₁₋₃

Продолжение таблицы 91

1	2	3	4	5
Личностная тревожность	$41,9 \pm 1,7$	$38,2 \pm 1,2$	$35,6 \pm 1,8$	$< 0,01_{1-3}$
Реактивная тревожность	$40,6 \pm 0,9$	$36,0 \pm 0,2$	$35,8 \pm 1,07$	$< 0,01_{1-2, 1-3}$
Госпитальная шкала тревоги (HADS)	$9,0 \pm 0,21$	$6,5 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,17$	$< 0,01_{1-3}$ $0,04_{1-2}$
ШАС	$55,6 \pm 2,25$	$50,1 \pm 1,2$	$47,4 \pm 1,7$	$< 0,01_{1-3}$ $0,04_{1-2}$

Примечание: достоверность различий оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

К 7-му дню курсовой терапии адамантилбромфениламином отмечалось статистически достоверное повышение показателей «активности», субклинически выраженная тревога у части ветеранов с НПНКМ, согласно опросника HADS и реактивная тревожность нивелированы до показателей нормы, к 14-му дню дополнительно значимо увеличились показатели «самочувствия», «настроения» (опросник САН), с редукцией показателя личностной тревожности.

По данным исследования визуально-аналоговой шкалы астенического состояния (ШАС) средний балл до начала терапии адамантилбромфениламином соответствовал слабовыраженной астении, на 7-е сутки лечения показал отсутствие признаков астении, более выраженное к 14-му дню терапии.

Можно предполагать, что сочетание психостимулирующего, анксиолитического, вегетотропного и других эффектов препарата в совокупности дают выраженный кумулятивный антиастенический эффект, на что указывают показатели терапевтической эффективности по шкале общего клинического впечатления (CGI), согласно которым после курсового приема адамантилбромфениламина «большое» и «очень большое» улучшение достигнуто у 26 пациентов (86,6%), у 3 пациентов (10 %) отмечено «небольшое улучшение», а «отсутствие эффекта» отметил лишь 1 пациент (3,3 %) с НПНКМ.

В процессе лечения некоторые пациенты отмечали возникновение побочных эффектов, не требовавших отмены препарата. Результаты оценки побочного действия адамантилбромфениламина согласно структурированной скандинавской шкале оценки побочного действия UKU (Side-Effect Rating Scale UKU) представлены в *таблице 92*.

Таблица 92 – Частота побочных эффектов при приеме адамантилбромфениламина

Побочные эффекты (ПЭ)	Число случаев ПЭ	Выраженность (в % от общего количества ПЭ)			Причинные отношения с приемом препарата			
		незначительная	умеренная	серьезная	вероятная	возможная	отдаленная	несвязанная
1. Психические ПЭ:								
• сонливость	1	9,09	–	–	–	–	+	–
• снижение памяти	1	9,09	–	–	–	–	+	–
• внутреннее беспокойство	2	9,09	9,09	–	+	–	–	–
• эмоциональная индифферентность (снижение эмпатии)	1	9,09	–	–	–	+	–	–
2. Неврологические ПЭ:								
• головокружение	1	9,09	–	–	–	+	–	–
3. Вегетативные ПЭ:								
• тошнота	1	9,09	–	–	+	–	–	–
• тахикардия	2	18,2	–	9,09	–	+	–	–
• усиление потоотделения	2	9,09	–	–	–	+	–	–
Всего случаев ПЭ	11	81,8	9,09	9,09	27,2	54,5	9,09	–
Всего больных с ПЭ (% от общего количества пациентов)	10 (33,3 %)	8 (80 %)	1 (10 %)	1 (10 %)	3 (30 %)	6 (60 %)	1 (10 %)	–

В целом, отмечена хорошая переносимость препарата, побочные явления установлены у 10 пациентов. Выраженность побочных эффектов в подавляющем большинстве случаев (80 %) была незначительной,

не оказывала существенного влияния на самочувствие больных и не требовала отмены препарата. Связь ПЭ с приемом препарата в 30 % была оценена как «вероятная» (внутреннее беспокойство, тошнота), в 60 % как «возможная» (снижение эмпатии, головокружение, тахикардия, потливость), у 1 пациента связь с приемом препарата оценена как «отдаленная» (сонливость, снижение памяти). К концу (на 12–13-й день) курсового приема препарата только 1 пациент отмечал достаточно выраженную тахикардию, «возможно» связанную с приемом препарата. Комплаентность к лечению была на достаточно высоком уровне, режим приема препарата выполнялся полностью, все пациенты закончили полный курс лечения.

Наличие иммуностропного эффекта адамантилбромфениламина, преимущественно в отношении клеточного компартмента иммунной системы, описанного в ряде исследовательских работ, побудило к более глубокому анализу системного иммуностропного действия препарата. Методом проточной цитометрии изучены параметры популяционного и субпопуляционного спектра Т и В лимфоцитов, минорные субпопуляции иммуноцитов, с определением количества клеток с маркерами позитивной и негативной активации, адгезивная активность моноклеаров, механизмы бактерицидности, пролиферативная способность иммуноцитов и влияние на механизмы апоптоза лимфоцитов до лечения, после курса терапии и в сравнении с контрольными значениями здоровых военнослужащих.

При изучении системного иммуностропного эффекта адамантилбромфениламина установлен ряд изменений параметров клеточного компартмента иммунной системы (*таблица 93*).

Таблица 93 – Количественная оценка субпопуляционного спектра Т-лимфоцитов и активационных маркеров в динамике терапии адамантилбромфениламином

Параметры	До приема препарата n = 30	После курса препарата (14-й день) n = 30	Контрольная группа n = 30	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,67 \pm 0,33$	$7,86 \pm 0,24$	$7,39 \pm 0,17$	$< 0,01_{1-2}$ $< 0,01_{1-3}$
Лимфоциты, %	$34,5 \pm 1,94$	$33,4 \pm 1,01$	$32,54 \pm 0,70$	
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$2,03 \pm 0,15$	$1,91 \pm 0,11$	$2,19 \pm 0,07$	
Т-лимфоциты ($\text{CD}3^+\text{CD}19^-$), %	$74,5 \pm 0,9$	$75,5 \pm 0,89$	$74,64 \pm 0,72$	
Т-лимфоциты ($\text{CD}3^+\text{CD}19^-$), $10^9/\text{л}$	$1949,7 \pm 94,2$	$1896,8 \pm 144,1$	$1661,14 \pm 42,54$	$0,03_{1-3}$
Т-хелперы ($\text{CD}3^+\text{CD}4^+$), %	$35,6 \pm 0,8$	$38,2 \pm 1,2$	$38,86 \pm 0,59$	$0,01_{1-3}$
Т-хелперы ($\text{CD}3^+\text{CD}4^+$), $10^9/\text{л}$	$878,9 \pm 46,8$	$1018,7 \pm 60,9$	$881,64 \pm 39,70$	$< 0,01_{1-2}$
Т-цитотоксические ($\text{CD}3^+\text{CD}8^+$), %	$26,9 \pm 1,03$	$26,1 \pm 0,7$	$27,82 \pm 0,73$	
Т-цитотоксические ($\text{CD}3^+\text{CD}8^+$), $10^9/\text{л}$	$564,1 \pm 38,7$	$563,4 \pm 29,4$	$516,48 \pm 16,70$	
Иммунорегуляторный индекс, $10^9/\text{л}$	$1,5 \pm 0,08$	$1,62 \pm 0,08$	$1,64 \pm 0,05$	
Т-NK лимфоциты, %	$1,84 \pm 0,12$	$2,04 \pm 0,12$	$1,92 \pm 0,08$	
Т-NK лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$54,6 \pm 6,4$	$66,3 \pm 3,8$	$57,14 \pm 2,31$	$0,04_{1-2}$
NK лимфоциты, %	$7,75 \pm 0,18$	$7,05 \pm 0,13$	$6,63 \pm 0,05$	$0,02_{1-2}$ $< 0,01_{1-3}$
NK лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$197,5 \pm 12,6$	$235,9 \pm 12,1$	$232,41 \pm 8,14$	$0,05_{1-3}$ $0,04_{1-2}$
$\text{CD}25^+$ лимфоциты, %	$11,03 \pm 0,7$	$11,4 \pm 0,9$	$10,01 \pm 0,32$	
$\text{CD}25^+$ лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$290,4 \pm 11,6$	$223,2 \pm 13,7$	$86,91 \pm 2,72$	$< 0,01_{1-3}$ $0,01_{2-3}$ $< 0,01_{1-2}$
HLA Dg ⁺ лимфоциты, %	$5,17 \pm 0,29$	$4,9 \pm 0,35$	$5,07 \pm 0,15$	
HLA Dg ⁺ лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$137,7 \pm 8,4$	$137,1 \pm 11,3$	$135,85 \pm 5,51$	

Примечание: достоверность различий оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

Анализ таблицы 93 показал наличие роста в системной циркуляции лейкоцитов, Т-хелперов, предположительно за счет интенсивности лейкопоэза на уровне центральных органов иммуногенеза. Отмечено

отсутствие роста общего числа Т-лимфоцитов, числа Т-цитотоксических клеток после курсового приема препарата, при этом отсутствие значимых различий с контрольной группой, позволяет констатировать нормализующие перераспределительные изменения в отношении субпопуляционного состава Т-лимфоцитов. Т-NK – малая субпопуляция NK клеток, выполняющая, как киллинговую, так и регуляторную функции, за счет активации цитолитических процессов, секреции хемокинов (CCL3, CCL4, XCL1) и цитокинов (GM-CSF, TNF- α , IFN- γ) после курсового приема препарата значимо выросла в сравнении со значениями до лечения в своем абсолютном значении и на уровне тенденции роста в относительном. Фенотип Т-NK лимфоцитов позволяет отнести эти клетки также к врожденным механизмам иммунной защиты.

Известно, что NK-клетки являются наиболее чувствительной популяцией иммунных клеток к физиологическим и психологическим стрессам. После курса адамантилбромфениламина абсолютные значения NK-лимфоцитов значимо выросли, максимально приближаясь к значениям контрольной группы, что отражает позитивное действие препарата на механизмы врожденной защиты организма.

Изучение количества лимфоцитов с маркерами ранней и поздней позитивной активации, показало после курсового приема препарата наличие роста в циркуляции относительного и абсолютного количества CD25⁺-позитивных лимфоцитов, готовых к реализации пролиферативного потенциала клетки, индуцируемого IL-2. Комитогенный эффект адамантилбромфениламина экспериментально установлен в культуре Т-лимфоцитов и сопряжен с активацией конечных эффекторов МАП-киназного каскада – протеинкиназ ERK1/2 [21, 34, 304]. Число лимфоцитов с маркерами поздней позитивной активации не претерпело значимых изменений.

Количественные изменения коснулись также достаточно гетерогенной Т-регуляторной субпопуляции лимфоцитов (*таблица 94*), абсолютное количество которых достоверно увеличилось после приема

адамантилбромфениламина, что может свидетельствовать об усилении супрессорного влияния на механизмы аутоиммунной агрессии.

Таблица 94 – Количественные показатели популяции Т-регуляторных клеток на фоне терапии адамантилбромфениламином

Параметры	До приема препарата n = 30 (1)	После курса препарата (14-й день) n = 30 (2)	Контрольная группа n = 30 (3)	p
Т-регуляторные лимфоциты (CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ⁻), %	3,1 ± 0,3	2,6 ± 0,15	2,28 ± 0,02	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Т-регуляторные лимфоциты (CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ⁻), 10 ⁹ /л	57,8 ± 8,2	81,16 ± 8,1	47,6 ± 1,65	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₂₋₃
Т-хелперы неактивированные (CD4 ⁺ CD25 ⁻ CD127 ⁺), %	76,3 ± 11,7	85,1 ± 12,6	90,45 ± 0,97	
Т-хелперы неактивированные (CD4 ⁺ CD25 ⁻ CD127 ⁺), 10 ⁹ /л	1936,0 ± 107,9	1677,4 ± 153,4	1605,42 ± 59,98	
Т-хелперы (активированные) (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺), %	2,09 ± 0,19	2,16 ± 0,1	2,34 ± 0,05	
Т-хелперы (активированные) (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺), 10 ⁹ /л	53,4 ± 6,07	54,3 ± 5,02	50,04 ± 1,02	

Примечание: достоверность различий оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

В случае приема адамантилбромфениламина при НПНКМ рост количества Т-регуляторных клеток, отражает достоверно выраженный иммуностропный эффект, однако в условиях дизрегуляторных изменений, наблюдаемых при данной цереброваскулярной патологии, при адекватном функционировании ГЭБ, данный эффект отражает лишь события происходящие на периферии. В случае прогрессии ранних форм ХИМ, при ДЭП-1, увеличение на фоне приема препарата Т-регуляторной популяции лимфоцитов, позволило бы контролировать уровень аутоиммунного реагирования на проникновение мозговых антигенов в системную периферическую циркуляцию.

Относительное и абсолютное количество неактивированных (фенотип CD4⁺CD25⁻CD127⁺) и активированных (фенотип CD4⁺CD25⁺CD127⁺) Т-

хелперов, после лечения значимо не изменилось в сравнении с показателями до лечения и значений контрольной группы. Известно, что адаптерный продукт CD127⁺ (IL-7R) играет важную роль в пролиферации и дифференцировке зрелых Т-клеток [148].

Отмечены количественные изменения субпопуляции В-лимфоцитов (таблица 95).

Таблица 95 – Содержание В-лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови у пациентов с ранними формами ХИМ

Параметры	До приема препарата n = 30 (1)	После курса препарата (14-й день) n = 30 (2)	Контрольная группа n = 30 (3)	p
В-лимфоциты (CD19 ⁺), %	12,1 ± 0,4	13,6 ± 0,2	11,82 ± 0,30	0,03 ₁₋₂ < 0,01 ₂₋₃
В-лимфоциты (CD19 ⁺), 10 ⁹ /л	313,3 ± 28,1	310,7 ± 20,6	316,32 ± 10,4	
В1-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁺), %	0,36 ± 0,02	0,4 ± 0,02	0,42 ± 0,03	
В1-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁺), 10 ⁹ /л	14,8 ± 1,62	14,8 ± 1,57	17,51 ± 1,14	
В2-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁻), %	10,8 ± 0,98	9,95 ± 0,85	8,11 ± 0,37	< 0,01 ₁₋₃
В2-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁻), 10 ⁹ /л	215,3 ± 27,9	200,6 ± 34,7	141,19 ± 9,02	0,02 ₁₋₃
В-лимфоциты активированные (CD20 ⁺ CD23 ⁺), %	4,6 ± 0,4	4,9 ± 0,4	4,20 ± 0,19	
В-лимфоциты активированные (CD20 ⁺ CD23 ⁺), 10 ⁹ /л	142,7 ± 7,9	124,6 ± 12,4	114,28 ± 7,74	

Примечание: достоверность различий оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

Со стороны популяции В-лимфоцитов после приема адамантилбромфениламина отмечен рост относительного числа общей популяции В-лимфоцитов, в сравнении с показателями до лечения и значениями контрольной группы; изменений абсолютного количества общей популяции В-клеток не зафиксировано. Отсутствовали достоверные различия в содержании клеток В1-субпопуляции лимфоцитов (CD5⁺),

ассоциированной с продукцией аутоантител, а также числа активированных В лимфоцитов (фенотип $CD20^+CD23^+$) до и после лечения. Численность субпопуляции В2 лимфоцитов (как относительное, так и абсолютное значение), негативной по CD5 маркеру и выполняющей роль трансмембранного регулятора передачи сигналов на ВКР, имела устойчивую тенденцию к снижению и характеризовалась отсутствием различий с показателями контрольной группы, в отличие от параметров до приема адамантилбромфениламина, значимо повышенных в сравнении с контролем.

Анализ динамики клеточных популяций с маркерами негативной активации и апоптоза лимфоцитов, показало ряд изменений после приема адамантилбромфениламина. После лечения снизилось количество клеток с показателями апоптоза, верифицированного морфологически в окраске Ноехст 33342, как относительного, так и абсолютного значений (таблица 96).

Таблица 96 – Показатели негативной активации и апоптоза лимфоцитов у пациентов с НПНКМ до и после приема адамантилбромфениламина

Параметры		До приема препарата n = 30 (1)	После курса препарата (14-й день) n = 30 (2)	Контрольная группа n = 30 (3)	p
Апоптоз лимфоцитов, верифицированный в окраске Ноехст 33342	%	$6,3 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,2$	$< 0,01_{1-2}$ $< 0,01_{1-3}$
	$10^9/\text{л}$	$0,46 \pm 0,1$	$0,14 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,04$	$< 0,01_{1-2}$ $< 0,01_{1-3}$
Активность каспазы 3, RFU		$113,9 \pm 3,9$	$106,5 \pm 3,1$	$95,8 \pm 2,9$	$0,01_{2-3}$ $< 0,01_{1-3}$
Активность каспазы 8, RFU		$424,7 \pm 52,2$	$230,1 \pm 26,5$	$264,7 \pm 29,5$	$0,01_{1-2}$ $0,02_{1-3}$
CD95 ⁺ лимфоциты, %		$15,6 \pm 0,56$	$14,9 \pm 0,55$	$15,2 \pm 0,4$	
CD95 ⁺ лимфоциты, $10^9/\text{л}$		$332,1 \pm 31,9$	$234,61 \pm 11,5$	$219,5 \pm 11,0$	$0,01_{1-2}$ $< 0,01_{1-3}$
TNF- α , пг/мл		$2,0 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,11$	$0,01_{1-2}$
FasL, пг/мл		$0,46 \pm 0,06$	$0,18 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,01$	$< 0,01_{1-2}$ $< 0,01_{1-3}$

Примечание: достоверность различий оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

Количество лимфоцитов в абсолютном значении с маркерами готовности к апоптозу (CD95⁺) достоверно снизилось после лечения почти в 1,5 раза, что отражает снижение готовности лимфоцитов к реализации Fas-зависимого апоптоза.

Известно, что апоптоз может запускаться несколькими путями, внутренний путь зависит от концентрации Ca²⁺, АФК, повреждения ДНК, внешний путь активации каспаз регулируется связыванием специфического лиганда с рецептором TNF- α . Изучение активности ключевых внутриклеточных ферментов апоптоза- иницирующей (каспаза 8) и эффекторной (каспаза 3) показало достоверное снижение активности каспазы 3 и каспазы 8 после приема адамантилбромфениламина, что наряду со снижением числа CD95⁺-лимфоцитов, значимого снижения концентрации проапоптогенного цитокина (TNF- α) и его растворимого лиганда (FasL) может лежать в основе антиапоптогенного, противовоспалительного и иммунопротекторного эффекта препарата. Антиапоптогенные свойства адамантилбромфениламина установлены также в экспериментальном исследовании и связаны с его способностью снижать чувствительность Т-лимфоцитов к Fas-индуцированному апоптозу [21, 93]. В данном случае действие адамантилбромфениламина вероятно направлено как на пути регуляции внутриклеточного кальция, так и путем снижения интенсивности внешнего сигналинга на активность ключевой исполнительной каспазы 3. Каспаза 3 имеет большое значение в условиях ишемии головного мозга и ее фармакологическое ингибирование является нейропротективным механизмом, следовательно, данный нейропротективный эффект адамантилбромфениламина может быть использован при лечении хронической ишемии мозга, а также острых эпизодов цереброваскулярных заболеваний.

Характер изменения цитокинергической регуляции на фоне приема адамантилбромфениламина показал выраженное снижение провоспалительного потенциала сыворотки крови в виде достоверного

уменьшения уровня высокомолекулярного С-реактивного белка (hs-CRP): до лечения – $(2,2 \pm 0,09)$; на 14-е сутки курса – $(0,89 \pm 0,1)$; в группе контроля – $(1,9 \pm 0,12)$; $p < 0,01_{1-2, 1-3}$; хемокинов (IL-8): до лечения – $(9,3 \pm 0,49)$ пг/мл; на 14-е сутки – $(7,4 \pm 0,3)$ пг/мл; в группе контроля – $(9,21 \pm 1,62)$ пг/мл; $p < 0,01_{1-2}$ (рисунок 15).

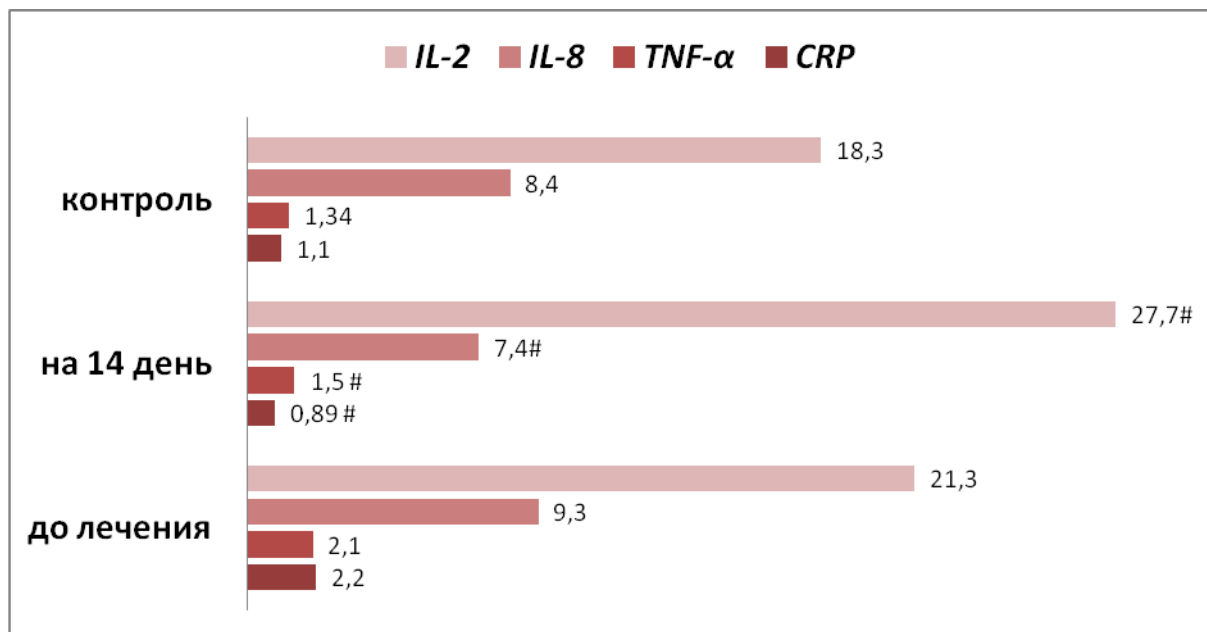


Рисунок 15 – Динамика уровней провоспалительных и регуляторных цитокинов после терапии адамантилбромфениламином

Примечание: # – достоверные различия с показателями до лечения.

Уровень регуляторного IL-2 после курсового лечения адамантилбромфениламином значимо вырос в сравнении со значениями до лечения и контрольной группой: до лечения $(21,3 \pm 1,0)$ пг/мл; на 14-й день терапии – $(27,7 \pm 1,8)$ пг/мл; контрольная группа – $(18,3 \pm 1,9)$ пг/мл; $p < 0,01_{1-2, 2-3}$.

В процессе лечения изменились также параметры функционального состояния моноцитов, кислородзависимых механизмов бактерицидности, пролиферативной активности клеток (таблица 97).

Как видно из таблицы 97, показатель адгезии мононуклеаров на пластик у пациентов с НПКМ после лечения значимо снижался до показателей контрольной группы, что является следствием редукции провоспалительного потенциала крови.

Таблица 97 – Показатели функциональной активности мононуклеаров крови ветеранов с НПНКМ после лечения адамантилбромфениламином ($M \pm m$)

Показатели	До лечения препаратом n = 30 (1)	После лечения препаратом n = 30 (2)	Контрольная группа n = 30 (3)	p
Адгезия (спектрофотометрическая оценка), в единицах оптической плотности	$0,45 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,05$	$0,38 \pm 0,04$	$< 0,02_{1-3}$ $< 0,01_{1-2}$ $< 0,01_{3-2}$
Спонтанная МТТ-активность	$0,16 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02$	$< 0,01_{1-3}$ $< 0,01_{1-2}$
Пролиферативная активность мононуклеаров, АВ-тест, RFU	$9932,3 \pm 355,1$	$11836,6 \pm 336,9$	$10777,2 \pm 880,1$	$< 0,01_{1-2}$

Примечание: достоверность различий оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

Для оценки влияния адамантилбромфениламина на процессы кислородзависимого киллинга нами исследована спонтанная МТТ-активность мононуклеаров. Показано, что моноциты больных с НПНКМ после лечения характеризуются достоверным снижением показателей в сравнении со значениями до лечения, что отражает уменьшение интенсивности внутриклеточной продукции активных форм кислорода и является следствием снижения флогенного профиля сыворотки крови.

Изучение пролиферативной активности мононуклеаров после приема адамантилбромфениламина показало достоверное увеличение показателя флуоресценции и метаболической активности (RFU), что свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале клеток, отражает комитогенную способность адамантилбромфениламина [311] и, возможно, лежит в основе актопротекторного эффекта. Пролиферативное действие препарата может быть обусловлено, во-первых, его антиапоптогенным действием, во-вторых, снижением провоспалительного профиля крови, а также ростом в циркуляции IL-2, выполняющего роль росткового фактора для Т-лимфоцитов, в-третьих, абсолютным увеличением количества лимфоцитов с рецепторами к IL-2.

В ряде экспериментальных работ показано, что адамантилбромфениламин при однократном внутривенном введении в дозе 50 мг/кг в клетках головного мозга крыс фосфорилирует мембранные белки и активирует протеинкиназы цАМФ-, Ca^{2+} - и МАП-киназных сигнальных каскадов [275] и может играть особую роль в реализации механизмов ишемической толерантности [83].

Наличие системного иммуностропного и актопротекторного действия препарата не исключает наличия у него и вазотропного действия. В связи с этим, нами дополнительно проведена оценка функциональной активности эндотелия сосудов, показателей системной гемодинамики и вегетативного обеспечения (ЧСС, САД, ДАД, ПД, индекса Кердо), состояния прецеребрального и интрацеребрального кровотока. Функцию эндотелия оценивали по уровню конечных стабильных метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов), содержанию нитротирозина и эндотелина-1. С помощью УЗДГ (аппарат Smart-lite фирмы Rimed (Израиль), анализировались следующие параметры: скоростные показатели кровотока, уровень периферического сопротивления сосудов, показатели реактивности сосудов, определение пульсативного индекса лево- и правосторонних прецеребральных артерий.

Важное значение в поддержании результирующего уровня локального сосудистого сопротивления имеет баланс вазоактивных факторов. Одним из наиболее мощных вазоконстрикторов, синтезируемых эндотелием, является эндотелин-1 (ЭТ-1), напротив, понижение тонуса гладкомышечных клеток в основном вызывает эндотелиальный фактор релаксации – оксид азота (NO), экспрессия которого зависит от концентрации внутриклеточного Ca^{2+} (таблица 98).

Концентрация конечных стабильных метаболитов оксида азота (общая продукция, нитраты и нитриты) в сыворотке до и после терапии адамантилбромфениламином имеет выраженную тенденцию к снижению, до показателей контрольной группы, что свидетельствует о нормализующем

действию препарата в отношении продукции оксида азота и способствует нормализации сосудистого тонуса.

Таблица 98 – Уровни вазоактивных факторов на фоне лечения адамантилбромфениламином ($M \pm m$)

Показатели	До лечения препаратом n = 30	После лечения препаратом n = 30	Контрольная группа n = 30	p
NO _x , ммоль/л	25,3 ± 2,1	23,9 ± 2,7	22,3 ± 0,79	
NO ₂ , ммоль/л	3,6 ± 0,89	3,1 ± 1,1	2,9 ± 0,2	
NO ₃ , ммоль/л	22,7 ± 217	21,8 ± 2,1	19,3 ± 0,7	
Nt, нМ	3,2 ± 0,2	2,4 ± 0,18	0,97 ± 0,01	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
ЭТ-1, фмоль/мл	1,9 ± 0,26	1,09 ± 0,09	1,7 ± 0,14	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃

Примечание: достоверность различий оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

Высокие концентрации нитротирозина плазмы – стабильного конечного продукта нитрирования ароматического кольца тирозина при НПНКМ до лечения свидетельствуют о наличии оксидативного (нитрозативного) клеточного стресса. Кроме того, следствием окисления пероксинитритом NH- и SH-групп белков является инактивация Mn-, Fe-супероксиддисмутаза, глутатиона, тканевых ингибиторов металлопротеиназ, что закономерно сопровождается снижением антиоксидантного потенциала клеток на территории ЦНС. На 14-е сутки приема препарата уровень нитротирозина достоверно снизился, не достигая, однако, значений контрольной группы. Снижение показателя вероятно связано с редукцией метаболитов оксида азота, что на фоне приема адамантилбромфениламина, способствует восстановлению антиоксидантного потенциала клеток и лежит в основе актопротекторного эффекта препарата. По мнению [83], снижение выраженности оксидативного стресса, приводит к нормализации энергетического обмена, торможению перекисного и микросомального окисления и способствует защите биологических мембран от повреждения.

Исследование вазоконстрикторной функции эндотелия до начала терапии адамантилбромфениламином показало значимое (в 1,4 раза) повышение концентрации ЭТ-1 в группе до лечения в сравнении с группой контроля и его снижение после курса терапии в 1,7 раза, что в совокупности с другими факторами позитивно отражается на показателях системной гемодинамики.

Показатели системной гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС) оценивали по результатам сфигмоманометрии (таблица 99). Оценка статуса вегетативной нервной системы проводили по индексу Кердо, отражающему вегетативное обеспечение гемодинамических параметров. Индекс Кердо, равный нулю, характеризует вегетативное равновесие (эйтонию), отрицательные значения индекса Кердо указывают на преобладание парасимпатических влияний (ваготонию), значения больше нуля свидетельствуют о преобладании симпатических влияний (симпатикотонию).

Таблица 99 – Показатели центральной гемодинамики после лечения адамантилбромфениламином ($M \pm m$)

Показатели	До лечения препаратом n = 30 (1)	После лечения препаратом n = 30 (2)	Контрольная группа n = 30 (3)	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	137,7 $\pm$ 2,4	130,1 $\pm$ 5,9	126,4 $\pm$ 4,17	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	78,4 $\pm$ 3,9	75,0 $\pm$ 3,3	72,9 $\pm$ 2,5	
Пульсовое АД, мм рт. ст.	56,3 $\pm$ 2,7	47,8 $\pm$ 3,03	51,5 $\pm$ 2,5	0,05 ₁₋₂
ЧСС, уд/мин	74,8 $\pm$ 4,8	68,0 $\pm$ 5,4	66,3 $\pm$ 5,06	
Индекс Кердо	-9,4 $\pm$ 3,1	-10,7 $\pm$ 2,5	-4,4 $\pm$ 2,6	

Примечание: достоверность различий оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

После лечения отмечена стабилизация показателей системной гемодинамики в виде тенденции к снижению САД, ДАД, АД и ЧСС в сравнении с параметрами, полученными до лечения и отсутствие значимых различий с контрольной группой здоровых военнослужащих. В группе здоровых мужчин в покое показания индекса Кердо отражали состояние

вегетативной нервной системы близкое к эйтонии, при НПНКМ наблюдалось усиление парасимпатических влияний, более выраженное после терапии адамантилбромфениламином, что на фоне снижения системного АГ свидетельствовало о стабилизации состояния центральной гемодинамики.

Влияние на функциональную активность эндотелия и тенденции к нормализации параметров системной гемодинамики после лечения отразилось и на функциональных показателях прецеребрального, интрацеребрального кровотока.

Данные доплерографического исследования экстракраниальных сосудов пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга представлены в *таблице 100*.

Таблица 100 – Результаты экстракраниальной доплерографии

Показатели		До приема препарата n = 30 (1)	После приема препарата n = 30 (2)	Контрольная группа n = 28 (3)	P
ЛОСА	ЛСК, см/с	56,1 ± 1,3	55,6 ± 1,4	50,5 ± 0,23	0,01 ₁₋₃ 0,02 ₂₋₃
	Pi	1,21 ± 0,04	0,98 ± 0,01	1,0 ± 0,02	0,04 ₁₋₃
ПОСА	ЛСК, см/с	55,2 ± 1,4	53,7 ± 2,4	49,7 ± 0,74	<0,01 ₁₋₃
	Pi	1,3 ± 0,03	1,0 ± 0,04	1,0 ± 0,01	0,02 ₁₋₃
ЛВСА	ЛСК, см/с	48,1 ± 1,2	45,8 ± 2,7	49,6 ± 0,5	
	Pi	1,0 ± 0,02	0,98 ± 0,01	1,06 ± 0,02	
ПВСА	ЛСК, см/с	47,7 ± 1,7	46,3 ± 3,4	49,2 ± 2,1	
	Pi	1,04 ± 0,03	0,96 ± 0,02	1,07 ± 0,02	
ЛПА	ЛСК, см/с	48,4 ± 1,2	46,4 ± 1,8	50,5 ± 1,4	
	Pi	1,2 ± 0,03	1,0 ± 0,05	0,97 ± 0,05	<0,01 ₁₋₃
ППА	ЛСК, см/с	49,3 ± 3,41	47,8 ± 1,6	51,7 ± 1,8	
	Pi	1,33 ± 0,06	1,0 ± 0,02	0,99 ± 0,11	<0,01 ₁₋₃

Примечание: достоверность различий оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

Анализ состояния магистральных сосудов головы и шеи (общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), экстракраниальный отдел позвоночной артерии (ПА) показал отсутствие межполушарных различий

в кровоснабжении головного мозга по показателям линейной скорости кровотока (ЛСК) и индексу Гослинга (P_i), до и после начала терапии адамантилбромфениламином, а также в сравнении с контрольной группой. В контрольной группе во всех лоцируемых сосудах обоих полушарий мозга (ОСА, ВСА, ПА) показатели линейной скорости кровотока достоверно не превышали показатели нормы (48 см/с). В группе ветеранов с НПНКМ до начала лечения отмечено увеличение скоростных характеристик кровотока, наиболее выраженное в общих сонных артериях с обеих сторон, что возможно связано с явлениями длительной вазоконстрикции этих артерий, а учитывая высокие показатели пульсативного индекса, говорит о перенапряжении функционирования внечерепных анастомозов. На 14-й день приема адамантилбромфениламина скоростные показатели по ЛОСА не претерпели значимых изменений, а по ПОСА снизились до показателей нормы, так же и индекс Гослинга, отражающий упруго-эластические свойства прецеребральных сосудов после лечения показал оптимальные результаты, сравнимые с контрольной группой здоровых военнослужащих. Отсутствие изменений по показателям линейной скорости кровотока по внутренним сонным и позвоночным артериям до и после лечения свидетельствуют о сохранности миогенной ауторегуляции прецеребрального уровня. Значимое повышение пульсативного индекса по ППА и ЛПА регистрировалось в обеих группах до лечения в сравнении с контрольной и несколько снизилось после лечения. Повышение тонуса экстрацеребральных сосудов при НПНКМ и высокие показатели пульсативного индекса связаны с поддержанием адекватного мозгового кровотока, срыв которого может привести к прогрессированию неврологической сосудистой патологии мозга.

При изучении мозгового кровотока с помощью транскраниальной доплерографии существенных межполушарных различий в кровоснабжении головного мозга обнаружено не было, поэтому при анализе ТКДГ использовались средние параметры линейных характеристик церебральной гемодинамики. Результаты ТКДГ представлены в *таблице 101*.

Таблица 101 – Результаты транскраниальной доплерографии пациентов с ранними формами ХИМ

Показатели		До приема препарата n = 30 (1)	После приема препарата n = 30 (2)	Контрольная группа n = 28 (3)	p
Каротидный бассейн					
СМА	ЛСК, см/с	79,6 ± 2,3	78,4 ± 2,2	77,1 ± 1,3	
	Ri	0,49 ± 0,01	0,48 ± 0,01	0,47 ± 0,01	
ПМА	ЛСК, см/с	64,4 ± 1,17	63,2 ± 2,1	62,4 ± 2,3	
	Ri	0,49 ± 0,1	0,49 ± 0,01	0,50 ± 0,01	
Вертебро-базилярный бассейн					
ЗМА	ЛСК, см/с	52,3 ± 1,15	54,2 ± 1,2	53,4 ± 2,1	
	Ri	0,45 ± 0,08	0,49 ± 0,07	0,48 ± 0,1	
ПА	ЛСК, см/с	34,1 ± 0,7	36,5 ± 0,5	37,1 ± 0,1	0,03 ₁₋₃
	Ri	0,43 ± 0,1	0,44 ± 0,1	0,45 ± 0,01	
ОА	ЛСК, см/с	49,1 ± 1,2	50,1 ± 1,1	51,1 ± 1,95	
	Ri	0,47 ± 0,02	0,48 ± 0,06	0,48 ± 0,03	
Микроэмболия		7 (23,3 %)	5 (16,6 %)	3 (10,7 %)	0,04 ₁₋₃

Примечание: достоверность различий оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

Анализ ТКДГ показал изменения скоростных характеристик церебрального кровотока при НПНКМ до лечения регистрируются в вертебро-базилярном бассейне. Отмечена нормализация скоростных показателей после приема адамантилбромфениламина по позвоночной артерии (внутричерепная часть). Параметры ЛСК в ЗМА и ОА, зарегистрированные до и после лечения не отличались от возрастной нормы и в сравнении с показателями контрольной группы.

В пилальном звене всех лоцируемых внутримозговых сосудов вертебро-базилярного бассейна (позвоночная артерия (ПА), основная артерия (ОА), задняя мозговая артерия (ЗМА) после лечения не отмечено изменений индекса резистивности Пурсело (Ri), что отражает достаточную сохранность тонуса артериол микроциркуляторного русла при НПНКМ.

Данные исследований интрацеребральных артерий каротидного бассейна не выявили различий между ЛСК по средней и передней мозговыми артериями (СМА, ПМА) до и после курсового приема адамантилбромфениламина в сравниваемых группах. Индекс резистивности Пурсело по ПМА и СМА у пациентов с НПНКМ также оставался сравним с показателями здоровых военнослужащих и не изменился после приема препарата. Технические возможности аппарата Smart-lite позволяют в автоматическом режиме осуществлять идентификацию микроэмболических эпизодов церебральных сосудов. Отмечается их достоверный рост в группе с НПНКМ до лечения, в сравнении с контрольной, после приема курса адамантилбромфениламина имеет место тенденция к уменьшению числа эпизодов микроэмболии.

При изучении тонуса пилальных сосудов каротидного бассейна (таблица 102) определялось двукратное увеличение сосудов с гипоперфузией по СМА в группе с НПНКМ в сравнении с контрольной группой, после приема адамантилбромфениламина отмечена тенденция к снижению их числа.

Таблица 102 – Частота встречаемости церебральных сосудов с гипоперфузией

Показатели		До приема препарата n = 30 (1)	После приема препарата n = 30 (2)	Контрольная группа n = 28 (3)	p
СМА	% сосудов с гипоперфузией	8 (26,6 %)	8 (26,6 %)	4 (14,2 %)	
ПМА	% сосудов с гипоперфузией	9 (30 %)	9 (30 %)	7 (25 %)	
ЗМА	% сосудов с гипоперфузией	3 (6,6 %)	2 (6,6 %)	1 (3,5 %)	
ПА	% сосудов с гипоперфузией	17 (56,6 %)	11 (36,6 %)	6 (21,4 %)	
ОА	% сосудов с гипоперфузией	9 (30 %)	5 (16,6 %)	3 (10,7 %)	

Примечание: p – достоверные различия между группами рассчитаны согласно критерию Фишера.

Редуцирование церебральной гемодинамики отмечено как в каротидном бассейне, так и в большей степени в вертебро-базилярном бассейне, при этом явления гипоперфузии лоцированных позвоночных артерий при НПНКМ

до лечения обнаружены в 56,6 %, после приема препарата число сосудов с гипоперфузией в группе ветеранов снизилось до 36,6 %, что, однако, не имело достоверных различий контрольной группой. Повышение числа сосудов с гипоперфузией выявлено и при локации основной артерии до лечения (30 %) в сравнении с контрольной группой (10,7 %), после курсового приема адамантилбромфениламина их число снизилось до 16,6 % и не имело значимых различий с контрольной группой. Нормализацию гемодинамических показателей в вертебро-базилярном бассейне на фоне приема адамантилбромфениламина можно связывать с наличием вазотропного и актопротекторного эффектов препарата, проявляющихся в виде восстановления баланса вазоактивных факторов, сосудистого тонуса прецеребральных и интрацеребральных магистралей.

Таким образом, нами установлено, что начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга характеризуются нарастанием тонических реакций на уровне общей сонной артерии, сопровождающихся повышением скоростных характеристик кровотока и увеличением пульсативного индекса, на фоне сохранного кровотока в системе внутренней сонной и прецеребральных сегментов позвоночной артерии, что в целом отражает сохранность миогенных механизмов регуляции прецеребральной гемодинамики. После приема адамантилбромфениламина отмечена нормализация ЛСК и показателя пульсативности в системе общей сонной артерии, что отражает позитивный эффект препарата на состояние миогенной регуляции сосудистого тонуса, связанной с упруго-эластическими характеристиками сосудов. При изучении кровотока интрацеребральных сосудов, наибольшие изменения скоростных характеристик церебрального кровотока при НПНКМ до лечения зафиксированы нами в вертебро-базилярном бассейне, в виде повышения скорости кровотока во внутричерепном сегменте позвоночной артерии и на уровне тенденции ЛСК в ЗМА и ОА, индекса резистивности в ЗМА, ПА и ОА. Редукция церебральной гемоциркуляции в виде нарастания числа сосудов с

гипоперфузией, как проявление нарушений ауторегуляции сосудистого тонуса была наиболее выражена в вертебро-базилярном бассейне. Пиальные артерии, осуществляющие второй этап регулирования мозгового кровотока, в случаях, когда изменения системного кровяного давления либо значительны, либо механизмы магистральных сосудов несовершенны, в условиях дополнительных, в частности, психоэмоциональных, нагрузок берут на себя основную функцию регулирования церебрального кровотока, сопровождаемую выраженной активацией неспецифических регуляторных систем головного мозга (симпатоадреналовой, серотонинергической и др.). После приема адамантилбромфениламина отмечена нормализация ЛСК в системе ПА, что наряду с оптимальными значениями индекса резистивности, может отражать оптимизацию ауторегуляторных механизмов в пиальном звене, связанную с проявлением вазотропного и актопротекторного эффекта препарата. После приема адамантилбромфениламина отмечена также редукция частоты микроэмболических сигналов по данным УЗДГ прецеребральных сосудов, что в совокупности с нормализацией функциональной активности эндотелия, проявляющейся в виде снижения уровня вазоактивного пептида – эндотелина-1, может являться проявлением актопротекторного эффекта препарата.

Таким образом, курсовой прием адамантилбромфениламина в лечении астенических проявлений при НПНКМ у ветеранов современных войн приводит к реализации ряда фармакологических эффектов: психостимулирующего, анксиолитического, вегетотропного, антигипотимического, гипнотического с редукцией основной психопатологической и соматоневрологической симптоматики. Установлено выраженное иммуностропное действие препарата, выраженное в виде восстановления количества $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, Т-НК клеток, Т-регуляторных лимфоцитов, НК-клеток, $CD25^+$ -лимфоцитов за счет реализации комитогенного, пролиферативного и антиапоптогенного эффектов препарата; противовоспалительного действия обусловленного снижением

функциональной активности мононуклеаров; вазотропного действия. Рост популяции Т-регуляторных лимфоцитов, свидетельствует об усилении супрессорного влияния на механизмы аутоиммунной агрессии. Актопротекторное действие препарата реализуется сочетанием психостимулирующего, вазотропного, пролиферативного эффектов и выражается в виде повышения работоспособности, оптимизации показателей системной гемодинамики, прецеребрального и интрацеребрального кровотока. Выраженная терапевтическая эффективность адамантилбромфениламина, обусловленная наличием комплексного антиастенического, иммуностропного, актопротекторного эффектов препарата, минимумом побочных эффектов позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения астенических проявлений ранних форм ХИМ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 3, ПОДГЛАВЕ 3.4

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК

1. Альтман, Д. Ш. Иммуностропное действие Ладастена в коррекции астенических расстройств у ветеранов Афганистана с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова** // Рос. иммунол. журн. 2013. Т. 7 (16), № 2-3 (1). С. 21–23.

2. Альтман, Д. Ш. Влияние антиастенического препарата Ладастен на функциональное состояние фагоцитов у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова** // Рос. иммунол. журн. 2014. Т. 8 (17), № 2 (1). С. 39–42.

3. **Давыдова, Е. В.** Влияние Ладастена на состояние эндотелия и центральной гемодинамики при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга у ветеранов современных войн / **Е. В. Давыдова** // Омский научный вестник. 2015. № 2 (114). С. 39–43.

4. **Давыдова, Е. В.** Клинико-иммунологическая эффективность производного адамантана в терапии астенических расстройств при ранних формах хронической ишемии мозга / **Е. В. Давыдова**, А. В. Зурочка // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, № 4. С. 441–452.

Публикации в других изданиях:

5. Влияние Ладастена на иммунную систему при лечении астенических расстройств у ветеранов Афганистана с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга / Д. Ш. Альтман, **Е. В. Давыдова**, Н. Г. Кочеткова, А. В. Зурочка // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии. Организация медицинской помощи ветеранам войн : межрегиональный сб. науч. работ. Челябинск : Изд-во ЮУГМУ, 2014. Т. 5. С. 21–23.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное развитие нейроиммунологии, изучающей механизмы взаимодействия и взаимовлияния нервной, эндокринной и иммунной систем организма позволяет найти объяснение патогенеза многих иммунопатологических, нервно-психических расстройств. Нервная и иммунная системы обеспечивают взаимосвязь с внешней средой, путем восприятия сенсорных и генетически чужеродных сигналов, вступая в непосредственное взаимодействие с помощью регуляторных пептидов функционально значимых для обеих систем.

Распространенность сосудистых заболеваний головного мозга носит всеобъемлющий убиквитарный характер и вносит существенный вклад в показатели здоровья населения, продолжительность жизни и смертность. Хроническая ишемия головного мозга является фоном, на котором чаще развивается острая церебральная сосудистая патология с тенденцией к увеличению числа острых цереброваскулярных расстройств среди лиц среднего и молодого возраста [33, 70, 71, 107]. Изучение механизмов прогрессирования хронической ишемии мозга, на наш взгляд, следует рассматривать с позиций нейроиммунного взаимодействия, имеющего ключевое значение в дисрегуляции системной и церебральной гемодинамики, прогрессировании атеросклероза, нарушениях функции эндотелия, изменении проницаемости гематоэнцефалического барьера, утрате иммунной привилегии ЦНС и развитии органоспецифического повреждения тканей мозга.

Представляет несомненный интерес анализ механизмов патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн, перенесших тяжелый психоэмоциональный стресс. По мнению ряда авторов, одним из механизмов развития постстрессовых расстройств является нарушение нейроэндокринной функции и иммунного статуса, с высоким уровнем цитокинемии [170]. Хронические эмоциональные состояния

обуславливают неизбежно хронифицирующиеся висцеровегетативные расстройства и становятся компонентом клинической картины астенодепрессивных и субдепрессивных состояний любого генеза [1, 2, 112]. В последние годы все чаще стали публиковаться статьи, подтверждающие связь между функциональными постстрессовыми расстройствами и последующим развитием органического процесса, послужившую основой инфламаторной теории постстрессовых расстройств [190, 258]. Предполагается, что переход функционального процесса в органический осуществляется при включении ряда нейрофизиологических механизмов [60, 72]. Важную роль в данном процессе играют серотонин- и дофаминергические системы мозга, участвующие в процессах психонейроиммунотенуляции, которая происходит посредством согласованной деятельности эндокринной и вегетативной систем, при этом иммунная система передает сигналы в ЦНС с помощью цитокинов. Активно обсуждается роль сигнальных путей и их компонентов в функционировании нервной ткани при хроническом стрессе, церебральной ишемии, нейродегенеративных заболеваниях [141, 252, 281].

Вместе с тем, снижение адаптационных резервов у участников военных событий, повышение требований к гемодинамическому обеспечению функциональной активности мозга у ветеранов с латентно текущей цереброваскулярной патологией, системной сосудистой патологией, соматическими заболеваниями, может приводить к ранней манифестации и прогрессивному течению хронической ишемии мозга. В связи с тесной функциональной связью нервной и иммунной систем, для понимания механизмов прогрессии самых ранних проявлений хронической ишемии мозга, необходим детальный и углубленный анализ иммунных механизмов с оценкой иммунных и экстраиммунных факторов регуляции. Важным аспектом исследования является возможность превентивной терапии ранних форм ХИМ для предупреждения прогрессии функциональных нарушений в более тяжелые клинические формы.

К настоящему времени глубоко изучены и хорошо документированы основные факторы риска развития ХИМ и других сосудистых заболеваний, при этом особое значение придается сочетанному воздействию нескольких факторов риска. Перенесенный тяжелый психоэмоциональный стресс относится к потенциально-модифицируемым факторам риска с триггерным значением стрессового воздействия в качестве разрешающего фактора клинической манифестации НПНКМ [4, 43].

В рамках концепции нейроиммунологического взаимодействия в соответствии с целью и задачами, проведено открытое, проспективное нерандомизированное исследование иммунных механизмов патогенеза на основе проведения комплексного клинико-функционального и иммунологического обследования ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга для оптимизации диагностики и лечения данной категории пациентов. Исследование проведено на базе Челябинского областного клинического терапевтического госпиталя для ветеранов войн, кафедре патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Было обследовано 250 военнослужащих в возрасте от 30 до 55 лет, из них ветеранов, участников боевых действий в Афганистане, с ранними формами хронической ишемии мозга 220 человек: 125 мужчин с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга, 95 мужчин с дисциркуляторной энцефалопатией стадии 1. Контрольную группу составили 30 мужчин условно здоровых военнослужащих, не участвовавших в военных действиях и не имеющих неврологической патологии. Таким образом, было сформировано 3 группы: 1-я группа – 125 пациентов с НПНКМ, средний возраст ($47,2 \pm 4,37$) года; 2-я группа – 95 чел. с ДЭП-1 – ($49,1 \pm 3,42$) года; 3-я группа – 30 чел. контрольная группа – ($46,3 \pm 2,62$) года. Критериями включения в исследование явились: 1) подтвержденный факт непосредственного участия в боевых действиях; 2) мужской пол; 3) добровольное информированное согласие на участие в исследовании; 4) наличие верифицированных ранних форм хронической ишемии мозга

(НПНКМ, ДЭП-1). Верификацию диагноза ранних форм хронической ишемии мозга проводили в соответствии с МКБ-10 и клинической классификацией [127]. Большая часть ветеранов УБДА подвергалась воздействию психоэмоционального военного стресса в наиболее активной фазе Афганской кампании. Согласно анкетированию, 53,6% ветеранов с НПНКМ и 69,4% пациентов с ДЭП-1 принимали участие в наиболее активной фазе военных действий в Афганистане.

Исследование социально-экономического статуса показало, что более трети пациентов с ранними формами ХИМ на момент обследования не имели постоянной работы, более всего холостых пациентов наблюдалось в группе с ДЭП-1, повторно вступали в брак более 40% ветеранов с ХИМ, друзей среди сослуживцев имели около 70% респондентов во всех группах. Изучение основных факторов риска показало, что из некорректируемых ФР наибольшее значение среди изучаемых групп имеет наследственность, отягощенная по ГБ, ИБС, СД II типа. Среди корректируемых ФР в группах ветеранов с ранними формами ХИМ более распространены АГ, нарушения липидного состава сыворотки крови, гиперфибриногенемия, психоэмоциональное напряжение, курение и избыточная масса тела, с преобладанием абдоминального типа ожирения, свидетельствующего о наличии метаболического синдрома. При НПНКМ превалировали пациенты с ГБ 1 стадии, в сравнении с остальными группами, а у пациентов с ДЭП-1 достоверно чаще встречалась ГБ 2 стадии, что вполне соответствует нарастанию клинической неврологической симптоматики. Сочетание 4 и более ФР у ветеранов с ХИМ являлось возможным критерием прогрессии данного заболевания. В группах ветеранов чаще всего имела место сопутствующая патология опорно-двигательного аппарата различного характера, далее по частоте, хроническая патология ЖКТ.

Клиническую картину при НПНКМ помимо полиморфных жалоб преимущественно астенического характера, составляли эмоциональные, вегетативные, когнитивные, болевые и диссомнические расстройства.

Явления астении появлялись на фоне психоэмоциональных перегрузок, воспоминаний о событиях войны, психическом или физическом перенапряжении. Предполагаемый генез астенических проявлений у ветеранов современных войн с НПНКМ, состоит в психоэмоциональной перегрузке лимбико-ретикулярного комплекса, регулирующего адаптивное поведение в ответ на любые виды стресса. В первую очередь, при астении происходят изменения активности ретикулярной формации ствола мозга, обеспечивающей поддержание уровня внимания, восприятия, сна и бодрствования, мышечной активности, вегетативной регуляции [65]. При нарастании явлений хронической ишемии мозга в виде ДЭП-1, параллельно с эмоциональными расстройствами (эмоциональная лабильность, раздражительность, инертность, большее значение приобретали жалобы отражающие способность к познавательной деятельности, преимущественно нейродинамического типа: снижения памяти, внимания, быстрая истощаемость. Жалобы носили более постоянный характер, в основном не связанный с интеллектуальной активностью, эмоциональными переживаниями. Нейропсихологическое тестирование показало высокие значения показателей личностной и реактивной тревожности, более низкие показатели «самочувствия», «активности», «настроения», снижение мотивации достижения у ветеранов с ранними формами ХИМ в сравнении со здоровыми военнослужащими, в целом отражающие более низкое качество жизни. Клинически выраженная тревога с максимальными значениями среднего балла имела место у ветеранов с ДЭП-1. На стадии ДЭП-1 наряду с нарушениями в эмоциональном статусе, большое значение приобретали симптомы когнитивного дефицита с преобладанием умеренной интенсивности признака по шкале вербальных оценок, с обязательным присоединением рассеянной очаговой неврологической микросимптоматики, указывающей на вовлеченность различных отделов головного мозга, в виде спектра глазодвигательных расстройств, двигательных нарушений, наличия патологических рефлексов и недостаточности черепных нервов. В

неврологическом статусе пациентов с ДЭП-1 отмечена очаговая неврологическая симптоматика в виде нарушений глазодвигательной активности (конвергенции глазных яблок), слабости зрачковых реакций на свет, наличия горизонтального нистагма, недостаточности лицевого и подъязычного нервов, симптомов орального автоматизма (ладонно-подбородочный рефлекс Маринеску – Радовича, хоботковый), патологических сгибательных (верхний рефлекс Россолимо) и разгибательных рефлексов (разгибательный подошвенный рефлекс Бабинского). У большей части пациентов с ДЭП-1 отмечены явления тремора век, симметричного постурального тремора кистей рук, мышечной гипотонии, дисметрии при выполнении координаторных проб, дизартрии.

Инструментальная доплерографическая оценка прецеребрального кровотока магистральных сосудов головы и шеи (ОСА, ВСА, экстракраниальный отел ПА) показала отсутствие межполушарных различий в кровоснабжении головного мозга по показателям линейной скорости кровотока и индексу Гослинга среди изучаемых групп. На уровне прецеребральных сосудов зафиксировано повышение ЛСК и величины пульсативного индекса в ОСА при НПНКМ в сравнении с контрольной группой и пациентами с ДЭП 1 стадии, на фоне нормальных показателей скорости кровотока по ВСА, что отражает наличие вазоконстрикторных реакций в системе общих и наружных сонных артерий и начальных сегментах позвоночных артерий. Спазм прецеребральных сосудов является фактором компенсации мозгового кровотока в условиях системного повышения уровня артериального давления, срыв которого может привести к декомпенсации и началу формирования неврологического дефицита при повышенных нагрузках. В данной ситуации работает механизм Остроумова-Бейлиса, заключающийся в поддержании адекватной перфузии органа при колебаниях системного артериального давления. При ДЭП-1, напротив, регистрировалось значимое снижение ЛСК в ОСА и на уровне тенденции в ВСА с обеих сторон в сравнении с НПНКМ, при этом только

во внутренних сонных артериях определялись нормальные параметры пульсативного индекса, характеризующего эластичность сосудов, что свидетельствует о сохранности миогенной ауторегуляции тонуса артерий прецеребрального уровня. При ДЭП-1 повышается не только артериальное, но и внутричерепное давление, поэтому возникает головная боль в результате растяжения мозговых оболочек (гипертензионная). При прогрессировании процесса повышается проницаемость сосудистой стенки мелких сосудов головного мозга, микроциркуляторного русла, происходит их пропитывание плазмой, некробиотические изменения с разрушением структурных компонентов матрикса базальной мембраны, происходит ремоделинг церебральной сосудистой трассы. Снижение скоростных параметров кровотока на стадии ДЭП-1 связано с затруднением сброса крови в мелкие артериолы и венозную сеть.

Транскраниальная доплерография интрацеребральных сосудов выявила снижение линейных скоростей кровотока в вертебро-базилярной бассейне ЛСК по ЗМА, ППА, ЛПА и ОА при НПНКМ, позвоночным артериям и ОА при ДЭП-1, в сравнении с контрольной группой. Прогрессирование нарушений церебральной гемодинамики при ДЭП-1 характеризовалось дополнительным вовлечением каротидного бассейна, со снижением скоростных показателей и индекса резистивности по СМА в сравнении с НПНКМ и контрольной группой, ростом микроэмболических сигналов, затруднением венозного оттока, снижением анатомического, миогенного и метаболического резервов ауторегуляции церебрального кровотока, более выраженное при ДЭП-1 и ростом числа гипоперфузированных сосудов по СМА, ППА, ЛПА и ОА при всех ранних формах ХИМ, что способствует гипоксическим и метаболическим изменениям в мозговой ткани.

Характер биоэлектрической активности мозга отличался от варианта нормы в 98 % случаев НПНКМ и у 100 % больных с ДЭП-1. При НПНКМ зафиксировано преобладание гипер- и десинхронизация альфа-активности и дезорганизация ритмов с наличием небольших пароксизмальных вспышек,

что на фоне отсутствия микроповреждений мозга, и при наличии различного рода вегетативных и нейрогуморальных дисфункций, находит свое отражение в разнообразных изменениях церебральной нейродинамики, а отсюда и формирование патологических паттернов ЭЭГ. Диффузный характер изменений ЭЭГ, тип биологических сдвигов (гипер- и десинхронизация, билатеральная пароксизмальная синхронная активность) дают основание предполагать, что в основе биоэлектрических изменений при НПНКМ лежат нарушения корково-подкорковых взаимоотношений. При прогрессировании ранних форм ХИМ, на стадии ДЭП-1 наиболее характерными являлись также нарушения качественных и количественных характеристик альфа-активности, с преобладанием уплощенного и замедленного типа активности, нарушением зональных распределений и продвижением в сторону теменных и теменно-лобных областей.

Оценка микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы ветеранов с ранними формами ХИМ, показала наличие выраженных периваскулярных дистрофических изменений в виде мутного фона, липоидоза, пигментных пятен и микрогеморрагий, нарушений морфоархитектоники микрососудов конъюнктивы, значимо чаще на стадии ДЭП-1, в виде неравномерности калибра и извитости как артериол, так и веноулярно-капиллярного звена, свидетельствующее о спастико-атонических явлениях микроциркуляторного русла, с нарастанием числа аневризм венозного и капиллярного русла, явлениями редукции артериального русла и изменения артерио-венозного соотношения в сторону увеличения венозного присутствия, свидетельствующего о наличии застойных явлений МЦР.

Анализ иммунных механизмов патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга показал, что в качестве пусковых патогенетических факторов развития начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга у ветеранов современных войн имеет значение, прежде всего, перманентный психоэмоциональный стресс, который является не только одним из факторов

риска, но и триггером клинической манифестации НПНКМ, посредством инициации классической стресс-системы, сложного нейроиммунного эндокринного регуляторного комплекса, помогающего координировать гомеостаз в условиях стресса, основным результатом работы которого, является, показанное нами, увеличение выброса АКТГ и кортизола в кровь, способствующее адаптации органов и тканей в условиях стресса [102] и служит отражением накопления «аллостатического груза» как своеобразной «платы за адаптацию» [228]. Совокупное воздействие факторов риска ХИМ способствует дизрегуляции и истощению адаптационных резервов лимбико-ретикулярного комплекса, за счет снижения энергообеспечения нейронов, в условиях повышенной потребности [58], что на фоне нарушений церебральной гемодинамики приводит к формированию астенических проявлений, составляющих ядро клинической картины НПНКМ. В то же время, активация стресс-индуцирующих и стресс-лимитирующих систем мозга закономерно отражается на функционировании иммунной системы, составляющей вместе с нервной и эндокринной системами единый нейроиммуноэндокринный комплекс, формирующий весомую часть аллостатического груза [187, 228]. Стресс-индуцированные эфферентные влияния ЦНС меняют характер нервной регуляции иммунных реакций организма, проявляющихся согласно нашим исследованиям в виде перераспределительных изменений содержания отдельных популяций иммуноцитов, как врожденного (снижение относительного числа лимфоцитов, моноцитов, базофилов), так и адаптивного компартмента иммунной системы (снижение процентного содержания популяции Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), активированных Т-хелперов ($CD4^+CD127^+$) и неактивированных Т-хелперов ($CD4^+CD127^-$), повышения в циркуляции Т-лимфоцитов с маркерами ранней позитивной активации ($CD3^+CD25^+$); интенсификации процессов апоптоза лимфоцитов (повышение в циркуляции $CD95^+$ -позитивных клеток, активация внутриклеточных каспаз 3 и 8, на фоне роста уровня FasL, что отражает реализацию преимущественно Fas-

зависимого апоптоза); усиления флогогенного потенциала крови в виде цитокинемии (IL-8, TNF- α), повышения уровня острофазных белков (hs-CRP); активации функциональной активности моноцитов крови: секреторной (спонтанная и индуцированная продукция дериватов оксида азота, рост в крови концентрации IL-8, TNF- α) и пролиферативной (положительный АВ-тест).

В то же время следует учитывать, что формирование НПНКМ у ветеранов происходит на фоне системной сосудистой патологии, обусловленной развитием атеросклероза и артериальной гипертензии, с формированием на этом фоне, установленных нами, функциональных (дисбаланс вазоактивных факторов: тенденции роста конечных стабильных метаболитов оксида азота и параллельно эндотелина-1 в сыворотке крови) и морфологических (увеличение в кровотоке количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов) изменений эндотелия сосудов, в том числе церебральных, сопровождающихся повышением тромбогенного риска, в виде удлинения времени эуглобулинового фибринолиза. Нами показано, что атеросклеротические и/или гипертонические изменения церебрального сосудистого русла при НПНКМ характеризуются преобладанием констрикторных реакций преимущественно в вертебро-базилярном бассейне, снижением скоростных параметров кровотока, изменением ауторегуляции интракраниальных сосудов, нарушением микроциркуляции в пиальном звене сосудистой церебральной трассы, ростом микроэмболий, что способствует прогрессированию хронической ишемии мозга. Известно, что при атеросклеротическом или ином стенозе сосуда на 60 % начинаются значимые сокращения кровотока в соответствующей области мозга. Ряд литературных источников указывает, что воздействие хронической вазоконстрикции приводит к повышению адгезивности сосудистой стенки, обусловленной увеличением экспрессии VCAM на эндотелиоцитах, снижению ее тромборезистентности в виде инверсии отрицательного заряда эндотелия, снижении синтеза простаглицина и октадекадиеновой кислоты, способных

угнетать активность тромбоцитов, снижения синтеза тканевого активатора плазминогена [54, 111, 124, 129], повышению секреции вазоконстриктора эндотелина-1, активации матриксных металлопротеиназ (ММР-5, 9), что в конечном итоге приводит к структурным изменениям артериол, обозначаемым как ремоделинг сосудов.

Применение корреляционного анализа по Спирмену и многомерных исследующих методов показало сопряженность иммунных изменений с проявлениями психоэмоционального стресса, нарушениями церебральной гемодинамики, изменениями липидного профиля сыворотки крови, показателями тромбогенного риска у ветеранов с НПНКМ, что подтверждается наличием корреляционных связей, как положительных, так и отрицательных преимущественно средней силы между показателями, отражающими наличие стресса у ветеранов с НПНКМ и иммунными параметрами. Факторный анализ показал, что в состав компонентов первой подсистемы с максимальным вкладом в общую дисперсию включены только параметры иммунной системы и показатели нейропсихологического тестирования, отражающие наличие стресса у ветеранов с НПНКМ, следовательно, можно предположить, что наблюдаемые нами иммунные изменения связаны преимущественно с влиянием стресса.

Кроме того, наличие в плазме крови ветеранов с НПНКМ атерогенных фракций липидов приводит к их проникновению в интиму сосудов, накоплению и модификации в окисленные формы. Широко освещенные в современной литературе данные об активации иммунокомпетентных клеток при атеросклеротических процессах, согласуются с результатами наших исследований, свидетельствующих об активации системы мононуклеарных фагоцитов в условиях дислипидемии IIВ типа, в виде повышения адгезивной, пролиферативной, бактерицидной активности клеток, увеличения продукции нитроксида азота, накопления в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF α), хемотаксических факторов (IL-8), острофазных белков (hsCRP), маркеров нитрозативного стресса

(нитротирозин), совокупно участвующих в прогрессировании системной сосудистой патологии. При этом, показанное нами усиление апоптоза лимфоцитов, с одной стороны, может быть обусловлено эффектами кортизола в условиях хронического психоэмоционального стресса, с другой возможно, воздействием модифицированных оксистеролов, активно проникающих в мембрану клетки при атероматозе. При развитии атеросклеротической патологии существенно меняется также взаимодействие макрофагов с тромбоцитами. Тромбоциты в результате контакта с поврежденными эндотелиоцитами освобождают локально из α -гранул Р-селектины, способствующие аккумуляции моноцитов в области повреждения.

Таким образом, проведенные нами исследования показали наличие у ветеранов с НПНКМ тесных взаимосвязей между показателями психоэмоционального стресса, изменениями иммунного статуса, параметрами церебральной гемодинамики, показателями липидограммы, гемостаза, вазоактивными факторами и морфофункциональным состоянием сосудистого эндотелия, которые вносят существенный вклад в развитие ранних форм хронической ишемии мозга. Патогенез начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга представлен на *рисунке 16*.

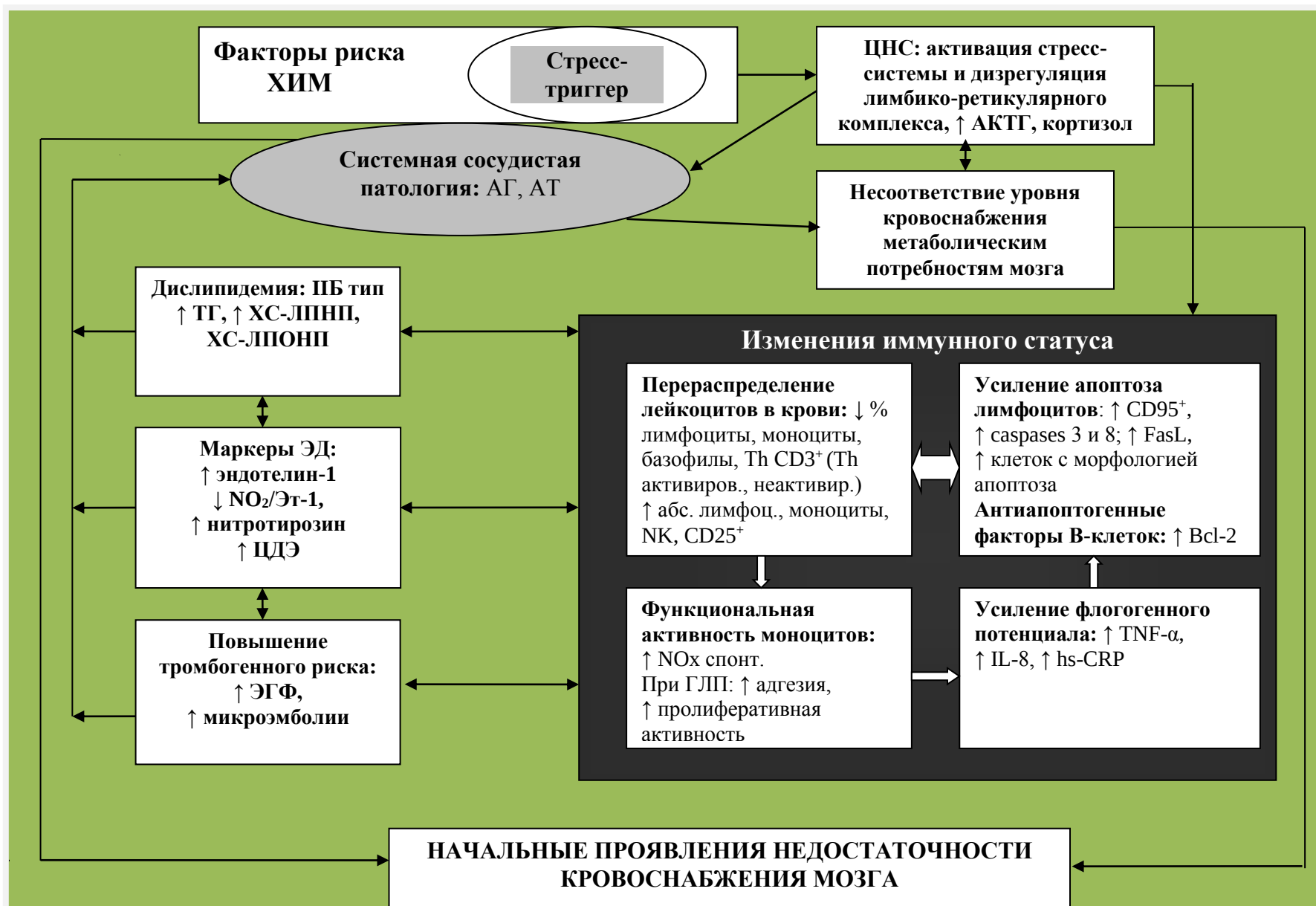


Рисунок 16 – Патогенез начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга

Рассмотрение иммунных механизмов патогенеза прогрессирования начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга до стадии ДЭП-1, прежде всего, должно строиться на постулатах о наличии привилегированного положения тканей ЦНС по отношению к факторам иммунной системы. В норме в ЦНС отсутствуют клетки, которые необходимы для реализации адаптивного иммунного ответа: во-первых, гематоэнцефалический барьер сводит к минимуму миграцию иммунных клеток и макромолекул, во-вторых, в ЦНС не происходит синтеза и секреции хемокинов и цитокинов, для привлечения и активации иммунных клеток. Кроме этого, часть молекул адгезии, отсутствует на эндотелии сосудов ЦНС. Наконец, экспрессия молекул HLA на астроцитах и клетках глии очень низкая, что предотвращает презентацию антигенов Т-лимфоцитам соответствующей специфичности. Отсутствуют доказательства миграции В-лимфоцитов на территорию ЦНС с запуском реакций антителообразования. В свою очередь, функционирование ГЭБ зависит от целостности его клеточного матрикса, состоящего из эндотелиальных клеток, базальной пластины и астроцитов. Полагаем, что повышение проницаемости ГЭБ имеет ключевое значение при прогрессировании НПНКМ и многофакторный генез, при этом, важнейшими факторами являются установленная нами у ветеранов с ДЭП-1 дислипидемия ИБ типа, которая имеет место уже при НПНКМ и включает повышение в кровотоке наиболее атерогенных фракций липопротеидов: ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП с активацией системы мононуклеаров, участвующих в атерогенезе; повышение тромбогенного риска в виде роста уровня фибриногена, антитромбина, снижения скорости эуглобулинового фибринолиза; наличия микроэмболических сигналов в пиальном русле, более выраженное при ДЭП-1; увеличение в крови маркеров эндотелиальной дисфункции (оксид азота, эндотелин-1, с преобладанием констрикторных влияний); наличие маркеров оксидативного (нитрозативного) стресса (Nt) и повышения уровня эндотелиемии, свидетельствующей о нарастании морфологических изменений сосудистой стенки. В данной ситуации

создаются условия для повреждения нормального ГЭБ с ремоделингом матрикса и нарушением сигнальных процессов во входящих в его состав клеток, что приводит к повышению проницаемости ГЭБ, увеличению степени иммунного присутствия на территории ЦНС и потере иммунной толерантности. Главную роль в повреждающих ГЭБ процессах играют протеазы-катепсины, активаторы плазминогена и матриксные металлопротеиназы (MMP) [83]. Протеолитическое разрушение базальной мембраны преимущественно MMP-2, 9 обеспечивает возможность иммиграции лейкоцитов и способствует развитию вазогенного отека. При хронической ишемии мозга помимо MMP интенсивно экспрессируется тканевый активатор плазминогена (tPA) который в свою очередь индуцирует MMP-9, повреждая ГЭБ, а также усиливает NMDA-опосредованные эффекты кальция, с последующим эксайтотоксическим повреждением нейронов, способствуя расщеплению NR2 субъединицы NMDA-рецептора [83]. Эксайтотоксическое действие глутамата является причиной гибели нейронов и ведущим фактором патогенеза сосудистых нейродегенеративных заболеваний [38].

Существующие представления о процессах ауторегуляции кровоснабжения мозга указывают, что первым объектом в регуляции мозгового кровотока являются магистральные сосуды головы, вторым выступают пиллярные артерии, которые подключаются в тех случаях, когда изменения артериального давления более значительны, а механизмы реакции магистральных сосудов несовершенны. При формировании ранних форм ХИМ изменение регуляции мозговой гемодинамики связано с колебаниями системного кровяного давления и несоответствием между метаболической потребностью мозговой ткани и ее кровоснабжением. Кроме того, имеет значение редукция мозгового кровотока при атеросклеротическом изменении сосудистых стенок, образовании атероматозных бляшек, снижающих объем поступления крови, что требует повышения кровяного давления для адекватной перфузии пораженных регионов. Хроническая артериальная

гипертензия со временем может изменять порог ауторегуляции, обеспечивая относительное постоянство мозгового кровотока в новых условиях, что мы отчетливо наблюдали на стадии ДЭП-1. Прямые доказательства прогрессирования хронической ишемии мозга на стадии ДЭП-1, получены нами в результате проведения комплексной ультразвуковой и транскраниальной доплерографии в виде дополнительного вовлечения в патологический процесс в сравнении с НПНКМ, сосудов каротидного бассейна, нарастания числа сосудов с гипоперфузией, при относительной нормализации скоростных характеристик и тонуса пияльных сосудов, что на фоне выраженного снижения диапазона ауторегуляции сосудистого тонуса приводит к формированию нового гемодинамического паттерна церебральной регуляции, что, несмотря на появление морфологических изменений в мозговой ткани, клинически проявляющихся рассеянной неврологической микросимптоматикой, сопровождается снижением количества жалоб астенического характера. Микроскопия бульбарной конъюнктивы показала, что для стадии ДЭП-1 характерны спастико-атонические проявления в капиллярно-венулярном звене, дополнительное формирование сосудистых клубочков и аневризм, замедление, прерывистый, ретроградный кровоток, вплоть до его остановки с развитием сладж-феномена в капиллярах и венулах, что в целом свидетельствует о несостоятельности микроциркуляторного русла головного мозга вследствие его начинающейся редукции, а также о нарушении реологических свойств крови.

Данные ЭЭГ отражали факт нарушения церебральной гемодинамики и представляли несомненный интерес, в силу того, что именно глубокие ветви задних мозговых артерий снабжают заднюю часть гипоталамической области, а вовлечение в патологический процесс сосудов каротидного бассейна закономерно сопровождается прогрессированием когнитивного дефицита у ветеранов с ДЭП-1. Так, при ДЭП-1 отмечалось нарушение качественных и количественных характеристик альфа-активности,

преобладание уплощенного и замедленного типа активности нарушение зональных распределений и их продвижение в сторону теменно-лобных областей. Нарушение стенки капилляров ГЭБ, повышение ее проницаемости, микроочаговые поражения головного мозга при прогрессировании хронической ишемии мозга сопровождаются нейродинамическими расстройствами в виде изменения распространения процессов возбуждения в системах корковых нейронов, что находит отражение в изменении нормальной картины биопотенциалов мозга.

В то же время через поврежденный ГЭБ, нейроспецифические белки, компоненты синаптических структур, рецепторных комплексов обеспечивают себе перманентное поступление в системный кровоток, что зафиксировано нами в виде повышения в крови уровня нейроспецифических белков: NSE, BNP, белка S100 β , маркеров деструкции ГЭБ - MMP-9, а также количества нейроспецифических аутоантител к NR2-субъединице NMDA рецептора к глутамату. В этих условиях претерпевают существенные изменения врожденные и приобретенные иммунные ответы в ЦНС и на периферии. В условиях повышения степени иммунной аутоагрессии в отношении мозговых антигенов ЦНС устанавливает врожденный иммунный ответ на территории головного мозга с одной стороны, и приобретенный адаптивный иммунный ответ на периферии. ЦНС производит цитокиновые сигналы, которые привлекают Т-лимфоциты и моноциты, через измененный ГЭБ, активируют локально глиальные макрофаги и позволяют презентировать антигены нейроспецифических белков, как на территории ЦНС, так и на периферии. Считается, что нейроны играют центральную роль в контроле иммунного статуса ЦНС. Неповрежденные, электрически активные нейроны ограничивают индукцию иммунологически релевантных генов. В свою очередь, структурное поражение нейронов, приводит к формированию зон нейронной дегенерации, где даже слабые провоспалительные сигналы стимулируют высвобождение хемокинов, повышающую экспрессию молекул адгезии, выработку растворимых воспалительных медиаторов и экспрессию на

мембранах астроцитов и глиальных клеток молекул главного комплекса гистосовместимости, которые требуются для формирования врожденного и приобретенного иммунного ответа в ЦНС. Параллельно, у ветеранов с ДЭП-1 в иммунной системе происходят события, вызванные совокупным возмущающим воздействием факторов риска, хронического психоэмоционального стресса, сопровождающиеся изменением деятельности единого регуляторного гомеостатического нейро-иммунно-эндокринного комплекса, приводящего к нейроиммунной дисрегуляции ЦНС, с одной стороны, с другой, нарастающие явления аутоиммунизации антигенами мозговой ткани, приводят к развитию активного органоспецифического аутоиммунного процесса. Выявленные нами изменения иммунного статуса в условиях прогрессирования ХИМ сводятся к следующему: активации и усилению пролиферации лимфоцитов и моноцитов; росту функциональной активности моноцитов (нитроксидазная функция, адгезия, АВ-пролиферация, МТТ-активность); усилению флогогенного потенциала (TNF- α , IL-8, IFN- γ , hs-CRP, IL-17); повышению уровня регуляторных цитокинов (IL-2, IL-12); снижению количества нейропротективных и иммуносупрессивных факторов (TGF- β); активации антителогенеза, в виде повышения в кровотоке уровня общей популяции В-лимфоцитов, В2 (CD19⁺CD5⁻) - лимфоцитов, минорной популяции В1 (CD19⁺CD5⁺) -лимфоцитов, уровня В-лимфоцитов, экспрессирующих антиапоптозный белок – Bcl-2. В то же время нами зафиксировано усиление процессов апоптотической гибели, преимущественно Т-популяции лимфоцитов, что проявляется ростом CD95⁺-позитивных лимфоцитов, уровня FasL, активацией эффекторных каспаз 3,8; а также снижением при ДЭП-1 контроля за аутоиммунными процессами (снижение уровня Т-регуляторных лимфоцитов, Т-хелперов активированных и неактивированных CD127⁺ и CD127⁻), что, в конечном счете, приводит к нарастанию уровня аутоантител к мозговым антигенам, как на периферии, так и на территории ЦНС и прогрессирующем органическом поражении нервной ткани, что клинически манифестирует появлением очаговой неврологической симптоматики на стадии ДЭП-1. Патогенез дисциркуляторной энцефалопатии 1 стадии представлен графически на *рисунке 17*.

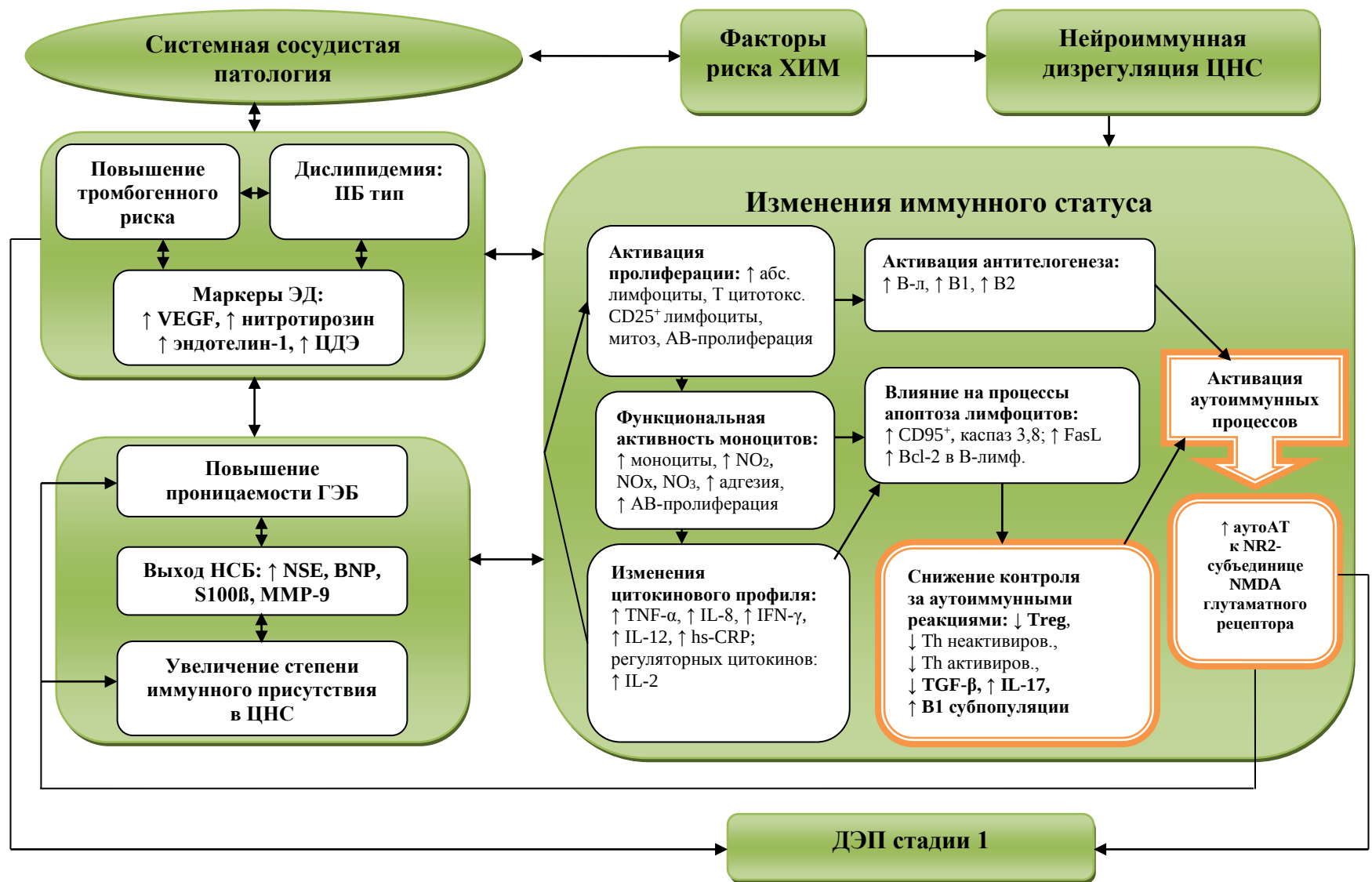


Рисунок 17 – Интегральная схема патогенеза ДЭП-1

Одной из задач исследования явилось изучение иммуотропных свойств производного адамантана применяемого для лечения астенических расстройств при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга. Наиболее перспективным направлением превентивной терапии ранних форм хронической ишемии мозга является применение антиастенических препаратов с различной фармакологической направленностью действия, влияющих на основные звенья патогенеза.

Одним из наиболее эффективных современных препаратов для коррекции астении является адамантилбромфениламин, обладающий сочетанным психостимулирующим, актопротекторным, анксиолитическим и иммуномодулирующим действием. Помимо основного антиастенического действия препарата, обусловленного усилением биосинтеза и выброса дофамина из пресинаптических терминалей нейронов, блокадой его обратного захвата и влиянием на ГАМК-бензодиазепиновый-хлорионоформный рецепторный комплекс, устраняющий снижение бензодиазепиновой рецепции, развивающейся при стрессе [1], известен его анксиолитический эффект, реализуемый посредством восстановления функциональной способности ГАМК_A-бензодиазепинового рецепторного комплекса и ингибирования экспрессии GAT 1,3-мембраносвязанных белков – переносчиков ГАМК, осуществляющих ее обратный захват [69]. Ряд исследований отражает его иммуотропное и актопротекторное действие [19, 188, 275].

Преимущественно психогенный механизм астенических проявлений у ветеранов с НПКМ, также установленные нами изменения гемореологических, биохимических и иммунных параметров привело к необходимости выбора адамантилбромфениламина, сочетающего в себе различные фармакологические эффекты.

Терапевтическое действие адамантилбромфениламина отмечено уже на 7-е сутки и более выражено на 14-е сутки приема препарата, в виде редукции симптомов тревоги, эмоциональной лабильности, раздражительности, уменьшением числа пациентов с явлениями головной

боли. Более отчетливо психостимулирующее и анксиолитическое действие адамантилбромфениламина проявилось на 14-е сутки приема препарата: значительно уменьшилось количество пациентов отмечающих явления слабости, апатии, быстрой физической и умственной утомляемости. На 7-е сутки приема препарата установлено антигипотимическое действие препарата в виде повышения способности ситуационного контроля за своими поступками, оживления позитивной мимики, снижения частоты эпизодов смены настроения; положительный гипнотический эффект (улучшение качества процессов засыпания, пробуждения, ночного сна) с пиком выраженности к окончанию курсового приема. Гипнотическое действие препарата может быть обусловлено повышением экспрессии генов регуляторного нейропептида гипокретина (орексина), участвующего в интеграции метаболических, эмоциональных и циркадианных регуляторных сигналов системы «сон-бодрствование» [59, 120]. Вегетотропное действие препарата к концу курса лечения проявлялось в виде редукции явлений головной боли, снижения жалоб на затуманенное зрение, головокружение, проявления гиперестезии, потливость. Положительно изменилась работоспособность ветеранов, рассматриваемая как проявление актопротекторного эффекта препарата. Однако нами не установлено отчетливого положительного влияния на когнитивные функции пациентов и проявления метеозависимости. Нейропсихологическое тестирование, проводимое на 7-е сутки курсовой терапии адамантилбромфениламином, показало статистически значимое повышение показателей «активности», субклинически выраженная тревога у части ветеранов с НПНКМ, согласно опросника HADS и реактивная тревожность нивелированы до показателей нормы, к 14-му дню дополнительно значимо увеличились показатели «самочувствия», «настроения» (опросник САН), с редукцией показателя личностной тревожности. Показатель среднего балла визуально-аналоговой шкалы астенического состояния на 14-е сутки показал отсутствие признаков астении.

Можно предполагать, что сочетание психостимулирующего, анксиолитического, вегетотропного и других эффектов препарата в совокупности дают выраженный кумулятивный антиастенический эффект, на что указывают показатели терапевтической эффективности по шкале общего клинического впечатления (CGI), согласно которым, после курсового приема адамантилбромфениламина «большое» и «очень большое» улучшение достигнуто у 26 пациентов (86,6 %).

Наличие иммуностропного действия адамантилбромфениламина, показанного в ряде литературных источников, побудило к более глубокому анализу системного иммуностропного действия препарата. Цитометрическое определение основных популяций и субпопуляций показало наличие роста в системной циркуляции лейкоцитов, Т-хелперов, Т-НК лимфоцитов за счет интенсивности пролиферации, при этом отмечено нормализующее действие препарата в отношении содержания общего числа Т-лимфоцитов, числа Т-цитотоксических клеток, после курсового приема препарата. Механизмы врожденной защиты являются наиболее чувствительными к любому виду стресса, при этом рост популяции НК-лимфоцитов до значений контрольной группы после приема курса адамантилбромфениламина отражает его позитивное действие на механизмы врожденной защиты. Изучение активационных процессов показало снижение в циркуляции относительного и абсолютного количества CD25⁺-позитивных Т-лимфоцитов практически до показателей нормы. Однако литературные данные указывают на наличие комитогенного эффекта адамантилбромфениламина, сопряженного с активацией конечных эффекторов МАП-киназного каскада – протеинкиназ ERK1/2 в культуре интактных, нестимулированных Т-клеток [21]. Абсолютное количество Т-регуляторных лимфоцитов достоверно увеличилось после приема адамантилбромфениламина, что может свидетельствовать об усилении супрессорного влияния на механизмы аутоиммунной агрессии, однако при НПНКМ не происходит значительных изменений проницаемости ГЭБ, поэтому данный эффект отражает лишь

события происходящие на периферии. Применение адамантилбромфениламина при ДЭП-1, вероятно, позволило бы контролировать уровень аутоиммунного реагирования в отношении аутоантигенов мозговой ткани. В то же время относительное и абсолютное количество неактивированных (фенотип $CD4^+CD25^-CD127^+$) и активированных (фенотип $CD4^+CD25^+CD127^+$) Т-хелперов, после лечения значимо не изменилось. Отмечено влияние адамантилбромфениламина и на процессы апоптоза, так, значимо снизились значения следующих показателей: количество лимфоцитов с показателями апоптоза, верифицированного в окраске Hoechst 33342, количество лимфоцитов с маркерами готовности к апоптозу ($CD95^+$), активность каспаз 3 и 8, что наряду со снижением числа $CD95^+$ -лимфоцитов, уровня проапоптогенного цитокина (TNF- α) и его растворимого лиганда (FasL), что может лежать в основе антиапоптогенного, противовоспалительного и иммунопротекторного эффекта препарата. Антиапоптогенные свойства адамантилбромфениламина показаны в экспериментальном исследовании и связаны с его способностью снижать чувствительность Т-лимфоцитов к Fas-индуцированному апоптозу [21]. Литературные данные указывают, что действие адамантилбромфениламина направлено как на пути регуляции внутриклеточного кальция, так и пути снижения интенсивности внешнего сигналинга на активность ключевой исполнительной каспазы 3. В свою очередь, каспаза 3 имеет большое значение в условиях ишемии головного мозга и ее фармакологическое ингибирование является нейропротективным механизмом, следовательно, данный нейропротективный эффект адамантилбромфениламина может быть использован при лечении хронической ишемии мозга, а также острых эпизодов ЦВЗ.

Характер изменения цитокинергической регуляции на фоне приема адамантилбромфениламина показал выраженное снижение провоспалительного потенциала сыворотки крови в виде достоверного уменьшения уровня высокомолекулярного С-реактивного белка (hs-CRP),

хемокинов (IL-8), TNF- α на фоне роста регуляторного цитокина IL-2 после окончания курса терапии. В процессе лечения изменились также параметры функционального состояния моноцитов в виде снижения адгезивной и МТТ-редуцирующей активности моноцитов, что отражает снижение флогогенного потенциала сыворотки крови. Изучение пролиферативной активности мононуклеаров, преимущественно моноцитов крови, после приема адамантилбромфениламина, напротив, выявило достоверное увеличение показателя флуоресценции и метаболической активности (RFU), что свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале клеток, отражает комитогенную способность адамантилбромфениламина и, вероятно, лежит в основе актопротекторного эффекта. Проллиферативное действие препарата может быть обусловлено, во-первых, его антиапоптогенным действием, во-вторых, снижением провоспалительного профиля крови, а также ростом в циркуляции IL-2, выполняющего роль росткового фактора для Т-лимфоцитов. В эксперименте показано, что адамантилбромфениламин при однократном внутрижелудочковом введении в дозе 50 мг/кг в клетках головного мозга крыс фосфорилирует мембранные белки и активирует протеинкиназы цАМФ⁻, Ca²⁺- и МАП-киназных сигнальных каскадов [275] и может играть особую роль в реализации механизмов ишемической толерантности [83]. Нами установлено наличие вазотропного действия препарата в виде снижения уровня эндотелина-1 в 1,7 раза, что способствует системной вазорелаксации. Уровень нитротирозина также снизился на 14-е сутки, что отражает редукцию проявлений окислительного клеточного стресса и способствует восстановлению антиоксидантного потенциала клеток. После лечения отмечена стабилизация показателей системной гемодинамики в виде тенденции к снижению САД, ДАД, ПД, ЧСС и индекса Кердо. После курсового приема адамантилбромфениламина скоростные показатели по ЛОСА не претерпели значимых изменений, а по ПОСА снизились до показателей нормы, так же и индекс Гослинга, отражающий упруго-эластические свойства прецеребральных сосудов после лечения

показал оптимальные результаты, сравнимые с контрольной группой здоровых военнослужащих. Отмечена нормализация скоростных показателей после приема адамантилбромфениламина по позвоночной артерии (внутричерепная часть). Параметры ЛСК в ЗМА и ОА, зарегистрированные до и после лечения не отличались от возрастной нормы и в сравнении с показателями контрольной группы. Нормализацию гемодинамических нарушений в вертебро-базилярном бассейне на фоне приема адамантилбромфениламина можно связывать с наличием вазотропного и актопротекторного эффектов препарата, проявляющихся в виде нормализации баланса вазоактивных факторов, сосудистого тонуса прецеребральных и интрацеребральных магистралей.

В целом механизм действия адамантилбромфениламина на показатели астении в виде реализации психостимулирующего, анксиолитического, антигипотимического, гипнотического, вегетотропного, вазотропного эффектов препарата, а также прямое и опосредованное действие на показатели иммунной системы, с учетом собственных исследований и данных литературы представлен на *рисунке 18*.

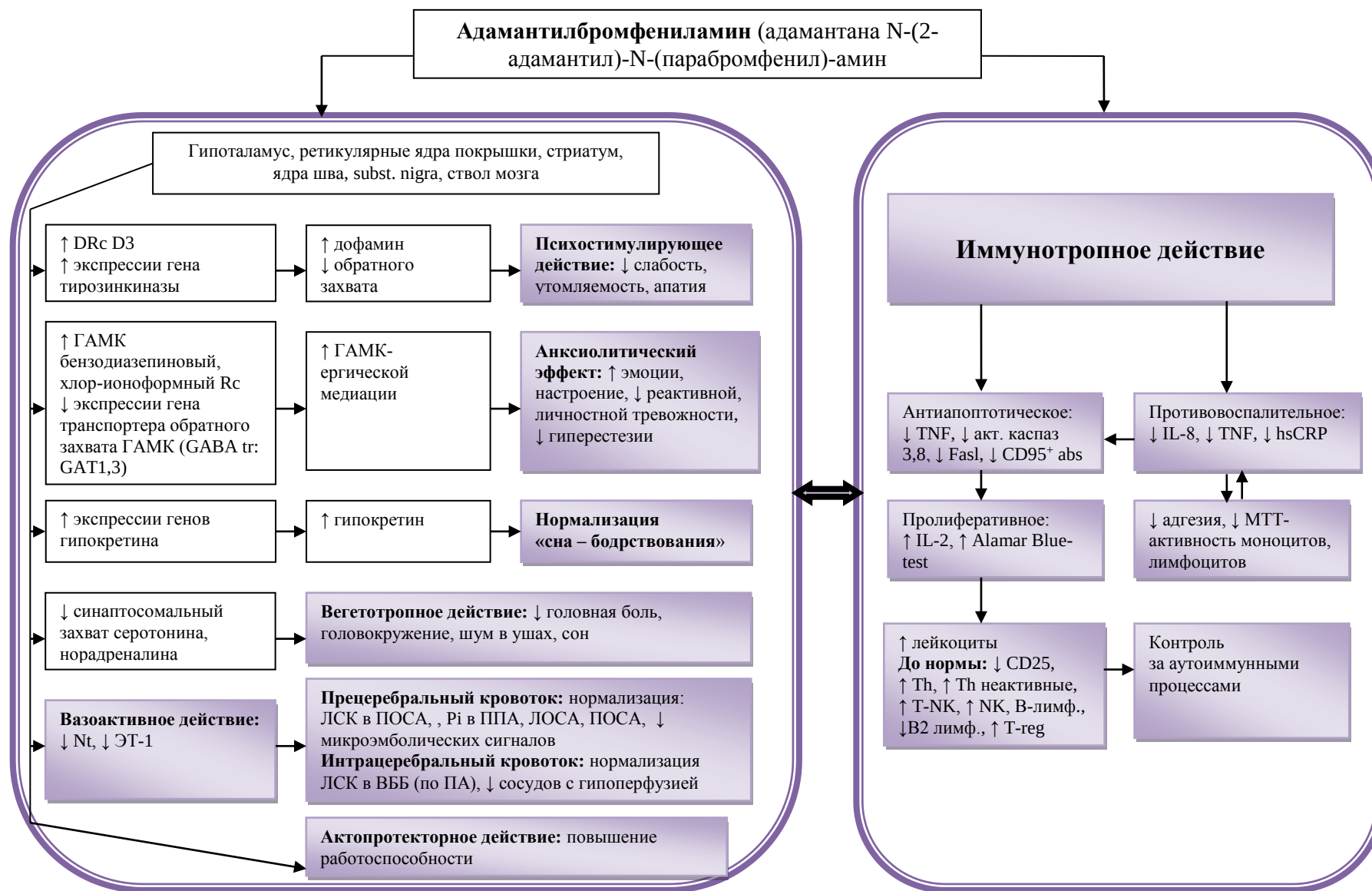


Рисунок 18 – Механизм действия адамантилбромфениламина

ВЫВОДЫ

1. Дизрегуляторные нейроиммунные изменения, выявленные у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга, проявляются в виде полиморфных астенических, эмоциональных, вегетативных, когнитивных, болевых, диссомнических расстройств, связанных с психоэмоциональной перегрузкой лимбико-ретикулярного комплекса, кортизолемией и системными сосудистыми изменениями; прогрессирование хронической ишемии мозга сопровождается нарастанием когнитивного дефицита, снижением качества жизни и мотивации достижения.

2. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга характеризуются редуцированием церебральной гемодинамики в вертебробазилярном бассейне с нарушением ауторегуляции сосудистого тонуса, изменениями микрогемодинамики периферического звена; прогрессирование процесса сопровождается вовлечением сосудов каротидного бассейна, формированием нового церебрального гемодинамического паттерна регуляции, изменением электроэнцефалограммы в виде замедления альфа-ритма, нарушения зональных распределений до теменно-лобных областей.

3. При начальных проявлениях недостаточности мозгового кровотока выявлены перераспределительные изменения в кровотоке количества лимфоцитов, абсолютный Т-лимфоцитоз и моноцитоз, рост NK и CD25⁺ позитивных лимфоцитов, снижение Th активированных и неактивированных, усиление апоптоза лимфоцитов, экспрессия в В-лимфоцитах маркеров клеточного обновления; формирование ДЭП 1 стадии сопровождается повышением в крови уровней CD3⁺CD8⁺, CD4⁺CD25⁺CD127⁺, CD3⁺CD25⁺-лимфоцитов, В- и В2-лимфоцитов, минорной В1-субпопуляции, снижением – Т-регуляторных клеток и

неактивированных Т-хелперов, что отражает наличие аутоиммунной направленности иммунного ответа.

4. Изменение цитокин- и нитроксидергической регуляции гомеостаза при ранних формах хронической ишемии мозга проявляется повышением в крови уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8, IL-1, IFN- γ), белков острой фазы (hsCRP, фибриногена), регуляторных цитокинов (IL-2, IL-12), снижением факторов нейропротекции (TGF- β), индукцией IL-2 опосредованной пролиферативной способности Т-лимфоцитов с изменением функционального баланса иммунных клеток в сторону Th1-лимфоцитов, повышением уровня конечных дериватов оксида азота и нитротирозина.

5. Формирование эндотелиальной дисфункции при ранних формах хронической ишемии мозга сопровождается активацией моноцитов в виде усиления адгезивной, пролиферативной и секреторной способности клеток, функциональными и морфологическими изменениями эндотелиоцитов (повышением в крови уровня васкулоэндотелиального фактора роста, эндотелина-1, количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов).

6. При дисциркуляторной энцефалопатии первой стадии ключевым механизмом повреждения гематоэнцефалического барьера является дисфункция эндотелия мультифакторного генеза; наличие в системном кровотоке нейроспецифических белков (NSE, BNP, белка S100 β) свидетельствует о повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера; появление в крови аутоантител к NR2-субъединице NMDA рецептора к глутамату демонстрирует развитие органоспецифического аутоиммунного процесса в отношении тканей центральной нервной системы, ассоциированного с наличием очаговой неврологической симптоматики.

7. В формирование нейроиммунных дизрегуляторных изменений при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга вносят весомый вклад факторы, отражающие наличие хронического психоэмоционального стресса (факторная нагрузка кортизола = 0,81,

тревожности личностной = 0,96, реактивной = 0,80), в патогенезе прогрессирования хронической ишемии мозга более значимы изменения функционального состояния церебральной сосудистой трассы (скоростные параметры кровотока по левой общей сонной артерии факторная нагрузка = 0,78, правой общей сонной артерии = 0,90, уровня эндотелина-1 = 0,81 и степени повреждения гематоэнцефалического барьера (факторная нагрузка уровня нитротирозина = 0,7, астроглиального белка S100 β = 0,81).

8. При использовании препарата адамантилбромфениламина выявлены достоверные изменения клеточного состава в виде восстановления количества общей популяции Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-NK клеток, Т-регуляторных лимфоцитов, NK-клеток, CD3⁺CD25⁺-лимфоцитов за счет комитогенного, пролиферативного и антиапоптогенного действия препарата; снижение функциональной активности мононуклеаров и уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови отражает противовоспалительные свойства препарата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно создание базы данных ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга в учреждениях, оказывающих медицинскую помощь военнослужащим и лицам, пострадавшим от военных действий, госпиталях для ветеранов войн Минобороны России для проведения ежегодной диспансеризации и комплекса превентивных мероприятий по предупреждению прогрессии заболевания в более тяжелые клинические формы.

2. С целью мониторинга прогрессирования начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга у ветеранов современных войн необходимо проводить ежегодное определение маркеров нейродегенерации, Т-регуляторных лимфоцитов и уровня нейроспецифических антител (к NR2-субъединице NMDA рецептора к глутамату).

3. Выявленные нейроиммунотропные эффекты адамантилбромфениламина, позволяют применять его в терапии ранних форм хронической ишемии мозга в разовой дозе 50 мг (курсовой дозе 1,4 г), 2 раза в день в течение 14 дней.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ВСА – внутренняя сонная артерия

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДЭП-1 – дисциркуляторная энцефалопатия 1 стадии

ЗМА – задняя мозговая артерия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ЛПА – левая позвоночная артерия

ЛСК – линейная скорость кровотока

МАГ – магистральные артерии головы

МТТ- 3-[4,5-диметилтиазолил-2-ел]-2,5-дифенилтетразолиум бромид

МЦР – микроциркуляторное русло

НПНКМ – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга

ОА – основная артерия

ОСА – общая сонная артерия

ПД – пульсовое давление

ППА – правая позвоночная артерия

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

САД – систолическое артериальное давление

СМА – средняя мозговая артерия

ФР – факторы риска

ХИМ – хроническая ишемия мозга

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭГФ – эуглобулиновый фибринолиз

ЭТ-1 – эндотелин-1

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

BNP – мозговой натрий-уретический пептид

hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок

IL-12 – интерлейкин 12

IL-17 – интерлейкин 17

IL-1 β – интерлейкин 1 бета

IL-2 – интерлейкин 2

IL-4 – интерлейкин 4

IL-8 – интерлейкин 8

INF γ – интерферон γ

NK – натуральные киллеры

NSE – нейроспецифическая енолаза

TGF- β – трансформирующий фактор бетта

VCAM – молекула адгезии сосудистого эндотелия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова, А.С. Психотерапия больных с посттравматическим стрессовым расстройством / А.С. Аведисова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109, № 12. С. 46–49.
2. Александровский, Ю.А. Пограничные психические расстройства : рук-во для врачей / Ю.А. Александровский. Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2007. 496 с.
3. Алифорова, В.М. Глутаматная эксайтотоксичность и клинические характеристики рассеянного склероза / В.М. Алифорова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 8. С. 45-46. Спецвып.
4. Альтман, Д.Ш. Ранние формы цереброваскулярной недостаточности при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Д.Ш. Альтман. Екатеринбург : УрО РАН, 2004. 116 с.
5. Андреев, В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. Патогенез, диагностика / В.В. Андреев, Е.Р. Баранцевич, Ю.К. Кодзаев // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2016. № 3. С. 69-71.
6. Антипенко, Е.А. Влияние неспецифической цитопротективной терапии на стрессоустойчивость и компенсаторные возможности пациентов с хронической ишемией головного мозга / Е.А. Антипенко, А.В. Дерюгина, А.В. Густов // Журн. неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 12. С. 74-78.
7. Антипенко, Е.А. Хроническая ишемия головного мозга / Е.А. Антипенко, А.В. Густов // Медицинский совет. 2016. № 9. С. 38-44.
8. Асташкин, Е.И. Дисциркуляторная энцефалопатия: клиника, диагностика и возможности терапии / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер // Фарматека. 2015. № 9. С. 88-95.
9. Баранова, Е.В. Сравнительный анализ содержания матриксной металлопротеиназы-9 у больных в остром периоде различных типов

мозговых инсультов / Е.В. Баранова // Запорожский мед. журн. 2014. № 5(86). С. 32-35.

10. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. Москва : Ньюдиамед-АО, 1999. 224 с.

11. Белова, А.Н. Шкалы и опросники в неврологии и нейрохирургии / А.Н. Белова. Москва, 2004. 432 с.

12. Бехалоб, В.А. Молекулярные механизмы врожденного иммунитета в развитии старения и патогенезе хронического инфекционного воспалительного процесса центральной нервной системы / В.А. Бехалоб, Е.В. Сысолятина, В.А. Зуев // Вестн. Рос. академии естественных наук. 2010. № 1. С. 74-80.

13. Бойко, А. Новые подходы к ведению пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами / А. Бойко, А. Лебедева, И. Щукин // Врач. 2014. № 12. С. 54-59.

14. Болевич, С. Особенности свободнорадикальных процессов при хронической ишемии головного мозга / С. Болевич, Е. Силина, А. Орлова // Врач. 2014. № 8. С. 53-58.

15. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечнососудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Московский медицинский журнал. 2001. № 3. С. 4-11.

16. Бундало, Н.Л. Диссоциативные нарушения и психологические защиты при хроническом посттравматическом стрессовом расстройстве различной степени тяжести / Н.Л. Бундало, Ц.П. Короленко // Биомедицинский журн. 2008. № 9. С. 73–89.

17. Василевская, Л.А. Микрогемодинамические изменения как проявления эндотелиальной дисфункции у лиц с дисциркуляторной энцефалопатией / Л.А. Василевская // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: сб. науч. тр. Витебск, 2011. Вып. 14. С. 13–19.

18. Василевский, В.Г. История вопроса и клинико-психопатологические особенности посттравматического стрессового

расстройства у комбатантов / В.Г. Василевский, Г.А. Фастовец // Посттравматическое стрессовое расстройство. Москва: ГНЦССП им. Сербского, 2005. С. 32–35.

19. Вахитова, Ю.В. Ладастен индуцирует экспрессию генов, регулирующих биосинтез дофамина в различных структурах мозга крыс / Ю.В. Вахитова, Р.С. Ямиданов, С.Б. Середенин // Эксперим. и клинич. фармакология. 2004. Т. 67, № 4. С. 7–11.

20. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / В.И. Шмырёв, А. Васильев, Л. Минушкина, [и др.] // Врач. 2011. № 4. С. 6-11.

21. Влияние ладастена на активационно-индуцированную экспрессию Fas – рецептора на Т-лимфоцитах и их чувствительность к Fas – индуцированному апоптозу / Ю.В. Вахитова, М.Х. Салимгареева, С.В. Сибиряк [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. 2004. Т. 67, № 5. С. 34-38.

22. Волошин, В.М. Типология хронического посттравматического стрессового расстройства / В.М. Волошин // Журн. неврологии и психиатрии. 2004. Т. 104, № 1. С. 17–23.

23. Волькова, М.А. Психосоматические расстройства у военнослужащих, проходивших службу в условиях локальных войн. Проблемы оказания медико-социальной и психологической поддержки населения при чрезвычайных ситуациях / М.А. Волькова, Н.П. Кокорина // Материалы научно-практической конференции. Кемерово, 2004. С. 6-7.

24. Воронина, Е.Ю. Цитокиновый спектр у больных хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией) и коррекция его нарушений / Е.Ю. Воронина, В.Б. Ласков, А.А. Шульгинова // Человек и его здоровье : Курск. науч.-практ. вестн. 2014. № 1. С. 52-57.

25. Воронков, А.В. Эндотелиальная дисфункция и пути ее фармакологической коррекции: дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Воронков. Волгоград, 2011. 237 с.

26. Галкин, К.Ю. Модель «единого психогенного посттравматического расстройства» / К.Ю. Галкин, А.О. Бухановский // Психиатрия чрезвычайных ситуаций: материалы Междунар. конф. Москва, 2005. С. 25–27.

27. Гипергомоцистеинемия – предиктор тяжести инсульта на фоне обширности повреждения мозгового вещества / А.Ю. Полушин, М.М. Одинак, С.Н. Янишевский, [и др.] // Вестник рос. военно-медицинской академии. 2013. № 4 (44). С. 89-94.

28. Горошко, О.А. Коррекция окислительного стресса у больных хронической ишемией головного мозга / О.А. Горошко, К.Н. Новиков, В.Г. Кукес // Клиническая медицина. 2016. Т. 94, № 7. С. 549-553.

29. Гринштейн, А.Б. Цереброваскулярные осложнения артериальной гипертензии / А.Б. Гринштейн, Н.А. Шнайдер. Красноярск : КГМА, 2002. 160 с.

30. Гусев, В.И. Ишемия головного мозга / В.И. Гусев, В.И. Скворцова. Москва: Медицина, 2001. 328 с.

31. Давыдова, Е.В. Определение аутоантител к субъединице NR 2 рецептора NMDA у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Е.В. Давыдова // Рос. иммунологический журн. 2016. Т.10, № 3 (1) (19). С. 241-243.

32. Давыдова, Е.В. Роль оксида азота в формировании ранних форм хронической ишемии мозга ассоциированных с артериальной гипертензией / Е.В. Давыдова // Рос. иммунологический журн. 2015. Т. 9, № 2 (1) (18). С. 14-16.

33. Деменции: рук. для врачей / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина, [и др.]. 3-е изд. Москва : МЕДпресс-информ, 2011. 272 с.

34. Деметилирование остатков цитозина в промоторной области гена тирозингидроксилазы в клетках головного мозга крыс под действием производного аминоксадамонтана – ладастена / Ю.В. Вахитова, С.В. Садовников, Р.С. Ямиданов, [и др.] // Генетика. 2006. Т. 42, № 7. С. 968-975.

35. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5-26.

36. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, М.А. Хорева, [и др.] // Рос. кардиол. журн. 2010. № 2. С. 84-91.

37. Доскин, В.А. Тест дифференциальной самооценки функционального состояния / В.А. Доскин, Н.А. Лаврентьева, М.П. Мирошников // Вопр. психологии. 1973. № 6. С. 48-54.

38. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток: (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клиничко-биохимические процессы : монография / Е.Е. Дубинина. Санкт-Петербург: Мед. пресса, 2006. 397 с.

39. Евсеев, В.А. Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии / В.А. Евсеев. Москва: Изд-во РАМН, 2007. 145 с.

40. Емченко, Н.Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н.Л. Емченко, О.И. Цыганенко, Т.В. Ковалевская // Клиническая лабораторная диагностика. 1994. № 6. С. 19-20.

41. Живолупов, С.А. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев // Фарматека. 2012. № 7. С. 87-94.

42. Жирмунская, Е.А. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека / Е.А. Жирмунская, В.С. Лосев. Москва: Наука, 1984. 81 с.

43. Жулев, Н.М. Цереброваскулярные заболевания. Профилактика и лечение инсультов / Н.М. Жулев, В.Г. Пустозеров. Москва: Vinom, 2002. 384 с.

44. Захаров, В.В. Коррекция микроциркуляторных нарушений у пациентов с атеросклерозом церебральных или периферических артерий / В.В. Захаров // Фарматека. 2007. № 5. С. 26-31.

45. Зелянина, А.Н. Динамика личностных характеристик у ветеранов с различной тяжестью военной травмы / А.Н. Зелянина // Психологические исследования. 2012. № 1 (21). С. 25–39.

46. Ивашкин, В.Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина. Москва: Гэотар-Медиа, 2013. 376 с.

47. Идова, Г.В. Роль сротонинергической системы в иммуномодуляции при психоэмоциональном напряжении. Вклад 5-НТ 2А-рецепторов / Г.В. Идова, С.М. Давыдова // Патогенез. 2008. Т. 6, № 2. С. 31-34.

48. Изучение влияний 1- и 2-аминопроизводных адамантана на дофаминовые и глутаматные рецепторы *in vivo* / Д.А. Абаимов, Ю.Ю. Фирстова, М.В. Воронина, [и др.] // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: материалы 4 Междунар. конф. Москва, 2006. С. 3.

49. Иммунные комплексы и классический каскад комплемента при посттравматическом стрессовом расстройстве / Л.П. Оганесян, Г.М. Мкртчян, А.С. Бояджян, [и др.] // Биомедицинский журн. 2008. №. 9. С. 269–274.

50. Иммунные комплексы как индикаторы хронического воспаления, сопутствующего посттравматическому стрессовому расстройству / А.С. Бояджян, Г.М. Мкртчян, С.Г. Сукиасян, [и др.] // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 6. С. 545–548.

51. Иммуно-биохимические показатели в ранней диагностике хронической ишемии головного мозга / Е.В. Нечунаева, Г.И. Шумахер, Е.Н. Воробьева, [и др.] // Бюлл. сибирской медицины. 2011. № 2. С. 142-146.

52. Иммунологическая реактивность при экспериментальном моделировании депрессивно-подобного состояния / Г.В. Идова,

Е.Л. Альперина, М.А. Чейдо, [и др.] // Сибирский вестн. психиатрии и наркологии. 2008. Т. 48, № 1. С. 30-33.

53. Иммуноферментный анализ нейронспецифической енолазы на основе моноклональных антител в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при нервно-психических заболеваниях / В.П. Чехонин, О.И. Гурина, И.А. Рябухин, [и др.] // Рос. психиатрический журн. 2000. № 4. С. 15-19.

54. Ишемия головного мозга на фоне подавления и активации иммунитета / И.Н. Тюренков, Б.Ю. Гумилевский, И.С. Филина, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 9-2. С. 23-29.

55. Кадыров, Р.В. Посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD). Состояние проблемы, психодиагностика и психологическая помощь : учеб. пособие / Р.В. Кадыров. Санкт-Петербург: Речь, 2012. 448 с.

56. Князева, А.С. Изучение цитокинов в плазме у больных с дисциркуляторной энцефалопатией – носителей генетического полиморфизма / А.С. Князева, Н.Н. Страмбовская, П.П. Терешков // Вестн. Новосибирского гос. университета. 2014. Т. 12, № 3. С. 79-84. (Серия «Биология, клиническая медицина»).

57. Князева, А.С. Концентрация интерлейкинов в плазме крови больных хронической ишемией головного мозга носителей генетического полиморфизма некоторых противовоспалительных цитокинов / А.С. Князева, Н.Н. Страмбовская, П.П. Терешков // Молекулярная медицина. 2015. № 6. С. 48-52.

58. Ковалевская, К.Б. Когнитивные нарушения при соматогенной астении: эффективность Ладастена / К.Б. Ковалевская, Д.Ю. Вельтищев // Consilium medicum. 2009. Т. 11, № 2. С. 49-52.

59. Ковальзон, В.М. Роль орексинергической системы мозга в регуляции бодрствования и сна / В.М. Ковальзон // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 19. С. 6-14.

60. Коган, Б.М. Механизмы развития соматических и психопатологических стрессовых расстройств (половые и гендерные аспекты) / Б.М. Коган, А.З. Дроздов, Т.Б. Дмитриева // Системная психология и социология. 2010. Т. 1, № 1. С. 106-119.

61. Козина, О.В. Образование и биологическая роль NO при аллергическом воспалении / О.В. Козина, Л.М. Огородова // Бюлл. сибирской медицины. 2009. № 3. С. 95-105.

62. Комплемент как патогенный фактор при посттравматическом стрессе / М.К. Амбарцумян, Г.В. Аветисян, Л.П. Оганесян, [и др.] // Биологический журн. Армении. 2009. № 1 (61). С. 48-53.

63. Конопля, А.И. Иммунные и оксидантные нарушения у больных с хронической ишемией мозга и их коррекция / А.И. Конопля, В.Б. Ласков, А.А. Шульгинова // Журн. неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 11. С. 28-32.

64. Конопля, А.И. Хроническая ишемия головного мозга: состояние структурно-функциональных свойств эритроцитов / А.И. Конопля, А.А. Шульгинова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016. № 1. С. 17-22.

65. Котова, О.В. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача / О.В. Котова, Е.С. Акарачкова // Русский мед. журн. 2016. № 13. С. 824-829.

66. Кремнева, Л.В. Модифицированные липопротеины низкой плотности : атерогенная и провоспалительная активность, роль в патогенезе острых коронарных синдромов / Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев // Рос. кардиологический журн. 2004. № 2. С. 70-75.

67. Крыжановский, Г.Н. Нейроиммунопатология : рук-во / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, С.В. Макаров. Москва: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. 438 с.

68. Кувшинов, К.Э. Характеристика посттравматического стрессового расстройства у раненых с травматической болезнью /

К.Э. Кувшинов, О.С. Работкин, А.М. Амиров // Военно-медицинский журн. 2010. Т. 331, № 2. С. 27-30.

69. Ладастен – перспективное средство коррекции астенических нарушений, развивающихся в экстремальных условиях / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, С.А. Гришин, [и др.] // Боевой стресс: механизмы стресса в экстремальных условиях : симпозиум, посв. 75-летию ГосНИИИ ВМ. Москва, 2005. С. 142-144.

70. Левин, О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность / О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 3. С. 40-46.

71. Левин, О.С. Первичная и вторичная профилактика инсульта / О.С. Левин, Е.В. Бриль // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2016. № 1. С. 4-7.

72. Марилов, В.В. Переход функционального расстройства в органический психосоматоз / В.В. Марилов // Журн. неврологии и психиатрии. 2006. № 1. С. 21–23.

73. Маркеры воспаления при посттравматическом стрессовом расстройстве / Л.П. Оганесян, Г.М. Мкртчян, А.С. Бояджян, [и др.] // Цитокины и воспаление. 2012. Т. 11, № 1. С. 42-45.

74. Мартынов, М.Ю. Хроническая ишемия головного мозга / М.Ю. Мартынов, И.А. Щукин, С.А. Авдеев // Атмосфера. Нервные болезни. 2008. № 1. С. 22-24.

75. Маянский, А.Н. Клинические аспекты фагоцитоза / А.Н. Маянский, О.И. Пикуза. Казань : Магариф, 1993. 180 с.

76. Морозов, И.С. Фармакология адамантанов / И.С. Морозов, В.И. Петров, С.А. Сергеева. Волгоград : Волгоград. мед. акад., 2001. 320 с.

77. Мультигенная тромбофилия как фактор риска повторного инсульта / Л.В. Лукьянчикова, Г.Н. Бельская, Д.Ф. Хайрутдинова, [и др.] // Неврологический журн. 2014. Т. 19, № 4. С. 44-49.

78. Наров, М.Ю. Нарушение психической адаптации у сотрудников правоохранительных органов в особых условиях деятельности : (обзор литературы) / М.Ю. Наров, А.А. Овчинников, М.М. Аксенов ; ГОУ ВПО Новосиб. гос. мед. ун-т Минздравсоцразвития РФ, Рос. акад. мед. наук, Сиб. отд-ние, НИИ псих. здоровья. Томск: Иван Федоров, 2012. 248 с.

79. Неврология: нац. рук-во / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1035 с.

80. Нейровегетативные и эмоционально-личностные особенности как факторы риска формирования посттравматического стрессового расстройства у военнослужащих – участников локальных боевых конфликтов (комбатантов) / В.Б. Ласков, А.В. Погосов, О.И. Малащенко, [и др.] // Практическая неврология и нейрореабилитация. 2010. № 1. С. 22–25.

81. Нейроиммунные аспекты повреждения мозга после фокальной ишемии / М.В. Онуфриев, М.Ю. Степаничев, А.О. Тишкина, [и др.] // Нейрохимия. 2014. Т. 31, № 1. С. 84.

82. Нейромедиаторные системы мозга в модуляции иммунной реакции (дофамин, серотонин, ГАМК) / Л.В. Девоино, Г.В. Идова, Е.Л. Альперин, [и др.] // Нейроиммунология. 2005. Т. 3, № 1. С. 1-8.

83. Нейропротекция : модели, механизмы, терапия / под ред. М. Бэра. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 429 с.

84. Нейроспецифические белки в оценке состояния ткани мозга при атеротромботическом инсульте : (клинико-биохим. исследование) / М.Ю. Максимова, В.Г. Ионова, Е.Н. Сыскина, [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2011. Т. 5, № 3. С.4-9.

85. Нечипуренко, Н.И. Роль кислородозависимых процессов в патогенезе хронической ишемии головного мозга / Н.И. Нечипуренко // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2012. № 3. С. 150–159.

86. Новые биомаркеры поражений мозга / А.А. Скоромец, С.А. Дамбинова, М.М.Дьяконов, [и др.] // Нейроиммунология. 2009. Т.VII, № 2. С. 19.

87. О клинической трактовке посттравматических стрессовых расстройств / В.М. Лыткин, В.В. Нечипоренко, Б.В. Дрига, [и др.] // Актуальные проблемы военной психиатрии. Санкт-Петербург, 2011. С. 109–112.

88. Одинак, М.М. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии / М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин. Санкт-Петербург: ВмедА, 2006. 158 с.

89. Одинак, М.М. Уровень гомоцистеина плазмы, риск цереброваскулярных заболеваний и витамины группы В / М.М. Одинак, С.Н. Янишевский, И.А. Вознюк // Медлайн-экспресс. 2008. № 1. С. 20-23.

90. Оксид азота // Коробейникова, Э.Н. Показатели липидного обмена в сыворотке практически здорового населения, проживающего в Южно-Уральском регионе в условиях адаптации к климатическим и техногенным воздействиям : метод. рек. Челябинск, 2002. С. 40-43.

91. Особенности психотропного действия ладастена – препарата с психостимулирующими и анксиолитическими свойствами / С.А. Сюняков, С.А. Гришин, В.К. Бочкарев, [и др.] // Тезисы докладов XIV Съезда психиатров России. Москва, 2005. С. 290.

92. Остроумова, О.Д. Головной мозг как орган-мишень артериальной гипертензии / О.Д. Остроумова, Е.А. Смолярчук, О. Поликарпова // Фарматека. 2010. № 20. С. 48-53.

93. Оценка индуцированного анти-CD3мАт митогенеза и активности каспазы С, как способ характеристики реактивности Т-лимфоцитов в клинических и экспериментальных исследованиях / С.В. Сибиряк, Н.Н. Курчатова, Р.Ш. Юсупова, [и др.] // Рос. иммунологический журн. 2002. Т. 7, № 3. С. 265-267.

94. Оценка нарушений метаболизма у военнослужащих с психосоматическими нарушениями в отдаленный период витального стресса / Е.Д. Пятибрат, С.Г. Цикунов, А.В. Гордиенко, [и др.] // Военно-медицинский журн. 2012. Т. 333, № 9. С. 46-51.

95. Падун, М.А. Связь интеллекта и посттравматического стресса у ветеранов боевых действий с различным уровнем нейротизма / М.А. Падун, Л.И. Лочехина // Психология человека в современном мире: материалы Всерос. юбил. науч. конф., посвящ. 120-летию со дня рождения С.Л. Рубинштейна: в 2 т. Москва, 2009. Т. 2. С. 373–379.

96. Погосов, А.В. Отдаленные последствия посттравматических стрессовых расстройств у комбатантов / А.В. Погосов, Е.О. Бойко, Ю.Н. Сочивко // Кубанский науч. мед. вестник. 2011. № 6 (129). С. 105–109.

97. Поздняков, А.В. Морфология и метаболизм при старении, дегенерациях и сосудистой патологии мозга / А.В. Поздняков // Клинические и экспериментальные аспекты нейрогеронтологии. Санкт-Петербург, 2009. С. 87-97.

98. Посттравматическое стрессовое расстройство / под ред. В.А. Солдаткина ; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2015. 624 с.

99. Практическое руководство по психологии посттравматического стресса / под ред. Н.В. Тарабриной. Москва: Когито-Центр, 2007. 208 с.

100. Преображенская, И.С. Проницаемость гематоэнцефалитического барьера при болезни Альцгеймера и паркинсонизме с когнитивными нарушениями / И.С. Преображенская, В.П. Чехонин, Н.Н. Яхно // Журн. неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2001. № 5. С. 39-42.

101. Проточная цитометрия в медицине и биологии / А.В. Зурочка, С.В. Хайдуков, И.В. Кудрявцев, [и др.]. Екатеринбург : РИО УрО РАН, 2013. 552 с.

102. Пшенникова, М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2001. № 1. С. 26-31.

103. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. Москва: МедиаСфера, 2000. 312 с.

104. Роль эмоционального напряжения в развитии начальных форм хронической цереброваскулярной недостаточности / В.Н. Григорьева, А.В. Густов, О.В. Котова, [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. 2000. Т. 100, № 3. С. 14-18.

105. Садовников, С.В. Влияние нейротропного лекарственного средства ладастена на статус метилирования CpG-динуклеотидов в промоторной области гена тирозингидроксилазы в клетках гипоталамуса головного мозга крыс / С.В. Садовников, Ю.В. Вахитова, Р.С. Ямиданов // Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация) : материалы науч.-практ. конф. Ростов-н/Д., 2006. С. 21.

106. Сартаев, Ж.Н. Нейрофизиологические расстройства при хронических стрессах у военнослужащих и их профилактика / Ж.Н. Сартаев. Омск : Полигр. центр КАН, 2010. 182 с.

107. Скворцова, В.И. Артериальная гипертония и головной мозг / В.И. Скворцова // Журн. неврологии и психиатрии. 2006. № 10. С. 68-76.

108. Скоромец, А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. Санкт-Петербург : Политехника, 2007. 399 с.

109. Смулевич, А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А.Б. Смулевич. Москва: МИА, 2007. 432 с.

110. Стародубцева, О.С. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий : [электр. ресурс] / О.С. Стародубцева, С.В. Бегичева // Фундаментальные исследования. 2012. № 8-2. С. 424-427. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30383> (дата обращения: 19.05.2017).

111. Строева, В.С. Иммунный статус при артериальной гипертонии ассоциированной с ранними формами хронической ишемии мозга / В.С. Строева, Е.В. Давыдова, Т.М. Василенко // Рос. иммунологический журн. 2015. Т. 9, № 3 (1) (18). С. 220-222.

112. Сукиасян, С.Г. Роль личности в развитии боевого посттравматического стрессового расстройства / С.Г. Сукиасян, М.Я. Тадевосян // NB: Психология и психотехника. 2013. № 2. С. 258-308.

113. Суслина, З.А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы / З.А. Суслина // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007. Т. 1, № 1. С. 10-16.

114. Тадевосян, М.Я. Роль черепно-мозговой травмы в динамике боевого посттравматического стрессового расстройства : дис ... канд. мед. наук / М.Я. Тадевосян. Ереван, 2013. 142 с.

115. Тарабрина, Н.В. Посттравматический стресс: междисциплинарные аспекты изучения / Н.В. Тарабрина // Психология. Современные направления междисциплинарных исследований: материалы науч. конф. Москва, 2003. С. 55–65.

116. Терапевтический ангиогенез при заболеваниях внутренних органов – возможности и перспективы / С.Н. Коваль, Д.К. Милославский, И.А. Снегурская, [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. 2013. Т. 1 (104), вип. 4. С. 20-27.

117. Тушкова, К.В. Реактивная и личностная тревожность у мужчин и женщин при посттравматическом стрессовом расстройстве различной степени / К.В. Тушкова, Н.Л. Бундало // Сибирское мед. обозрение. 2013. № 3. С. 89–93.

118. Факторы, способствующие формированию пограничных психических расстройству комбатантов строевых подразделений Министерства внутренних дел / Е.Г. Ичитовкина, М.В. Злоказова, Т.В. Рубцова, [и др.] // Вестн. современной клинической медицины. 2011. Т. 4, вып. 4. С. 11–15.

119. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции при атеросклеротической хронической ишемии головного мозга / А.И. Федин, Е.П. Старых, А.С. Парфенов, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 10. С. 45–48.

120. Характеристика психовегетативного синдрома и его медикаментозная коррекция у сотрудников правоохранительных органов / Г.Р. Булатова, Л.Б. Новикова, О.Р. Науширванов, [и др.] // Вестн. современной клинической медицины. 2015. Т. 8, № 6. С. 9-14.

121. Харченко, Е.П. Иммунная привилегия мозга: новые факты и проблемы / Е.П. Харченко // Иммунология. 2006. Т. 27, № 1. С. 51-56.

122. Хунтеев, Г.А. Значение показателей содержания в крови аутоантител к NR2A подтипу глутаматного рецептора, глутамата и гомоцистеина для диагностики хронических нарушений мозгового кровообращения : дис. ... канд. мед. наук / Г.А. Хунтеев. Санкт-Петербург, 2004. 109 с.

123. Хяникяйнен, И.В. Оценка биохимических и нейропсихологические коррелятов у пациентов с хронической ишемией мозга на инициальной стадии / И.В. Хяникяйнен, В.А. Михайлов // Неврологический вестник. 2016. Т. XLVIII, вып. 1. С. 63-68.

124. Хяникяйнен, И.В. Психосоциальные характеристики лиц с хронической ишемией мозга на инициальной стадии / И.В. Хяникяйнен, В.А. Михайлов, Е.Г. Антонен // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2014. № 4. С. 106-113.

125. Черных, Е.Р. Роль макрофагов в восстановлении повреждений центральной нервной системы: новые возможности в лечении неврологических расстройств / Е.Р. Черных, Е.Я. Шевела, А.А. Останин // Мед. иммунология. 2017. Т. 19, № 1. С. 7-18.

126. Шамрей, В.К. Отдаленные последствия боевого стресса с позиции биопсихосоциального подхода / В.К. Шамрей, С.А. Колов, Б.В. Дрига // Вестн. психотерапии. 2011. № 38 (43). С. 104–111.

127. Шмидт, Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт // Журн. невропатологии и психиатрии. 1985. № 9. С. 1281-1288.

128. Шульгинова, А.А. Состояние цитокинового спектра и системы комплимента при хронической ишемии головного мозга на I-II стадии заболевания / А.А. Шульгинова, Н.А. Быстрова // Здоровье и образование в XXI веке : журн. науч. ст. 2017. Т. 19, № 2. С. 105-109.

129. Шульгинова, А.А. Хроническая ишемия головного мозга иммунометаболические нарушения, коррекция / А.А. Шульгинова // Мед. иммунология. 2015. Т. 17, № 4. С. 386.

130. Экспрессия матриксной металлопротеиназы 9 и ее тканевого ингибитора в сосудах головного мозга при экспериментальном моделировании хронического табакокурения: [электр. ресурс] / Н.В. Захарчук, В.А. Невзорова, Е.Ю. Гончар, [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21063> (дата обращения: 15.06.2017).

131. Юдин, В.Е. Особенности психических нарушений и оценки качества жизни у военнослужащих, получивших ранения в локальных вооруженных / В.Е. Юдин, М.В. Лямин, В.П. Ярошенко // Военно-медицинский журн. 2011. Т. 332, № 2. С. 21-25.

132. Яркова, М.А. Изучение механизмов действия Ладастена / М.А. Яркова, М.В. Воронин, С.Б. Середенин // Эксперим. и клин. фармакология. 2005. Т. 68, № 3. С. 3-6.

133. Acute stress does not alter 5-HT_{1A} receptor density / M. Steciuk, M. Kram, G.L. Kramer, [et al.] // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2000. Vol. 24, № 1. P. 155-161.

134. Amygdalic levels of dopamine and serotonin rise exposure to conditioned fear stress without elevation of glutamate / M. Yokoyama, E. Suzuki, T. Sato, [et al.] // Neurosci. Lett. 2005. Vol. 379, № 1. P. 37-41.

135. A new approach for rapid and reliable enumeration of circulating endothelial cells in patients / J. Kraan, M.H. Strijbos, A.M. Sieuwerts, [et al.] // J. ThrombHaemost. 2012. Vol 10. P. 931–939.

136. Angiogenic T-Cells and Putative Endothelial Progenitor Cells in Hypertension-Related Cerebral Small Vessel Disease / R. Rouhl, A. Mertens, R. van Oostenbrugge, [et al.] // *Stroke*. 2012. Vol. 43. P. 256-258.
137. Anisman, H. Cytokines, stress, and depressive illness / H. Anisman, Z. Merali // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2002. Vol. 16, № 5. P. 513-524.
138. Apoptotic cell death correlates with ROS overproduction and early cytokineexpression after hypoxia-ischemia in fetal lambs / D. Alonso-Alconada, E. Hilario, F.J. Álvarez, [et al.] // *Reprod Sci*. 2012. Vol. 19 (7). P. 754-763.
139. A receptor for phosphatidylserine specific clearance of apoptotic cells / V.A. Fadok, D.L. Bratton, D.M. Rose, [et al.] // *Nature*. 2000. Vol. 405, № 6782. P. 85-90.
140. Associations among central nervous, endocrine, and immune activities when positive emotions are elicited by looking at a favorite person / M. Matsunaga, T. Isowa, K. Kimura, [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2008. Vol. 22, № 3. P. 408-417.
141. Associations of the eNOS G894T gene polymorphism / J. Śladowska-Kozłowska, M. Litwin, A. Niemirska, [et al.] // *Pediatr Nephrol*. 2015. Vol. 30. P. 2189-2197.
142. Astrocytic P2Y(1) receptor is involved in the regulation of cytokine/chemokine transcription and cerebral damage in a rat model of cerebral ischemia / K. Kuboyama, H. Harada, H. Tozaki-Saitoh Tsuda, [et al.] // *J. Cereb Blood Flow Metab*. 2011. Vol. 31, № 9. P. 1930-1941.
143. Berridge, M.V. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction / M.V. Berridge, P.M. Herst, A.S. Tan // *Biotechnology Annual Review*. 2005. Vol. 11. P. 127-152.
144. Bossy-Wetzel, E. Molecular pathways to neurodegeneration / E. Bossy-Wetzel, R. Schwarzenbacher, S. Lipton // *Nature Medicine*. 2004. Vol. 10. P. S2-S9.

145. Boulanger, L. Immunological signaling in neural development, synaptic plasticity and disease / L. Boulanger, C. Shatz // *Nature Reviews Neuroscience*. 2004. Vol. 5, № 7. P. 521-531.

146. Brain immune cell composition and functional outcome after cerebral ischemia: comparison of two mouse strains / H.A. Kim, S.C. Whittle, S. Lee, [et al.] // *Front Cell Neurosci*. 2014. Vol. 19, № 8. P. 365.

147. Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system / M. Bsibsi, R. Ravid, D. Gveric, [et al.] // *J. Neuropathol Exp Neurol*. 2002. Vol. 61, № 11. P. 1013-1021.

148. CD127+CCR5+CD38+++ CD4+ Th1 effector cells are an early component of the primary immune response to vaccinia virus and precede development of interleukin-2+ memory CD4+ T cells / J.J. Zaunders, W.B. Dyer, M.L. Munier, [et al.] // *J Virol*. 2006. Vol. 80, № 20. P. 10151-10161.

149. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells / W. Liu, A.L. Putnam, Z. Xu-Yu, [et al.] // *J Exp Med*. 2006. Vol. 203, № 7. P. 1701-1711.

150. CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood / C. Baecher-Allan, J.A. Brown, G.J. Freeman, [et al.] // *J Immunol*. 2001. Vol. 167, № 3. P. 1245-1253.

151. CD4(+) Tregs and immune control / Z. Fehervari, S. Sakaguchi, W.J. Grossman, [et al.] // *J. Clin. Invest*. 2004. Vol. 114. P. 1209-1217.

152. Cerebral inflammation and mobilization of the peripheral immune system following global hypoxia-ischemia in preterm sheep / R.K. Jellema, V. Lima Passos, A. Zwanenburg, [et al.] // *J Neuroinflammation*. 2013. Vol. 10. P. 13.

153. Cerebral ischemia initiates an immediate innate immune response in neonates during cardiac surgery / S.O. Algra, K.M. Groeneveld, A.W. Schadenberg, [et al.] // *J. Neuroinflammation*. 2013. Vol. 7, № 10. P. 24.

154. C-fos and IL-2 gene expression in rat brain cells and splenic lymphocytes after nonantigenic and antigenic stimuli / E.A. Korneva,

S.V. Barabanova, O.I. Golovko, [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2000. Vol. 917. P. 197-209.

155. Chen, Z. Immune system activation in the pathogenesis of posterior reversible encephalopathy syndrome / Z. Chen, G.Q. Shen, A. Lerner // Brain Res Bull. 2017. Vol. 31, № 131. P. 93-99.

156. Choi, C. Fas ligand/Fas system in the brain: regulator of immune and apoptotic responses / C. Choi, E. Benveniste // Brain Res Rev. 2004. Vol. 44, № 1. P. 65-81.

157. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris / J. Hladovec, I. Prerovsky, V. Stanek, [et al.] // Klin. Wochenschr. 1978. Vol. 56. P. 1033-1036.

158. Clinical significance of anti-annexin V antibody in acute cerebral ischemia / K.O. Lee, W.J. Kim, S.J. Na, [et al.] // J. Neurol Sci. 2011. Vol. 305, № 1-2. P. 53-56.

159. Cognitive outcome following traumatic brain injury / S.S. Dikmen, J.D. Corrigan, H.S. Levin, [et al.] // J Head Trauma Rehabil. 2009. Vol. 24. P. 430-438.

160. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder / S.M. Purcell, N.R. Wray, J.L. Stone, [et al.] // Nature. 2009. Vol. 460. P. 748-752.

161. Complexity of the cell-cell interactions in the innate immune response after cerebral ischemia / M.I. Cuartero, I. Ballesteros, I. Lizasoain, [et al.] // Brain Res. 2015. Vol. 1623. P. 53-62.

162. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury / J.W. Elting, A.E.J. De Jager, A.W. Teelken, [et al.] // J. Neurol. Sci. 2000. Vol. 181. P. 104-110.

163. Cordeau, P. Real-time imaging after cerebral ischemia: model systems for visualization of inflammation and neuronal repair / P. Cordeau, J. Kriz // Methods Enzymol. 2012. Vol. 506. P. 117-133.

164. Correlation between polymorphism of endothelial nitric oxide / G.P. Zhang, J.N. Sun, J. Wang, [et al.] // *Int. J. Clin Exp Med*. 2015. Vol. 8. P. 18849-18854.
165. Corrigan, J.D. The epidemiology of traumatic braininjury / J.D. Corrigan, A.W. Selassie, J.A. Orman // *J. Head Trauma Rehabil*. 2010. Vol. 25. P. 72–80.
166. Cutting edge: IL-2 is critically required for the in vitro activation of CD4+CD25+ T cell suppressor function / A.M. Thornton, E.E. Donovan, C.A. Piccirillo, [et al.] // *J. Immunol*. 2004. Vol. 172. P. 6519-6523.
167. CYP 1A2 genotype and rheumatoid arthritis in Koreans / M.C. Cornelis, S.C. Bae, I. Kim, [et al.] // *Rheumatol. Int*. 2010. Vol. 30, № 10. P. 1349-1354.
168. Cytokine and chemokine responses in the blood and cerebrospinal fluid of patients with human herpesvirus 6B-associated acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion / Y. Kawamura, Y. Yamazaki, M. Ohashi, [et al.] // *J. Med. Virol*. 2014. Vol. 86 (3). P. 512-518.
169. Decreased cerebrospinal fluid allopregnanolone levels in women with posttraumatic stress disorder / A.M. Rasmusson, G. Pinna, P. Paliwal, [et al.] // *Biological Psychiatry*. 2006. Vol. 60. P. 704-713.
170. De Kloet, E.R. Hormone, brain and stress / E.R. De Kloet // *Endocrine Regulations*. 2003. № 37. P. 51-68.
171. Dendritic cells in the initiation of immune responses against central nervous system-derived antigens / J. Karman, C. Ling, M. Sandor, [et al.] // *Immunology Letters*. 2004. Vol. 92, № 1-2. P. 107-115.
172. Developmental regulation of the neuroinflammatory responses to LPS and/orhypoxia-ischemia between preterm and term neonates: An experimental study / M.E. Brochu, S. Girard, K. Lavoie, [et al.] // *J. Neuroinflammation*. 2011. Vol. 20, № 8. P. 55.
173. Dhabhar, F.S. Bi-directional effects of stress on immune function: possible explanations for salubrious as well as harmful effects / F.S. Dhabhar,

B.S. McEwen // Psychoneuroimmunology. 4th ed. San Diego, 2007. Vol. 2. P. 723-760.

174. Ditlevsen, D.N. Gender, trauma type, and PTSD prevalence: a re-analysis of 18 nordic convenience samples / D.N. Ditlevsen, A. Elklit // Annals of General Psychiatry. 2012. Vol. 29, № 11 (1). P. 26.

175. Differential effects of sympathetic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis on systemic immune cells after severe experimental stroke / E. Mracsko, A. Liesz, S. Karcher, [et al.] // Brain Behav Immun. 2014. Vol. 41. P. 200-209.

176. Differential expression of S100 proteins in the developing human hippocampus and temporal cortex / W.Y. Chan, C.L. Xia, D.C. Dong, [et al.] // Microsc. Res. Tech. 2003. Vol. 60. P. 600-613.

177. Doherty, M. Differential involvement of ventral GABA_A and GABA_B receptors in the regulation of the nucleus accumbens dopamine response to stress / M. Doherty, A. Gratton // Brain. Res. 2007. Vol. 1150. P. 62-68.

178. Dominfuez-Gerpe, L. Alterations induced by chronic stress in lymphocyte subsets of blood and primary and secondary immune organs of mice / L. Dominfuez-Gerpe, M. Rey-Mandez // BMC Immunol. 2001. Vol. 2. P. 7.

179. Effect of Water Soluble Polymers on Dissolution Enhancement of Ibuprofen Solid Dispersion Prepared by Fusion Method / R. Uddin, N. Saffoon, N. Hasan Huda, [et al.] // Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences. 2010. Vol. 3, № 1. P. 63-67.

180. Effects of monocyte chemoattractant protein 1 on blood-borne cell recruitment after transient focal cerebral ischemia in mice / M. Schilling, J.K. Strecker, W.R. Schäbitz, [et al.] // Neuroscience. 2009. Vol. 161 (3). P. 806-812.

181. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R.J. Esper, R.A. Nordaby, J.O. Vilariño, [et al.] // Cardiovascular Diabetology. 2006. Vol. 5. P. 4.

182. Enhanced epileptogenesis in S100B knockout mice / R.H. Dyck, I.I. Bogoch, A. Marks, [et al.] // Brain Res. Mol. Brain Res. 2002. Vol. 106. P. 22-29.

183. Engelhardt, B. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms / B. Engelhardt, R.M. Ransohoff // Trend Immunol. 2005. Vol. 26, № 9. P. 486-495.

184. Exacerbation of ischemic brain injury in hypercholesterolemic mice is associated with pronounced changes in peripheral and cerebral immune responses / J. Herz, S.I. Hagen, E. Bergmüller, [et al.] // Neurobiol Dis. 2014. Vol. 62. P. 456-468.

185. Expression of genes involved in the T cell signalling pathway in circulating immune cells of cattle 24 months following oral challenge with Bovine Amyloidotic Spongiform Encephalopathy (BASE) / A. Trovato, S. Panelli, F. Strozzi, [et al.] // BMC Vet Res. 2015. Vol. 9, № 11. P. 105.

186. Exposure to predator odor stress increases efflux of frontal cortex acetylcholine and monoamines in mice: Comparisons with immobilization stress and reversal by chlordiazepoxide / D.G. Smith, R.J. Davis, D.R. Gehlert, [et al.] // Brain Res. 2006. Vol. 1114, № 1. P. 24-30.

187. Felten, D. Psychoneuroimmunology / D. Felten, M.E. Maida // Encyclopedia of the human brain / ed.-in-chief V.S. Ramachandran. San Diego, CA : Academic Press, 2002. Vol. 4. P. 103-127.

188. Gene expression patterns associated with psychostimulating drug. Lisdextroamphetamine action in rat brain / R.S. Yamidanov, J.V. Vakhitova, M.G. Mikhaylova, [et al.] // Abstracts of 6th Meeting of the German Neuroscience Society. Göttingen, Germany, 2005. P. 244.

189. Ghrelin suppresses inflammation and neuronal nitric oxide synthase in focal cerebral ischemia via the vagus nerve / C. Cheyuo, R. Wu, M. Zhou Jacob, [et al.] // Shock. 2011. Vol. 35 (3). P. 258-265.

190. Gill, J. Low cortisol, high DHEA, and high levels of stimulated TNF- α , and IL-6 in women with PTSD / J. Gill, M. Vythilingam, G.G. Page // J. Traumatic Stress. 2008. Vol. 21, № 6. P. 530-539.
191. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity / H. Nishiyama, T. Knopfel, S. Endo, [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. P. 4037-4042.
192. Gorelick, P.B. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke / P.B. Gorelick // Am. J. Cardiol. 2008. Vol. 101 (12A). P. 34F-40F.
193. Hayes, J.P. Quantitative meta-analysis of neural activity in posttraumatic stress disorder / J.P. Hayes, S.M. Hayes, A.M. Mikedis // Biology Mood Anxiety Disorders. 2012. Vol. 18. P. 2-9.
194. Heiss, C. Central role of eNOS in the maintenance of endothelial homeostasis / C. Heiss, A. Rodriguez-Mateos, M. Kelm // Antioxidants & redox signaling. 2015. Vol. 22, № 14. P. 1230-1242.
195. Hjelmstrom, P. Lymphoid neogenesis: de novo formation of lymphoid tissue in chronic inflammation through expression of homing chemokines / P. Hjelmstrom // J. Leukoc Biol. 2001. Vol. 69, № 3. P. 331-339.
196. Hoge, C.W. Care of war veterans with mild traumatic brain injury – flawed perspectives / C.W. Hoge, H.M. Goldberg, C.A. Castro // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. P. 1588-1591.
197. Hohlfeld, R. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines / R. Hohlfeld, H. Wekerle // Proc Natl Acad Sci USA. 2004. Vol. 101. P. 14599-14606. Suppl. 2.
198. How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age; the role of microglia and astrocytes / I. Blasko, M. Stampfer-Kountchev, P. Robatscher, [et al.] // Aging Cell. 2004. Vol. 3, № 4. P. 169-176.

199. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death / W.J. Grossman, J.W. Verbsky, W. Barchet, [et al.] // *Immunity*. 2004. Vol. 21. P. 589–601.

200. Hypothalamic tanycytes: a key component of brain-endocrine interaction / E.M. Rodríguez, J.L. Blázquez, F.E. Pastor, [et al.] // *Int. Rev. Cytol.* 2005. Vol. 247. P. 89–164.

201. IL-17 drives psoriatic inflammation via distinct, target cell-specific mechanisms / H.L. Ha, H. Wang, P. Pisitkun, [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111. P. E3422-E3431.

202. IL-17 regulates systemic fungal immunity by controlling the functional competence of NK cells / E. Bär, P.G. Whitney, K. Moor, [et al.] // *Immunity*. 2014. Vol. 40. P. 117-127.

203. Immune cell infiltration in malignant middle cerebral artery infarction: comparison with transient cerebral ischemia / H.X. Chu, H.A. Kim, S. Lee, [et al.] // *J. Cereb Blood Flow Metab.* 2014. Vol. 34 (3). P. 450-459.

204. Immune cell trafficking across the barriers of the central nervous system in multiple sclerosis and stroke / M.A. Lopes Pinheiro, G. Kooij, M.R. Mizee, [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. 2016. Vol. 1862 (3). P. 461-471.

205. *Immunology* / ed. D. Male, [et al.]. 7th ed. London, England : Mosby, 2006. 544 p.

206. Importance of T lymphocytes in brain injury, immunodeficiency, and recovery after cerebral ischemia / V.H. Brait, T.V. Arumugam, G.R. Drummond, [et al.] // *J. Cereb Blood Flow Metab.* 2012. Vol. 32 (4). P. 598-611.

207. Increased expression of suppressor of cytokine signaling 2 in the subventricular zone after transient focal cerebral ischemia in adult rats / Y.J. Shin, T.R. Riew, X. Jin, [et al.] // *Brain Res.* 2016. Vol. 1648, Pt. A. P. 163-171.

208. Increased plasma levels of NT-proANP and NT-proBNP as markers of cardiac dysfunction in septic patients / U. Hoffmann, M. Brueckmann, T. Bertsch, [et al.] // *Clin Lab.* 2005. Vol. 51, № 7-8. P. 373-379.

209. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients / D.R. Lara, C.S. Gama, P. Belmonte-de-Abreu, [et al.] // J. Psychiatric Res. 2001. Vol. 35. P. 11-14.

210. Inflammatory biomarkers in patients with posttraumatic stress disorder caused by myocardial infarction and the role of depressive symptoms / R. von Känel, S. Bégre, C.C. Abbas, [et al.] // Neuroimmunomodulation. 2010. Vol. 17, № 1. P. 39-46.

211. Innate (inherent) control of brain inflammation and brain repair: role of microglia, astrocytes, «protective» glial stem cells and stromal ependymal cells / M. Hauwel, E. Furon, E. Canova, [et al.] // Brain Res Rev. 2005. Vol. 48, № 2. P. 220-233.

212. Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway / Y. Li, L. Liu, S.W. Barger, [et al.] // J. Neurosci. 2003. Vol. 23. P. 1605-1611.

213. Interleukin-1 receptor type 1-deficient mice fail to develop social stress-associated glucocorticoid resistance in the spleen / H. Engler, M.T. Bailey, A. Engler, [et al.] // Psychoneuroendocrinology. 2008. Vol. 33, № 1. P. 108-117.

214. Ischemic transient neurological events identified by immune response to cerebral ischemia / G.C. Jickling, X. Zhan, B. Stamova, [et al.] // Stroke. 2012. Vol. 43 (4). P. 1006-1012.

215. Jind, L. Cognitive schemata and processing among parents bereaved by infant death / L. Jind, A. Elklit, D. Christiansen // Clin Psychol Med Settings. 2010. № 17 (4). P. 366–377.

216. Kleinschnitz, C. Regulatory T cells are protective in ischemic stroke / C. Kleinschnitz, H. Wiendl // Stroke. 2013. Vol. 44 (8). P. e87-88.

217. Lam, A.G.M. Mechanism of glial activation by S100B: involvement of the transcription factor NFκB / A.G.M. Lam, T. Koppal, K.T. Akama // Neurobiology of Aging. 2001. Vol. 22. P. 765-772.

218. Landmesser, U. Endothelial function and hypertension / U. Landmesser, H. Drexler // *Curr. Opin. Cardiol.* 2007. Vol. 22, № 4. P. 316-320.
219. Liu, L. S100B-induced microglial and neuronal IL-1 expression is mediated by cell type-specific transcription factors / L. Liu, Y. Li, L.J. Van Eldik // *J. Neurochem.* 2005. Vol. 92. P. 546-553.
220. Long lasting local and systemic inflammation after cerebral hypoxic ischemia in newborn mice / M. Winerdal, M.E. Winerdal, J. Kinn, [et al.] // *PLoS One.* 2012. Vol. 7 (5). P. e36422.
221. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD / A.M. Rasmusson, R.L. Hauger, C.A. Morgan, [et al.] // *Biological Psychiatry.* 2000. Vol. 47. P. 526-539.
222. Madamanchi, N.R. Oxidative stress and vascular disease / N.R. Madamanchi, A. Vendrov, M.S. Runge // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005. Vol. 25, № 1. P. 29-38.
223. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory / C.D. Spielberger, R.L. Gorsuch, R. Lushene, [et al.]. Palo Alto, CA : Consulting Psychologists Press, 1983.
224. Marenholz, I. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature) / I. Marenholz, C.W. Heizmann, G. Fritz // *Biochem Biophys Res Commun.* 2004. Vol. 322. P. 1111-1122.
225. Matrix metalloproteinases and atherosclerotic plaque instability / I.M. Loftus, A.R. Naylor, P.R.F. Bell, [et al.] // *Br. J. Surg.* 2002. Vol. 89, № 6. P. 680–694.
226. Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage / S. Abilleira, J. Montaner, C.A. Molina, [et al.] // *J Neurosurg.* 2003. Vol. 99, № 1. P. 65-70.
227. Matrix metalloproteinases are associated with increased blood-brain barrier opening in vascular cognitive impairment / E. Candelario-Jalil, J. Thompson, S. Taheri, [et al.] // *Stroke.* 2011. Vol. 42. P. 1345-1350.

228. McEwen, B. Stress: hormonal and neural aspects / B. McEwen, S. Lupien // Encyclopedia of the human brain / ed.-in-chief V.S. Ramachandran. San Diego, CA : Academic Press, 2002. Vol. 4. P. 463-474.

229. Memory for emotionally neutral information in posttraumatic stress disorder: a meta-analytic investigation / C.R. Brewin, J.S. Kleiner, J.J. Vasterling, [et al.] // J. Abnorm Psychol. 2007. Vol. 116. P. 448–463.

230. MFGE8 inhibits inflammasome-induced IL-1 β production and limits postischemic cerebral injury / N. Deroide, X. Li, D. Lerouet, [et al.] // J Clin Invest. 2013. Vol. 123. P. 1176-81.

231. MFGE8 inhibits inflammasome-induced IL-1 β production and limits postischemic cerebral injury / X. Li, D. Lerouet, E. Van Vré Baker, [et al.] // Deroide N. J. Clin Invest. 2013. Vol. 123, № 3. P. 1176-1181.

232. Mild traumatic brain injury in UK military personnel returning from Afghanistan and Iraq: cohort and cross-sectional analyses / R.J. Rona, M. Jones, N.T. Fear, [et al.] // J. Head Trauma Rehabil. 2012. Vol. 27. P. 33–44.

233. Modification of the Clinical Global Impression (CGI) scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP / M.K. Spearing, R.M. Post, G.S. Leverich, [et al.] // Psychiatr. Res. 1997. Vol. 73. P. 159-171.

234. Neuroimmune mechanisms in pathogenesis of ischemic stroke / V.I. Skvortsova, E.I. Gusev, V.V. Sherstnev, [et al.] // Cerebrovasc Dis. 2000. Vol. 10, № 2. P. 67–68.

235. Neuronal self-injury mediated by IL-1 β and MMP-9 in a cerebral palsy model of severe neonatal encephalopathy induced by immune activation plus hypoxia-ischemia / A. Savard, M.E. Brochu, M. Chevin, [et al.] // J. Neuroinflammation. 2015. Vol. 30, № 12. P. 111.

236. Neuropsychological outcomes of mild traumatic brain injury, US Army soldiers post-traumatic stress disorder and depression in Iraq-deployed / J. Vasterling, K. Brailey, S.P. Proctor, [et al.] // BJP. 2012. Vol. 201. P. 186-192.

237. Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: implications for neurological disease / M. Kerschensteiner, C. Stadelmann, G. Dechant, [et al.] // *Ann. Neurol.* 2003. Vol. 53, № 3. P. 292-304.

238. New onset and persistent symptoms of post-traumatic stress disorder selfreported after deployment and combat exposures: prospective populationbased US military cohort study / T.C. Smith, M.A. Ryan, D.L. Wingard, [et al.] // *BMJ.* 2008. Vol. 336. P. 366-371.

239. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients / P.M. Bokesch, G.A. Izykenova, J.B. Justice, [et al.] // *Stroke.* 2006. Vol. 37. P. 1432-1436.

240. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke inpatients with history of isolated and multiple cerebrovascular events / J.D. Weissman, G.A. Khunteev, R. Heath, [et al.] // *J.Neurol Sci.* 2011. Vol. 300, № 1-2. P. 97-102.

241. NR2 peptide correlates with acute cerebrovascular events after carotid revascularization. Submitted to *Stroke* / S.A. Dambinova, R.E. Brightwell, G.A. Khunteev, [et al.] // *Int. J. Stroke.* 2008. Vol. 3. P. 153-154.

242. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study / J.L. Januzzi, R. van Kimmenade, J. Lainchbury, [et al.] // *Eur Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 330-337.

243. Osteopontin directly modulates cytokine expression of primary microglia and increases their survival / M. Rabenstein, S.U. Vay, L.J. Flitsch, [et al.] // *J. Neuroimmunol.* 2016. Vol. 299. P. 130-138.

244. P2RX7 sensitizes Mac-1/ICAM-1-dependent leukocyte-endothelial adhesion and promotes neurovascular injury during septic encephalopathy / H. Wang, L.J. Hong, J.Y. Huang, [et al.] // *Cell Res.* 2015. Vol. 25 (6). P. 674-690.

245. Perivascular macrophages Limit Permeability / H. He, E. Guc, C.M. Warren, [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2016. Vol. 36, № 11. P. 2203-2212.

246. Perivascular macrophages mediate neutrophil recruitment during bacterial skin infection / A. Abtin, R. Jain, A.J. Mitchell, [et al.] // *Nature Immunology*. 2014. Vol. 15. P. 45-53.

247. Perivascular macrophages mediate the neurovascular and cognitive dysfunction associated with hypertension / G. Faraco, Y. Sugiyama, D. Lane, [et al.] // *J. of Clinical Investigation*. 2016. Vol. 126. P. 4674-4689.

248. Pertab, J.L. Limitations of mild traumatic brain injury meta-analyses / J.L. Pertab, K.M. James, E.D. Bigler // *Brain Inj.* 2009. Vol. 23. P. 498–508.

249. 5-Hydroxytryptamine 1A receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus mediate oxytocin and adrenocorticotropin hormone release and some behavioral components of the serotonin syndrome / P. Osei-Owusu, A. James, J. Crane, [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 313, № 3. P. 1324-1330.

250. Pimentel-Coelho, P.M. Effects of mild chronic cerebral hypoperfusion and early amyloid pathology on spatial learning and the cellular innate immune response in mice / P.M. Pimentel-Coelho, J.P. Michaud, S. Rivest // *Neurobiol Aging*. 2013. Vol. 34 (3). P. 679-693.

251. Pleiotropic contributions of nitric oxide to aggressive behavior / R.J. Nelson, B.C. Trainor, S. Chivegatto, [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2006. Vol. 30, № 3. P. 346-355.

252. Polyamine Oxidase and Acrolein as Novel Biochemical Markers for Diagnosis of Cerebral Stroke / H. Tomitori, T. Usui, N. Saeki, [et al.] // *Stroke*. 2005. Vol. 36. P. 2609.

253. Postischemic brain infiltration of leukocyte subpopulations differs among murine permanent and transient focal cerebral ischemia models / W. Zhou, A. Liesz, H. Bauer, [et al.] // *Brain Pathol.* 2013. Vol. 23 (1). P. 34-44.

254. Post-ischemic innate immunity and its application for novel therapeutic strategy targeting brain inflammation / M. Ito, T. Kondo, T. Shichita, [et al.] // *Nihon Rinsho*. 2013. Vol. 71, № 7. P. 1291-301.

255. Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor / K.J. Ressler, K.B. Mercer, B. Bradley, [et al.] // *Nature*. 2011. Vol. 470. P. 492-497.

256. Preventing activation of receptor for advanced glycation endproducts in Alzheimer's disease / L.F. Lue, S.D. Yan, D.M. Stern, [et al.] // *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord*. 2005. Vol. 4. P. 249-266.

257. Prinz, M. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease / M. Prinz, J. Priller // *Nat Neurosci*. 2017. Vol. 20 (2). P. 136-144.

258. PTSD is associated with an excess of inflammatory immune activities / J.M. Gill, L. Saligan, S. Woods, [et al.] // *Perspectives in Psychiatric Care*. 2009. Vol. 45, № 4. P. 262-277.

259. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress / C.A. Morgan, S. Southwick, G. Hazlett, [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. 2004. № 61. P. 819–825.

260. Repeated social defeat increases the bactericidal activity of splenic macrophages through a Toll-like receptor-dependent pathway / M.T. Bailey, H. Engler, N.D. Powell, [et al.] // *Amer. J. Regul. Integr. Com. Physiol*. 2007. Vol. 293, № 3. P. 1180-1190.

261. Resistin levels in women with ischemic stroke / J. Kochanowski, M. Grudniak, A. Baranowska-Bik, [et al.] // *Neuro Endocrinol Lett*. 2012. Vol. 33 (6). P. 603-607.

262. Richter, C. Neuropeptidergic control of sleep and wakefulness / C. Richter, I.G. Woods, A.F. Schier // *Annu. Rev. Neurosci*. 2014. Vol. 37. P. 503-531.

263. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review / M. Di Napoli, M.S. Elkind, D.A. Godoy, [et al.] // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011. Vol. 9, № 12. P. 1565-1584.

264. Role of IL-1 β and 5-HT₂ receptors in midbrain periaqueductal gray (PAG) in potentiating defensive rage behavior in cat / S. Bhatt, R. Bhatt, S.S. Siegel, [et al.] // *Brain Behav. Immun.* 2008. Vol. 22, № 2. P. 224-233.

265. Role of 5-HT (1A) receptors in the modulation of stress-induced lactate metabolism in the medial prefrontal cortex and basolateral amygdale / T. Uehara, T. Sumiyoshi, T. Matsuoka, [et al.] // *Psychopharmacology.* 2006. Vol. 186, № 2. P. 218-225.

266. Roquilly, A. Service d'anesthésie réanimation, hôpital / A. Roquilly, K. Asehnoune, C. Lejus // *Ann. Fr. Anesth Reanim.* 2012. Vol. 31 (6). P. e97-100.

267. Rothoerl, R.D. S-100 Serum levels and outcome after severe head injury / R.D. Rothoerl, C. Woertgen, A. Brawanski // *Acta Neurochir.* 2000. Vol. 76. P. 97-100. Suppl.

268. Rubbing salt into wounded endothelium: sodium potentiates proatherogenic effects of TNF- α under non-uniform shear stress / J. Wild, O. Soehnlein, B. Dietel, [et al.] // *Thromb Haemost.* 2014. Vol. 112, № 1. P. 183-195.

269. S100 and cognitive impairment after mild traumatic brain injury / C.N. De Boussard, A. Lundin, D. Karlstedt, [et al.] // *J. Rehabil. Med.* 2005. Vol. 37. P. 53-57.

270. S100B Expression in and effects on microglia / C. Adami, G. Sorci, E. Blasi, [et al.] // *Glia.* 2001. Vol. 33. P. 131-142.

271. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression / M. Rothermundt, V. Arolt, M. Wiesmann, [et al.] // *J. Affect. Disord.* 2001. Vol. 66. P. 89-93.

272. S-100 β reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury / U.E. Pleines, M.C. Morganti-Kossmann, M. Rancan, [et al.] // *J. Neurotrauma.* 2001. Vol. 18. P. 491-498.

273. S-100 protein and neuron-specific enolase as markers of subclinical cerebral damage after cardiac surgery: preliminary observation of a 6-month

follow-up study / A.M. Basile, C. Fusi, A.A. Conti, [et al.] // *Eur. Neurol.* 2001. Vol. 45. P. 151-159.

274. S100P stimulates cell proliferation and survival via receptor for activated glycation end products / T. Arumugam, D.M. Simeone, A.M. Schmidt, [et al.] // *Chem.* 2004. Vol. 279. P. 5059-5065.

275. Salimgareeva, M.Kh. Role of main pathways signal transduction involved in realization of pharmacological effects of Ladasten in rat brain / M.Kh. Salimgareeva, J.V. Vakhitova, S.B. Seredenin // *Europ. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15. P. S185. Suppl. 2.

276. Samand, N. Neurochemical and behavioral effects of 8-OH-DPAT following exposure to restraint stress in rats / N.Samand, F. Batool, D.J. Haleem // *Pharmacol. Reports.* 2007. Vol. 59. P. 173-180.

277. Sartor, G.C. A septal-hypothalamic pathway drives orexin neurons which is necessary for conditioned cocaine preference / G.C. Sartor, G. Aston-Jones // *The Journal of Neuroscience.* 2012. Vol. 32. P. 4623-4631.

278. Sato, M. Acute encephalopathy in an immunocompromised boy with astrovirus-MLB1 infection detected by next generation sequencing / M. Sato, M. Kuroda, M. Kasai // *J. Clin Virol.* 2016. Vol. 78. P. 66-70.

279. Schäbitz, W.R. Regulatory T cells in ischemic stroke: helpful or hazardous / W.R. Schäbitz // *Stroke.* 2013. Vol. 44 (8). P. e84.

280. Schroeter, M. T-cell cytokines in injury-induced neural damage and repair / M. Schroeter, S. Jander // *Neuromol. Med.* 2005. Vol. 7. P. 183-195.

281. Seifert, H.A. Molecular and cellular immune responses to ischemic brain injury / H.A. Seifert, K.R. Pennypacker // *Transl. Stroke Res.* 2014. Vol. 5 (5). P. 543-553.

282. Shevach, E.M. CD4⁺CD25⁺ suppressor T cells: more questions than answers / E.M. Shevach // *Nature Reviews Immunology.* 2002. Vol. 2. P. 389-400.

283. Soluble CXCL16 and long-term outcome in acute ischemic stroke / T. Ueland, L.M. Smedbakken, J. Hallén, [et al.] // *Atherosclerosis.* 2012. Vol. 220 (1). P. 244-249.

284. Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant? / P.O. Bonetti, L.O. Lerman, C. Napoli, [et al.] // *Eur Heart J.* 2003. Vol. 24, № 3. P. 225-248.

285. Stress, epigenetic control of gene expression and memory formation / A.F. Trollope, M. Gutierrez-Mecinas, K.R. Mifsud, [et al.] // *Exp. Neurol.* 2012. Vol. 233. P. 3-11.

286. Subordinate social status modulates the vulnerability to the immunological effects of social stress / R. Avitsur, S.G. Kinsey, K. Bidor, [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* 2007. Vol. 32. № 8-10. P. 1097-1105.

287. Targeted disrubrain damage through modulating histamine and regulatory T cells / P. Zhu, R. Hata, M. Ogasawara, [et al.] // *J. Cereb Blood Flow Metab.* 2012. Vol. 32 (10). P. 1897-1908.

288. Teerlink, J.R. Endothelins: pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure / J.R. Teerlink // *Curr Heart Fail Rep.* 2005. Vol. 2, № 4. P. 191-197.

289. The association between pro- and anti-inflammatory cytokine polymorphisms and periventricular leukomalacia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy / M.L. Gabriel, F.B. Braga, M.R. Cardoso, [et al.] // *J. Inflamm Res.* 2016. Vol. 5, № 9. P. 59-67.

290. The atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials / C.U. Pae, H.K. Lim, K. Peindl, [et al.] // *Int Clin Psychopharmacology.* 2008. № 23 (1). P. 1–8.

291. The clinical utility of serum NR2 peptide assay in the diagnosis of patients presenting to the emergency department with acute cerebrovascular ischemic events / T. Glynn, M. Tews, G. Izykenova, [et al.] // *Ann Emerg Med.* 2007. Vol. 50. P. 35.

292. The effect of age on the dynamics and the letvel of c-Fos actiation in response to acute restraint in Lewis rats / K.Z. Meyza, P.M. Boguszewski, E. Nikolaev, [et al.] // *Behav. Brain Res.* 2007. Vol. 180, № 2. P. 183-189.

293. The effect of insulin resistance on inflammatory response and oxidative stress in acute cerebral ischemia / M. Ayhan, A. Akyol, E.T. Turgut, [et al.] // *Ozgul A Neuro Endocrinol Lett.* 2013. Vol. 34 (1). P. 52-57.

294. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population based study / M.D. Hill, N. Yiannakoulis, T. Jeerakathil, [et al.] // *Neurology.* 2004. Vol. 62. P. 2015-2020.

295. The immunomodulatory effect of bone marrow stromal cells (BMSCs) on interleukin(IL)-23/IL-17-mediated ischemic stroke in mice / S. Ma, D. Zhong, H. Chen, [et al.] // *J. Neuroimmunol.* 2013. Vol. 15, № 257 (1-2). P. 28-35.

296. Theodosis, D.T. Activity-Dependent Structural and Functional Plasticity of Astrocyte-Neuron Interactions / D.T. Theodosis, D.A. Poulain, S.H.R. Oliet // *Physiol. Rev.* 2008. Vol. 88. P. 983-1008.

297. The psychiatric sequelae of traumatic injury / R.A. Bryant, M.L. O'Donnell, M. Creamer, [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* 2010. Vol. 167. P. 312–320.

298. The role of microglia and myeloid immune cells in acute cerebral ischemia / C. Benakis, L. Garcia-Bonilla, C. Iadecola, [et al.] // *Front Cell Neurosci.* 2015. Vol. 14, № 8. P. 461.

299. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-157 treated patients / O. Lingjaerde, U.G. Ahlfors, P. Bech, [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1987. Vol. 76, suppl. 334. P. 1-100.

300. Toll-like receptor-3 activation increases the vulnerability of the neonatal brain to hypoxia-ischemia / L. Stridh, A. Mottahedin, M.E. Johansson, [et al.] // *J. Neurosci.* 2013. Vol. 17, № 33 (29). P. 12041-12051.

301. Transient focal ischemia results in persistent and widespread neuroinflammation and loss of glutamate NMDA receptors / J. Dhawan, H. Benveniste, M. Nawrocky, [et al.] // *Neuroimage.* 2010. Vol. 51 (2). P. 599-605.

302. Traumatic brain damage: serum S-100 protein measurements related to neuroradiological findings / B. Romner, T. Ingebrigtsen, P. Kongstad, [et al.] // J. Neurotrauma. 2000. Vol. 17. P. 641-647.

303. Tsujino, N. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation / N. Tsujino, T. Sakurai // Front. Behav. Neurosci. 2013. Vol. 7. P. 28.

304. Use of DNA/Protein Array for profiling transcription factors activated by aminoadamantane compound Ladasten in rat brain / J.V. Vakhitova, M.Kh. Salimgareeva, R.S. Yamidanov, [et al.] // Europ. Neuropsychopharmacol. 2005. Vol. 15. P. S172. Suppl. 2.

305. Van Lint, P. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation / P. Van Lint, C. Libert // J Leukoc Biol. 2007. Vol. 82, № 6. P. 1375-1381.

306. Vasoactive intestinal peptide enhances angiogenesis after focal cerebral ischemia / J. Yang, C.H. Zong, C.H. Zhao, [et al.] // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2009. Vol. 29, № 4. P. 619-622.

307. Waltenberger, K.S. VEGF receptor signaling and endothelial function / K.S. Waltenberger // J. Life. 2001. Vol. 52, № 1–2. P. 61–66.

308. Wessa, M. Endocrine and inflammatory alterations in post-traumatic stress disorder / M. Wessa, N. Rohleder // Expert Review of Endocrinology and Metabolism. 2007. Vol. 2, № 1. P. 91-122.

309. Whiteley, W. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke. A systematic review / W. Whiteley, M.C. Tseng, P. Sandercock // Stroke. 2008. Vol. 39. P. 2902-2909.

310. Witcher, M.R. Plasticity of perisynaptic astroglia during synaptogenesis in the mature rat hippocampus / M.R. Witcher, S.A. Kirov, K.M. Harris // Glia. 2006. Vol. 55. P. 13-23.

311. Woon, F.L. Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis / F.L. Woon, S. Sood, D.W. Hedges // Progress in NeuroPsychopharmacology & Biological Psychiatry. 2010. № 34. P. 1181-1188.

312. Zhang, Y.Y. New insight into vascular homeostasis and injuryreconstruction / Y.Y. Zhang, E.D. Dong // *Sci China Life Sci.* 2014. Vol. 57. – P. 739–741.

313. Zoppo, G.J. The neurovascular unit, matrix proteases, and innate inflammation. del / G.J. Zoppo // *Ann. N. Y. Acad Sci.* 2010. Vol. 1207. P. 46-49.