

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ

На правах рукописи

СОХИНА ВАЛЕНТИНА СЕРГЕЕВНА

УДК 616.831–005.4–036.12 :616.155.2

**ТРОМБОЦИТАРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Экземпляр идентичен всем
существующим у ученого
секретаря Диссовета Д 01.026.06

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Статинова Елена Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор
Баринов Эдуард Федорович

Донецк – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ПРОГРЕСИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА: ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Эпидемиология цереброваскулярной патологии. Факторы риска хронического нарушения мозгового кровообращения.....	15
1.2. Этиология и патогенез хронической ишемии мозга.....	17
1.3. Хроническая ишемия мозга: классификация, диагностика, клиника.....	30
1.4. Роль тромбоцитарного звена гемостаза в нарушении микроциркуляции мозга.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика пациентов....	39
2.2. Клинико-инструментальные методы обследования больных с хронической ишемией мозга.....	41
2.3. Лабораторные исследования.....	47
2.4. Методика исследования агрегации тромбоцитов in vitro.....	48
2.5. Статистическая обработка результатов исследования.....	53
ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ I-II СТАДИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА	55
3.1. Результаты клинико-инструментального обследования пациентов с ХИМ I стадии.....	55
3.2. Диагностические возможности анализа функциональной активности рецепторов тромбоцитов у пациентов с ХИМ I стадии.....	62

3.3. Результаты клинико-инструментального обследования пациентов с ХИМ II стадии.....	70
3.4. Диагностические возможности анализа функциональной активности рецепторов тромбоцитов у пациентов с ХИМ II стадии	84
ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ III СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА	95
4.1. Результаты клинико-инструментального обследования пациентов с ХИМ III стадии.....	95
4.2. Диагностические возможности анализа функциональной активности рецепторов тромбоцитов у пациентов с ХИМ III стадии	108
4.3. Обоснование новых методов диагностики и таргетной терапии при ХИМ III стадии	121
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА	127
5.1. Факторы риска и молекулярные механизмы их участия в патогенезе ХИМ	127
5.2. Разработка экспертной системы прогнозирования III стадии ХИМ....	141
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	151
ВЫВОДЫ.....	171
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	174
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	175

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

α_2	—	альфа ₂ - адренорецептор к катехоламинам
Ан-2	—	ангиотензин 2
АТ ₁	—	рецептор I типа к ангиотензину 2
АГ	—	артериальная гипертензия
АДФ	—	аденозиндифосфат
АТц	—	агрегация тромбоцитов
ВКМ	—	внеклеточный матрикс
ГЭБ	—	гемато-энцефалический барьер
ДИ	—	доверительный интервал
ЕС	—	эффективная концентрация агониста
ИЛ	—	интерлейкин
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
ОШ	—	отношение шансов
P2	—	пуриновые рецепторы
РАС	—	ренин-ангиотензиновая система
САС	—	симпато-адреналовая система
Тц	—	тромбоциты
ФАТ	—	фактор активации тромбоцитов
УЗДГ	—	ультразвуковая доплерография
ХИМ	—	хроническая ишемия мозга
ХИМСД	—	хроническая ишемия мозга при наличии СД
ЦВЗ	—	цереброваскулярные заболевания
GP VI	—	гликопротеиновый рецептор к коллагену IV типа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Сосудистые заболевания головного мозга представляют важнейшую медико-социальную проблему, поскольку занимают одно из первых мест в структуре инвалидности и общей смертности населения в мире [9, 129, 66]. В настоящее время наблюдается рост частоты и распространенности хронических форм цереброваскулярной патологии, основным клиническим проявлением которой является хроническая ишемия мозга [6, 2, 126]. Сосудистые факторы риска, такие как атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия приводят не только к прогрессированию цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) за счет хронической гипоперфузии мозга, но и неблагоприятно влияют на нейроны и глию, что сопровождается усилением процессов нейродегенерации [121, 243, 26]. Верификация таких механизмов, анализ их взаимодействия требуют дальнейшего изучения и поиска новых диагностических критериев. Неблагоприятное течение хронической ишемии мозга (ХИМ) нередко ассоциировано с сахарным диабетом (СД), при этом патогенез такой коморбидности изучен недостаточно. Полагают, что активация полиолового пути окисления глюкозы, увеличение внутриклеточного уровня конечных продуктов гликирования и стимуляция гексозаминового пути способствуют атеросклеротическому поражению церебральных сосудов и развитию хронической недостаточности мозгового кровообращения [194].

Ключевую роль в патогенезе ХИМ отводят усилению ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатoadреналовой (САС) системам, нарушению микроциркуляции и развитию гипоксии/ишемии мозга, оксидативному стрессу, нейровоспалению и повышению проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) [45, 247, 123, 21]. Влияние патогенетических факторов ХИМ на течение заболевания и развитие сосудистых осложнений

проявляется изменениями тромбоцитарного звена гемостаза [212, 257; 217, 186]. Клинически значимыми индикаторами развития ХИМ может быть реактивность пуриновых ($P2Y_1$ -, $P2Y_{12}$ -), ангиотензиновых AT_1 - и α_2 -адренергических рецепторов, ФАТ-рецепторов и $GPVI$ -рецепторов к коллагену, участие которых в дисфункции структур мозга доказана [39, 182, 180, 164, 170, 273]. В настоящее время проводятся исследования функциональной активности тромбоцитов (Тц) у пациентов с инсультами, однако динамика соответствующих показателей и участие Тц в патогенезе прогрессирования ХИМ остаются недостаточно изученными [225, 224]. В связи с этим особую значимость приобретают исследования, посвященные анализу реактивности рецепторов Тц у больных ХИМ, которые позволят контролировать молекулярные механизмы нарушения гемодинамики мозга на разных стадиях развития заболевания и разработать модели прогнозирования прогрессирования церебральной ишемии, что определяет актуальность выбранной темы.

Степень разработанности темы исследования

ХИМ является одной из актуальных проблем клинической неврологии вследствие значительной распространенности, высокого риска развития опасных для жизни осложнений, трудностей диагностики на ранних этапах болезни и недостаточно эффективного лечения. Отсутствие необходимых знаний сдерживает разработку информативных диагностических и эффективных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на нейропротекцию мозга. В литературе представлена ограниченная и противоречивая информация об участии Тц в прогрессировании ХИМ. В этом контексте исследование рецепторного аппарата Тц представляется перспективным, поскольку позволяет анализировать влияние факторов риска на прогрессирование ХИМ.

Связь с научными программами, планами, темами

Диссертационная работа выполнена на кафедре неврологии и медицинской генетики, а также кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» и является фрагментом научно-исследовательской работы: «Тромбоцитарные маркеры прогрессирования хронической ишемии мозга, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа» (шифр работы УН 19.01.01). Диссертант выполнила фрагмент научно-исследовательской работы, посвященной изучению механизмов развития и прогрессирования ХИМ. Тема диссертации и научные руководители утверждены на заседании Ученого совета ГОО ВПО ИМ. М. ГОРЬКОГО, протокол №4 от 30.05.2019 г.

Цель исследования

Повысить эффективность диагностики ХИМ на основании анализа функциональной активности рецепторов Тц и разработать модели, которые позволят прогнозировать прогрессирование заболевания.

Задачи исследования

1. Выявить и оценить клинико-неврологические характеристики ХИМ I, II, III стадий.
2. Оценить изменения активности пуриновых ($P2Y_{1-}$, $P2Y_{12-}$) рецепторов, ангиотензинового рецептора I типа (AT_1 -рецептора), α_2 -адренергического рецептора, ФАТ-рецептора и $GPVI$ -рецептора у пациентов с ХИМ.
3. Провести сравнительный анализ клинико-неврологических характеристик ХИМ I и II стадий с функциональной активностью рецепторов Тц и определить информативные показатели прогрессирования заболевания.

4. На основе клинико-неврологического обследования и анализа функциональной активности рецепторов Тц установить факторы риска развития ХИМ III стадии и молекулярные механизмы прогрессирования ХИМ от II к III стадии заболевания.

5. Провести сравнительный анализ функциональной активности рецепторов Тц у больных ХИМ и ХИМ ассоциированной с СД 2 типа.

6. Разработать модели, которые позволяют прогнозировать прогрессирование ХИМ на основе факторных признаков риска развития заболевания.

Объект исследования

Хроническая ишемия мозга (МКБ 10 – Цереброваскулярные болезни I67).

Предмет исследования

Неврологические, нейропсихологические, лабораторные (функциональная активность пуриновых ($P2Y_1$ -, $P2Y_{12}$ -) рецепторов, ангиотензинового AT_1 -рецептора, α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и $GP VI$ - рецептора тромбоцитов) показатели в оценке течения ХИМ.

Научная новизна полученных результатов

Впервые приведены доказательства, что ХИМ сопровождается повышением уровня в крови нуклеотидов (АТФ, АДФ) и стимуляцией пуриновых $P2Y$ -рецепторов; активацией РАС и САС, связанной с развитием АГ, которая проявляется увеличением концентрации ангиотензина-2, катехоламинов и стимуляцией AT_1 -рецептора и α_2 -адренорецептора; системной воспалительной реакцией, связанной со стимуляцией ФАТ-рецепторов тромбоцитов. Представлены новые данные о модулирующем

влиянии СД 2 типа на функциональную активность рецепторов Тц, что проявляется повышением их проагрегантного состояния, нарушением микроциркуляции, развитием гипоксии и ишемии мозга.

Впервые доказано, что стереотипными механизмами развития стадий ХИМ являются активация САС и РАС, отражением чего является гиперреактивность α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора; фактором прогрессии хронического нарушения мозгового кровообращения может быть повышение активности P2Y-рецепторов, отражающее усиление нарушения мозгового кровообращения. Впервые установлено, что предикторами прогрессирования ХИМ является функциональная активность и взаимодействие P2Y-рецепторов, АТ₁-рецептора и α_2 -адренорецептора.

Впервые разработаны регрессионные прогностические модели прогнозирования развития III стадии ХИМ, что позволит обеспечить персонафицированную оценку рисков прогрессирования хронического нарушения мозгового кровообращения и эффективное лечение пациентов на ранних этапах заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Для повышения эффективности диагностики ХИМ комплекс клиническо-неврологических и клиническо-инструментальных методов обследования пациентов целесообразно дополнить определением функциональной активности и взаимодействия рецепторов тромбоцитов. У пациентов с ХИМ исследование чувствительности АТ₁-рецептора, пуриновых P2Y- (P2Y₁ и P2Y₁₂) рецепторов, рецептора к фактору активации тромбоцитов (ФАТ-рецептора), гликопротеинового рецептора к коллагену (GPVI-рецептор) и α_2 -адренорецептора позволяет выявлять дисфункцию Тц, которая предопределяет нарушение микроциркуляции, тромбогенез, развитие системной воспалительной реакции и рекрутирование лейкоцитов в ЦНС. Выявленные показатели активности и взаимодействия рецепторов

тромбоцитов могут быть использованы как диагностические критерии ХИМ, что позволит корректировать медикаментозную терапию с учетом значимости воздействия патогенетических факторов на развитие заболевания.

Предикторами прогрессирования ХИМ являются: активность AT_1 -рецептора, пуриновых $P2Y$ - ($P2Y_1$ и $P2Y_{12}$) рецепторов и α_2 -адренорецептора. Разработанная трехфакторная модель логистической регрессии позволяет прогнозировать риск развития заболевания в 95,2% (чувствительность теста 95% ДИ 83,8%-99,4%) случаев, при этом специфичность теста составляет 100% (95% ДИ 94,2%-100%). Использование данной модели позволяет выявлять пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания.

Методология и методы исследования

В основу методологии работы положен системный подход, направленный на анализ результатов исследования у больных с ХИМ. Этапы исследования включали анализ данных литературы, формирование когорты больных с учетом критериев включения и исключения, обследование пациентов, анализ и интерпретацию полученных данных.

В работе использованы клинико-неврологические, нейропсихологические, клинико-лабораторные, клинико-инструментальные и статистические методы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Исследование активности рецепторов Тц (анализ кластеров функционально активных рецепторов) у больных с ХИМ позволяет уточнить факторы риска и патогенетические механизмы, обеспечивающие прогрессирование заболевания.

2. Стереотипными механизмами развития I-II стадии ХИМ являются активация САС и РАС, что проявляется гиперреактивностью α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора. Фактором прогрессии ХИМ выступает прогредидентное нарушение мозгового кровообращения, отражением чего является критическое повышение активности Р2У-рецепторов. СД 2 типа является фактором риска развития ХИМ, поскольку сопровождается гиперреактивностью α_2 -адренорецептора, АТ₁-рецептора, GPVI-рецептора, Р2У-рецепторов и ФАТ-рецептора на клетках мишенях.

3. Прогрессирование ХИМ от II к III стадии связано с критическим повышением активности Р2У-рецепторов, ФАТ-рецептора и GP VI-рецептора, что может быть обусловлено усиливающейся дисрегуляцией пуринаргической системы мозга, увеличением тяжести нейровоспаления и нарастающей деградацией компонентов базальной мембраны стенки сосудов. Влияние СД проявляется потенцированием реактивности рецепторов, участвующих в патогенезе ХИМ.

4. Разработка моделей логистической регрессии, основанных на анализе активности рецепторов Тц, обеспечивает высокую точность прогнозирования риска прогрессирования ХИМ.

Степень достоверности полученных данных

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных методов исследований, достаточном объеме материала, использовании методик адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Все исследования выполнены на качественном и метрологически проверенном оборудовании. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых фактах, которые согласуются с опубликованными данными.

Апробация результатов исследований

Основные положения диссертационной работы представлены на научных форумах: III Национальном конгрессе кардионеврологии (Москва, 6-7 декабря 2018г.); VIII Национальном конгрессе патофизиологов Украины (Одесса, 13-15 мая 2020г.); XXI международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина-человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 14 апреля 2018г.); научно-практической конференции «Бюллетень XVII чтений им. В.В. Подвысоцкого» (Одесса, 24-25 мая 2018г.); Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская весна-2020» (Москва, 7-8 февраля 2020г.); научно-практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения-2020» (Санкт-Петербург, 2020г.); первой научно-практической конференции «Механизмы развития патологических процессов и болезней и их фармакологическая коррекция (Харьков, 18 октября 2018г.); 77 международном медицинском конгрессе молодых ученых (Донецк, 14-15 мая 2015г.); 80 международном медицинском конгрессе молодых ученых (Донецк, 17-18 мая 2018г.); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать болезнь» (Донецк, 14-15 ноября 2018г.); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать болезнь» (Донецк, 14-15 ноября 2019г.); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать болезнь» (Донецк, 12-13- ноября 2020г.); 82 конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и практической медицины» (Донецк, 2020г.).

Материалы диссертации заслушаны, обговорены и рекомендованы к представлению в Диссертационный совет Д 01.026.06 на апробационном семинаре по нервным болезням ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, протокол №2 от 17.11.2020 г.

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. В соавторстве с научными руководителями определено методологическое построение работы. Диссертантом самостоятельно проведен информационный и патентный поиски, анализ научной литературы по исследуемой проблеме. Соискатель самостоятельно осуществила подбор и рандомизацию больных в группы, провела клинико-неврологическое обследование и нейропсихологическое тестирование пациентов. Автором проведены исследования функциональной активности Тц в лаборатории агрегатологии кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Статистическая обработка результатов клинических и лабораторных исследований, анализ и обобщение полученных результатов выполнена соискателем самостоятельно. Формулировка основных научных положений и выводов диссертации выполнены соискателем совместно с научными руководителями. В научных работах, опубликованных по материалам диссертации в соавторстве, соискателю принадлежала ведущая роль в формулировании задач, выполнении клинико-лабораторных исследований, статистической обработке и анализе результатов. Диссертантом не были заимствованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Внедрение в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую деятельность неврологических отделений №1, №2 Донецкого территориального медицинского объединения г. Донецка МЗ ДНР, отдел экспериментальной хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецка, неврологическое отделение ГБ №2 МЗ ДНР г. Макеевки, неврологическое отделения ГБ №7 МЗ ДНР г. Макеевки,

научно-исследовательскую работу кафедры неврологии и медицинской генетики, кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М. ГОРЬКОГО.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 работ в научных изданиях, рекомендуемых ВАК, 5 из которых – ВАК ДНР, РИНЦ РФ, одна - без соавторов; 2- ВАК РФ, РИНЦ РФ и 14 тезисов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 206 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, анализа и обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, насчитывающего 290 наименований (из них 19 – отечественных и 271 – зарубежных источников). Диссертация содержит 68 таблиц и иллюстрирована 7 рисунками.

ГЛАВА 1. ПРОГРЕСИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА: ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология цереброваскулярной патологии. Факторы риска хронического нарушения мозгового кровообращения.

ЦВЗ являются одной из актуальных проблем клинической неврологии вследствие значительной распространенности, высокого риска развития опасных для жизни осложнений, трудностей диагностики на ранних этапах болезни и недостаточно эффективного лечения [105,129]. Так, по данным исследований частота сосудистой патологии мозга достигает 2,5-4,0 случая на 1000 населения [16], что определяет приоритетность задач профилактики и снижения заболеваемости. В настоящее время отмечается рост частоты и распространенности ХИМ – особой формы патологии сосудов головного мозга, обусловленной диффузной и медленно прогрессирующей недостаточностью кровоснабжения мозга. В России число пациентов, страдающих ХИМ, составляет не менее 700 на 100 000 населения [9]. На долю ХИМ приходится около 67% цереброваскулярных заболеваний, причем в 15-20% случаев ХИМ обусловлена кардиогенной патологией, в 47-55% - атеросклеротическим поражением сосудов мозга в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Высокую заболеваемость ХИМ можно объяснить двумя причинами. Во-первых, в популяции населения растет распространенность таких факторов риска ЦВЗ, как: АГ, СД, гиперхолестеринемия, курение, болезни сердца. Во-вторых, имеет место гипердиагностика ХИМ [17], которая связана с отсутствием четких общепризнанных критериев диагностики. По данным англоязычных источников, умеренные и тяжелые когнитивные нарушения цереброваскулярной природы, которые могут служить эквивалентом ХИМ, чаще выявляются у пожилых лиц [244, 252]. Проведенное в России

исследование распространенности когнитивных расстройств в амбулаторной неврологической практике («ПРОМЕТЕЙ») позволило выявить когнитивные нарушения в 69% случаев, причем у 25% обследованных они достигали значительной выраженности. Кроме того, жалобы когнитивного характера предъявляли 14% пожилых пациентов, хотя формально имелись нормальные результаты тестов [17]. По данным аутопсии, сосудистые изменения, чаще всего микроваскулярной природы, наблюдаются примерно у трети лиц пожилого возраста, что может соответствовать реальной распространенности ХИМ в этой возрастной группе. Патоморфологическими причинами сосудистых заболеваний головного мозга считаются: атеросклероз; АГ, извитость и компрессия брахиоцефальных артерий, патология сердца, СД, метаболический синдром, васкулиты и коагулопатии.

Среди факторов риска ХИМ особо выделяется АГ, распространенность которой остается одной из самых высоких в мире [121]. По данным [19] АГ в подавляющем большинстве случаев сопровождается когнитивными нарушениями (КН), выраженность которых соответствует тяжести сосудистой патологии. АГ приводит к гипоксии/ишемии мозга, эндотелиальной дисфункции с последующим гиалинозом и артериолосклерозом, что проявляется развитием лакунарных инфарктов [96]. Следствием длительно существующей АГ является медленно прогрессирующая ХИМ. В литературе представлено большое количество работ, касающихся когнитивных расстройств, возникающих на фоне АГ [110, 252].

Получены убедительные данные о влиянии возраста пациента, СД и метаболического синдрома, сердечной недостаточности, каротидного стеноза и воспаления на прогрессирование ХИМ [26]. Диабет характеризуется ранней инвалидизацией и высокой смертностью, прежде всего, вследствие развития сердечно-сосудистых осложнений [286].

Риск развития деменции у пациентов с СД повышается [2, 126], что связано с развитием цереброваскулярной или нейродегенеративной патологии мозга, а также гипогликемическими эпизодами [70].

Наличие дислипидемии также неблагоприятно сказывается на развитии ХИМ [216]. При инсулинорезистентности происходит интенсивный липолиз, что приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот в портальный кровоток. Нарушение метаболизма липидов тесно связано с эндотелиальной дисфункцией [22]. Эффект существенно усиливается при декомпенсации углеводного обмена за счет активации полиолового пути окисления глюкозы, накопления конечных продуктов гликолиза, продукции свободных радикалов. Выявлена связь между уровнем триглицеридов и риском возникновения сосудистых осложнений у больных СД 2 типа [157]. В литературе обсуждается значимость определенных признаков, лежащих в основе прогрессирования ХИМ, которые могут быть использованы как предикторы возникновения мозгового инсульта. Так, по показателю ОР (отношение рисков) возраст пациента оценивается на уровне 1,46 (на каждые 10 лет возраста), наличие гипертонии – 2,27, структурных заболеваний сердца – 2,0 и СД – 1,62 [193].

1.2. Этиология и патогенез хронической ишемии мозга

Одним из основных этиологических факторов церебральной микроангиопатии, лежащей в основе ХИМ, является артериальная гипертензия, вызывающая артериосклероз мелких пенетрирующих артерий (гипертоническая артериопатия) [142]. У больных молодого или среднего возраста, не страдающих длительной АГ, поражение мелких артерий может быть связано с наследственными или воспалительными ангиопатиями (системными или первичными церебральными васкулитами) или другими причинами [185]. Исследования, проведенные [124] показали, что микро- и макрососудистые нарушения мозга независимо связаны с низкой

познавательной функцией и физическим состоянием у пожилых людей. Считается, что болезнь малых сосудов имеет место только у 16% пациентов при прогрессировании когнитивных нарушений [40].

Традиционно считается, что в основе патогенетических механизмов ХИМ лежит уменьшение мозгового кровотока, нарушение микроциркуляции, дефицит энергетических субстратов, которые призваны обеспечивать нормальное функционирование нейронов мозга, глутаматный эксайтоксикоз, снижение синтеза NO, окислительный стресс, а также нарушение проницаемости ГЭБ [123, 288]. Снижение церебрального кровотока обусловлено как ремоделированием стенки сосудов при атеросклерозе, так и нарушением ауторегуляции мозгового кровообращения, связанным с миогенным, метаболическим и нейрогенным механизмами [205]. Важнейшим фактором нарушения ауторегуляции регионального кровотока может быть эндотелиальная дисфункция, которая сопровождается вазоконстрикцией и дефицитом перфузии участков мозга [244]. Ауторегуляция мозгового кровотока нарушается при резком изменении АД, гипоксии, гиперкапнии, а также гипергликемии [31].

Ключевым фактором патогенеза ХИМ считается альтерация ГЭБ [247]. Особенностью сосудов микроциркуляторного русла является взаимодействие с нейронами, которое контролируется и регулируется глиальными клетками, прежде всего, астроцитами и макрофагами. Нейроны, глия и клетки стенки сосудов (эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, перициты) функционально связаны между собой и формируют особые «нейроваскулярные единицы». Логично предположить, что увеличение проницаемости ГЭБ приведет к изменению модуляции нейронов, со всеми вытекающими последствиями. Нарушение эндотелиальной барьерной функции вовлечено в генез и / или прогрессирования различных патологических состояний, в том числе сосудистой деменции и нейродегенеративных расстройств [21]. Изменение барьерной функции в этих условиях часто связано с выходом медиаторов из клеток-резидентов

(макроглия), рекрутируемых моноцитов и циркулирующих Тц. Взаимодействие агонистов с рецепторами эндотелиальных клеток, изменяет барьерную функцию вследствие снижения синтеза адгезивных белков в межэндотелиальных щелях и ремоделирования цитоскелета. Активные формы кислорода, протеолитические ферменты (матриксные металлопротеиназы, эластазы), онкостатин-М, эндотелиальный фактор роста (VEGF) вовлечены в альтерацию эндотелиального барьера при ХИМ [267].

Причины нейродегенеративных расстройств мозга – разнообразны, и для большинства из них до сих пор не достаточно знаний для понимания сути происходящих процессов. Рассматривая ишемический процесс при ХИМ как универсальный механизм, включающий гипоксический каскад Ca^{2+} -индуцированной гибели клеток, можно предполагать, что апоптоз нейронов играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза нервной ткани мозга. В этом контексте особое внимание привлекают астроциты нервной ткани. Эти клетки являются метаболическими партнерами нейронов, поскольку обеспечивают транспорт глюкозы и депонирование гликогена; контролируют уровень внеклеточного глутамата; синтез антиоксидантных молекул; утилизацию молекул секретируемых нейронами; поддерживают экспрессию нейротрофических факторов [151]. Приведенные механизмы являются ключевыми для когнитивной деятельности мозга и в случае их нарушения способствуют дегенерации нейронов.

Привлекает внимание гипотеза Black P.H. et al. [45], что повторные острые или хронические стрессовые состояния, в том числе – психологические, могут вызывать воспалительный процесс в ЦНС. Основными эффекторными молекулами выступают медиаторы и гормоны стресса (норадреналин и адреналин, кортизол, ангиотензин-2), провоспалительные цитокины, а также свободные жирные кислоты. Адреналин / норадреналин запускают процесс воспаления путем активации ядерного фактора NF (κ) в макрофагах и эндотелиальных клетках, что приводит к экспрессии Toll- like рецепторов. Данные рецепторы участвуют в

инициации каскада воспалительных реакций, включающих реакцию иммунной системы. Установлено, что животные с метаболическим синдромом демонстрируют дисрегуляцию в механизме обратной связи между ИЛ-6 и норадреналина, что может внести свой вклад в системное воспаление и/или гипергликемию [163]. Дальнейшее исследование взаимосвязи между катехоламинами и нейровоспалением было связано с выяснением влияния норадреналина на высвобождение цитокинов макрофагами [264].

Подавляющее большинство публикаций относительно механизмов патогенеза коморбидности ХИМ и сахарного диабета, сфокусированы на пяти основных путях: (1) активации полиолового пути окисления глюкозы; (2) увеличении внутриклеточного уровня конечных продуктов гликирования (КПГ); (3) повышении экспрессии рецепторов к КПГ на клетках нервной ткани; (4) активации протеинкиназы C и синтезе провоспалительного фактора - ядерного фактора каппа B (NF- κ B); (5) активации гексозаминового пути [194, 146]. Изучение перечисленных механизмов привело к формированию концепции последствий оксидативного стресса, которая объясняет взаимосвязь между гипергликемией и другими метаболическими расстройствами. В частности, свободнорадикальное окисление фосфолипидов биомембран приводит к повреждению митохондрий и утечке цитохрома C в цитоплазму, что играет значительную роль в апоптозе эндотелия капилляров и нейронов [255, 54]. Пролонгированная гипергликемия является важным фактором риска ХИМ, поскольку высокий уровень глюкозы индуцирует экспрессию коллагена IV-типа, фибронектина и ламинина через путь сигнализации PI3K / Akt, что может способствовать ремоделированию стенки сосудов [132]. ХИМ также связана с нарушениями структуры и метаболизма базальных мембран сосудов мозга, следствием чего является утолщение мембран и повышенная проницаемость стенки сосудов [263]. В этом контексте, коллаген IV и ламинин стали рассматриваться как биомаркеры повышения проницаемости ГЭБ. СД сопровождается развитием

эндотелиальной дисфункции [71]. Установлено, что экспрессия 10 микроРНК (микроРНК-26а-5р, -26b-5р, 29b-3р, -29с-3р, -125b-1-3р, -130b-3р, -140-5р, -192-5р, -221-3р и -320а) эндотелиальных клеток постепенно возрастает с увеличением концентрации глюкозы [219]. Причем, 7- из них, микроРНК: -29b-3р, -29с-3р, -125b-1-3р, -130b-3р, -221-3р, -320а и -192-5р могут быть связаны с апоптозом эндотелиальных клеток.

Большое влияние на развитие сосудистых осложнений при СД оказывает активация САС, поскольку сосуды головного мозга имеют хорошо развитую адренергическую иннервацию. При СД отмечается снижение вазодилатирующей реакции церебральных артерий вследствие β -адреномиметической дисфункции. Изменения сосудов мозга при диабетической энцефалопатии проявляются десквамацией эндотелия артериол и венул, сужением просветов значительной части капилляров, периваскулярным отеком [28], наличием мелких кровоизлияний вокруг венул. Фармакологическое улучшение чувствительности рецепторов клеток к инсулину ослабляет контроль симпатического отдела вегетативной нервной системы и увеличивает захват норадреналина нейронами [226]. При СД, повышение адреналина в плазме играет ключевую роль в нормализации уровня глюкозы во время гипогликемии. Экспериментальное исследование показало, что повторные циклы гипогликемии снижали ответ симпатoadреналовой системы, и это было связано с уменьшением синтеза катехоламинов в надпочечниках [138]. У больных с СД имеет место синдром вегетативной недостаточности ассоциированной с гипогликемией (hypoglycemia-associated autonomic failure, HAAF), при котором индуцированная гипогликемия вызывает дисрегуляцию метаболизма глюкозы вследствие нарушения функции САС [64]. Однако, влияние гипогликемических эпизодов, сопровождающихся всплеском активности САС, на тромбоцитарное звено гемостаза остается неизвестным. При перманентной гипергликемии в периваскулярной ткани развивается

хроническое воспаление, поскольку на лейкоцитах имеются специфические рецепторы для КПП [262].

Следует признать, что существующая на сегодняшний день патогенетическая концепция развития ХИМ требует дальнейшего более глубокого изучения молекулярных механизмов, без чего невозможно создание более точных и высокоинформативных диагностических и эффективных лечебно-профилактических методов. В этой связи дополнительно был проведен анализ механизмов, контролирующих функциональную активность клеток крови, проницаемость ГЭБ, поддержание гомеостаза нейронов и глии.

При изучении роли гиперреактивности САС в патогенезе ХИМ, необходимо отметить участие адренорецепторов в центральном контроле кровообращения, причем в этой регуляции важное место занимает взаимодействие катехоламинов и Ан-2 [74], а также – в периферической вазоконстрикции, поскольку α -адренорецепторы представлены в нескольких типах клеток стенки сосудов (эндотелиальных, гладкомышечных и адвентициальных клетках) [167]. Адренорецепторы принимают участие в поддержании тонуса церебральных сосудов и ауторегуляции мозгового кровотока [196]. При этом НА снижает выработку цитокинов, активированных микроглией, но усиливает экспрессию ЦОГ-2 и продукцию ПГЕ₂. Катехоламины участвуют в ремоделировании стенки сосудов посредством стимуляции α -адренорецепторов [201, 169]. Однако связь деградации коллагена IV типа в БМ сосудов при активации α_2 -адренорецептора у пациентов с ХИМ требует дополнительного изучения. Впервые [223] продемонстрировали, что адреналин активирует MMP-1 и потенцируют индуцированную экспрессию MMP-1 в моноцитах периферической крови и тканевых макрофагах. В последующем [268] подтвердили, что катехоламины модулируют активность MMP и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Повышение экспрессии MMP-9 при стимуляции адренорецепторов может быть связано с активацией сигнального

пути ERK / JNK-c-Fos [276]. Доказано повышение миграции нейтрофилов в периваскулярную ткань при активации САС [279]. В последнее время появилась информация, что стимуляция α_2 -адренорецепторов приводит к формированию противовоспалительного фенотипа микроглии [55]. Доклинические и клинические исследования показали, что высокоселективный агонист α_2 -адренергических рецепторов (дексмедетомидин), обладает противовоспалительным и нейропротекторным действием [92]. Повышение экспрессии α_2 -адренорецепторов на астроцитах сопровождается реактивным глиозом и обеспечивает повышение экспрессии нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [130].

Ан-2 является ключевым патогенетическим фактором гипертонии, СД и старения, которые считаются основными факторами риска ЦВЗ. В настоящее время установлено, что, во-первых, Ан-2 повышает уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) в крови, который является эндогенным ингибитором синтазы оксида азота (eNOS) [232]. Во-вторых, Ан-2 стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, что является основной причиной ремоделирования сосудистого русла мозга [156]. Малоизученными являются эффекты активации РАС на фоне предсуществующей гипоксии/ишемии мозга. Silpanisong J. et al. [220] установили, что гипоксия может вызывать функциональное и структурное ремоделирование сосудистой стенки вследствие изменения экспрессии ядерных транскрипционных факторов, активности тирозинкиназных рецепторов (VEGF, PDGF, ангиопоэтины), а также – модуляции механизмов связанных с действием трансформирующего фактора роста (TGF), оксида азота (NO), эндотелина, Ан-2, катехоламинов и пуринов.

В-третьих, Ан-2 является сильным стимулом для генерации активных форм кислорода (АФК) в стенке сосудов [164]. Эти соединения генерируются эндотелиальными и гладкомышечными клетками, а также адвентициальными фибробластами. При гипертонии возникает избыток АФК, который не

уравновешивается эндогенными антиоксидантными механизмами, что приводит к состоянию окислительного стресса. В четвертых, Ан-2 повышает проницаемость эндотелия, который является структурным элементом ГЭБ [99]. У пациентов с цереброваскулярными расстройствами при нарушении функционирования ГЭБ, уровень Ан-2 был повышенным. Исследования на культуре эндотелиальных клеток головного мозга человека показали, что влияние Ан-2 на проницаемость эндотелия связано с нарушением мембранного распределения белков межклеточных контактов ZO-1 и VE-Cad, снижением экспрессии белков JAM-A, Mfsd2a и увеличением – Cav1 [97]. В пятых, Ан-2 вызывает значительный подъем провоспалительных цитокинов [77]. Как микроглиальные, так и астроглиальные клетки посредством множества различных механизмов способствуют провоспалительным событиям и образованию АФК в головном мозге. Доказано, что Ан-2 стимулирует пролиферацию астроцитов [182] и секрецию ими нейровоспалительных медиаторов [180]. Логично, что РАС с учетом ее роли в развитии АГ, нейровоспалении, индукции окислительного стресса, снижении мозгового кровотока, ремоделировании сосудистой стенки, нарушении консолидации и восстановления памяти вызывает интерес в контексте анализа возможных механизмов прогрессирования ХИМ [260].

Для большинства факторов риска ЦВЗ - характерно нарушение микроциркуляции мозга и развитие гипоксии/ишемии, что сопровождается повышением внеклеточной концентрации АТФ, АДФ и аденозина [270]. Потенциальными источниками внеклеточных пуринов в ЦНС являются нейроны, глия, эндотелий стенки сосудов и клетки крови [87]. Сложное семейство эктоферментов быстро гидролизует или трансформирует внеклеточные нуклеотиды, тем самым, либо прекращает их сигнальное действие, либо продуцирует активный метаболит с измененной селективностью к пуриноцепторам. Пуринергическая система является одной из фундаментальных сигнальных систем, которая устанавливает поведение микроглии в широком спектре условий. В этой связи представляют интерес

процессы, связанные с высвобождением АТФ из микроглии, деградацией нуклеотидов и функционированием сигнальных систем, опосредованных активацией P2 рецепторов. Значимость активации пуриновых P2Y-рецепторов (P2Y₁ и P2Y₁₂) в патогенезе ХИМ определяется участием в функционировании различных глиальных и нейрональных модулей нервной системы [170], поддержании паракринной связи микроглия-астроциты [197], обеспечении микроглиального фагоцитоза [265], экспрессии генов микроглии, связанных с высвобождением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) [153]. Активность пуринергических рецепторов изменяется при демиелинизации, в связи с чем, можно предположить их участие в разрушении аксонов нейронов. Хроническое нейровоспаление признано преобладающим механизмом прогрессирования вторичного повреждения головного мозга, основная задача которого заключается в ограничении зоны альтерации и репарации нервной ткани. Пуринергическая сигнальная система организма, включающая АТФ, АДФ и аденозин, а также экспрессия разных подтипов рецепторов P1 и P2, контролирует воспалительные реакции в нервной системе [39]. Высвобождение цитокинов, активация и миграция микроглии и изменение функции астроглии, являются ключевыми механизмами нейровоспалительного ответа. Приведенные данные позволяют рассматривать возможность активации пуринергической системы мозга, при действии основных факторов риска развития ЦВЗ (возраст, АГ, СД), как универсальный механизм прогрессирования ХИМ.

Нейровоспаление является одним из важных этиологических факторов ЦВЗ и нейропсихопатических расстройств. ФАТ считается мощным провоспалительным липидным медиатором, который играет ключевую роль в нейровоспалительных расстройствах через специфический рецептор [282]. Значимость ФАТ в патогенезе ХИМ определяется следующими фактами. Во-первых, повышенная активность ФАТ-рецептора связана с аномальным поведением животных [245]. Восстановление когнитивных функций и поведения сопровождается снижением активации астроцитов и клеток

микроглии, если уменьшается содержание провоспалительных молекул, в т.ч. ФАТ [282]. Во-вторых, результаты исследования [277] показали, что у животных с делецией гена ФАТ-рецептора нейровоспалительная реакция была менее выраженной, при этом отмечалось снижение когнитивного дефицита. Восстановление когнитивных функций и поведения, связано со снижением активации астроцитов и клеток микроглии, уменьшением содержания в них провоспалительных маркеров (ФАТ, ИЛ-6, ФНО- α , экспрессии молекул ICAM-1 и VCAM-1) [270]. В-третьих, ФАТ независимо от его клеточного происхождения, может модулировать синаптическую передачу, следствием чего являются когнитивные нарушения [100]. Это связано с тем, что ФАТ-рецепторы представлены в синапсе и при стимуляции рецепторов усиливается высвобождение пузырьков из пресинаптических бутонов в результате фосфорилирования синапсина I в сайтах 1 и 3. В-четвертых, установлено [49], что ФАТ вызывал дозозависимое увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле эндотелиальных клеток; повышал уровень NO; уменьшал экспрессию ZO-1- белка, связанного с плотным межклеточным соединением, а также увеличивал количество F-актиновых волокон, следствием этого было появление щелей между эндотелиальными клетками; снижал электрическое сопротивление эндотелиального монослоя, что свидетельствует о нарушении барьерной функции эндотелия; увеличивал проницаемость ГЭБ. Таким образом, можно считать доказанным, что ФАТ модулирует синапсы ЦНС, индуцирует нейровоспаление (вследствие активации глии), повышает проницаемость ГЭБ и его структурного элемента – эндотелия. В свете приведенных фактов интересной представляется концепция участия системной воспалительной реакции в патогенезе ХИМ. Вероятно, при гипоксии/ишемии мозга повышение концентрации внеклеточных нуклеотидов инициирует множественные ответы лейкоцитов (в том числе секрецию ФАТ) через P2X-ионотропные рецепторы и метаботропные G-белок-связанные P2Y-рецепторы [234]. Как следствие, стимулированные лейкоциты секретируют

ММР, вызывающие деградацию БМ стенки сосудов [223, 140], что сопровождается повышением проницаемости ГЭБ.

В последние годы внимание специалистов привлекает ремоделирование внеклеточного матрикса мозга (ВКМ) в связи с анализом причин альтерации ГЭБ, развития воспалительной реакции и неоваскулогенеза, а также возможностей регенерации нервной ткани при ЦВЗ. Молекулы ВКМ в ЦНС образуют высокоорганизованные структуры в стенке капилляров и периваскулярном пространстве, вокруг начального сегмента аксона и синапсов [134]. ВКМ регулирует пластичность и стабильность синапсов, модулирует когнитивные способности мозга и регенерацию аксонов. Компартментом ВКМ является ГЭБ, который образован специализированным эндотелием, базальной мембраной (БМ) стенки капилляра, перицитами и отростками периваскулярных глиальных клеток (микроглия, астроциты) [266]. Доказано, что при инсульте повышение проницаемости ГЭБ является следствием воздействия протеолитических ферментов и деградации белков БМ сосудов [60].

Интерес к ремоделированию (синтезу и деградации) молекул ВКМ при ХИМ также связан с их участием в функционировании синапсов нейронов и глии, поддержанием функции ГЭБ. Известно [231], что при гипоксии/ишемии ремоделирование белков матрикса связано с нейровоспалением и проявляется повышением экспрессии фибронектина, коллагена IV типа в стенке сосудов. При этом в эндотелии и периваскулярных астроцитах возрастала активность киназы, связанной с рецептором ИЛ-1 β (increased IL-1 receptor associated kinase-1, IRAK-1) и повышался синтез цитокин-индуцированного хемоаттрактанта нейтрофилов (CINC-1). На связь проницаемости ГЭБ с продукцией провоспалительного цитокина обращают внимание [137]. Установлено, что ИЛ-1 β усиливает связывание $\alpha 5\beta 1$ интегрина с его лигандом фибронектином, при этом изменяется локализация белка плотного соединения клафина-5 в межклеточных контактах эндотелия. Блокада интегрина $\alpha 5\beta 1$ снижает ИЛ-

1 β -индуцированную трансэндотелиальную миграцию моноцитов периферической крови. Эти данные свидетельствуют, что ИЛ-1 β -индуцированное воспаление дестабилизирует плотные соединения между эндотелием, как следствие – повышается проницаемость ГЭБ, возрастает миграция лейкоцитов и накопление иммунных клеток в мозге. Лейкоциты используют области низкой экспрессии матричных белков (low expression regions, LER) в БМ сосудов для трансмиграции [206].

Большинство исследователей склоняются к мысли, что деградация белков ВКМ и повышение проницаемости ГЭБ связаны с активацией матричных металлопротеиназ (ММР) [60, 274]. ММР представляют собой суперсемейство структурно связанных цинк-зависимых эндопептидаз, которые синтезируются микроглией и нейронами, Тц, лейкоцитами и эндотелиальными клетками при нейровоспалении [140]. ММР обладают способностью (а) активировать продукцию провоспалительных молекул, таких как хемокин CXCL-8, ИЛ-1 β ФНО- α ; (б) способствуют прохождению лейкоцитами эндотелиального слоя благодаря деградации коллагена IV типа и белков плотного соединения [136]. Индуктором ММР в эндотелии и астроцитах является молекула CD147 [263]. При СД экспрессия CD147 возрастает, что сопровождается повышением активности ММР, деградацией caveолина-1 в контактах между эндотелием, в результате чего увеличивается проницаемость ГЭБ.

Матричные металлопротеиназы (ММР), которые секретируются нейронами и глией, могут разрушать белки ВКМ, например, коллаген, протеогликаны, эластин или фибронектин БМ сосудов. ММР желатиназы (ММР-2 и ММР-9) представляют наибольший интерес, поскольку обладают способностью активировать продукцию многочисленных провоспалительных агентов, в частности, хемокина CXCL-8, ИЛ-1 β или ФНО- α [94]. Исследования [241] позволили обнаружить связь активности ММР-2 и ММР-9 с разрушением ГЭБ при геморрагической трансформации, связанной с ишемическим инсультом человека. Иммуноцитологическое исследование

выявило сильную MMP-9-позитивную нейтрофильную инфильтрацию периваскулярного пространства мозга, что было связано с выраженной деградацией коллагена IV типа БМ венул. Микроглия участвует в рекрутировании своих предшественников из циркулирующей крови, способствует экспрессии молекул VEGF, увеличивает проницаемость ГЭБ [187]. Ишемия мозга вызывает перепрограммирование профиля экспрессии генов микроглии, что оказывает влияние на хемотаксис лейкоцитов и целостность ГЭБ. Оказалось, что уменьшение инвазии моноцитов приводило к увеличению пролиферации астроцитов, при этом снижалось количество ферментов синтезирующих внеклеточный матрикс [88]. Логическую связь ремоделирования ВКМ мозга с системной воспалительной реакцией и развитием нейровоспаления предложили [82]. Вероятно, в ишемизированном мозге раннее высвобождение аларминов является триггером секреции микроглиальными клетками провоспалительных цитокинов, что приводит к нарушению целостности ГЭБ. Как следствие, инфильтрация в нервную ткань моноцитов (предшественников микроглии), реактивный глиоз и изменения ВКМ становятся тесно переплетенными процессами, которые действуют как единое целое во время ремоделирования ткани мозга.

Прогнозирование развития осложнений ХИМ остается актуальной проблемой неврологии. В последние годы основное внимание уделяется факторам риска прогрессирования заболевания и развития различных осложнений [110, 189]. В литературе отсутствуют исследования касающиеся создания моделей прогноза стадий ХИМ или прогрессирования ХИМ. Разработка системы моделей прогнозирования рисков развития ХИМ представляется важной, поскольку обеспечила бы своевременную профилактику прогрессирования заболевания, позволила контролировать и корректировать эффективность лечебных мероприятий в стационаре, при динамическом амбулаторном наблюдении пациентов способствовала бы уменьшению неврологических и когнитивных нарушений. В настоящее время диагностика базируется на клинических проявлениях ХИМ,

подтвержденных результатами лабораторного и инструментального обследования [208, 203]. Такая методология считается оправданной, поскольку позволяет верифицировать морфологические и функциональные изменения мозга, а следовательно, диагностировать течение ХИМ и классифицировать стадии заболевания. Однако, данный подход позволяет лишь констатировать наличие неврологической симптоматики и когнитивных нарушений, тогда как более важно – конкретизировать молекулярные механизмы альтерации структур мозга, а по сути, установить какие факторы риска способствуют прогрессированию заболевания. Перспективным подходом к решению существующей задачи может оказаться биотехнология, связанная с исследованием *in vitro* реактивности рецепторов Тц на гуморальные факторы (факторы риска), принимающие участие в патогенезе ЦВЗ.

1.3. Хроническая ишемия мозга: классификация, диагностика, клиника

ХИМ проявляется комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений. Длительное время цереброваскулярная патология развивается субклинически. Первыми проявлениями заболевания является астеническая симптоматика, вегетативные нарушения и депрессия. В дальнейшем для клинической картины ХИМ характерно появление очаговой симптоматики. Одним из клинических проявлений ХИМ являются когнитивные нарушения, которые могут прогрессировать до степени деменции [3]. Когнитивные нарушения служат одним из критериев диагностики ХИМ [43].

Наиболее универсальный механизм развития когнитивных нарушений - разъединение корковых (прежде всего лобных) и подкорковых структур за счет повреждения проводящих путей в белом веществе мозга. Возникающая при этом дисфункция лобно-подкорковых связей, обеспечивающих

двигательные и психические функции, может быть причиной основных клинических проявлений ХИМ [17].

Выделяют несколько основных вариантов хронического нарушения мозгового кровообращения [11]: (1) гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия: (а) субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия; (б) гипертоническая мультиинфарктная энцефалопатия; (2) атеросклеротическая энцефалопатия; (3) хроническая сосудистая вертебрально-базилярная недостаточность и (4) смешанные формы. Считается, что развитие гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии связано с резкими колебаниями АД [6]. При этом АГ способствует развитию хронической гипоксии белого вещества мозга и разрушению миелина, отеку периваскулярных пространств и гидроцефалии. В конечном итоге указанные события приводят к подкорковой атеросклеротической энцефалопатии (болезни Бинсвангера), которая сопровождается выраженными когнитивными расстройствами [9]. При нейровизуализационных исследованиях выявляется: снижение плотности перивентрикулярной зоны белого вещества - так называемый лейкоареоз; наличие лакунарных инфарктов в белом веществе и подкорковых ядрах, реже в варолиевом мосту и мозжечке; расширение желудочков; умеренное расширение субарахноидального пространства.

Атеросклеротическая энцефалопатия характеризуется комплексом диффузных и очаговых изменений, связанных с уменьшением мозгового кровотока. У пациентов определяется умеренное снижение когнитивных функций (редко достигается степень деменции), преобладание различных очаговых нарушений корковых функций (афазия, алексия, аграфия, апраксия, агнозия), наблюдаются эмоционально-волевые нарушения. На томограммах выявляется расширение субарахноидальных пространств, мелкие инфаркты в глубоких отделах полушарий (часто клинически «немые»), а также в мозжечке и мосту.

Удельный вес хронической сосудистой вертебрально-базилярной недостаточности среди всех нарушений мозгового кровообращения, составляет 25-30% и около 70% от транзиторных ишемических атак [5]. В 65% случаев заболевание связано с вертеброгенной компрессией экстракраниальных отделов позвоночных артерий. Причиной заболевания могут быть атеросклеротические стенозы позвоночных артерий, их деформация, врожденная гипоплазия. Клиническая картина заболевания характеризуется частыми приступами головокружений, которые сопровождаются тошнотой, шаткостью походки (связано с транзиторной ишемией мозжечковых структур), снижением слуха, шумом в ушах транзиторной диплопией, внезапным падением без потери сознания - дроп-атаки (ишемия ретикулярной формации). При МРТ головного мозга могут быть обнаружены небольшие очаги в стволе мозга и мозжечке [225]. Стоит отметить, что локализация и степень сосудистых изменений, которые диагностируются с помощью МРТ и дуплексного сканирования сосудов головы и шеи, только частично соотносятся с наличием, типом и выраженностью нейропсихологических нарушений.

Особого внимания заслуживает изучение начальных проявлений ХИМ, поскольку именно в этом периоде болезни возможно достичь наибольшего эффекта при проведении лечебно-профилактических мероприятий, направленных на нейропротекцию мозга и сдерживание развития сосудистых осложнений [32].

1.4. Роль тромбоцитарного звена гемостаза в нарушении микроциркуляции мозга

Тромбоциты являются первым и ведущим элементом реакции крови на атеросклеротическое поражение стенки артерий [67]. Установлено, что агрегация тромбоцитов в значительной степени связана с их количеством и морфологией, чувствительностью рецепторного аппарата плазмолеммы к

различным агонистам, состоянием внутриклеточных сигнальных путей и др. [186]. В литературе представлена ограниченная и противоречивая информация об участии Тц в прогрессировании ХИМ [34, 160]. С одной стороны Тц являются ключевыми участниками атеротромбоза церебральных сосудов [257], а значит, принимают участие в прогрессировании гипоксии/ишемии мозга; с другой - Тц секретируют различные биологически активные вещества (АТФ, АДФ, серотонин, цитокины, тромбоцитарный фактор роста, АФК и др.), которые могут инициировать воспаление и модулировать функциональную активность нейронов и глии [79]. Возможность взаимодействия Тц с глией и нейронами обусловлена наличием зон мозга лишенных ГЭБ, а также повышением проницаемости эндотелия при ХИМ.

Исследования [44] установили синтез белков безъядерными Тц в ответ на активацию, причем этот процесс изменяет фенотип и функцию Тц. В частности, Тц синтезируют ряд белков, участвующих в гемостазе (ЦОГ, $\alpha\text{IIb}\beta_3$, тканевый фактор, PAI-1, фактор XI, ингибитор белка C) и воспалительном процессе (ИЛ-1 β , молекулы CCL5 / RANTES). Несмотря на отсутствие процессов транскрипции, Тц имеют стабильные транскрипты мРНК с длительным сроком службы, которые коррелируют с продолжительностью жизни Тц. В Тц присутствует экспрессия двух важных ключевых регуляторов трансляции eIF4E и EIF-2 α , а также различные микроРНК, отвечающих за регуляцию механизмов трансляции. Таким образом, Тц могут оперативно реагировать на нарушения гомеостаза мозга изменением спектра синтезируемых белков. Представленные факты позволяют рассматривать Тц, активированные в результате действия этиопатогенных факторов ЦВЗ, как фенотип клеток, измененный в процессе мегакариопоэза, который благодаря активности рецепторов и их взаимодействию может модулировать прогрессирование ХИМ.

Проагрегантное состояние Тц может инициировать тромбогенез и геморрагию, ишемию нервных клеток и глии, развитие нейровоспаления и

повышение проницаемости ГЭБ [228]. Данный тезис базируется на следующих фактах. Во-первых, Тц имеют рецепторы к различным агонистам, что обуславливает повышение их функциональной активности при воздействии факторов риска ХИМ. Так, при активации РАС и САС возрастает активность АТ₁-рецептора и α_2 адренорецептора, а развитие системной воспалительной реакции и нейровоспаления сопровождается активацией ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора к коллагену [217]. Во-вторых, Тц непосредственно влияют на морфо-функциональное состояние эндотелия капилляров. Недавние исследования [73] показали, что при воспалении Тц участвуют в поддержании целостности гисто-гематического барьера благодаря экспрессии GPVI-рецептора к коллагену, CLEC-2, интегрина $\alpha IIb\beta 3$ (GPIIb / IIIa), а также секреции веществ из α - и плотных гранул. Доказано [91], что эндотелий сосудов экспрессирует пуриновые рецепторы P2Y₁₂; если заблокировать эти рецепторы, то эндотелиальные клетки снижают экспрессию провоспалительных молекул адгезии VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) и ограничивают миграцию моноцитов в нервную ткань. В-третьих, ключевым фактором, инициирующим тромбогенез, является повреждение эндотелия сосудистой стенки и взаимодействие Тц с компонентами внеклеточного матрикса субэндотелия, в частности: с фактором Виллебранда, коллагеном, фибронектином, тромбоспондином и ламинином [179]. Рецепторы к коллагену традиционно находятся в центре исследований, посвященных механизмам тромбогенеза. На поверхности Тц описано два типа рецепторов к коллагену - это представитель семейства иммуноглобулинов GP VI и интегринов $\alpha 2\beta 1$. Стимуляторами фазы прогрессирования тромбогенеза являются гуморальные патогенетические факторы ХИМ и аккумулялированные в плотных гранулах АТФ, АДФ, ТХА₂, серотонин и факторы роста [240]. Действие агонистов опосредовано активацией G-белок связанных рецепторов, которые представлены несколькими видами гуанин-нуклеотид-связывающих G-белков. Последние играют ключевую роль в образовании тромба, активируя аденилатциклазу,

фосфолипазу C, фосфоинозитид-3-киназу, p115-RhoGEF [173]. Учитывая наличие на Тц многочисленных рецепторов опосредующих регуляцию сосудистого гомеостаза, можно предположить, что Тц принимают участие в ремоделировании церебральных сосудов.

В четвертых, активированные Тц формируют тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты в циркулирующей крови, что обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелию, а также приводят к росту проницаемости сосудистой стенки [154]. Кроме того, Тц могут регулировать патологический ангиогенез благодаря продукции и секреции про- и антиангиогенных факторов [198]. Установлено, что α -гранулы содержат широкий спектр белков, регулирующих ангиогенез (VEGF, эндостатин, ангиостатин и др.) [113]. Таким образом, Тц могут влиять на гомеостаз мозга, проявляющийся когнитивными нарушениями при ХИМ. В-пятых, имеются доказательства, что активация Тц может инициировать возникновение и развитие сосудистой деменции [178]. Наиболее вероятный механизм видится в том, что неконтролируемая активация Тц приводит к хронической воспалительной реакции вследствие секреции хемокинов (в частности, тромбоцитарного фактора-4), который регулирует активацию Т-клеток, экспрессию и секрецию молекул RANTES, и макрофагального воспалительного протеина [MIP-1 α], интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-7 и ИЛ-8), простагландинов и лиганда CD40 [95]. Взаимодействие этих биологических модуляторов с Тц, эндотелиальными клетками и лейкоцитами вызывает нейровоспаление и способствует формированию церебральной ангиопатии [80]. Kuriyama N. et al. [135] считают, что деструкция миелиновых волокон в мозге связана с гиперактивацией Тц, поскольку значительное повышение экспрессии молекул CD62P (маркера активации Тц) сопровождается увеличением тяжести поражения белого вещества головного мозга. Более того, выявлена значительная отрицательная корреляция между уровнем экспрессии CD62P и значениями нейропсихологических тестов MMSE. Если участие Тц в повреждении сосудов и развитии воспаления не вызывает сомнений, то их

роль в нейродегенеративных заболеваниях неизвестна. Такая ситуация ограничивает возможности анализа участия Тц в патогенезе ХИМ. Вызывает интерес сообщение [222], что системное введение суспензии липидных рафтов мозга мышей вызвало массовую активацию Тц. В основе данного механизма лежит узнавание Тц мозговых ганглиозидов GT1b и GQ1b, что обеспечивает повышение активности Р-селектина (CD62P), который играет центральную роль в агрегации. Если это так, то при нейровоспалении может возникать провоспалительный фенотип Тц, который запускает каскады иммунного ответа и нейродегенерацию.

В-шестых, Тц человека содержат сайты связывания инсулина, поверхностная плотность которых аналогична таковым для других клеток [246]. Однако, влияние инсулина и активности его рецепторов на функцию Тц не полностью выяснены. Общая картина патологии Тц при СД, включает измененную адгезию и агрегацию, повышенную сенситивность рецепторов для агонистов [57]. У больных с резистентностью к инсулину определяется повышенный риск развития тромбоза и гиперактивный фенотип Тц к коллагену. Удаление инсулинового рецептора у генетически измененных мышей действительно сопровождалось ростом числа тромбоцитов и их объема, а также блокадой влияния инсулина на внутриклеточную сигнализацию Тц [171]. Вызывают интерес механизмы активации Тц при СД. Основными факторами, которые приводят к гиперактивации Тц при СД и метаболическом синдроме считаются резистентность к инсулину, гипергликемия и неферментативное гликозирование, окислительный стресс и воспаление [83]. Тц все чаще упоминаются как посредники, так и игроки, которые инициируют и поддерживают альтерацию сосудов при СД. В обзоре [212] критически рассматриваются ключевые патофизиологические аспекты проблемы, в частности, констатируется что: (а) гипергликемия, гликемическая вариабельность и резистентность к инсулину могут быть детерминантами и предикторами активации Тц; (б) медиаторы воспаления, секретируемые Тц, в частности лиганды CD40 и CD36, Dickkopf-1 и

растворимый рецептор для гликированных конечных продуктов (sRAGE), расширяют функциональный репертуар Тц от реализации гемостаза и тромбоза до мощных усилителей воспаления, поскольку способствуют высвобождению цитокинов и хемокинов, активации клеток и межклеточного взаимодействия; (в) стратификация пациентов относительно антитромботического действия аспирина обусловлена метаболическими фенотипами Тц. В-седьмых, исследование морфо-функциональных характеристик Тц позволяет проводить скрининг лиц, относящихся к группе риска ЦВЗ. Так, [23] обнаружили, что MPV (mean platelet volume), PDW (platelet distribution width), а также соотношение тромбоцитов и лимфоцитов у больных с СД 2 типа выше, чем у здоровых пациентов. Shilpi K. et al. [217] подтверждают, что Тц являются информативными индикаторами риска начальных сосудистых осложнений.

Таким образом, ХИМ является одной из основных причин когнитивного дефицита у людей пожилого возраста. Проведенный анализ литературы показал, что: (а) основными факторами риска ЦВЗ являются: возраст пациента, атеросклероз и артериальная гипертензия, СД и метаболический синдром, сердечная недостаточность и гипергомоцистеинемия; (б) ведущую роль в патогенезе ХИМ отводят активации РАС и САС, нарушению микроциркуляции и развитию гипоксии/ишемии мозга, оксидативному стрессу, нейровоспалению и повышению проницаемости ГЭБ; (в) сосудистые осложнения диабета зависят от: активации полиолового и гексозаминового пути окисления глюкозы; увеличения внутриклеточного уровня конечных продуктов гликирования; стимуляции протеинкиназы С и активации гексозаминового пути; (г) ограниченность знаний патофизиологических механизмов, лежащих в основе возникновения и прогрессирования ХИМ, сдерживает разработку новых стратегий профилактики и лечения этого заболевания; (д) основными методами диагностики ХИМ являются: МРТ и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, исследование неврологического статуса и

нейропсихологическое тестирование, однако, информативность используемых показателей остается недостаточной; (д) клинически значимыми индикаторами развития ХИМ может быть реактивность пуриновых ($P2Y_{1-}$, $P2Y_{12-}$), ангиотензиновых и адренергических рецепторов, ФАТ-рецепторов и GPVI-рецепторов к коллагену, участие которых в дисфункции структур мозга доказана. В этом контексте исследование рецепторного аппарата Тц представляется перспективным, поскольку позволяет анализировать: механизмы тромбогенеза; а также степень влияния патогенетических факторов ЦВЗ, которые влияют на течение заболевания и развитие сосудистых осложнений; (е) несмотря на наличие различных прогностических критериев риска развития ХИМ, до настоящего времени не разработаны математические модели прогноза тяжелой стадии или прогрессирования заболевания. Можно предположить, что анализ реактивности рецепторов Тц позволит мониторить динамику молекулярных механизмов нарушения гомеостаза мозга на разных этапах развития ХИМ, что, в свою очередь, будет способствовать разработке моделей прогнозирования риска прогрессирования заболевания, а также совершенствованию диагностики, профилактики и лечения больных с ЦВЗ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика пациентов

Исследование носило проспективный характер, являлось одномоментным, типа «случай-контроль»; уровень доказательности С (Ib). В исследование включено 107 пациентов с клиническими и нейровизуализационными признаками ХИМ, которые находились на стационарном лечении в 1 и 2 неврологическом отделении ДОКТМО с 2014 по 2020 год (таблица. 2.1).

Таблица 2.1 – Гендерное и возрастное распределение пациентов с ХИМ и здоровых волонтеров

Показатели	I стадия ХИМ	II стадия ХИМ	III стадия ХИМ	Здоровые волонтеры
Количество обследованных лиц	25	37	45	10
Женщины	17	21	25	6
Мужчины	8	16	20	4
Возраст обследованных лиц	58,1±2,3	66,5±1,6	70,0±1,8	66,0±2,3
Женщины	58,2±2,3	66,5±2,0	67,1±2,5	65,7±2,8
Мужчины	58,0±3,1	66,6±2,7	73,7±2,2	66,4±1,9

Клинические стадии ХИМ определяли согласно критериям классификации дисциркуляторной энцефалопатии [17]. Термин «хроническая ишемия мозга», предложенный Международной классификацией болезней

10 пересмотра (МКБ-10, ICD-10), использовали вместо применяемого ранее термина «дисциркуляторная энцефалопатия».

ХИМ диагностировали при соответствии заболевания следующим критериям: (а) наличие объективно выявленных неврологических и нейропсихических симптомов, которые имеют тенденцию к прогрессированию; наличие ЦВЗ, в том числе факторов риска (СД, атеросклероз, АГ, нарушения сердечного ритма и другие); (б) наличие анамнестических или инструментально подтвержденных признаков поражения мозговых сосудов и/или вещества мозга; (в) наличие причинно-следственной связи между клиническими проявлениями и ЦВЗ при условии доказанных сосудистых изменений вещества мозга, которые соответствуют основным клиническим проявлениям заболевания; (г) наличие когнитивного дефекта или двигательных нарушений подкорково-лобного типа (лобная дисбазия/дизартрия) с учетом особенностей течения, указывающие на сосудистый генез симптомов (постепенное прогрессирование); (д) отсутствие признаков, характерных для других заболеваний, которые способны объяснить клиническую картину.

В результате анализа жалоб, анамнеза заболевания, неврологического статуса, данных МРТ головного мозга, показателей УЗДГ брахиоцефальных артерий пациенты были распределены на 3 группы.

1-я группа включала 25 пациентов с I стадией ХИМ, которая представлена 17 (68%) женщинами и 8 (32%) мужчинами. Средний возраст женщин статистически значимо не отличался от такового у больных мужского пола. Среднее значение когнитивной производительности по шкале MMSE достигало $27,6 \pm 0,4$ балла.

2-я группа представлена 37 пациентами с II стадией ХИМ, из которых - женщин 21 (56,8%) и 16 (43,2%) мужчин. Возраст женщин не отличался от такого у больных мужского пола. Межгрупповые сопоставления показали, что возраст пациентов с ХИМ I и II стадий статистически значимо не

различался ($p>0,05$). Общий показатель когнитивной производительности был на 4,7% ($P=0,006$) меньше чем в 1-й группе ($26,3\pm0,3$ балла).

3-я группа включала 45 пациентов с III стадией ХИМ. Когорта представлена 25 (55,6%) женщинами и 20 (44,4%) мужчинами, возраст которых статистически значимо не отличался; возраст пациентов совпадал при III и II стадиях ХИМ. Показатель когнитивной производительности ($22,9\pm0,3$ балла) был на 12,9% ($P<0,001$) меньше, чем во 2-й группе.

Поскольку гипергликемия является одним из факторов риска атерогенеза и АГ, развития церебральной микроангиопатии и возникновения когнитивных нарушений [40, 142, 263, 126], нами была выделена и изучена группа пациентов с ХИМ и наличием СД. Такой подход позволил выяснить механизмы влияния гипергликемии на развитие стадий и прогрессирование ХИМ. В 1-й группе ХИМ ассоциированная с СД 2 типа была выявлена у 15 (60%) больных, во 2-й у 22 (59,5%) и в 3 –й группе у 30 (66,7%) пациентов.

Группа контроля включала 10 здоровых волонтеров (средний возраст - $66,0 \pm 2,3$ лет), проходивших диагностическое обследование и не имеющих клинико-инструментальных признаков ЦВЗ. Контрольная группа была сопоставима по возрасту с пациентами, у которых подтвержден диагноз ХИМ. Обследование и лечение больных ХИМ проводили в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008). Комиссией по этическим вопросам и биоэтике (протокол № 66/5-1 от 05.10. 2020 г.) определено, что все научные исследования с участием людей осуществлялись согласно регламентированных биоэтических норм.

2.2. Клинико-инструментальное обследование больных с хронической ишемией мозга

Исследование проводили на момент госпитализации пациентов. Все больные были информированы об исследованиях и плане лечения; получено письменное согласие на участие в исследовании.

Для подтверждения диагноза ХИМ были выполнены исследования [8]: клинико-неврологическое обследование; нейропсихологическое обследование (с использованием шкалы самооценки Спилбергера–Ханина, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), краткой шкалы оценки психического статуса MMSE, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), батареи тестов для оценки лобной дисфункции (FAB)); МРТ головного мозга; УЗДГ брахицефальных артерий; офтальмоскопия; электрокардиография (ЭКГ); мониторинг АД; биохимическое исследование крови.

УЗДГ брахицефальных артерий (ультразвуковая система GE Medical Systems VIVID 7) проводили по стандартной методике. Исследовали общую и внутреннюю сонные артерии, позвоночную (в экстракраниальном и интракраниальном отделах) и базилярную артерии. Определяли линейную скорость кровотока, толщину слоев стенки сосуда и коэффициент интима / медиа (КИМ), наличие атеросклеротических бляшек и стеноза.

Для верификации поражения головного мозга использовали МРТ (Philips «Ingenia» 1.5 T). На томограммах анализировали наличие очаговых изменений вещества головного мозга. Гиперинтенсивность белого вещества оценивали по модифицированной шкале Fazekas: 0–отсутствие очагов; 1-стадия – единичные очаги; 2-стадия – единичные и сливные очаги; 3-стадия – сливные очаги. Лакуны определялись как полости диаметром до 15 мм, заполненные цереброспинальной жидкостью с перифокальной зоной глиоза. В белом веществе и подкорковых ядрах, варолиевом мосту и мозжечке определяли наличие зон лейкоареоза, одиночных и множественных лакунарных очагов; микрокровоизлияний; «немых» инфарктов; постинсультных кист, атрофий участков мозга и анатомических изменений в отделах связанных с продукцией и транспортом ликвора.

Критериями исключения пациентов из исследования были: ишемический инсульт в остром или восстановительном периоде; наличие тяжелого неврологического дефицита (параличи, нарушение сознания,

афазия, апраксия и т.д.); наличие нейродегенеративной или другой церебральной патологии (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, мультисистемная дегенерация ЦНС, алкогольная энцефалопатия); психические заболевания, эпилепсия; перенесенные травматические заболевания мозга; острые и хронические воспалительные заболевания ЦНС; наличие онкологической патологии; тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации; коагулопатии, тромбоцитопения; СД 1 типа; прием антиагрегантов и статинов в течение последних 6 месяцев.

Критерии включения пациентов в исследование: установленный диагноз ХИМ; наличие факторов риска цереброваскулярного заболевания (СД 2 типа, атеросклероз, АГ, сердечная недостаточность и др.); наличие инструментально подтвержденных признаков поражения мозговых сосудов и вещества головного мозга; наличие причинно-следственной связи между клиническими проявлениями и цереброваскулярным заболеванием при условии доказанных сосудистых изменений вещества головного мозга, которые соответствуют основным клиническим проявлениям заболевания; наличие сахарного диабета 2 типа; отсутствие признаков, характерных для других заболеваний, объясняющих клиническую картину.

Для выявления психоэмоциональных нарушений использовались: шкала самооценки Спилбергера–Ханина; госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).

Шкала самооценки (тест Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л.Ханина) позволяет исследовать уровень тревожности в данный момент (реактивная или ситуативная тревожность) и уровня тревожности как устойчивой характеристики (личностная или конституциональная тревожность). Испытуемому предлагается сопоставить 40 утверждений, разбитых на две равные шкалы – с повседневным самочувствием и состоянием на момент обследования; рассчитывается показатель реактивной тревожности. Если показатели менее 30 – констатируется низкая тревожность, 31-45 – умеренная тревожность, 46 и более – высокая тревожность.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS–А и HADS–D) относится к субъективным шкалам и предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара. Она отличается простотой применения и обработки (заполнение шкалы не требует продолжительного времени и не вызывает затруднений у пациента), что позволяет использовать ее в общей медицинской практике для первичного выявления тревоги и депрессии. Шкала составлена из 14 утверждений, учитывающихся в подшкале А – «тревога» и подшкале D – «депрессия». При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкале (А и D), где 0-7 баллов – норма, 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Нейрокогнитивное исследование проводилось с помощью тестов, направленных на оценку памяти, внимания, мышления. Нами применялись шкалы MMSE (Mini Mental State Examination) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB).

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) используется для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений, позволяет оценить внимание, концентрацию, память, речь, исполнительные функции, концептуальное мышление, счет, ориентированность. Максимальное количество - 30 баллов, норма соответствует 26 и выше баллов. Необходимо отметить, что обе шкалы при совместном использовании позволяют выявлять синдром когнитивных нарушений с уточнением степени и дают возможность судить о нозологической форме заболевания.

MMSE позволяет проводить скрининг-оценку когнитивных функций. Учитывали общее количество баллов, набранных каждым отдельным пациентом и когорты представленной в группе. В зависимости от количества баллов состояние пациентов оценивали, как: когнитивная

производительность не нарушена – 28-30 баллов; легкие когнитивные нарушения – 26-27 баллов и умеренные когнитивные нарушения – 24-25 баллов (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Критерии нейрокогнитивного тестирования по шкале MMSE

Показатели когнитивной функции	Баллы
Ориентация	максимум 10 баллов
Память	максимум 6 баллов
Счетные операции	максимум 5 баллов
Перцептивно-гностические функции	максимум 9 баллов
Общий показатель когнитивной продуктивности	максимум 30 баллов

Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB) позволяет оценить категоризацию (обобщение), речевую активность (гибкость мышления), динамический праксис, простую реакцию выбора, усложненную реакцию выбора, исследование хватательных рефлексов. Пороговый интервал для разграничения деменций – 12 баллов. Результат ниже 12 баллов свидетельствует о наличии деменции.

В результате анализа жалоб, анамнеза заболевания, неврологического статуса, нейропсихологического тестирования, данных МРТ головного мозга, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий все пациенты были распределены на три группы согласно стадиям дисциркуляторной энцефалопатии, которые были предложены и адаптированы российскими неврологами Шмидтом Е.В., 1976; Яхно Н.Н., 2007; Левиным О.С., 2015 г.

Признаки и критерии диагностики, которые нами учитывались, приведены в таблицах 2.3 и 2.4.

Таблица 2.3 – Основные признаки стадий ХИМ

Признаки	I стадия ХИМ	II стадия ХИМ	III стадия ХИМ
Жалобы	+ / ++	+ / ++	- / +
КГ	Легкие	Умеренные	Выраженные
Двигательные нарушения	Легкие	От легких до выраженных	Умеренные или выраженные
Трудоспособность	Частично трудоспособен	Нетрудоспособен	Нетрудоспособен
Бытовая независимость	Независим	Может быть частично зависим	Зависим

Поскольку гипергликемия является одним из факторов риска атерогенеза и АГ, развития церебральной микроангиопатии и возникновения когнитивных нарушений [40, 142, 263, 126], нами была выделена и изучена группа пациентов с ХИМ ассоциированной с СД. Такой подход позволил выяснить механизмы влияния гипергликемии на развитие стадий и прогрессирование ХИМ.

Таблица 2.4 – Критерии диагностики ХИМ, основанные на клинических и нейровизуализационных данных

Критерии	Характеристика
Признаки поражения головного Мозга	Объективно выявляемые нейропсихологические или неврологические симптомы, имеющие тенденцию к прогрессированию.
Признаки цереброваскулярного заболевания	(а) факторы риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и др.); (б) анамнестические или инструментально подтвержденные признаки поражения мозговых сосудов и/или вещества мозга.
Причинно-следственная связь между клиническими проявлениями и цереброваскулярным заболеванием	а) выявляемые при КТ/МРТ изменения вещества мозга сосудистого генеза соответствуют ведущим клиническим проявлениям; (б) когнитивный дефект лобного типа / лобная дисбазия / дизартрия + особенности течения, которые указывают на сосудистый генез симптомов (ступенеобразное прогрессирование)

У больных с ХИМ выявлены артериальная гипертензия, атеросклероз, а также их сочетание (таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Характеристика вариантов ХИМ у наблюдаемых пациентов

Подгруппы	Варианты ХИМ			
	Гипертоническая форма	Атеросклеротическая форма	Артериальная гипертензия+ атеросклероз	Всего
ХИМ	17	9	14	40
ХИМСД	25	20	22	67
Всего	42 (39,3%)	29 (27,1%)	36 (33,6%)	107

2.3. Лабораторные исследования

На момент госпитализации у больных проводили анализ параметров биохимии крови и водно-электролитного баланса. При анализе гемограммы определяли количество форменных элементов, лейкоцитарную формулу и абсолютное количество лейкоцитов, оценивали скорость оседания эритроцитов (СОЭ). О выраженности катаболических процессов судили по показателям обмена азота – содержанию мочевины и креатинина, кроме того, оценивали концентрацию глюкозы в крови. Для оценки глубины метаболических нарушений липидного обмена проводили исследования концентрации общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП).

Диагноз СД 2 типа устанавливался согласно критериям ВОЗ (ВОЗ, 2018). Легкая (I степень) степень тяжести СД диагностировалась при гликемии натощак до 8,0 ммоль/л, средней тяжести (II степень) до 14,0 ммоль/л, тяжелое течение (III степень) при уровне глюкозы в крови натощак >14,0 ммоль/л. При субкомпенсированной форме СД уровень глюкозы в крови составлял не более 13,9 ммоль/л, а при декомпенсированной форме превышал 13,9 ммоль/л. Всем больным вне зависимости от наличия СД в

анамнезе при поступлении в стационар проводилось определение гликемии. Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) проводилось в первые сутки в стационаре, наличие диабета констатировалось при значениях >6,1 ммоль/л. Концентрацию глюкозы оценивали глюкозооксидантным методом (интенсивность окраски продукта реакции измерялась фотометрическим методом при длине волны 500 нм на спектрофотометре SPECORD-200, Германия). У больных СД уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови определяли на аппарате BECKMAN COULTER AU 480. Определение HbA_{1c} основано на методе латексного торможения агглютинации.

2.4. Методика исследования агрегации тромбоцитов *in vitro*

Протокол исследования агрегационной способности Тц соответствует Европейским рекомендациям по стандартизации агрегометрии [102]. Исследование *in vitro* Тц проведено на периферической венозной крови; в качестве антикоагулянта использовался раствор цитрата натрия (109 ммоль/л) в объемном отношении 9: 1. Богатую тромбоцитами плазму (БТП) получали центрифугированием образцов крови при 200-250× g в течение 10 минут при температуре +21 – +24°C. Бедную тромбоцитами плазму получали путем центрифугирования цельной крови, после удаления плазмы богатой Тц при 1500 × g в течение 15 минут. Количество Тц в исследуемом образце БТП поддерживали на уровне 200.000 ± 50.000 клеток в мкл. Оценку агрегации Тц (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). Инкубацию Тц с агонистом проводили в течение 7 минут при температуре 37°C и перемешивании со скоростью 1000 оборотов в минуту.

Тромбоциты больных с ХИМ использовали в качестве модели для оценки функциональной активности пуриновых Р2Y рецепторов, ангиотензинового АТ₁-рецептора, α₂-адренорецептора, ФАТ-рецептора и

GPVI-рецептора к коллагену IV типа. Представленный выбор рецепторов обусловлен следующими фактами:

1. АДФ - локальный фактор, который накапливается в плотных гранулах Тц, поддерживает аутокринную стимуляцию Тц. АТц происходит вследствие связывания АДФ с пуриновыми $P2Y_1$ и $P2Y_{12}$ рецепторами, которые ассоциированы с Gq- и Gi-белками сигнальных систем. Целесообразность исследования активности пуриновых $P2Y$ рецепторов у пациентов с ХИМ продиктована повышением внеклеточной концентрации АТФ, АДФ и аденозина при гипоксии/ишемии мозга [270] и участием пуриновых $P2$ рецепторов в функционировании различных глиальных и нейрональных модулей нервной системы [170], обеспечении взаимодействия микроглии и астроцитов [197], а также микроглиального фагоцитоза [265], экспрессии генов микроглии, связанных с высвобождением провоспалительных цитокинов (ИЛ- 1β , ИЛ-6 и ФНО- α) [153].

2. Ангиотензин-2 – гуморальный фактор, уровень которого возрастает при активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Агрегация Тц обеспечивается активацией Gq-белков, связанных с AT_1 -рецептором. Исследование AT_1 -рецептора позволяет мониторить регуляцию активности синтазы оксида азота (eNOS) [232]; пролиферацию гладкомышечных клеток, которая является причиной ремоделирования сосудистого русла мозга [156]; генерацию активных форм кислорода (АФК) в стенке сосудов [164]; проницаемость эндотелия, который является структурным элементом ГЭБ [99]; продукцию провоспалительных цитокинов [77]; пролиферацию астроцитов [182] и секрецию ими нейровоспалительных медиаторов [180].

3. Адреналин – гуморальный фактор, уровень которого возрастает вследствие активации симпатoadреналовой системы (САС). Агрегация обеспечивается активацией Gi-белка, связанного с α_2 -адренорецептором. Необходимость анализа активности α_2 -адренорецепторов Тц при ХИМ обусловлена участием катехоламинов в: центральном контроле кровообращения [74], ауторегуляции мозгового кровотока [196] и

ремоделировании стенки сосудов [169]; контроле миграции нейтрофилов из сосудистого русла [279]; формировании противовоспалительного фенотипа микроглии [55]; развитии реактивного глиоза [84]; повышении экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF) [130].

4. Фактор активации Тц (ФАТ) - паракринный фактор, обеспечивающий стимуляцию Тц, а также взаимодействие лейкоцитов и Тц в реализации воспаления. Агрегация Тц развивается при активации Gq-белка, связанного с ФАТ-рецептором. Уровень ФАТ в плазме считается биомаркером воспаления и модулятором местных цитокиновых сетей [276], когнитивных функций и поведения [100, 245, 282]; гуморальным фактором повышения проницаемости ГЭБ и его структурного элемента – эндотелия [49]. Приведенные факты обосновывают целесообразность исследования активности ФАТ-рецепторов для оценки хронического воспаления при ХИМ.

5. Растворимый коллаген IV типа - системный фактор, отражающий влияние концентрации растворимого коллагена в крови и / или экспрессии коллагена базальной мембраны сосудов на тромбоцитарное звено гемостаза. Агрегация обеспечивается активацией GP VI-рецептора, ассоциированного с тирозинкиназой. Интерес к GPVI-рецептору при ХИМ связан с его участием в ремоделировании (синтезе и деградации) молекул внеклеточного матрикса, которые представлены в базальной мембране стенки сосудов и ГЭБ [231]; ремоделировании внеклеточного матрикса мозга (ВКМ), связанного с системной воспалительной реакцией и нейровоспалением [82]. При этом деградация белков ВКМ и повышение проницаемости ГЭБ связаны с активацией матриксных металлопротеиназ [274]. Приведенные факты обосновывают целесообразность исследования активности GPVI-рецептора для анализа механизмов регуляции ремоделирования ВКМ, альтерации ГЭБ и развития воспалительной реакции.

Для анализа функционального состояния Тц использовались следующие агонисты:

АДФ (Adenosine 5'-diphosphate sodium salt) - адениннуклеотид, который связывается с пуриновыми рецепторами Тц ($P2Y_1$, $P2Y_{12}$). Фирма производитель Sigma-Aldrich Chemie GmbH (Германия). Продукт в каталоге - A2754. CAS Number: 20398-34-9. Эмпирическая формула (Hill Notation): $C_{10}H_{15}N_5O_{10}P_2$; молекулярный вес: 427.20 г/моль. Милимолярный коэффициент экстинкции раствора натриевой соли АДФ при pH 7,0 составляет 15,4 при максимальной длине волны поглощения 259 нм. Маточный раствор АДФ (1 мг/мл) получают введением во флакон 2,0 мл 0,9% NaCl ($t = + 20^\circ C$). Натриевая соль АДФ является стабильной в растворе в течение нескольких месяцев при хранении в условиях $-20^\circ C$ и pH 7,0. Обоснование возможных доз агониста для изучения функциональной активности $P2Y_1$ и $P2Y_{12}$ - рецепторов Тц представлен в публикации [24].

Ангиотензин-2 (Angiotensin II human; Synonyms: Ang II, Hypertensin II) - октапептидный гормон, который является агонистом AT_1 - и AT_2 -рецепторов. Последовательность аминокислот: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe. Молекулярная формула: $C_{50}H_{71}N_{13}O_{12}$; молекулярная масса: 1046.18 Da. Catalog Number A9525 Product Number: C8374 Company: Sigma-Aldrich Chemie GmbH. CAS-No.: 9007-34-5. Лиофилизированный пептид является стабильным при $t = 0^\circ C$ в течение двух лет. Ангиотензин-2 растворяют в воде (25 мг/мл) при pH 5,0-8,0. Стационарные растворы при нейтральном pH и $t = -20^\circ C$, остаются активными в течение двух месяцев. Обоснование возможных доз агониста для изучения функциональной активности Тц представлено в публикации [195].

Адреналин (Epinephrine bitartrate) - агонист адренорецепторов (α_1 -, α_2 -адренорецепторов). Фирма производитель Sigma-Aldrich Chemie GmbH Merck KGaA (Германия). Продукт в каталоге - PHR1509; CAS Number: 51-42-3. Эмпирическая формула (Hill Notation): $C_9H_{13}NO_3$ $C_4H_6O_6$; молекулярный вес: 333,33 г/моль. Приготовление маточного раствора: во флакон с адреналином вносят 8,0 мл 0,9% NaCl ($t = + 20^\circ C$) и в течение 10 минут периодически перемешивают. Полученный маточный раствор адреналина

содержит 500 мкг/мл, который хранят при $t = +2 + 8^{\circ}\text{C}$; раствор может быть использован в течение 1 месяца. Обоснование возможных доз агониста для изучения функциональной активности α_2 -адренорецептора Тц представлен в публикации [24].

ФАТ (β -Acetyl- γ -O-hexadecyl-L- α -phosphatidylcholine hydrate) – внеклеточный сигнальный липид, который является лигандом для ФАТ-рецепторов. Молекулярная формула: $\text{C}_{26}\text{H}_{54}\text{NO}_7\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$; молекулярная масса: 523,68 г / моль. Состав алкильной группы: 56% пальмитил (гексадецил, C_{16}), 10% стеарил (октадецил, C_{18}), 11% пентадецил (C_{15}), 13% является не идентифицированным. Product Number: P4904. Company: Sigma-Aldrich Chemie GmbH. CAS-No.: 74389-68-7 P4904. Лиофилизированный порошок ФАТ является фосфолипидным медиатором, который активирует различные типы клеток (Тц, нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты, эозинофилы, базофилы). Активация Тц обусловлена связыванием ФАТ с его рецептором на поверхности клеток, активацией Gq и образованием инозитол-3-фосфата, что сопровождается повышением уровня Ca^{2+} . Водную дисперсию ФАТ готовят в 0,15 М NaCl, содержащем 2,5 мг/мл бычьего сывороточного альбумина (BSA). Обоснование возможных доз агониста для изучения функциональной активности ФАТ-рецептора Тц представлено в публикации [69].

Коллаген (Collagen from human placenta; Synonyms: Collagen Type IV) - связывается с GPVI-рецептором Тц, гепатоцитов, кератиноцитов, эндотелиальных клеток. Product Number: C8374 Company: Sigma-Aldrich Chemie GmbH. CAS-No.: 9007-34-5. Молекулы коллагена состоят из трех полипептидных цепей, расположенных в тройной спиральной конформации; в первичной структуре, в основном, глицин повторяется в каждой 3-й позиции, а пролин или 4-гидроксипролин часто предшествуют глицину. Тип IV коллагена представлен в базальных мембранах и содержит до шести генетически отличных α -цепей. IV тип коллагена используется для оценки функции Тц [61]. Начальный процесс приготовления раствора базируется на

солюбилизации коллагена при добавлении 1,0 г порошка в 50 мл холодной очищенной воды (50% конечного объема). Смесь перемешивается в течение 15 минут, после чего добавляется 50 мл холодной 0,02 М HCl, что позволяет установить окончательную концентрацию коллагена на уровне 10 мг/мл; раствор может храниться (при -20°C) в течение года. pH смеси должна поддерживаться в диапазоне от 2,0–3,0. Гомогенизация смеси коллагена достигается в течение 15 минут при $t = + 20^{\circ}\text{C}$. Перед исследованием АТц окончательная концентрация коллагена 1,0 мг / мл достигается разведением с 0,01 М HCl.

Поскольку наличие гипергликемии сопровождается модуляцией сенситивности рецепторов Тц [108, 191, 217,251], то для объективной оценки функциональной активности рецепторов Тц и сопоставимости полученных результатов клинико-неврологического исследования пациентов с ХИМ целесообразно выделять группы с наличием и отсутствием СД.

2.5. Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ результатов исследований проводили с помощью пакета EZR v. 1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan), представляющего собой графический интерфейс (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [4, 117]. Точечная оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака (\bar{X}) или его медианы (Me) и соответствующей стандартной погрешности (m). Для качественных характеристик использовали показатель частоты признака (%) и его стандартную ошибку (m%). При анализе межгрупповых различий в случае двух групп применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения, и количественных характеристик), критерий Вилкоксона (в случае отличия закона распределения от нормального, и количественных характеристик). Для анализа связи стадии ХИМ со значением показателей отдельных

агонистов были использованы методы парного корреляционного анализа (рассчитывался показатель ранговой корреляции Спирмена) и построения моделей многофакторной линейной регрессии (обобщенные регрессионные модели), адекватность модели оценивали по скорректированному показателю детерминации (R^2_{adjusted}). Для оценки степени влияния каждого из факторных признаков в многофакторной модели были рассчитаны частные коэффициенты корреляции $r_{\text{част}}$. Для отбора набора признаков, тесно связанных со стадией ХИМ использован метод пошагового исключения / добавления (Stepwise, при критическом пороге исключения признаки - $p_1 > 0,1$ и критическом пороге включения - $p_2 < 0,05$). Для количественной оценки степени влияния факторных признаков на прогрессирование ХИМ были использованы метод построения и анализа логистических моделей регрессии. Адекватность логистических моделей оценивалась по площади под ROC-кривой модели (AUC -Area under the ROC curve) и ее 95% ДИ. Модель считалась адекватной при статистически значимом различии величины AUC от 0,5. Влияние факторных признаков оценены по величине показателя отношения шансов (ОШ) для которого рассчитывали 95% ДИ. Для оценки прогностических качеств моделей логистической регрессии рассчитывались показатели чувствительности, специфичности модели, прогнозируемости положительного и отрицательного результатов. При проведении анализа использованы критерии с двусторонней критической областью, критический уровень значимости $\alpha = 0,05$.

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ I-II СТАДИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

3.1. Результаты клинико-инструментального обследования пациентов с ХИМ I стадии

По результатам клинико-инструментального обследования пациентов I стадия ХИМ определена у 25 пациентов, средний возраст – $58,1 \pm 1,8$ года. Наибольшее количество больных - 17 (68%) находились в возрастном диапазоне 55-70 лет. У 15 (60%) пациентов ХИМ была ассоциирована с СД 2 типа (ХИМСД). Межгрупповых гендерных и возрастных различий не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Характеристика групп больных ХИМ I стадии

Показатели	ХИМ I	ХИМСД I
Количество пациентов	10	15
Женщины	7	10
Мужчины	3	5
Возраст пациентов		
Женщины	$54,9 \pm 3,8$	$66,8 \pm 3,6$
Мужчины	$54,0 \pm 5,9$	$67,2 \pm 2,7$

Пациентов, у которых имела место ХИМСД, распределили на две подгруппы в зависимости от продолжительности диабета. Подгруппу А составили 13 (86,7%) больных с длительностью СД 2 типа от 0 до 5 лет, среди которых было 5 (38,5%) мужчин и 8 (61,5%) женщин; средний возраст пациентов составил $59,4 \pm 2,7$ года. По заключению эндокринолога на момент обследования все пациенты находились в стадии субкомпенсации СД – уровень глюкозы крови натощак $8,3 \pm 0,4$ ммоль /л (95% ДИ 7,4-9,2 ммоль /л). У 9 (69,2%) пациентов имела место легкая степень тяжести течения СД –

уровень глюкозы крови натощак $7,3 \pm 0,2$ ммоль /л (95% ДИ 6,9-7,8 ммоль /л); у 4 (30,8%) больных средняя степень тяжести – $10,4 \pm 0,7$ ммоль/л (95% ДИ 8,1-12,7 ммоль /л). Подгруппа Б представлена 2 женщинами, у которых выявлена стадия субкомпенсации СД; продолжительность заболевания более 6 лет, 1 пациентка с легкой и 1 – со средней степенью тяжести течения заболевания. Статистически значимых различий вариантов ХИМ при наличии и отсутствии СД не выявлено (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Характеристика вариантов ХИМ при I стадии

Подгруппы	Варианты ХИМ			
	Гипертоническая форма	Атеросклеротическая форма	Артериальная гипертензия+ атеросклероз	Всего
ХИМ	4	2	4	10
ХИМСД	8	4	3	15
Всего	12 (48%)	6 (24%)	7 (28%)	25

У больных с ХИМ I стадии основу клинической картины составила рассеянная органическая неврологическая симптоматика в сочетании с астеноневротическим синдромом. Наиболее частыми жалобами были головная боль, головокружение, расстройство сна и снижение фона настроения (таблица 3.3); при наличии СД 2 типа помимо вышеописанных жалоб имели место парестезии. При неврологическом обследовании у больных в обеих подгруппах выявлены нарушения черепной иннервации в виде асимметрии носогубных складок, анизокории, слабости конвергенции и легкой девиации языка. Уже в I стадии ХИМ у больных выявляли кистевые патологические рефлекс – рефлекс Россолимо-Вендеровича, Бехтерева, Жуковского, Клиппеля-Вейля (патологические кистевые знаки) и патологические стопные рефлекс – сгибательный рефлекс Бабинского и разгибательные Оппенгейма, Гордона, Шеффера, Россолимо, Бехтерева-Менделя (патологические стопные знаки).

Таблица 3.3 – Различия частоты клинико-неврологических проявлений ХИМ I стадии у пациентов с ХИМ и ХИМСД

Показатели	ХИМ (n=10)	ХИМСД (n=15)Р
Жалобы		
Головная боль	10 (100%)	15 (100%)
Расстройство сна	9 (90,0%)	15 (100%)
Снижение фона настроения	8 (80,0%)	14 (93,3%)
Снижение памяти	1 (10,0%)	2 (13,0%)
Головокружение	6 (60,0%)	9 (60,0%)
Раздражительность	5 (50,0%)	10 (66,7%)
Шаткость походки	2 (20,0%)	4 (26,0%)
Повышение АД	5 (50,0%)	10 (66,0%)
Парестезии	2 (20,0%)	11 (73,0%)*
Неврологический статус		
Нарушение ориентации	0	2 (13,0%)
Нарушение речи (дизартрия)	0	0
Асимметрия глазных щелей	1 (10,0%)	10 (66,0%)**
Анизокория	2 (20,0%)	3 (20,0%)
Нистагм	0	2 (13,0%)
Слабость конвергенции	8 (80,0%)	9 (60,0%)
Асимметрия лица	9 (90,0%)	13 (86,0%)
Девиация языка	0	1 (6,7%)
Нарушение глотания	0	1 (6,7%)
Снижение мышечной силы	1 (10,0%)	2 (13,0%)
Повышение мышечного тонуса	1 (10,0%)	1 (6,7%)
Повышение рефлексов рук	6 (60,0%)	11 (73,0%)
Повышение коленных рефлексов	8 (80,0%)	11 (73,0%)
Повышение ахилловых рефлексов	7 (70,0%)	9 (60,0%)
Патологические стопные знаки	6 (60,0%)	8 (53,0%)
Патологические кистевые знаки	1 (10,0%)	2 (13,0%)
Неустойчивость в позе Ромберга	1 (10,0%)	4 (26,0%)
Нарушения при пальце-носовой пробе	1 (10,0%)	4 (26,0%)
Нарушение чувствительности	0	4 (26,0%)
Примечание: Р - сравнение показателей при I стадии ХИМ у пациентов с наличием и отсутствием СД; * - достоверность различий на уровне $p < 0,05$; ** - на уровне $p < 0,01$		

При наличии СД более часто выявлялись асимметрия или оживление глубоких рефлексов, легкие координаторные нарушения, которые проявлялись пошатыванием в позе Ромберга, неловкость при выполнении точных движений, нерезкая дисметрия и легкое интенционное дрожание при выполнении пальце-носовой и пяточно-коленной проб, а также нарушения чувствительности.

Как отмечалось выше, при I стадии ХИМ больные жаловались на сниженный фон настроения, эмоциональную лабильность, слезливость, нарушение сна (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Показатели уровня невротизации, реактивной и личностной тревожности у больных с ХИМ I стадии

Тесты	ХИМ I	ХИМСД I
Реактивная тревожность (тест Спилбергера)	30,3±1,5	32,1±1,7
Личностная тревожность (тест Спилбергера)	41,2±2,3**	44,1±1,4**
Уровень тревоги и депрессии (HADS)	7,5±1,9	7,9±1,8
Примечание: Р - сравнение показателей реактивной и личностной тревожности; ** - на уровне $p < 0,01$		

При оценке полученных результатов по шкале самооценки Спилбергера и госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у 3 (30,0%) без- и у 6 (40,0%) пациентов с СД выявлена тревожно-депрессивная симптоматика, в клинической картине которой доминировала немотивированная тревога. Нередко тревога сочеталась с простыми фобиями: кардио- и панофобиями. Тревожный фон у ряда пациентов отрицательно влиял на выполнение заданий. При исследовании уровня тревоги с помощью теста Спилбергера у пациентов с ХИМ I стадии обеих

подгрупп выявлено доминирование личностной тревожности над реактивной. Уровень тревоги и депрессии, оцененный по шкале HADS достоверно не отличался в подгруппах; у 19 (76%) пациентов преобладала субклинически выраженная тревога/депрессия.

Нейрокогнитивное тестирование по краткой шкале MMSE на момент госпитализации пациентов не выявило нарушений - общий показатель когнитивной производительности (ОПКП) находился в пределах $28,0 \pm 0,5$ балла (95% ДИ 26,0-29,0 балла). У пациентов с СД отсутствовали статистически значимые различия ориентации, вербальной памяти, счетных операций и функций гнозиса (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Критерии нейрокогнитивного тестирования пациентов с ХИМ I стадии по шкале MMSE

Показатели когнитивной функции	ХИМ I (n=10)		ХИМСД I (n=15)	
	$\bar{x} \pm SD$	Min –Max	$\bar{x} \pm SD$	Min –Max
Ориентация	$9,2 \pm 0,2$	8,0-10,0	$9,1 \pm 0,2$	8,0-10,0
Память	$5,5 \pm 0,17$	5,0-6,0	$5,1 \pm 0,1$	4,0-6,0
Счетные операции	$4,8 \pm 0,1$	4,0-5,0	$4,5 \pm 0,2$	3,0-5,0
Перцептивно-гностичные функции	$8,8 \pm 0,1$	8,0-9,0	$8,4 \pm 0,2$	7,0-9,0
ОПКП	$28,3 \pm 0,5$	26,0-30,0	$27,1 \pm 0,5$	24,0-30,0

По шкале МоСА-теста у 8 (80%) пациентов с ХИМ показатель составил $26,0 \pm 1,2$ балла, у 2 (20%) – $24,5 \pm 1,1$. При наличии СД значения показателя были следующими: у 10 (66,7%) количество баллов составило $26,0 \pm 1,3$, у 4 (26,7%) – $24,0 \pm 1,0$ баллов и у 1 (6,7%) 19 баллов. Батарея тестов лобной дисфункции выявила незначительное снижение общей психической активности, эпизодической памяти, интеллектуальной гибкости. Так у пациентов с ХИМ средний балл тестирования составил $18,3 \pm 1,3$ балла, при ХИМСД- $16,8 \pm 1,2$ балла.

У пациентов с ХИМ I стадии для уточнения диагноза использовали МРТ головного мозга. При ХИМСД чаще встречались множественные очаги поражения головного мозга в сравнении с группой ХИМ (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Результаты МРТ головного мозга у пациентов с ХИМ I стадии

Показатели	ХИМ I (n=10)	ХИМСД I (n=15)
	Частота выявления признака	
Очаговое поражение головного мозга сосудистого генеза	3 (30,0%)	5 (33,3%)
Множественные очаги поражения головного мозга	1 (10,0%)	4 (26,7%)
Наличие очагов предыдущих инсультов	0	2 (13,0%)
Смещение срединных структур	4 (40,0%)	4 (26,7%)
Расширение желудочков мозга	3 (30,0%)	3 (20,0%)
Расширение подболоочечных пространств	1 (10,0%)	2 (13,3%)
Извитость экстракраниальных артерий	0	3 (20,0%)

Результаты УЗДГ брахиоцефальных артерий у 25 больных с I стадией ХИМ свидетельствуют, что на ранних этапах заболевания снижение скорости кровотока в экстракраниальных сосудах регистрировалось у 5 (20,0±8,0%) больных, асимметрия кровотока в позвоночных артериях достигала 35-40%. Клинико-инструментальное исследование подтвердило наличие кардиальной патологии. Наиболее часто встречалась ИБС, хроническая сердечная недостаточность, нарушение сердечного ритма, артериальная гипертензия. При ХИМСД проявлялась тенденция к увеличению частоты заболеваемости ИБС и АГ 2 степени (таблица 3.7). Несмотря на увеличение частоты выявления гипертрофии левого желудочка, снижения фракции его выброса не отмечалось. Как следует из полученных данных, существует тесная связь между сосудистой патологией мозга и кардиологическими заболеваниями. Это объясняется тем, что в основе поражения коронарных и церебральных

сосудов в большинстве случаев лежат одни и те же причины, это атеросклероз и АГ.

Таблица 3.7 – Частота ассоциации коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХИМ I стадии

Коморбидная патология	ХИМ I (n=10)		ХИМСД I (n=15)	
	Абс	%	Абс	%
ИБС	0	–	3	20,0
АГ 1 ст.	6	60,0	5	33,3
АГ 2 ст.	3	30,0	9	60,0
АГ 3 ст.	1	10,0	1	6,7
Нарушения ритма сердца	1	10,0	1	6,7
СН1	7	70,0	11	73,3
СН2А	3	30,0	4	26,7
ИМ в анамнезе	1	10,0	2	13,3
Инсульт в анамнезе	0	–	1	6,7
Остеохондроз шейного отдела позвоночника	6	60,0	12	80,0
Гипертрофия ЛЖ	3	30,0	7	46,7

В анализе периферической крови у пациентов с ХИМСД обращает на себя внимание увеличение ($p<0,05$) количества Тц на 10,3%, СОЭ на 74% и количества палочко-ядерных лейкоцитов в 2,3 раза по сравнению с группой ХИМ, что отражает активацию тромбоцитопоеза и наличие воспаления при СД. Биохимический анализ периферической крови у пациентов с ХИМСД I стадии выявил повышение общего холестерина, триглицеридов и индекса атерогенности ($p>0,05$), что указывает на риск развития атеросклероза по сравнению с пациентами без СД (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Показатели метаболизма белков и липидов у пациентов с ХИМ I стадии

Показатели	ХИМ I (n=10)		ХИМСД I (n=15)	
	$\bar{x} \pm SD$	Размах (Min –Max)	$\bar{x} \pm SD$	Размах (Min –Max)
Мочевина, ммоль/л	5,5±0,3	4,0-7,3	6,3±0,3	4,3-8,8
Креатинин, мкмоль/л	77,6±4,7	56,0-105,0	77,3±3,1	58,0-100
Общий холестерин, ммоль/л	5,18±0,36	3,6-7,6	6,06±0,30	3,9-9,0
Триглицериды, ммоль/л	1,67±0,32	0,85-4,15	2,26±0,19	1,22-3,22
β -липопротеиды (ЛПНП), г/л	2,97±0,31	1,56-4,16	2,59±0,22	1,44-4,0
Индекс Атерогенности	3,69±0,30	2,4-5,4	3,97±0,10	3,4-4,3

3.2. Диагностические возможности анализа функциональной активности рецепторов тромбоцитов у пациентов с ХИМ I стадии

Отсутствие информативных показателей, позволяющих оценивать участие молекулярных механизмов в патогенезе ХИМ, тяжесть и прогрессирование ЦВЗ побуждает к разработке новых диагностических технологий. Можно предположить, что Тц принимают участие в патогенезе ХИМ. Такая гипотеза основывается на следующих фактах. Во-первых, Тц являются мишенями для гуморальных факторов, поскольку имеют на плазмолемме рецепторы к различным биологически активным веществам [1], а значит, имеется риск нарушения реологии крови и тромбогенеза. Во-вторых, стимулированные Тц секретируют спектр биологически активных

веществ (АТФ, АДФ, аденозин, ионы Ca^{2+} , метаболиты арахидоновой кислоты, факторы роста - VEGF и PDGF, цитокины). Следствием данного процесса может быть повышение проницаемости ГЭБ, нарушение метаболизма нейронов и глии мозга, активация лейкоцитов, миграция моноцитов в нервную ткань и развитие нейровоспаления. В литературе встречаются отдельные сообщения, указывающие на возможную роль пуриновых рецепторов [89, 155], ангиотензиновых рецепторов [106], α_2 -адренорецепторов [84, 229] и GPVI-рецепторов к коллагену [82] в нарушении функционирования системы «нейрон- глия-капилляр» и развитии сосудистой деменции. Метаболизм нейронов и глии при гипоксии/ишемии мозга регулируется локальными механизмами с участием пуринов (АТФ, АДФ), Ан-2, катехоламинов, цитокинов и модулируется гуморальными факторами (через циркумвентрикулярные органы ЦНС лишенные ГЭБ) [204, 214]. Вероятно, при прогрессировании патохимических нарушений в мозге при ХИМ и повышения проницаемости ГЭБ изменяется функциональная активность рецепторов на клетках крови. В этой связи исследование активности рецепторов Тц (анализ кластеров функционально активных рецепторов) при I-III стадиях ХИМ позволило бы уточнить факторы риска и патогенетические механизмы, обеспечивающие прогрессирование ЦВЗ, что открыло бы возможности прогнозирования риска развития тяжелой формы ХИМ.

Цель данной главы исследования – установить ведущие детерминанты и механизмы прогрессирования ХИМ от I к II стадии на основании анализа активности рецепторов Тц.

Исследовательский вопрос - устанавливается ли активность пуриновых $\text{P2Y}(\text{P2Y}_1 \text{ и } \text{P2Y}_{12} \text{ рецепторов})$, ангиотензинового AT_1 -рецептора, α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора Тц при ХИМ I стадии?

Проведенное исследование показало, что ведущими индукторами АТц были адреналин и Ан-2 (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Индуцированная агрегация тромбоцитов у пациентов с ХИМ I стадии (n=25)

Агонист	Среднее значение АТц (%), $\bar{X} \pm SD$	Min –Max	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Адреналин (5,0 мкМ)	71,1 \pm 0,7	65,0-80,0	69,6	72,6
Ан-2 (1,0 мкМ)	65,8 \pm 0,9 $P_{\text{Адреналин}} < 0,001$	57,0-74,0	63,9	67,7
ФАТ (150,0 мкМ)	57,8 \pm 1,5 $P_{\text{Ан-2}} < 0,001$	46,0-70,0	54,8	60,8
Коллаген (1,0 мг/мл)	56,8 \pm 0,8	49,0-64,0	55,2	58,5
АДФ (5 мкМ)	51,5 \pm 0,7 $P_{\text{коллаген}} < 0,001$	45,0-59,0	50,1	52,9
Примечание: Р – вероятность различий АТц относительно эффекта предыдущего агониста				

Не выявлено статистически значимой разницы между реактивностью ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора. Причем доминирующим типом реакции Тц была нормореактивность рецепторов на агонисты. Активность пуриновых P2Y-рецепторов находилась на уровне нормореактивности (АТц 50,0 \pm 5%). Если сопоставить активность рецепторов Тц, то можно получить следующую картину: активность α_2 -адренорецептора > активности АТ₁-рецептора > активности ФАТ-рецептора = активности GPVI-рецептора = активности P2Y-рецепторов. Полученный результат свидетельствует, что активация САС и РАС являются факторами риска развития ХИМ I стадии. Однако, возникает вопрос – действительно ли при данных условиях отсутствует хроническое нарушение мозгового кровообращения, или таковое все же имеет место, но не проявляется изменением активности P2Y-рецепторов Тц. Дело в том, что при гипоксии/ишемии мозга повышается уровень внеклеточных нуклеотидов, следствием чего является увеличение активности P2 рецепторов.

Не менее важный вопрос влияет ли СД 2 типа, как признанный фактор риска развития ЦВЗ, на активность рецепторов; и если влияет, то какие механизмы участвуют в этом процессе?

У 10 пациентов с ХИМ I стадии без СД состояние реактивности рецепторов Тц было сходным с таковым в общей когорте больных (таблица 3.10). Выявлена гиперреактивность α_2 -адренорецептора, АТ₁-рецептора и нормореактивность GPVI-рецептора, ФАТ-рецептора, P2Y-рецепторов. Активность α_2 -адренорецепторов превышала таковую АТ₁-рецептора на 12,3% ($p < 0,001$), GPVI-рецептора на 31,4% ($p < 0,001$), P2Y-рецепторов на 41,2% ($p < 0,001$) и ФАТ-рецептора на 40,7% ($p < 0,001$). Приведенная выше характеристика рецепторов Тц, свидетельствует, что два фактора риска могут инициировать развитие начальных стадий хронического нарушения мозгового кровообращения – это активация САС и РАС.

Таблица 3.10 – Кластер активности рецепторов тромбоцитов у пациентов с ХИМ I стадии без СД (n=10)

Агонист	Среднее значение АТц (%), $\bar{X} \pm SD$	Min – Max	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Адреналин (5,0 мкМ)	70,2 \pm 0,9	66,0-74,0	68,1	72,3
Ан-2 (1,0 мкМ)	62,5 \pm 1,3 $P_{\text{адреналин}} < 0,001$	57,0-70,0	59,5	65,5
Коллаген (1,0 мг/мл)	53,6 \pm 1,1 $P_{\text{Ан-2}} < 0,001$	49,0-62,0	51,0	56,1
АДФ (5 мкМ)	49,7 \pm 0,9 $P_{\text{коллаген}}$	45,0-53,0	47,7	51,7
ФАТ(150,0 мкМ)	49,9 \pm 0,8	46,0-54,0	48,0	51,8
Примечание: Р – вероятность различий АТц относительно эффекта предыдущего агониста				

Следует отметить, что при наличии СД у пациентов с ХИМ I стадии выявлено повышение реактивности Тц рецепторов (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Кластер активности рецепторов Тц у пациентов с ХИМ I стадии при наличии СД 2 типа (n=15)

Агонист	Среднее значение АТц (%), $\bar{X} \pm SD$	(Min –Max)	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Адреналин (5,0 мкМ)	71,7 \pm 1,1	65,0-80,0	69,46	74,01
Ан-2 (1,0 мкМ)	68,0 \pm 0,9 $P_{\text{адреналин}}=0,014$	61,0-74,0	65,97	70,03
ФАТ (150,0 мкМ)	63,1 \pm 0,9 $P_{\text{Ан-2}}<0,001$	58,0-70,0	61,06	65,07
Коллаген (1,0 мг/мл)	59,0 \pm 0,7 $P_{\text{ФАТ}}<0,001$	55,0-64,0	57,58	60,42
АДФ (5 мкМ)	52,7 \pm 0,8 $P_{\text{коллаген}}<0,001$	49,0-59,0	50,92	54,55
Примечание: Р – вероятность различий АТц относительно эффекта предыдущего агониста				

Четыре агониста (адреналин, Ан-2, ФАТ и коллаген) воспроизводили гиперреактивность рецепторов; активность пуриновых P2Y-рецепторов находилась в диапазоне нормореактивности. Активность α_2 -адренорецепторов превышала таковую АТ₁-рецептора на 5,4% ($P=0,014$), ФАТ-рецептора на 13,6% ($p < 0,001$), GPVI-рецептора на 21,5% ($p < 0,001$) и P2Y-рецепторов на 36,0% ($p < 0,001$). Кластер активности рецепторов Тц у пациентов с СД выглядел следующим образом: активность α_2 -адренорецептора > активности АТ₁-рецептора > активности ФАТ-рецептора > активности GPVI-рецептора > активности P2Y-рецепторов. Сопоставление активности рецепторов Тц у пациентов при наличии и отсутствии СД свидетельствует, что СД является фактором риска развития I стадии ХИМ, поскольку сопровождается гиперреактивностью α_2 -адренорецептора, АТ₁-рецептора, GPVI-рецептора, P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора. Данный

феномен отражает провоцирующее действие СД на активацию САС и РАС, развитие системной воспалительной реакции и ремоделирование стенки сосудов, в т.ч. капилляров, входящих в состав ГЭБ. Положительная корреляция высокой силы между длительностью СД и гипергликемией (таблица 3.12), вероятно, отражает повышение степени тяжести заболевания при увеличении продолжительности заболевания. Данная связь выявлена у пациентов с ХИМ I стадии при легкой и средней степени тяжести СД. Обращает на себя внимание связь длительности СД с развитием системной воспалительной реакции, о чем свидетельствует корреляция с: (а) величиной СОЭ ($r=0,547$; $p<0,05$); (б) активностью ФАТ-рецепторов Тц ($r=0,722$; $p<0,05$), отражающих степень активации лейкоцитов; (в) активностью GP VI–рецептора к коллагену IV-типа, связанного с повышением уровня растворимого коллагена при деградации внеклеточного матрикса активированными нейтрофилами [29].

Повышение активности GP VI–рецептора может быть обусловлено его связыванием с индуктором MMP внеклеточного матрикса (EMMPRIN; CD147), который экспрессируется в тромбоцитах и лейкоцитах [190]. В этой связи новой мишенью для разработки препаратов, лимитирующих процесс деградации ВКМ – увеличения проницаемости стенки сосудов при СД, могут быть блокаторы GP VI–рецептора. О наличии воспаления свидетельствует связь между СОЭ и активностью ФАТ-рецептора на Тц; последнее связано с паракринным влиянием активированных нейтрофилов секретирующих ФАТ. Положительная корреляция средней силы между уровнем гипергликемии и АТц-индуцированной Ан-2, АДФ, ФАТ, коллагеном подтверждает возможность повышения сенситивности рецепторов на клетках-мишенях при СД. Логичной представляется зависимость от возраста фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), активации САС и воспаления, а также показателя когнитивной продуктивности [237].

Интересными представляются возможные причины снижения когнитивной функции у больных с ХИМ I стадии. К таковым можно отнести: возросшую активацию САС и развитие системной воспалительной реакции [159]. В частности, негативная связь между критерием оценки памяти и моноцитозом ($r=-0,655$; $p<0,05$) может отражать активацию нейровоспаления связанного с миграцией в мозг клеток-предшественников макроглии [41].

Анализ взаимодействия рецепторов позволяет оценить участие разных факторов риска в патогенезе ХИМ. Так, при ХИМ I стадии выявляется связь между активностью пуриновых P2Y-рецепторов, ФАТ-рецепторов и GP-VI-рецептора. Трактовка данной взаимосвязи может быть представлена следующим образом: хроническое нарушение мозгового кровообращения → возникновение острой и поддержание хронической воспалительной реакции. Реализация последней достигается посредством механизмов, усиливающих рекрутирование лейкоцитов (в частности, посредством формирования ТЛА) и усиливающих проницаемость стенки посткапиллярных венул. Доказано, что системная воспалительная реакция приводит к повреждению микрососудов головного мозга [72]. Значимость системной воспалительной реакции в плохом прогнозе при остром нарушении мозгового кровообращения – очень высокая [81]. Это связано с нейтрофильной инфильтрацией коры головного мозга, нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, повышенной активацией тромбоцитов и зависимым от комплемента повреждением структур мозга.

Связь активности ФАТ-рецепторов Тц с основными характеристиками ХИМ позволяет констатировать, что (а) факторами риска развития воспаления при I стадии ХИМ могут быть – пожилой возраст, длительность СД и выраженность гипергликемии [287]; (б) воспаление сопровождается рядом осложнений; к таковым можно отнести прогрессирование сердечной недостаточности и когнитивные нарушения [243]; (в) активация лейкоцитов, участвующих в воспалительной реакции, происходит при гипоксии/ишемии мозга, сопровождается ремоделированием ВКМ и повышением

проницаемости сосудов [122]. При этом нейровоспаление, вызванное гипоксией, активирует микроглию, высвобождая протеазы и свободные радикалы, которые вызывают повреждение молекул ВКМ мозга [205]. ММР, секретируемые для ремоделирования стенки сосудов, имеют нежелательные последствия в виде повреждения ГЭБ и альтерации миелиновых волокон. Этот двойной эффект ММР вызывает отек и демиелинизацию, которые являются отличительными признаками субкортикальной ишемической болезни сосудов.

3.3. Результаты клинико-инструментального обследования пациентов с ХИМ II стадии

По результатам клинико-инструментального обследования пациентов II стадия ХИМ диагностирована у 37 пациентов, средний возраст – $66,5 \pm 1,6$ лет (таблица 3.13). Максимальное количество больных - 28 (75,7%) находились в возрастном диапазоне 60-80 лет. У 22 (59,5%) пациентов ХИМ была ассоциирована с СД 2 типа, у 15 (24,3%) пациентов диабет отсутствовал; гендерных и возрастных различий не выявлено.

Таблица 3.13 – Гендерная и возрастная характеристика пациентов с ХИМ II стадии

Показатели	ХИМ II	ХИМСД II
Количество пациентов	15	22
Женщины	8	13
Мужчины	7	9
Возраст пациентов		
Женщины	$65,5 \pm 3,3$	$67,6 \pm 2,4$
Мужчины	$68,1 \pm 3,8$	$66,1 \pm 3,6$

Пациентов с ХИМ II стадии разделили на три подгруппы в зависимости от продолжительности СД. Подгруппу А составили 10 (45,4%) больных с длительностью СД от 0 до 5 лет, среди которых было 4 (40%) мужчины и 6 (60%) женщин; средний возраст пациентов составил $64,7 \pm 3,3$ года. На момент обследования – все пациенты находились в стадии субкомпенсации СД. У 8 (80%) пациентов выявлена легкая степень тяжести течения СД – уровень глюкозы крови натощак $7,4 \pm 0,2$ ммоль /л (95% ДИ 6,9-7,9 ммоль /л); у 2 (20%) пациентов - имела место средняя степень тяжести заболевания. В подгруппе Б длительность СД варьировала от 6 до 10 лет, среди которых было 5 (45,5%) мужчин и 6 (54,5%) женщин; средний возраст пациентов составил $67,3 \pm 3,1$ года. Пациенты находились в стадии субкомпенсации СД – уровень глюкозы крови натощак $8,1 \pm 0,6$ ммоль /л (95% ДИ 6,9-9,5 ммоль /л). С легкой степенью тяжести течения СД имелось 9 (81,8%) больных – уровень глюкозы крови $7,3 \pm 0,2$ ммоль /л (95% ДИ 6,8-9,5 ммоль /л). Еще 2 (18,2%) пациента находились в средней стадии тяжести заболевания. Подгруппа В представлена одной женщиной с длительностью СД 11 лет в стадии субкомпенсации, средней степени тяжести течения диабета.

При ХИМ II стадии более часто встречался смешанный вариант ХИМ (АГ+атеросклероз); влияние СД проявлялось увеличением ($P=0,032$) частоты гипертонической формы ХИМ (таблица 3.14).

При ХИМ II стадии наиболее частыми жалобами были головная боль, головокружение, расстройство сна, снижение фона настроения, парестезии. Наличие СД у пациентов статистически значимо влияло на частоту парестезий.

При исследовании неврологического статуса наиболее часто выявлялись поражения черепно-мозговых нервов (слабость конвергенции, асимметрия лица и глазных щелей) и нарушения в двигательной сфере (повышение сухожильных рефлексов с рук, коленных и ахилловых рефлексов, появление патологических стопных кистевых знаков).

Таблица 3.14 – Характеристика вариантов ХИМ II стадии

Подгруппы	Варианты ХИМ			
	Гипертоническая форма	Атеросклеротическая форма	Артериальная гипертензия+ атеросклероз	Всего
ХИМ II	4 (26,7%)	3 (20,0%)	8 (53,3%)	15
ХИМСД II	15 (68,2%) P=0,032	4 (18,2%)	3 (13,6%)	22
Всего	19 (51,4%)	7 (18,9%)	11 (29,7%)	37

У 4 (10,8%) больных выявлено повышение тонуса мышц по пирамидному типу, у 3 (8,1%) – экстрапирамидные нарушения. Статические нарушения обнаружены у 21 (56,8%) пациента с ХИМ II стадии, которые проявлялись шаткостью в позе Ромберга, неустойчивостью в "сенсibilизированной" позе Ромберга, а также неуверенностью и пошатыванием при ходьбе (таблица 3.15).

Паркинсонический синдром диагностирован у 3 (8,1%) пациентов. Нарушение чувствительности выявлялись у 26 (43,2%) пациентов, которые чаще встречались у больных с СД. Таким образом, для больных ХИМ II стадии характерными были пирамидный (62,2%), вестибуло-атактический (73,0%) и паркинсонический (8,1%) синдромы.

Прогрессирование ХИМ от I к II стадии проявлялось снижением памяти и раздражительностью, увеличением частоты нарушений в координаторной деятельности (неустойчивость в позе Ромберга, дискоординация при выполнении пальце-носовой и коленно-пяточной пробах), гипокинезией, ригидностью и тремором, а также нарушениями чувствительности (таблица 3.16).

Таблица 3.15 – Различия частоты клинико-неврологических проявлений у пациентов с ХИМ и ХИМСД II стадии

Показатели	ХИМ II (n=15)	ХИМСД II (n=22)
Жалобы		
Головная боль	14 (93,3±6,5%)	20 (90,9±6,1%)
Расстройство сна	11 (73,3±11,4%)	16 (72,7±9,5%)
Снижение фона настроения	10 (66,7±12,2%)	16 (72,7±9,5%)
Снижение памяти	7 (46,7±12,9%)	12 (54,5±10,6%)
Раздражительность	9 (60,0±12,6%)	15 (68,2±9,9%)
Головокружение	11 (73,3±11,4%)	17 (77,3±8,9%)
Шаткость походки	5 (33,3±12,2%)	8 (36,4±10,3%)
Повышение АД	9 (60,0±12,6%)	15 (68,2±9,9%)
Парестезии	2 (13,3±8,8%)	16 (72,7±9,5%)*
Неврологический статус		
Нарушение сознания	2 (13,3±8,8%)	2 (9,1±6,1%)
Нарушение ориентации	2 (13,3±8,8%)	3 (13,6±7,3%)
Нарушение речи (дизартрия)	2 (13,3±8,8%)	3 (13,6±7,3%)
Асимметрия глазных щелей	10 (66,7±12,2%)	11 (50,0±10,7%)
Анизокория	3 (20,0±10,3%)	4 (18,2±8,2%)
Нистагм	3 (20,0±10,3%)	5 (22,7±8,9%)
Слабость конвергенции	13 (86,7±8,8%)	16 (72,7±9,5%)
Девияция языка	1 (6,7±6,5%)	2 (9,1±6,1%)
Нарушение глотания	1 (6,7±6,5%)	1 (4,5±4,4%)
Снижение мышечной силы	2 (13,3±8,8%)	6 (27,3±9,5%)
Повышение мышечного тонуса	2 (13,3±8,8%)	2 (9,1±6,1%)
Гипокинезия	2 (13,3±8,8%)	1 (4,5±4,4%)
Повышение рефлексов рук	10 (66,7±12,2%)	13 (59,1±10,5%)
Повышение коленных рефлексов	10 (66,7±12,2%)	9 (40,9±10,5%)
Повышение ахилловых рефлексов	7 (46,7±12,9%)	8 (36,4±10,3%)
Патологические стопные знаки	9 (60,0±12,6%)	12 (54,5±10,6%)
Проба Барре	0	2 (9,1±6,1%)
Неустойчивость в позе Ромберга	9 (60,0±12,6%)	12 (54,5±10,6%)
Нарушения при пальце-носовой пробе	10 (66,7±12,2%)	11 (50,0±10,7%)
Патологические кистевые знаки	4 (26,7±11,4%)	10 (45,6±10,6%)
Нарушение чувствительности	3 (20,0±10,3%)	13 (59,1±10,5%)*
Ригидность	2 (13,3±8,8%)	1 (4,5±4,4%)
Тремор	1 (6,7±6,5%)	0
Примечание: ** - достоверность различий показателей у пациентов с ХИМ II стадии при наличии и отсутствии СД на уровне $p < 0,01$; ***- на уровне $p < 0,001$		

Таблица 3.16 – Различия частоты клинико-неврологических проявлений у пациентов при прогрессировании ХИМ

Показатели	ХИМ I (n=25)	ХИМ II (n=37)
Жалобы		
Головная боль	25 (100%)	34 (91,9±4,5%)
Расстройство сна	24 (96,0±3,9%)	27 (73,0±7,3%)
Снижение фона настроения	22 (88,0±6,5%)	23 (62,2±8,0%)
Снижение памяти	3 (12,0±6,5%)	19 (51,4±8,2%)**
Раздражительность	15 (60,0±9,8%)	24 (64,9±7,8%)
Головокружение	15 (60,0±9,8%)	28 (75,7±7,1%)
Шаткость походки	6 (24,0±8,50%)	13 (35,1±7,8%)
Повышение АД	15 (60,0±9,8%)	24 (64,9±7,4%)
Парестезии	13 (52,0±10,0%)	11 (29,7±7,5%)
Неврологический статус		
Нарушение ориентации	2 (8,0±5,4%)	5 (13,5±5,6%)
Нарушение речи (дизартрия)	0	5 (13,5±5,6%)
Асимметрия глазных щелей	10 (40,0±9,8%)	21 (56,8±8,1%)
Анизокория	5 (20,0±8,0%)	7 (18,9±6,4%)
Нистагм	2 (8,0±5,4%)	8 (21,6±6,8%)
Слабость конвергенции	17 (68,0±9,3%)	29 (78,4±6,8%)
Асимметрия лица	22 (88,0±6,5%)	33 (89,2±5,1%)
Девияция языка	1 (4,0±3,9%)	3 (8,1±4,5%)
Нарушение глотания	1 (4,0±3,9%)	2 (5,4±3,7%)
Снижение мышечной силы	3 (12,0±6,5%)	8 (21,6±6,8%)**
Повышение мышечного тонуса	2 (8,0±5,4%)	4 (10,8±5,1%)
Гипокинезия	0	3 (8,1±4,5%)
Повышение рефлексов рук	17 (68,0±9,3%)	23 (62,2±8,0%)
Повышение коленных рефлексов	19 (76,0±8,5%)	19 (51,4±8,2%)
Повышение ахилловых рефлексов	16 (64,0±9,6%)	15 (40,5±8,1%)
Патологические стопные знаки	14 (56,0±9,9%)	21 (56,8±8,1%)
Патологические кистевые знаки	3 (12,0±6,5%)	14 (37,8±8,0%)
Проба Баре	0	2 (5,4±3,7%)
Неустойчивость в позе Ромберга	5 (20,0±8,0%)	21 (56,8±8,1%)*
Нарушения пальце-носовой пробы	5 (20,0±8,0%)	21 (56,8±8,1%)*
Нарушение чувствительности	4 (16,0±7,3%)	16 (43,2±8,1%)*
Ригидность	0	3 (8,1±4,5%)
Тремор	0	1 (2,7±2,7%)
Примечание: * - достоверность различий при ХИМ II стадии относительно I стадии на уровне $p < 0,05$; ** - на уровне $p < 0,01$		

При оценке полученных результатов по шкале самооценки Спилбергера и госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у 9 (36%) пациентов с ХИМ и у 23 (62,2%) больных ХИМСД выявлена тревожно-депрессивная симптоматика, которая проявлялась усталостью, снижением фона настроения, нарушением сна, нервным напряжением, заторможенностью, которая сменялась состояниями двигательного и эмоционального возбуждения. Доминировала умеренная тревожность, личностная тревога была выше реактивной ($p>0,05$). Тревожные состояния часто сопровождалась вегетативной симптоматикой в виде приступов тахикардии, кардиалгии, эмоциональной лабильности, расстройством работы пищеварительного тракта (таблица 3.17). Уровень депрессии и тревоги по шкале HADS достоверно не отличался в подгруппах, у 29 (78,4%) пациентов преобладала субклинически выраженная тревога/депрессия.

Таблица 3.17 – Показатели уровня невротизации, реактивной и личностной тревожности у пациентов с ХИМ II стадии

Тесты	ХИМ II	ХИМСД II
Реактивная тревожность (тест Спилбергера)	39,8±2,1	42,3±1,9
Личностная тревожность (тест Спилбергера)	45,3±1,1	46,5±1,8
Уровень тревоги и депрессии (HADS)	8,6±1,4	9,3±1,6

У пациентов с ХИМ II стадии выявлено наличие легких когнитивных нарушений - общий показатель когнитивной продуктивности находился в пределах $26,3 \pm 0,3$ балла, что было несколько ниже ($p=0,006$) по сравнению с таковым у пациентов с ХИМ I стадии (таблица 3.18). Наиболее часто выявлялось нарушение перцептивно-гностических функций, нарушение

счетных операций. Данные изменения были более выражены в группе пациентов с ХИМ II стадии.

Таблица 3.18 – Критерии нейрокогнитивного тестирования пациентов по шкале MMSE при прогрессировании ХИМ

Показатели когнитивной функции	ХИМ I (n=25)		ХИМ II (n=37)	
	$\bar{X} \pm SD$	Размах (Min –Max)	$\bar{X} \pm SD$	Размах (Min –Max)
Ориентация	9,12 \pm 0,13	8,0-10,0	9,13 \pm 0,10	8,0-10,0
Память	5,28 \pm 0,12	4,0-6,0	5,08 \pm 0,09	4,0-6,0
Счетные операции	4,72 \pm 0,11	3,0-5,0	4,54 \pm 0,08	4,0-5,0
Перцептивно-гностичные функции	8,04 \pm 0,31	4,0-9,0	7,43 \pm 0,12	6,0-9,0
ОПКП	27,6 \pm 0,4	24,0-30,0	26,3 \pm 0,3 P=0,006	23,0-29,0

Наличие СД у пациентов с ХИМ II стадии проявлялось снижением показателя счетных операций и показателя когнитивной продуктивности (таблица 3.19). Для пациентов с наличием и отсутствием СД было характерно снижение скорости выполнения лобно-исполнительных функций, которые проявлялись замедлением обработки информации, снижением рабочей памяти и способности к переключению с одного вида деятельности на другой, больные отмечали трудности концентрации внимания. При тестировании выявлена психомоторная замедленность и снижение скорости реакций при выполнении предложенных заданий. Выявлено более частое нарушение памяти, счетных операций и снижение интеллектуальной гибкости. Таким образом, были выявлены изменения, которые характерны для энцефалопатии сосудистого генеза.

Таблица 3.19 – Критерии нейрокогнитивного тестирования пациентов с ХИМ II стадии по шкале MMSE

Показатели когнитивной функции	ХИМ II (n=15)		ХИМСД II (n=22)	
	$\bar{X} \pm SD$	Размах (Min –Max)	$\bar{X} \pm SD$	Размах (Min –Max)
Ориентация	9,3 \pm 0,20	8,0-10,0	9,0 \pm 0,30	8,0-10,0
Память	5,1 \pm 0,10	4,0-6,0	5,0 \pm 0,11	4,0-6,0
Счетные операции	4,80 \pm 0,11	4,0-5,0	4,36 \pm 0,10 P=0,008	4,0-5,0
Перцептивно-гностичные функции	7,60 \pm 0,16	7,0-9,0	7,32 \pm 0,17	6,0-9,0
ОПКП	27,0 \pm 0,21	26,0-29,0	25,8 \pm 0,42 P=0,010	23,0-29,0
Примечание: P- сравнение показателей у пациентов с ХИМ II стадии при наличии и отсутствии СД				

По шкале МоСА-теста при ХИМ II стадии у 10 (66,7%) пациентов показатель находился в диапазоне 24,0-25,0 балла (24,6 \pm 1,5 балла), у 4 (26,7%) - в диапазоне 19,0-23,0 (22,0 \pm 1,8 балла), и только у 1 (2,7%) достигал 26 баллов. При ХИМСД II стадии результаты тестирования значимо не различались – у 13 (59,1%) больных количество баллов находилось в диапазоне 24,0-25,0 у 9 (40,9%) – в диапазоне 19,0-23,0 баллов. Батарея тестов лобной дисфункции выявила снижение общей психической активности, памяти, речевой активности и динамического праксиса. Так, у пациентов с ХИМ без СД средний балл тестирования составил 17,5 \pm 1,4 баллов, а при наличии СД- 16,0 \pm 1,3 баллов.

При нейровизуализации головного мозга у пациентов с ХИМ II стадии была проведена качественная оценка степени изменений белого вещества и выявлены признаки сосудистого поражения головного мозга у всех пациентов. Нами отмечена тенденция к увеличению множественных очагов поражения мозга при сравнении с пациентами ХИМ I стадии (таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Различия частоты визуализации морфологических изменений при МРТ головного мозга у пациентов с I и II стадией ХИМ

Показатели	ХИМ I (n=25)	ХИМ II (n=37)
	Частота выявления признака	
Очаговое поражение головного мозга сосудистого генеза	8 (32,0±9,3%)	7 (18,9±6,4%)
Множественные очаги поражения головного мозга	5 (20,0±8,0%)	11 (29,7±7,5%)
Наличие очагов предыдущих инсультов	2 (8,0±5,4%)	3 (8,1±4,5%)
Смещение срединных структур	8 (32,0±9,3%)	10 (27,0±7,3%)
Расширение желудочков мозга	6 (24,0±8,5%)	5 (13,5±5,6%)
Расширение подболоочечных пространств	3 (12,0±6,5%)	3 (8,1±4,5%)
Извитость экстракраниальных артерий	3 (12,0±6,5%)	4 (10,8±5,1%)

Таблица 3.21 – Результаты МРТ головного мозга у пациентов с ХИМ II стадии при наличии и отсутствии СД

Показатели	ХИМ II (n=15)	ХИМСД II (n=22)
	Частота выявления признака	
Очаговое поражение головного мозга сосудистого генеза	2 (13,3±8,8%)	5 (22,7±8,9%)
Множественные очаги поражения головного мозга	5 (33,3±12,2%)	6 (27,3±9,5%)
Наличие очагов предыдущих инсультов	0	3 (13,6±7,3%)
Смещение срединных структур	3 (20,0±10,3%)	7 (31,8±9,9%)
Расширение желудочков мозга	1 (6,7±6,5%)	4 (18,2±8,2%)
Расширение подболоочечных пространств	0	3 (13,6±7,3%)
Извитость экстракраниальных артерий	0	4 (18,2±8,2%)

Влияние СД на морфологические изменения головного мозга проявлялось увеличением количества и размеров очагов, расширением желудочков, подболоочечных пространств и смещением структур мозга; появлением извитости экстракраниальных сосудов (таблица 3.21). У пациентов с ХИМСД чаще встречались изменения в виде гиперинтенсивности белого вещества и расширения ликворосодержащих пространств легкой и умеренной степени.

Для оценки состояния гемодинамики у пациентов с ХИМСД было выполнено УЗДГ брахиоцефальных артерий (таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Результаты УЗДГ брахиоцефальных артерий у пациентов при прогрессировании ХИМСД

Показатели	ХИМСД I (n=15)	ХИМСД II (n=22)
Признаки стенозирующего атеросклероза	4	11
Утолщение комплекса интима-медиа (более 1,1мм с частичной потерей дифференциации на слои) экстракраниальных сосудов	6	13
Асимметрия кровотока в общей сонной артерии	1	4
Асимметрия кровотока во внутренней сонной артерии	0	2
Асимметрия кровотока в позвоночной артерии	7	11
Признаки нестабильности артериального давления	5	16 $P_{2-1}=0,042$
Нарушение скорости кровотока по экстракраниальным артериям	3	7

Результаты УЗДГ брахиоцефальных артерий у пациентов с I-II стадиями ХИМСД свидетельствуют, что фактором риска прогрессирования заболевания может быть снижение мозгового кровотока связанное с атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга. У большинства пациентов выявлены деформации и атеросклеротические изменения сосудов. Клинически значимых стенозов в исследуемой группе не определялось.

При прогрессировании ХИМ от I к II стадии не выявлено статистически значимых различий частоты коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы (таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Различия частоты ассоциации коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы при прогрессировании ХИМ

Коморбидная патология	ХИМ I (n=25)		ХИМ II (n=37)	
	Абс	%	Абс	%
ИБС	3	12,0±6,5	4	10,8±5,1
АГ 1 ст.	11	44,0±9,9	9	24,3±7,1
АГ 2 ст.	12	48,0±10,0	24	64,9±7,8
АГ 3 ст.	2	8,0±5,4	4	10,8±5,1
Нарушения ритма сердца	2	8,0±5,4	3	8,1±4,5
СН1	18	72,0±9,0	18	48,6±8,2
СН2А	7	28,0±9,0	10	27,0±7,3
ИМ в анамнезе	3	12,0±6,5	3	8,1±4,5
Инсульт в анамнезе	1	4,0±3,9	2	5,4±3,7
Гипертрофия ЛЖ	10	40,0±9,8	14	37,8±8,0

Также не обнаружено различий распространенности данной патологии у пациентов с ХИМ II стадии при наличии и отсутствии СД (таблица 3.24). У данного контингента больных наличие СД не сопровождалось нарушением центральной гемодинамики (таблица 3.25). Несмотря на увеличение частоты выявления гипертрофии левого желудочка при ХИМСД, величина фракции выброса желудочка находилась в диапазоне референсных значений.

Таблица 3.24 – Частота ассоциации коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХИМ II стадии

Коморбидная патология	ХИМ II (n=15)		ХИМСД II (n=22)	
	Абс	%	Абс	%
ИБС	0	–	4	18,2±8,2
АГ 1 ст.	7	46,7±12,9	2	9,1±6,1
АГ 2 ст.	7	46,7±12,9	17	77,3±8,9
АГ 3 ст.	1	6,7±6,5	3	13,6±7,3
Нарушения ритма сердца	1	6,7±6,5	2	9,1±6,1
СН1	8	53,3±12,9	10	45,5±10,6
СН2А	4	26,7±11,4	6	27,3±9,5
Инфаркт миокарда в анамнезе	1	6,7±6,5	2	9,1±6,1
Инсульт в анамнезе	1	6,7±6,5	1	4,5±4,4
Гипертрофия ЛЖ	4	26,7±11,4	10	45,5±10,6

Таблица 3.25 – Основные показатели центральной гемодинамики у пациентов с ХИМ II стадии

Показатель	ХИМ II (n=15)		ХИМСД II (n=22)	
	Me, %	Q _I – Q _{III}	Me, %	Q _I – Q _{III}
СД, мм.рт. ст.	140,0±5,6	130,-160,0	140,0±6,0	120,-150,0
ДД, мм.рт. ст.	100,0±2,1	95,0-100,0	97,5±2,3	95,0-105,0
ЧСС, уд/мин.	66,5±2,9	66,0-74,0	75,0±2,8	66,0-80,0
Фракция выброса ЛЖ (%)	66,0±2,7	62,0-76,0	70,0±1,6	65,0-72,0

При ХИМСД имело место увеличение СОЭ на 75,2% (P=0,003) и количества лейкоцитов на 30,4% (P=0,013) по сравнению с группой сравнения (ХИМ без СД) (таблица 3.26). Уменьшение количества циркулирующих моноцитов на 16,3% (P=0,041), вероятно, отражает их миграцию в нервную ткань для восстановления пула макроглии, участвующей в нейровоспалении при ХИМ. При ХИМ II стадии по

сравнению с I стадией заболевания количество циркулирующих моноцитов сократилось на 28,4% ($p < 0,001$).

Таблица 3.26 – Сравнительная характеристика основных показателей крови у пациентов с ХИМ II стадии

Показатели	ХИМ II (n=15)		ХИМСД II (n=22)	
	$\bar{x} \pm SD$	Min – Max	$\bar{x} \pm SD$	Min – Max
Тромбоциты, $\times 10^9$	290,3 \pm 22,7	179,0-342,0	262,0 \pm 15,2	180,0-377,0
MVP, fl	8,9 \pm 0,2	8,0-10,5	9,0 \pm 0,2	8,1-10,3
Нб, г/л	142,7 \pm 3,6	124,0-168,0	138,6 \pm 2,2	119,0-157,0
Эритроциты, $\times 10^{12}$	4,55 \pm 0,2	3,8-5,2	4,7 \pm 0,1	4,0-5,1
СОЭ, мм/ч	10,1 \pm 1,5	2,0-26,0	17,7 \pm 1,7**	8,0-30,0
Лейкоциты, $\times 10^9$	6,9 \pm 0,5	3,7-9,4	9,0 \pm 0,6*	5,3-12,2
ПЯ лейкоциты, %	3,3 \pm 0,6	1,0-6,0	2,9 \pm 0,8	0-12,0
СЯ лейкоциты, %	63,7 \pm 2,5	51,0-76,0	62,1 \pm 2,3	45,0-80,0
Эозинофилы, %	1,7 \pm 0,4	0-4,0	1,53 \pm 0,34	0-4,0
Моноциты, %	5,90 \pm 0,41	4,0-8,0	4,35 \pm 0,49* P ₂₋₁ =0,002	2,0-9,0
Лимфоциты, %	25,5 \pm 3,1	12,0-41,0	29,1 \pm 2,4	12,0-49,0

Примечание: * – достоверность различий показателей $p < 0,05$ и ** - $p < 0,01$ у пациентов с ХИМ II стадии при наличии и отсутствии СД 2 типа; p_{2-1} – сравнение показателей при II и I стадиях ХИМСД

В этой связи было интересно сопоставить количество лейкоцитов у пациентов с I и II стадиями ХИМ при наличии и отсутствии СД. Оказалось, что при II стадии ХИМСД содержание моноцитов было меньше, чем при ХИМСД I стадии на 62,5%, соответственно, $4,35 \pm 0,49\%$ (95% ДИ 3,31-5,40%) и $7,07 \pm 0,64\%$ (95% ДИ 5,71-7,43%). При прогрессировании ХИМ у больных без СД этот феномен не наблюдался. Таким образом, моноцитопения связана с прогрессированием ХИМ при наличии у пациентов СД. При ХИМ II стадии у пациентов с СД выявлен более высокий уровень общего холестерина, ЛПНП и индекса атерогенности (таблица 3.27), что подтверждает риск развития атеросклероза при наличии у пациентов СД.

Таблица 3.27– Показатели метаболизма белков и липидов при ХИМ II стадии

Показатели	ХИМ II (n=15)		ХИМСД II (n=22)	
	$\bar{x} \pm SD$	Размах (Min –Max)	$\bar{x} \pm SD$	Размах (Min –Max)
Мочевина, ммоль/л	$6,9 \pm 0,7$	3,7-11,9	$6,0 \pm 0,3$	3,0-8,7
Креатинин, мкмоль/л	$91,0 \pm 5,0$	64,0-130,0	$85,3 \pm 3,5$	65,7-114,0
Общий холестерин, ммоль/л	$5,04 \pm 0,25$	3,72-6,50	$6,01 \pm 0,28^*$ P=0,022	3,55-8,15
Триглицериды, ммоль/л	$1,64 \pm 0,28$	0,69-3,83	$1,67 \pm 0,27$	0,9-3,53
β -липопротеиды (ЛПНП), г/л	$3,07 \pm 0,25$	2,12-4,20	$3,53 \pm 0,13^*$ $p_{2-1}=0,001$	2,56-3,90
Индекс атерогенности	$3,05 \pm 0,27$		$3,89 \pm 0,18^*$ P=0,015	
Примечание: * – достоверность различий показателей $p < 0,05$ у пациентов с ХИМ II стадии при наличии и отсутствии СД 2 типа; p_{2-1} – сравнение показателей при II и I стадиях ХИМСД				

3.4. Диагностические возможности анализа функциональной активности рецепторов тромбоцитов у пациентов с ХИМ II стадии

Исследовательский вопрос - отличается ли активность рецепторов Тц при ХИМ II стадии? Ответ на данный вопрос позволяет оценить степень участия факторов риска в развитии ХИМ I стадии. Проведенное исследование выявило гиперреактивность исследованных рецепторов; наиболее выраженный эффект воспроизводил Ан-2 (таблица 3.28).

Таблица 3.28 – Индуцированная агрегация тромбоцитов у пациентов с ХИМ I стадии (n=37)

Агонист	Среднее значение АТц (%), $\bar{X} \pm SD$	Размах (Min –Max)	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Ан-2 (1,0 мкМ)	70,6 \pm 0,8	58,0-80,0	68,9	72,3
Адреналин (5,0 мкМ)	67,6 \pm 0,7 $P_{\text{Ан-2}}=0,008$	56,0-77,0	66,3	69,0
АДФ (5 мкМ)	61,6 \pm 0,8 $P_{\text{адреналин}}<0,001$	54,0-75,0	59,9	63,4
ФАТ (150,0 мкМ)	57,6 \pm 0,9 $P_{\text{АДФ}}=0,001$	48,0-70,0	55,8	59,3
Коллаген (1,0 мг/мл)	57,5 \pm 1,0	47,0-69,0	55,4	59,7
Примечание: P – вероятность различий АТц относительно эффекта предыдущего агониста				

Кластер функционирующих рецепторов выглядит следующим образом: активность АТ₁-рецептора > активности α_2 -адренорецептора > активности Р2Y-рецепторов > активности ФАТ-рецептора = активности GP VI-рецептора. Полученные результаты свидетельствуют, что факторами риска развития 2-й стадии ХИМ остаются активация САС и РАС; результатом стимуляции АТ₁-рецептора и α_2 -адренорецептора является нарушение мозгового кровообращения.

Присутствие в общей когорте пациентов с коморбидной патологией, конечно, может искажать результаты исследований и их трактовку, если будет доказано что та или иная нозология значимо влияет на реактивность рецепторов. В этом отношении привлекает внимание СД, поскольку, во-первых, данное заболевание априори считается фактором риска ЦВЗ, однако не всегда мотивируется исключение данного контингента больных из исследований. Во-вторых, выше приведены доказательства, что при начальной стадии ХИМ сахарный диабет изменяет реактивность некоторых рецепторов Тц, а значит, существуют механизмы посредством которых СД может вызывать неврологические нарушения у больных. Для проверки данной гипотезы имело смысл распределить пациентов на две подгруппы, в зависимости от наличия или отсутствия СД.

Исследовательский вопрос – что представляет собой кластер активности рецепторов Тц у пациентов с ХИМ II стадии при отсутствии СД? Установлено, что гиперреактивность рецепторов Тц воспроизводили адреналин, Ан-2 и АДФ (таблица 3.29).

Таблица 3.29 – Кластер активности рецепторов Тц у пациентов с ХИМ II стадии без СД (n=15)

Агонист	Среднее значение АТц (%), $\bar{X} \pm SD$	Размах (Min –Max)	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Адреналин (5,0 мкМ)	68,0 \pm 0,6	65,0-74,0	66,6	69,4
Ан-2 (1,0 мкМ)	66,9 \pm 1,1	58,0-72,0	64,7	69,2
АДФ (5 мкМ)	58,1 \pm 0,7 $P_{\text{Ан-2}} < 0,001$	54,0-63,0	56,58	59,55
ФАТ (150,0 мкМ)	54,1 \pm 0,8 $P_{\text{АДФ}} < 0,001$	48,0-58,0	52,31	55,82
Коллаген (1,0 мг/мл)	51,9 \pm 0,8	47,0-57,0	50,27	53,6
Примечание: Р – вероятность различий АТц относительно эффекта предыдущего агониста				

Для ФАТ-рецептора и GP VI-рецептора была характерна нормореактивность. Активность α_2 -адренорецепторов превышала таковую P2Y-рецепторов на 17% ($p < 0,001$), ФАТ-рецептора на 25,7% ($p < 0,001$) и GPVI-рецептора на 31% ($p < 0,001$). Кластер активности рецепторов Тц можно представить следующим образом: активность α_2 -адренорецептора = активности АТ₁-рецептора > активности P2Y-рецепторов = активности ФАТ-рецептора > активности GP VI-рецептора. Таким образом, два фактора риска могут инициировать развитие ХИМ II стадии – это активация САС и РАС. Индикатором прогрессии ХИМ являлась активность P2Y-рецепторов, как следствие развивающейся гипоксии/ишемии мозга. Если сопоставить активность рецепторов у пациентов с I и II стадиями ХИМ при отсутствии СД, то можно прийти к заключению, что стереотипными механизмами развития ХИМ являлись активация САС и РАС, поскольку при прогрессировании заболевания сохранялась гиперреактивность α_2 -адренорецептора АТ₁-рецептора (таблица 3.30).

Таблица 3.30 – Различия индуцированной АТц (%) при прогрессировании ХИМ у пациентов без СД 2 типа

Индуктор АТц	ХИМ I (n=10)		ХИМ II (n=15)	
	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _I	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _I
Адреналин (5,0 мкМ)	70,2±0,9	66,0-74,0	68,0±0,6	65,0-74,0
АДФ (5 мкМ)	49,7±0,9	45,0-53,0	58,1±0,7 P<0,001	54,0-63,0
Ан-2 (1,0 мкМ)	62,5±1,3	57,0-70,0	69,3±0,6 P<0,001	65,0-72,0
ФАТ (150,0 мкМ)	49,9±0,8	46,0-54,0	54,1±0,8 P=0,002	48,0-58,0
Коллаген (1,0 мг/мл)	53,6±1,1	49,0-62,0	51,9±0,8	47,0-57,0

Фактором прогрессии ХИМ выступало нарушение мозгового кровообращения, отражением чего было повышение активности P2Y-рецепторов на 17% ($P < 0,001$) относительно таковой при I стадии ХИМ. При выборе оптимального порога принятия решения (по Youden Index) установлен критический порог АДФ-индуцированной АТц (АДФcrit) на уровне 54% (рисунок 3.1). При значении показателя АДФcrit $>54\%$ у пациента имела место ХИМ II стадия, а при значении АДФcrit $<54\%$ – I стадия заболевания. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 93,3% (95% ДИ 68,1%-99,8%) и специфичность – 60% (95% ДИ 26,2%-87,8%). Площадь под кривой операционных характеристик $AUC = 0,830$ (95% ДИ 0,627 – 0,949).

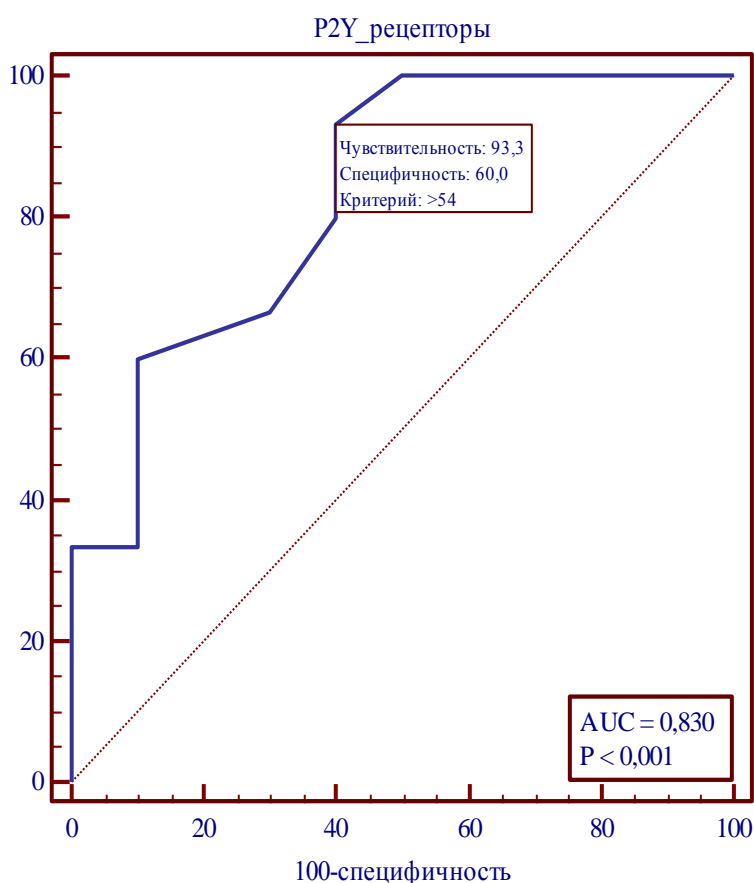


Рисунок 3.1 – Кривые операционных характеристик (ROC) определения риска II стадии ХИМ по активности P2Y-рецепторов

Проведенный анализ показал, что СД сопровождался гиперреактивностью всех 5 изученных рецепторов Тц (таблица 3.31). Наиболее выраженный эффект воспроизводил Ан-2. Активность АТ₁-рецептора превышала таковую α₂-адренорецепторов на 8,4% (P<0,001), P2Y-рецепторов на 14,1% (p <0,001), GPVI-рецептора на 19,0% (p <0,001) и ФАТ-рецептора на 22,2% (p <0,001). Кластер активности рецепторов Тц у пациентов с ХИМСД выглядел следующим образом: активность АТ₁-рецептора > α₂-адренорецептора > активности P2Y рецептора > активности GPVI-рецептора = активности ФАТ-рецептора. Таким образом, реактивность рецепторов Тц отличается у пациентов с ХИМ при отсутствии и наличии СД.

Таблица 3.31 – Кластер активности рецепторов Тц у пациентов с ХИМ II стадии при наличии СД (n=22)

Агонист	Среднее значение АТц (%), $\bar{X} \pm SD$	Размах (Min –Max)	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Ан-2 (1,0 мкМ)	73,1±0,9	65,0-80,0	71,22	75,05
Адреналин (5,0 мкМ)	67,4±1,1 P<0,001	56,0-77,0	65,16	69,66
АДФ (5 мкМ)	64,1±1,1 P _{адреналин} =0,035	55,0-75,0	61,86	66,33
Коллаген (1,0 мг/мл)	61,4±1,1	50,0-69,0	59,12	63,61
ФАТ (150,0 мкМ)	59,9±1,1 P _{АДФ} =0,010	48,0-70,0	57,68	62,23
Примечание: P – вероятность различий АТц относительно эффекта предыдущего агониста				

Если реактивность рецепторов при ХИМ и ХИМСД отличается (по амплитуде или кластеру рецепторов), то СД модулирует патогенез ХИМ.

Сопоставление активности рецепторов Тц у пациентов при наличии и отсутствии СД (таблица 3.32) свидетельствует, что СД сопровождается повышением реактивности P2Y-рецепторов (на 10,3%,

$p<0,001$), АТ₁-рецептора (на 9,3%, $p<0,001$), ФАТ-рецептора (на 10,7%, $p<0,001$) и GPRVI-рецептора (на 18,3% $p<0,001$) по сравнению с таковыми у больных с ХИМ II стадии без СД. Таким образом, влияние диабета на патогенез II стадии ХИМ связано с активацией РАС, развитием системной воспалительной реакции и ремоделированием стенки сосудов, что, в конечном счете, предопределяет снижение мозгового кровообращения.

Таблица 3.32 – Различия индуцированной АТц (%) у больных с ХИМ II стадии при наличии и отсутствии СД

Индуктор АТц	ХИМ II (n=15)		ХИМСД II (n=22)	
	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _I	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _I
Адреналин (5,0 мкМ)	68,0±0,6	65,0-74,0	67,4±1,1	56,0-77,0
АДФ (5 мкМ)	58,1±0,7	54,0-63,0	64,1±1,1 $p<0,001$	55,0-75,0
Ан-2 (1,0 мкМ)	66,9±1,1	58,0-72,0	73,1±0,9 $p<0,001$	65,0-80,0
ФАТ (150,0 мкМ)	54,1±0,8	48,0-58,0	59,9±1,1 $p<0,001$	48,0-70,0
Коллаген (1,0 мг/мл)	51,9±0,8	47,0-57,0	61,4±1,1 $p<0,001$	50,0-69,0
Примечание: p – вероятность различий АТц при ХИМСД относительно такой у пациентов с ХИМ без СД				

Если прогрессирование ХИМ связано с возрастающим нарушением мозгового кровообращения, то можно предположить, что наличие СД влияет на тяжесть ХИМ. Исследовательский вопрос – может ли СД быть фактором риска прогрессии ХИМ на начальных стадиях заболевания? Для ответа на этот вопрос сопоставили реактивность рецепторов у пациентов с I-II стадиями ХИМСД (таблица 3.33).

Проведенный анализ выявил: (а) повышение активности P2Y-рецепторов на 21,6% ($p<0,001$). Если при I стадии ХИМ гипергликемия не влияла на активность P2Y-рецепторов (регистрировалась нормореактивность

характерная для здоровых лиц), то при II стадии заболевания СД индуцировал гиперреактивность данных рецепторов.

Таблица 3.33 – Различия индуцированной АТц (%) у пациентов при прогрессировании ХИМСД

Индуктор АТц	ХИМСД I (n=15)		ХИМСД II (n=22)	
	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _I	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _I
Адреналин (5,0 мкМ)	71,7±1,1	65,0-80,0	67,4±1,1 P=0,010	56,0-77,0
АДФ (5 мкМ)	52,7±0,8	49,0-59,0	64,1±1,1 P<0,001	55,0-75,0
Ан-2 (1,0 мкМ)	68,0±0,9	61,0-74,0	71,5±1,3 P=0,038	58,0-80,0
ФАТ (150,0 мкМ)	63,1±0,9	58,0-70,0	59,9±1,1	48,0-70,0
Коллаген (1,0 мг/мл)	59,0±0,7	55,0-64,0	61,4±1,1	50,0-69,0
Примечание: p – вероятность различий индуцированной АТц при II стадии ХИМСД относительно такой у пациентов с I стадией ХИМСД				

Данные показатели отражают значимое снижение мозгового кровообращения, развитие гипоксии/ишемии следствием чего было повышение уровня внеклеточных нуклеотидов; (б) прирост гиперреактивности АТ₁-рецептора на 5,1 % (p<0,001), что связано с более высоким уровнем Ан-2, возникающим при активации РАС; (в) сохранение гиперреактивности α₂-адренорецептора, несмотря на выявленное снижение их активности (на 6%; p=0,010); (г) сохранение гиперреактивности ФАТ-рецептора, что возможно в случае активации лейкоцитов (системная воспалительная реакция) и/или глии (нейровоспаление); (д) сохранение гиперреактивности GP VI-рецептора, что возможно при поддержании на высоком уровне ремоделирования БМ стенки сосудов.

Наиболее информативными показателями прогрессирования ХИМ, по данным анализа ROC кривых, оказалась активность P2Y-рецепторов и AT₁-рецептора. Критический порог активности P2Y-рецептора (P2Y-R crit) составил 54%. При значении показателя P2Y-R crit >54% у пациента имела место II стадия ХИМСД, если значение было <54%, то I стадия. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 100% (95% ДИ 84,6-100,0%) и специфичность – 100,0% (95% ДИ 78,2-100,0%). Площадь под кривой операционных характеристик AUC = 1,000 (95% ДИ 0,905 - 1,000) свидетельствует об очень сильной связи уровня показателя активности P2Y-рецептора с риском развития ХИМСД II стадии. Критический порог активности AT₁-рецептора (AT₁crit) находился на уровне 71%. При значении показателя AT₁crit >71% у пациента имела место II стадия ХИМСД, а при значении показателя AT₁crit <71% – I стадия ХИМСД. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 72,7% (95% ДИ 49,8%-89,3%) и специфичность – 86,7% (95% ДИ 59,5%-98,3%). Площадь под кривой операционных характеристик AUC = 0,839 (95% ДИ 0,682 – 0,939).

Положительная корреляция высокой силы между длительностью СД и гипергликемией (таблица 3.34) отражала плохой контроль гликемии связанный с длительностью заболевания [162]. Более высокая сила связи проявлялась у пациентов с продолжительностью СД более 5 лет ($r= 0,850$; $p<0,05$), тогда как при длительности диабета менее 5 лет сила корреляции была ниже ($r= 0,610$; $p<0,05$). Наличие корреляции средней силы между длительностью СД и величиной СОЭ, активностью ФАТ-рецепторов и GP-VI- рецептора к коллагену IV-типа, отражает связь диабета с воспалением [76]. В частности, подтверждается наличие системной воспалительной реакции (повышение СОЭ и лейкоцитоз), активация нейтрофилов и Тц (стимуляция ФАТ-рецепторов Тц) и ремоделирование стенки сосудов, связанное с деградацией стенки сосудов. Последнее, вероятно, является одной из причин развития эндотелиальной дисфункции при СД [152].

Факторами риска развития системного воспаления (повышения СОЭ, количества лейкоцитов) при ХИМ II стадии могут быть – активация РАС и пуринергической системы организма [86, 280]. Просматривается влияние гипергликемии на: повышение тонуса артерий резистивного типа (корреляция с величиной АДс $r = 0,568$; $p < 0,05$), метаболизм нейронов и глии (отрицательная корреляция с ОПКП $r = -0,389$; $p < 0,05$), тем более, что при СД имеет место гиперреактивность рецепторов на клетках-мишенях [108]. Вызывает интерес, выявленная при ХИМ II стадии, связь средней силы гипергликемии с активностью P2Y-рецептора, ФАТ –рецептора и GP-VI –рецептора, что открывает новые факты о молекулярных механизмах эндотелиальной дисфункции у пациентов с нарушением мозгового кровообращения [35]. При ХИМ II стадии сохранялась зависимость от возраста фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), активации САС (гиперреактивность α_2 -адренорецептора) и реализации воспалительной реакции (гиперреактивность ФАТ-рецепторов на Тц), а также когнитивной продуктивности (снижение ОПКП) [46]. К возможным причинам АГ можно отнести длительность СД, наличие хронической воспалительной реакции (повышение реактивности ФАТ-рецептора $r = 0,353$; $p < 0,05$) и ремоделирование сосудистой стенки (гиперреактивность GP-VI – рецептора $r = 0,543$; $p < 0,05$).

Снижение когнитивной функции у пациентов с ХИМ II стадии по сравнению с ХИМ I стадии связано с двумя новыми факторами: длительностью СД и уровнем гипергликемии (появление в группе пациентов с продолжительностью диабета превышающей 5 лет) и усилением гипоксии/ишемии мозга (корреляция с активностью пуриновых P2Y-рецепторов $r = -0,414$; $p < 0,05$). Анализ взаимодействия рецепторов показал, что: (а) активация РАС может быть связана с гипоксией/ишемией мозга и усилением системного влияния САС [118].

Одним из негативных вариантов патогенеза при ХИМ II стадии может быть прогрессирование хронического нарушения мозгового кровообращения

при активации РАС и САС [78]. Причем (а) взаимодействие АТ₁-рецепторов и α_2 -адренорецепторов потенцируется, что требует контроля за уровнем АД у данного контингента больных [218]; (б) гипоксия/ишемия мозга сопровождается развитием системного воспаления, что проявляется паракринной стимуляцией P2Y-рецепторов на клетках крови, направленной на рекрутирование лейкоцитов из крови в ткани, в т.ч. моноцитов (предшественников макроглии) в нервную ткань [272]; (в) ведущей причиной гиперреактивности α_2 -адренорецепторов является костимулирующее действие АТ₁-рецептора. Заслуживают внимания следующие причинно-следственные связи, формирующиеся с участием САС: хроническое нарушение мозгового кровообращения, которое связано с повышением концентрации катехоламинов в крови, что, в свою очередь, поддерживает нейровоспаление [284]; (г) реализация воспаления обеспечивается как системным механизмом (активация САС), так и локальным паракринным механизмом (стимуляция P2Y-рецепторов лейкоцитов); (д) повышение проницаемости ГЭБ, связанное с деградацией коллагена БМ стенки капилляров связано как с ишемией мозга, так и с активацией лейкоцитов секретирующих ММР [261]. При этом формируется порочный круг – нарушение мозгового кровотока провоцирует развитие воспаления, следствием чего является увеличение проницаемости ГЭБ, что усугубляет эффект ишемии мозга.

ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ III СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

4.1. Результаты клинико-инструментального обследования пациентов с ХИМ III стадии

По результатам клинико-инструментального обследования пациентов III стадия ХИМ диагностирована у 45 пациентов, средний возраст – $70,0 \pm 1,7$ лет. Наибольшее количество больных - 35 (77,8%) находились в возрасте старше 65 лет. У 30 (66,7%) пациентов ХИМ была ассоциирована с СД 2 типа. Межгрупповых гендерных и возрастных различий не выявлено (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Характеристика подгрупп больных с ХИМ III стадии

Показатели	ХИМ III	ХИМСД III
Количество пациентов	15	30
- Женщины	7	18
- Мужчины	8	12
Возраст пациентов		
- Женщины	$68,9 \pm 4,9$	$66,4 \pm 3,0$
- Мужчины	$75,7 \pm 3,5$	$72,4 \pm 2,4$

Пациентов с ХИМСД III стадии разделили на три подгруппы в зависимости от продолжительности СД. Подгруппу А составили 4 (13,3%) больных с длительностью СД от 0 до 5 лет, среди которых был 1 (25%) мужчина и 3 (75%) женщины; средний возраст пациентов составил $76,5 \pm 2,9$ лет.

На момент обследования – 3 (75%) пациента находились в стадии субкомпенсации СД – уровень глюкозы крови натощак – $10,5 \pm 1,7$ ммоль /л; 1– (25%) - в стадии декомпенсации заболевания. Легкая степень тяжести течения СД выявлена у 1 пациента, средняя степень – у 2 пациентов и тяжелая – у 1 пациента. В подгруппу Б включили 16 пациентов (53,4%) с длительностью СД от 6 до 10 лет, среди которых было 5 (31,2%) мужчин и 11 (68,8%) женщин; средний возраст пациентов составил $65,9 \pm 3,5$ лет. В стадии субкомпенсации СД находились 14 (87,5%) пациентов – уровень глюкозы крови натощак $8,4 \pm 0,8$ ммоль /л (95% ДИ 6,6-10,1 ммоль /л). С легкой степенью тяжести течения СД имелось 9 (56,2%) больных – уровень глюкозы крови $6,5 \pm 0,2$ ммоль /л (95% ДИ 6,1-6,9 ммоль /л). Еще 6 (37,6%) пациентов находились в средней стадии тяжести заболевания уровень глюкозы крови – $13,0 \pm 0,8$ ммоль /л (95% ДИ 10,8-15,2 ммоль /л); у 1 (6,2%) – имела тяжелая степень тяжести течения заболевания. Подгруппа В представлена 10 (33,3%) пациентами с длительностью СД более 10 лет; среди которых было 6 (60%) мужчин и 4 (40,0%) женщины; средний возраст пациентов составил $70,4 \pm 1,7$ года. В стадии субкомпенсации СД находились 9 (90,0%) пациентов – уровень глюкозы крови натощак $9,2 \pm 0,6$ ммоль /л (95% ДИ 7,7-10,8 ммоль /л). С легкой степенью тяжести течения СД имелось 3 (30,0%) больных; средней степенью – 6 (60,0%) больных, уровень глюкозы крови $10,4 \pm 0,5$ ммоль /л (95% ДИ 9,1-11,7 ммоль /л); у 1 (10,0%) – выявлена тяжелая степень тяжести течения СД.

При III стадии ХИМ наиболее часто встречалась гипертоническая и смешанная формы заболевания – 37 (82,2%) пациентов; наличие СД существенно увеличивала ($P=0,045$) частоту коморбидности АГ с атеросклерозом при ХИМ (таблица 4.2). Выявлены статистически значимые отличия частоты различных вариантов ХИМСД при II и III стадиях (таблица 4.3). Если при ХИМСД II стадии наиболее часто встречалась гипертоническая форма, то при ХИМСД III стадии доминировало сочетание АГ с атеросклерозом.

Таблица 4.2 – Характеристика вариантов ХИМ III стадии

Подгруппы	Варианты ХИМ			
	Гипертоническая форма	Атеросклеротическая форма	Артериальная гипертензия+ атеросклероз	Всего
ХИМ III	6 (40,0%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	15
ХИМСД III	8 (26,7%)	3 (10,0%)	19 (63,3%) P=0,045	30
Всего	14 (31,1%)	8 (17,8%)	23 (51,1%)	45
Примечание: P- сравнение показателя у пациентов с ХИМ III стадии при наличии и отсутствии СД				

Таблица 4.3 – Характеристика вариантов ХИМСД при прогрессировании заболевания

Подгруппы	Варианты ХИМСД			
	Гипертоническая форма	Атеросклеротическая форма	Артериальная гипертензия+ атеросклероз	Всего
II стадия	15 (68,2%)	4 (18,2%)	3 (13,6%)	22
III стадия	8 (26,7%) P=0,007	3 (10,0%)	19 (63,3%) p ₃₋₂ <0,001	30
Примечание: p ₃₋₂ сравнение показателей при ХИМСД III и II стадии				

При ХИМ III стадии доминирующим проявлением заболевания было стойкое мнестико-интеллектуальное снижение, которое проявлялось значительным снижением памяти, концентрации внимания, трудностями обобщения, абстрагирования и переключения. Темп мыслительных процессов, счетных операций и исполнительных функций был замедлен. Критика к своему состоянию и поведению резко снижена, нарушена бытовая адаптация.

Среди жалоб частыми были общая слабость, головокружение, шаткость походки, повышение АД, парестезии (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Различия частоты клинико-неврологических симптомов у пациентов с ХИМ III стадии

Показатели	ХИМ III (n=15)	ХИМСД III (n=30)
Жалобы		
Головная боль	11 (73,3±11,4%)	24 (80,0±7,3%)
Расстройство сна	9 (60,0±12,6%)	20 (66,7±8,6%)
Снижение фона настроения	7 (46,7±12,6%)	22 (73,3±8,1%)
Снижение памяти	13 (86,7±8,8%)	30 (100%)
Раздражительность	10 (66,7±12,2%)	22 (77,3±8,1%)
Головокружение	10 (66,7±12,2%)	20 (66,7±8,6%)
Шаткость походки	10 (66,7±12,2%)	17 (56,7±9,0%)
Повышение АД	12 (80,0±10,3%)	25 (83,3±6,8%)
Парестезии	4 (26,7±11,4%)	15 (50,0±9,1%)
Неврологический статус		
Нарушение ориентации	9 (60,0±12,6%)	18 (60,0±8,9%)
Нарушение речи (дизартрия)	3 (20,0±10,3%)	7 (23,3±7,7%)
Асимметрия глазных щелей	7 (46,7±12,9%)	19 (63,3±8,8%)
Анизокория	1 (6,7±6,5%)	4 (13,3±6,2%)
Нистагм	2 (13,3±8,8%)	3 (10,0±5,5%)
Слабость конвергенции	12 (80,0±10,3%)	19 (63,3±8,8%)
Девияция языка	1 (6,7±6,5%)	1 (3,3±3,3%)
Нарушение глотания	4 (26,7±11,4%)	7 (23,3±7,7%)
Снижение мышечной силы	5 (33,3±12,2%)	19 (63,3±8,8%)*
Повышение мышечного тонуса	5 (33,3±12,2%)	10 (33,3±8,6%)
Гипокинезия	4 (26,7±11,4%)	10 (33,3±8,6%)
Повышение рефлексов рук	10 (66,7±12,2%)	24 (80,0±7,3%)
Повышение коленных рефлексов	11 (77,3±11,4%)	6 (20,0±7,3%)
Повышение ахилловых рефлексов	10 (66,7±12,2%)	10 (33,3±8,6%)
Патологические стопные знаки	8 (53,3±12,9%)	9 (30,0±8,4%)
Проба Барре	2 (13,3±8,8%)	6 (20,0±7,3%)
Неустойчивость в позе Ромберга	13 (86,7±8,8%)	27 (90,0±5,5%)
Нарушения при пальце-носовой пробе	14 (93,3±6,5%)	28 (93,3±4,6%)
Болезненность в точках Валле	2 (13,3±8,8%)	11 (36,7±8,8%)
Нарушение чувствительности	6 (40,0±12,6%)	24 (80,0±7,3%)*
Ригидность	5 (33,3±12,2%)	9 (30,0±8,4%)
Тремор	1 (6,7±6,5%)	2 (6,7±4,6%)
Примечание: * - достоверность различий показателей у пациентов с III стадией ХИМ при наличии и отсутствии СД на уровне $p < 0,05$		

Наличие СД не проявлялось статистически значимыми изменениями частоты психоэмоциональных нарушений.

При исследовании неврологического статуса у пациентов с ХИМСД обращает на себя внимание более частое выявление снижения мышечной силы ($p < 0,05$) и нарушения чувствительности ($p < 0,05$). Симптоматика со стороны черепных нервов выявлялась, чаще в виде псевдобульбарного синдрома (нарушение фонации, глотания имело место у 24,4% пациентов), пирамидная недостаточность (повышение сухожильных рефлексов, чаще ахилловых у 44,6% больных), паркинсонический синдром (преимущественно акинетико-ригидные проявления у 31,1% больных) и нарушение координации движений (неустойчивость, шаткость в позе Ромберга у 88,9% больных, не четкость при выполнении пальце-носовой пробы). По сравнению с II стадией ХИМ при III стадии заболевания более часто встречались, вестибуло-атактический ($P = 0,002$), паркинсонический ($P = 0,022$) и псевдобульбарный ($P = 0,041$) синдромы (таблица 4.5).

При оценке уровня невротизации и тревожности по шкале самооценки Спилбергера и госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у 5 (33,3%) больных ХИМ и у 17 (56,7%) больных ХИМСД выявлена тревожно-депрессивная симптоматика, которая проявлялась усталостью, снижением фона настроения, нарушением сна, снижением интереса к жизни, идеаторной и двигательной заторможенностью, вялостью и апатией. Нередко пациенты отмечали приступы немотивированной агрессии и быстрой смены настроения. Личная тревога доминировала над реактивной тревогой, соответствовала показателям умеренной тревожности и не отличались статистически значимо от соответствующих показателей у пациентов с наличием и отсутствием СД (таблица 4.6). Уровень депрессии и тревоги по HADS достоверно не отличался в исследуемых подгруппах, у большинства 30 (66,7%) пациентов преобладала субклинически выраженная тревога/депрессия.

Таблица 4.5 – Различия частоты клинико-неврологических симптомов у пациентов при прогрессировании ХИМ

Показатели	ХИМ II (n=37)	ХИМ III (n=45)
Жалобы		
Головная боль	34 (91,9±4,5%)	35 (77,8±6,2%)
Расстройство сна	27 (73,0±7,3%)	29 (64,4±7,1%)
Снижение фона настроения	23 (62,2±8,0%)	29 (64,4±7,1%)
Снижение памяти	19 (51,4±8,2%)	43(95,6±3,1%)*
Раздражительность	24 (64,9±7,8%)	32 (71,1±6,8%)
Головокружение	28 (75,7±7,1%)	30 (66,7±7,0%)
Шаткость походки	13 (35,1±7,8%)	27 (60,±7,3%)*
Повышение АД	24 (64,9±7,8%)	37 (82,2±5,7%)
Парестезии	11 (29,7±7,5%)	19 (42,2±7,4%)
Неврологический статус		
Нарушение ориентации	5 (13,5±5,6%)	27(60,0±7,3%)*
Нарушение речи (дизартрия)	5 (13,5±5,6%)	10 (22,2±6,2%)
Асимметрия глазных щелей	21 (56,8±8,1%)	26 (57,8±7,4%)
Анизокория	7 (18,9±6,4%)	5 (11,1±4,7%)
Нистагм	8 (21,6±6,8%)	5 (11,1±4,7%)
Слабость конвергенции	29 (78,4±6,8%)	31 (68,9±6,9%)
Асимметрия лица	33 (89,2±5,1%)	34 (75,6±6,4%)
Девияция языка	3 (8,1±4,5%)	2 (4,4±3,1%)
Нарушение глотания	2 (5,4±3,7%)	11 (24,4±6,4%)*
Снижение мышечной силы	8 (21,6±6,8%)	24 (53,3±7,4%)*
Повышение мышечного тонуса	4 (10,8±5,1%)	15 (33,3±7,0%)
Гипокинезия	3 (8,1±4,5%)	14 (31,1±6,9%)
Повышение рефлексов рук	23 (62,2±8,0%)	34 (75,6±6,4%)
Повышение коленных рефлексов	19 (51,4±8,2%)	17 (37,8±7,2%)
Повышение ахилловых рефлексов	15 (40,5±8,1%)	20 (44,4±7,4%)
Патологические стопные знаки	21 (56,8±8,1%)	17 (37,8±7,2%)
Проба Барре	2 (5,4±3,7%)	8 (17,8±5,7%)
Неустойчивость в позе Ромберга	21 (56,8±8,1%)	40 (88,9±4,7%)*
Нарушения пальце-носовой пробы	21 (56,8±8,1%)	42(93,3±3,7%)*
Болезненность в точках Валле	14 (37,8±8,0%)	13 (28,9±6,8%)
Нарушение чувствительности	16 (43,2±8,1%)	30 (66,7±7,0%)
Ригидность	3 (8,1±4,5%)	14 (31,1±6,9%)*
Тремор	1 (2,7±2,7%)	3 (6,7±3,7%)
Примечание: * - достоверность различий показателей при III и II стадиях ХИМ на уровне $p < 0,05$; *** - на уровне $p < 0,001$		

Таблица 4.6 – Показатели уровня невротизации, реактивной и личностной тревожности у больных с ХИМ III стадии

Тесты	ХИМ III	ХИМСД III
Реактивная тревожность (тест Спилбергера)	32,6±2,7	39,1±1,8
Личностная тревожность (тест Спилбергера)	42,5±1,2	46,2±1,3
Уровень тревоги и депрессии (HADS)	8,0±1,1	8,3±1,5

Следует отметить, что у ряда пациентов наблюдалось акцентуация на преморбидных чертах характера, таких как конфликтность, вспыльчивость, эмоциональная несдержанность, подозрительность, жестокость, требование повышенного внимания к себе. У женщин преимущественно доминировала мнительность, неуверенность, склонность к ипохондрическим переживаниям, патологическая приверженность «здоровому образу жизни».

Нейрокогнитивное тестирование по краткой шкале MMSE у пациентов с ХИМ III стадии выявило нарушения по сравнению с таковыми при II стадии заболевания. Так, на 11,7% ($p < 0,001$) снижались значения показателя ориентации – с $9,1 \pm 0,1$ баллов (95% ДИ 8,9-9,3 баллов) при ХИМ II стадии до $7,9 \pm 0,1$ баллов (95% ДИ 7,6-8,1 баллов) при III стадии заболевания. Показатель счетных операций уменьшался на 13,6% ($p < 0,001$) с $4,5 \pm 0,1$ баллов (95% ДИ 4,4-4,7 баллов) при ХИМ III стадии до $3,9 \pm 0,1$ баллов (95% ДИ 3,7-4,1 баллов) при II стадии заболевания. Общий показатель когнитивной производительности при ХИМ III стадии был на 12,8% ($p < 0,001$) меньше, чем при II стадии, соответственно $22,9 \pm 0,3$ балла (95% ДИ 22,2-23,6 балла) и $26,3 \pm 0,3$ балла (95% ДИ 25,7-26,8 балла). Наличие СД у пациентов с ХИМ III стадии проявлялось снижением показателя ориентации на 8,4% ($P = 0,009$), счетных операций на 14% ($P = 0,022$) и общего показателя когнитивной продуктивности на 7,1% (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Результаты нейрокогнитивного тестирования пациентов с ХИМ III стадии по шкале MMSE

Показатели когнитивной функции	ХИМ III (n=15)		ХИМСД III (n=30)		P
	$\bar{X} \pm SD$	Размах (Min –Max)	$\bar{X} \pm SD$	Размах (Min–Max)	
Ориентация	8,3±0,3	7,0-10,0	7,6±0,2*•	6,0-9,0	P=0,009 p ₃₋₂ <0,001
Память	4,2±0,0,2	3,0-5,0	4,1±0,3•	3,0-5,0	p ₃₋₂ <0,001
Счетные операции	4,3±0,4	3,0-5,0	3,7±0,1*•	3,0-5,0	P=0,022 p ₃₋₂ <0,001
Перцептивно-гностические функции	7,3±0,5	6,0-8,0	7,1±0,5	6,0-8,0	
ОПКП	24,1±0,6	20,0-27,0	22,4±0,8*•	16,0-26,0	P=0,017 p ₃₋₂ <0,001
Примечание: * - достоверность различий тестирования пациентов с ХИМ при отсутствии и наличии СД 2 типа; • –достоверность различий тестирования при III и II стадиях ХИМСД (p ₃₋₂)					

При МРТ головного мозга у пациентов с ХИМ III стадии не выявлено статистически значимых морфологических изменений головного мозга по сравнению с выявленными при II стадии заболевания (таблица 4.8). Обращает на себя внимание лишь увеличение количества случаев с расширением желудочков мозга и подболоочечных пространств.

При ХИМСД по сравнению с ХИМ без СД на томограммах не выявлено достоверных различий в структуре мозга (таблица 4.9). Следует отметить сходную частоту визуализации основных структурных изменений мозга при наличии и отсутствии СД. Вероятно, развитие патоморфологических изменений связано в большей степени с выраженностью хронической ишемии, а не тяжестью течения СД.

Таблица 4.8 – Различия частоты морфологических изменений головного мозга у пациентов при прогрессировании ХИМ

Показатели	ХИМ III (n=45)	ХИМ II (n=37)
Очаговое поражение головного мозга сосудистого генеза	16 (35,6±7,1%)	7 (18,9±6,4%)
Множественные очаги поражения головного мозга	10 (22,2±6,2%)	11 (29,7±7,5%)
Наличие очагов предыдущих инсультов	7 (15,6±5,4%)	3 (8,1±4,5%)
Смещение срединных структур	11 (24,4±6,4%)	10 (27,0±7,3%)
Расширение желудочков мозга	15 (33,3±7,0%)	5 (13,5±5,6%)
Расширение подболоочечных пространств	13 (28,9±6,8%) $p_{3-2}=0,037$	3 (8,1±4,5%)
Извитость экстракраниальных артерий	11 (24,4±6,4%)	4 (10,8±5,1%)
Примечание: p_{3-2} - достоверность различий частоты выявления признака при ХИМ III стадии по сравнению с таковой при ХИМ II стадии		

Таблица 4.9 – Результаты МРТ головного мозга у пациентов с ХИМ III

Показатели	ХИМ III (n=15)	ХИМСД III (n=30)
	Частота выявления признака	
Очаговое поражение головного мозга сосудистого генеза	6 (40,0±12,6%)	10 (33,3±8,6%)
Множественные очаги поражения головного мозга	2 (13,3±8,8%)	8 (26,7±8,1%)
Наличие очагов предыдущих инсультов	2 (13,3±8,8%)	5 (16,7±6,8%)
Смещение срединных структур	5 (33,2±12,2%)	6 (20,0±7,3%)
Расширение желудочков мозга	6 (40,0±12,6%)	9 (30,0±8,4%)
Расширение подболоочечных пространств	5 (33,2±12,2%)	8 (26,7±8,1%)
Извитость экстракраниальных артерий	5 (33,2±12,2%)	6 (20,0±7,3%)

Результаты УЗДГ брахиоцефальных артерий у пациентов с I–III стадиями ХИМСД подтверждают, что фактором риска прогрессирования заболевания может быть перманентное снижение мозгового кровообращения связанное с атеросклерозом (таблица 4.10). Так, частота выявления атеросклеротических изменений в стенке крупных сосудов при ХИМСД III стадии в 6,2 раза больше, чем при ХИМСД I стадии. Следствием этого может быть снижение скорости кровотока по экстракраниальным артериям при ХИМСД III стадии по сравнению с I и II стадиями заболевания.

Таблица 4.10 – Результаты УЗДГ брахиоцефальных артерий у пациентов при прогрессировании ХИМСД

Показатели	ХИМСД I ст. (n=15)	ХИМСД II ст. (n=22)	ХИМСД III ст. (n=30)
	Частота выявления признака		
Признаки стенозирующего атеросклероза	4 (26,7±11,4%)	11 (50,0±10,7%)	25 (83,3±7,8%) $p_{3-2}=0,023$ $p_{3-1}<0,001$
Утолщение комплекса интима-медиа (более 1,1 мм с частичной потерей дифференциации на слои) экстракраниальных сосудов	6 (40,0±12,6%)	13 (59,1±10,5%)	20 (66,7±8,6%)
Асимметрия кровотока в общей сонной артерии	1 (6,7±6,5%)	4 (18,2±8,2%)	6 (20,0±7,3%)
Асимметрия кровотока во внутренней сонной артерии	0	2 (9,1±6,1%)	5 (16,7±6,8%)
Асимметрия кровотока в позвоночной артерии	7 (46,7±12,9%)	11 (50,0±10,7%)	20 (66,7±8,6%)
Признаки нестабильности артериального давления	5 (33,3±12,2%)	16 (72,7±9,5%)	22 (73,3±8,1%) $p_{3-1}=0,024$
Нарушение скорости кровотока по экстракраниальным артериям	3 (20,0±10,3%)	6 (27,3±9,5%)	18 (60,0±8,9%) $p_{3-2}=0,040$ $p_{3-1}=0,027$
Примечание: сравнение показателей ХИМ III и II стадии (p_{3-2}), а также ХИМ III и I стадии (p_{3-1}) при наличии СД 2 типа			

Клинико-инструментальное исследование пациентов с ХИМ III стадии при наличии и отсутствии СД не выявило значимых различий коморбидной сердечно-сосудистой патологии (таблица 4.11). Исключением являлась более высокая частота выявления 2-й степени АГ при ХИМСД.

Таблица 4.11 – Частота ассоциации коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХИМ III стадии

Коморбидная патология	ХИМ III (n=15)		ХИМСД III (n=30)	
	Абс	%	Абс	%
ИБС	3	20,0±10,3	14	46,7±9,1
АГ 1 ст.	7	46,7±12,9	0	-
АГ 2 ст.	5	33,3±12,2	21	70,0±8,4 P=0,043
АГ 3 ст.	3	20,0±10,3	9	30,0±8,4
Нарушения ритма сердца	3	20,0±10,3	6	20,0±7,3
СН IIa стадия	9	60,0±12,6	17	56,7±9,0
СН III стадия	3	20,0±10,3	7	23,3±7,7
Инфаркт миокарда в анамнезе	2	13,3±8,8	5	16,7±6,8
Инсульт в анамнезе	1	6,7±6,5	3	10,0±5,5
Гипертрофия левого желудочка	6	40,0±12,6	11	36,7±8,8

Таким образом, СД, являясь фактором риска развития сосудистых осложнений, существенно не влиял на коморбидность сердечно-сосудистой патологии при ХИМ. Возможно, это связано с компенсаторным поддержанием фракции выброса левого желудочка у данного контингента больных, несмотря на ее снижение при III стадии ХИМСД по сравнению с II стадией ХИМСД (таблица 4.12).

У пациентов с III стадией ХИМСД выявлено увеличение количества (на 18,9%; P=0,001) и среднего объема (на 16,2%; p<0,001) Тц по сравнению с аналогичными показателями при ХИМ III стадии без СД, что отражает интенсификацию тромбоцитопоеза при СД (таблица 4.13).

Таблица 4.12 – Основные показатели центральной гемодинамики у пациентов с ХИМ III стадии

Показатель	ХИМ III (n=15)		ХИМСД III (n=30)	
	Me, %	Q _I – Q _{III}	Me, %	Q _I – Q _{III}
СД, мм.рт. ст.	140,0±7,3	125,0-150,0	150,0±3,1	145,0-160,0
ДД, мм.рт. ст.	100,0±2,6	100,0-105,0	100,0±2,2	100,0-120,0
ЧСС, уд/мин.	78,0±2,5	72,0-84,0	80,0±2,5	72,0-84,0
Фракция выброса ЛЖ (%)	64,0±3,6	50,0-72,0	62,5±2,0 P ₃₋₂ =0,005	55,0-68,0

Таблица 4.13 – Сравнительная характеристика основных показателей крови у пациентов с ХИМ III стадии

Показатели	ХИМ III (n=15)		ХИМСД III (n=30)	
	$\bar{x} \pm SD$	Размах (Min – Max)	$\bar{x} \pm SD$	Размах (Min – Max)
Тромбоциты, $\times 10^9$	261,6±6,5	240,0-400,0	311,0±11,9* P=0,001	234,0-286,0
MVP, fl	9,92±0,28	8,4-10,8	11,53±0,33* [•] P=0,005 P ₃₋₂ <0,001	9,0-14,0
Hb, г/л	158,6±10,9	132,0-230,0	175,3±12,6	114,0-333,0
Эритроциты, $\times 10^{12}$	4,40±0,014	3,56-4,91	4,37±0,09	3,82-5,07
СОЭ, мм/ч	12,1±1,5	7,0-24,0	23,1±1,8* [•] P<0,001 P ₃₋₂ =0,032	10,0-44,0
Лейкоциты, $\times 10^9$	6,4±0,4	3,9-8,3	10,1±0,6* P<0,001	4,3-12,5
ПЯ нейтрофилы, %	2,7±0,5	1,0-7,0	7,1±0,7* [•] P<0,001 P ₃₋₂ =0,032	2,0-12,0
СЯ нейтрофилы, %	60,4±3,6	28,0-70,0	65,0±2,1	44,0-81,0
Эозинофилы, %	1,91±0,39	0-4,0	2,83±0,38 [•] P ₃₋₂ =0,020	1,0-7,0

Продолжение таблицы 4.13

Моноциты, %	5,91±0,51	4,0-9,0	5,35±0,45	1,0-12,0
Лимфоциты, %	30,1±3,5	16,0-56,0	29,9±1,9	12,0-48,0
Примечание: * – сравнение показателей у пациентов с ХИМ III стадии при наличии и отсутствии СД 2 типа; • p ₃₋₂ – сравнение показателей при III и II стадии ХИМСД				

При III стадии ХИМСД имело место увеличение СОЭ на 91% (p<0,001) по сравнению с таковым при ХИМ III стадии без СД; прирост данного индикатора воспалительной реакции составил 30,5% (P=0,032) по сравнению с II стадией ХИМСД. При III стадии ХИМСД выявляли лейкоцитоз – количество лейкоцитов превышало на 57,8% (p<0,001) таковое у пациентов с ХИМ III стадии без СД. Отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы «влево» – содержание ПЯ-Нф повышалось в 2,6 раза (p<0,001) по сравнению с ХИМ III стадии без СД и в 2,4 раза (P=0,032) по сравнению с II стадией ХИМСД.

Таблица 4.14 – Показатели метаболизма белков и липидов при ХИМ III

Показатели	ХИМ III (n=15)		ХИМСД III (n=30)	
	$\bar{X} \pm SD$	Min –Max	$\bar{X} \pm SD$	Min –Max
Мочевина, ммоль/л	6,51±0,61	4,4-11,0	7,44±0,56*	3,93-17,22
Креатинин, мкмоль/л	89,9±5,3	68,0-118,0	90,5±4,4	68,0-134,0
Общий холестерин, ммоль/л	3,87±0,26	3,0-6,0	5,53±0,32***	3,2-7,3
Триглицериды, ммоль/л	1,63±0,25	0,9-3,1	2,24±0,46	0,72-5,8
β-липопротеиды (ЛПНП), г/л	4,04±0,27	3,1-5,0	5,45±0,19** p ₃₋₂ <0,001	4,8-6,8
Индекс атерогенности	4,1±0,1	3,8-4,4	4,9±0,1** p ₃₋₂ <0,001	4,3-5,9
Примечание: * - достоверность различия показателей при ХИМ III стадии с и без СД на уровне p <0,05; ** - на уровне p <0,01; ***- на уровне p <0,001; p ₃₋₂ сравнение показателей при III и II стадии ХИМСД				

Таким образом, прогрессирование ХИМ, а также наличие СД могут сопровождаться усилением миелопоеза для поддержания воспалительной реакции. У пациентов с ХИМСД III стадии выявлен более высокий уровень общего холестерина, ЛПНП и увеличение индекса атерогенности (таблица 4.14).

Повышение содержание ЛПНП на 54,4% ($p < 0,001$) и индекса атерогенности на 26% ($p < 0,001$), относительно таковых при II стадии ХИМСД, отражает увеличение количества пациентов с атеросклеротической формой при прогрессировании ХИМ.

4.2. Диагностические возможности анализа функциональной активности рецепторов тромбоцитов у пациентов с ХИМ III стадии

Исследовательский вопрос - отличается ли активность пуриновых P2Y-рецепторов, AT₁-рецептора, α₂-адренорецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора на Тц в общей когорте обследованных пациентов с III стадией ХИМ? По сути необходимо было выяснить – отличаются ли факторы риска ХИМ при различных стадиях заболевания. Проведенное исследование выявило гиперреактивность исследованных рецепторов, наиболее выраженный эффект воспроизводил АДФ (таблица 4.15).

Активность рецепторов Тц можно распределить следующим образом: активность P2Y-рецепторов > активности AT₁-рецептора > активности GPVI-рецептора = активности ФАТ-рецептора > активности α₂-адренорецептора. Полученные результаты свидетельствуют, что в патогенезе III стадии ХИМ принимают участие те же факторы риска, что и при II стадии заболевания. Обращает на себя внимание наибольшая активность P2Y-рецепторов в сравнении с другими рецепторами, что может свидетельствовать о важной роли этого рецептора в прогрессировании ХИМ. Повидимому, высокий уровень P2Y-рецепторов может быть предиктором развития ХИМ III стадии, что можно использовать в практической деятельности.

Таблица 4.15 – Индуцированная АТц у пациентов с ХИМ III стадии

Агонист	Среднее значение АТц (%), $\bar{X} \pm SD$	Размах (Min –Max)	Левый (95% BI)	Правый (95% BI)
АДФ(5 мкМ)	76,3±1,0	58,0-86,0	73,4	78,3
Ан-2(1,0 мкМ)	73,6±0,7 $P_{АДФ}=0,025$	65,0-85,0	77,2	75,0
Коллаген (1,0 мг/мл)	67,3±0,9 $P_{Ан2}<0,001$	53,0-77,0	65,6	69,1
ФАТ(150,0 мкМ)	66,6±1,0	54,0-86,0	64,6	68,7
Адреналин (5,0 мкМ)	63,1±0,7 $P_{ФАТ}=0,005$	53,0-71,0	61,7	64,4
Примечание: Р– вероятность различий АТц относительно эффекта предыдущего агониста				

Однако, если сопоставить кластер функциональной активности рецепторов, отражающий воздействие факторов риска, то обращают на себя внимание следующие факты: при III стадии ХИМ, максимальную реактивность воспроизводили P2Y-рецепторы и АТ₁-рецептора, а минимальную – α₂-адренорецептор; при ХИМ II стадии наиболее выраженный эффект был связан с активацией АТ₁-рецептора и α₂-адренорецептора. Существенное повышение активности P2Y-рецепторов у пациентов с III стадией ХИМ отражает усиливающееся нарушение мозгового кровотока.

Поскольку СД присутствует не у всех обследованных больных, но является фактором риска ХИМ, влияющим на активность рецепторов, то для восстановления истинной картины патогенеза III стадии ХИМ имело смысл проанализировать показатели индуцированной АТц при наличии и отсутствии СД.

Исследовательский вопрос – что представляет собой кластер активности рецепторов Тц у пациентов с ХИМ III стадии при отсутствии СД?

Установлено, что гиперреактивность рецепторов Тц воспроизводили все исследованные агонисты (таблица 4.16). Причем АТ₁-рецептор и P2Y-

рецепторы имели сходную реактивность. Активность АТ₁-рецептора превышала таковую α₂-адренорецептора на 7,8% (p < 0,01), ФАТ-рецептора на 16,8% (p < 0,001) и GPVI-рецептора на 17,4% (p < 0,001). Кластер активности рецепторов Тц можно представить следующим образом: активность АТ₁-рецептора = активности Р2Y-рецепторов > активности α₂-адренорецептора > активности ФАТ-рецептора = активности GP VI-рецептора.

Таблица 4.16 – Кластер активности рецепторов Тц у пациентов с ХИМ III стадии без СД (n=15)

Агонист	Среднее значение АТц (%), $\bar{X} \pm SD$	Размах (Min –Max)	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Ан-2 (1,0 мкМ)	70,3±0,8	65,0-75,0	68,5	72,1
АДФ (5 мкМ)	69,9±1,5	58,0-79,0	66,8	73,1
Адреналин (5,0 мкМ)	65,2±1,0 P _{АДФ} =0,013	59,0-71,0	63,0	64,4
ФАТ (150,0 мкМ)	60,2±2,0 P _{адреналин} =0,035	54,0-86,0	56,0	64,4
Коллаген (1,0 мг/мл)	59,9±0,8	56,0-63,0	58,2	61,5
Примечание: P – вероятность различий АТц относительно эффекта предыдущего агониста				

Если сопоставить активность рецепторов у пациентов с II и III стадиями ХИМ при отсутствии СД, то можно прийти к заключению, что стереотипным механизмом развития ХИМ являлась активация РАС и САС, поскольку при прогрессировании заболевания гиперреактивность АТ₁-рецептора и α₂-адренорецептора значимо не изменялась (таблица 4.17).

Таблица 4.17 – Различия индуцированной АТц (%) при прогрессировании ХИМ без СД 2 типа

Индуктор АТц	II стадия ХИМ (n=15)		III стадия ХИМ (n=15)	
	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _I	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _I
Адреналин (5,0 мкМ)	68,0±0,6	65,0-74,0	65,2±1,0	59,0-71,0
АДФ (5 мкМ)	58,1±0,7	54,0-63,0	69,9±1,5 P<0,001	58,0-79,0
Ан-2 (1,0 мкМ)	69,3±0,6	65,0-72,0	70,3±0,8	65,0-75,0
ФАТ (150,0 мкМ)	54,1±0,8	48,0-58,0	60,2±2,0 P<0,001	54,0-86,0
Коллаген (1,0 мг/мл)	51,9±0,8	47,0-57,0	59,9±0,8 P<0,001	56,0-63,0
Примечание: P – вероятность различий АТц при III и II стадиях ХИМ				

Механизмы, ответственные за прогрессирование ХИМ, связаны с повышением активности P2Y-рецепторов на 20,3% (P<0,001, ФАТ-рецептора на 11,3% (P<0,001) и GP VI-рецептора на 15,4% (P<0,001). В этой связи значимыми факторами риска прогрессии от II к III стадии ХИМ являются усиливающиеся процессы дисрегуляции пуринергической системы организма, в т.ч. пуринергической системы мозга, увеличение тяжести системной воспалительной реакции, связанной с активацией лейкоцитов и выраженность ремоделирования стенки сосудов.

Для выявления критического уровня повышения активности рецепторов Тц, отражающих переход от II к III стадии, ХИМ был проведен

анализ связи риска развития III стадии с 5 факторными признаками: активностью AT_1 -рецептора, $P2Y$ -рецепторов, α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора, $GP\ VI$ -рецептора. Наиболее информативными показателями по данным анализа ROC кривых оказалась активность трех рецепторов – $P2Y$ -рецепторов, ФАТ-рецептора и $GP\ VI$ -рецептора, стимуляция которых являлась фактором риска прогрессирования ХИМ (рисунки 4.1–4.2).

Проведенный анализ показал, что активность AT_1 -рецепторов положительно коррелирует со стадией ХИМ и функциональным состоянием $P2Y$ -пуриновых, ФАТ- и $GP-VI$ рецепторов. Наличие корреляции между активностью AT_1 -рецепторов и $P2Y$ -рецептора представляет особый интерес, поскольку у лиц пожилого возраста отмечается: (а) димеризация AT_1 - и $P2Y$ -рецепторов, которая обеспечивает стойкую АГ при активации РАС; (б) ремоделирование сосудистой стенки, связанное с эффектами Ан-2 [233]. Данный факт объясняет, почему возраст может быть фактором риска гипертонии. Активация РАС является фактором риска повышения проницаемости стенки сосудов микроциркуляторного русла, что связано со снижением экспрессии белков плотных соединений между эндотелиальными клетками и разрушением коллагена IV типа в БМ посредством ММР [188, 183]. Выявленная связь AT_1 -рецептора и $GP-IV$ -рецептора к коллагену подтверждает участие РАС в ремоделировании ВКМ при ХИМ [147].

Также доказано, что Ан-2 стимулирует пролиферацию астроцитов [182] и секрецию клетками глии нейровоспалительных медиаторов [180]. Взаимодействие Ан-2 и ТФР- $\beta 1$ в астроцитах сопровождается повышением синтеза молекул ВКМ [182]. Поскольку СД является фактором риска нейровоспаления [180,141], то гиперактивация AT_1 -рецепторов может вызывать распространение воспалительной реакции в мозге. Взаимодействие AT_1 - и ФАТ-рецепторов может способствовать прогрессированию ХИМ.

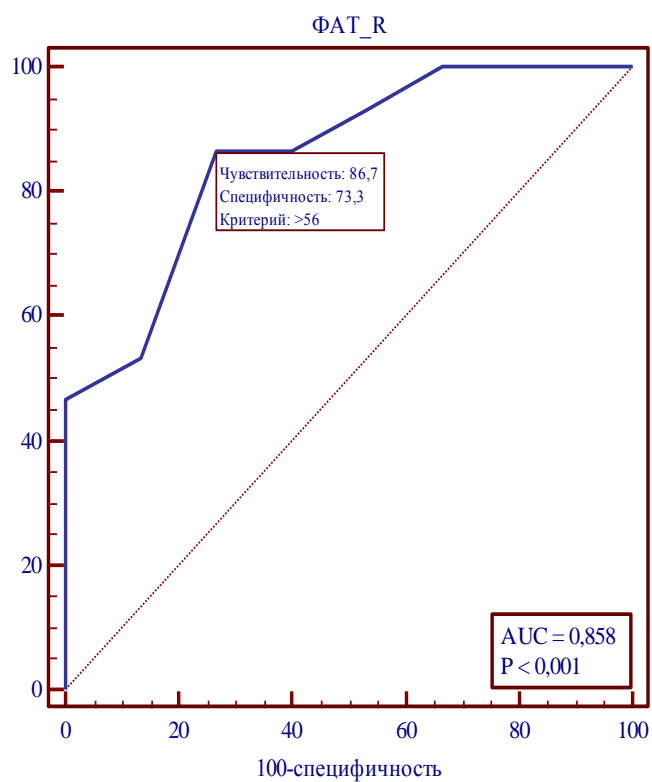
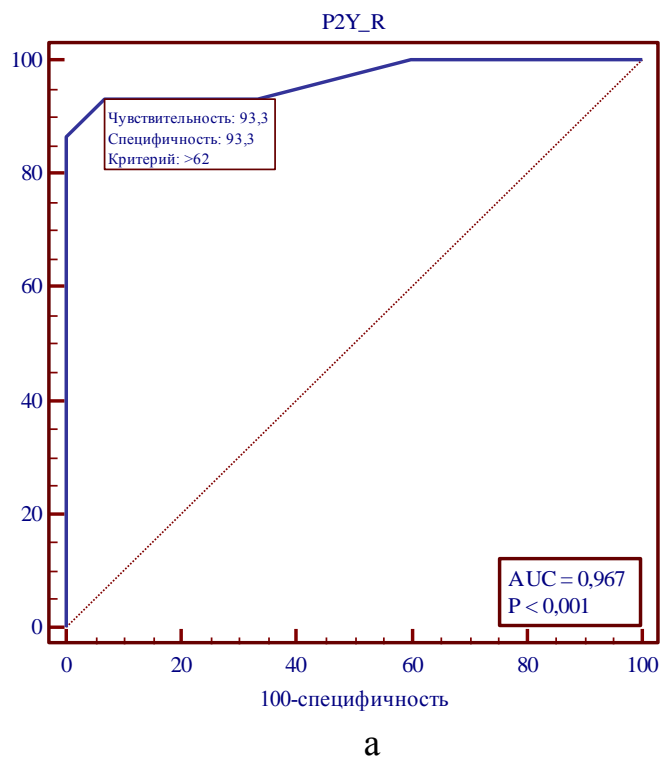


Рисунок 4.1 – Кривые операционных характеристик (ROC) для определения риска III стадии ХИМ по активности P2Y-рецепторов (а) и ФАТ-рецептора(б)

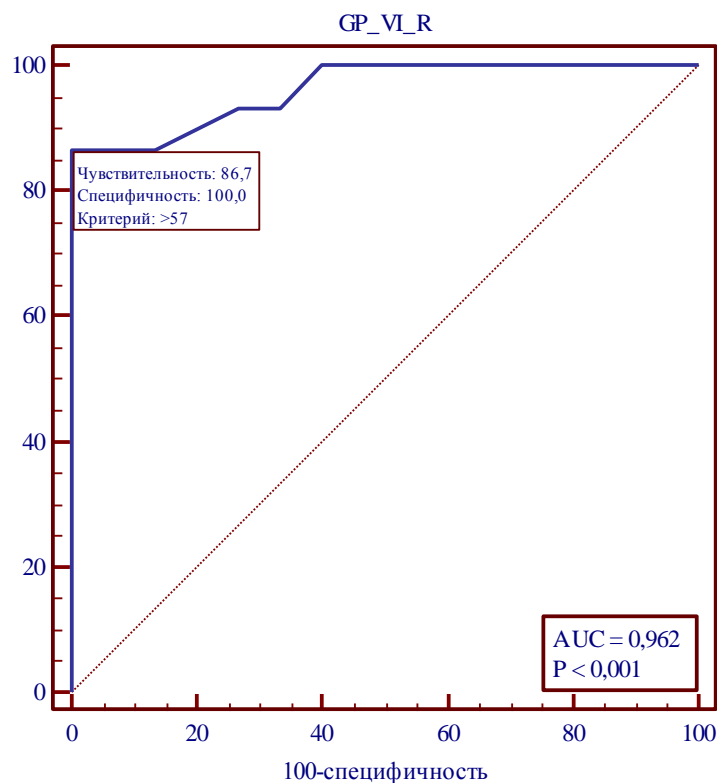


Рисунок 4.2 – Кривые операционных характеристик (ROC) для определения риска III стадии ХИМ по активности GP VI-рецептора

При выборе оптимального порога принятия решения (по Youden Index) становлен критический порог активности P2Y-рецептора (P2Y-R crit) на уровне 62%. При значении показателя P2Y-R crit >62% у пациента имела место III стадия ХИМ, при значении показателя АДФcrit ≤62% – II стадия. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 93,3% (95% ДИ 68,1%-99,8%) и специфичность – 93,3% (95% ДИ 68,1%-99,8%). Площадь под кривой операционных характеристик AUC = 0,996 (95% ДИ 0,967 - 1,000) свидетельствует об очень сильной связи уровня показателя активности P2Y-рецептора с риском развития III стадии. Критический порог активности ФАТ-рецептора (ФАТcrit) находился на уровне 56%. При значении показателя ФАТcrit >56% у пациента имела место III стадия ХИМ, а при значении показателя ФАТcrit <56% – II стадия. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста

составляет 86,7% (95% ДИ 59,5%-98,3%) и специфичность – 73,3% (95% ДИ 44,9%-92,2%). Площадь под кривой операционных характеристик $AUC = 0,858$ (95% ДИ 0,682 – 0,958). Критический порог GP VI-рецептора ($GP\ VI-R_{crit}$) составляет 57%. При значении показателя $GP\ VI-R_{crit} > 57\%$ у пациента имела место III стадия ХИМ, при значении показателя $GP\ VI-R_{crit} < 57\%$ – II стадия заболевания. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 86,7% (95% ДИ 59,5%-98,3%) и специфичность – 100% (95% ДИ 78,2%-100,0%). Площадь под кривой операционных характеристик $AUC = 0,962$ (95% ДИ 0,821 – 0,999).

Таким образом, проведенный анализ позволил установить критические уровни для трех рецепторов, стимуляция которых является фактором риска прогрессирования от II к III стадии ХИМ: для P2Y-рецепторов такой уровень составил 62% или более, для ФАТ-рецептора – 56% или более, для GP VI-рецептора – 57% или более.

Исследовательский вопрос – изменяется ли реактивность рецепторов при наличии СД у пациентов с III стадией ХИМ?

У пациентов с СД выявлена гиперреактивность всех изученных рецепторов Тц (таблица 4.18). Наиболее выраженный эффект воспроизводил АДФ. Активность P2Y-рецепторов превышала таковую AT_1 -рецептора на 5,6% ($P < 0,001$), GPVI-рецептора на 11,8% ($p < 0,001$), ФАТ-рецептора на 13,9% ($p < 0,001$) и α_2 -адренорецептора на 28,2% ($P < 0,001$). Кластер активности рецепторов Тц у пациентов с III стадией ХИМСД выглядел следующим образом: активность P2Y рецептора $>$ активности AT_1 -рецептора $>$ активности GPVI-рецептора = активности ФАТ-рецептора. $>$ активности α_2 -адренорецептора. Выявленные изменения реактивности рецепторов Тц могут быть связаны с действием факторов патогенеза ХИМ и/или СД. Сопоставление кластеров рецепторов у пациентов с III стадией ХИМ при наличии и отсутствии СД позволит установить специфические механизмы патогенеза ХИМ связанные с диабетом.

Таблица 4.18 – Кластер активности рецепторов Тц у пациентов с ХИМСД III стадии

Агонист	Среднее значение АТц (%), $\bar{X} \pm SD$	Размах (Min –Max)	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
АДФ (5 мкМ)	79,5±0,7	70,0-86,0	78,0	81,0
Ан-2 (1,0 мкМ)	75,3±0,8 $P_{АДФ} < 0,001$	65,0-85,0	73,6	76,9
Коллаген (1,0 мг/мл)	71,1±0,4 $P_{коллаген} < 0,001$	68,0-77,0	70,2	71,9
ФАТ (150,0 мкМ)	69,8±0,6	64,0-75,0	68,6	71,0
Адреналин (5,0 мкМ)	62,0±0,8 $P_{ФАТ} < 0,001$	53,0-70,0	60,4	63,7
Примечание: Р – вероятность различий АТц относительно эффекта предыдущего агониста				

Исследовательские вопросы – активность каких рецепторов Тц модулируется при наличии СД у пациентов с III стадией ХИМ? Какие механизмы патогенеза ХИМ могут изменяться под влиянием СД? Полученные результаты свидетельствует, что влияние СД на патогенез III стадии ХИМ проявляется повышением реактивности P2Y-рецепторов (на 22,3%, $p < 0,001$), АТ₁-рецептора (на 7,1%, $p < 0,001$), GPVI-рецептора (на 18,5% $p < 0,001$) и ФАТ-рецептора (на 15,9%, $p < 0,001$) по сравнению с таковой у пациентов без СД. Активность α_2 -адренорецепторов соответствовала диапазону гиперреактивности, хотя и снижалась на 11,8% ($P = 0,023$). Таким образом, можно говорить о потенцировании эффектов ХИМ и СД, результатом чего является повышение реактивности P2Y рецептора, АТ₁-рецептора, GPVI-рецептора и ФАТ-рецептора. До настоящего времени не известны механизмы прогрессирования ХИМ при наличии СД.

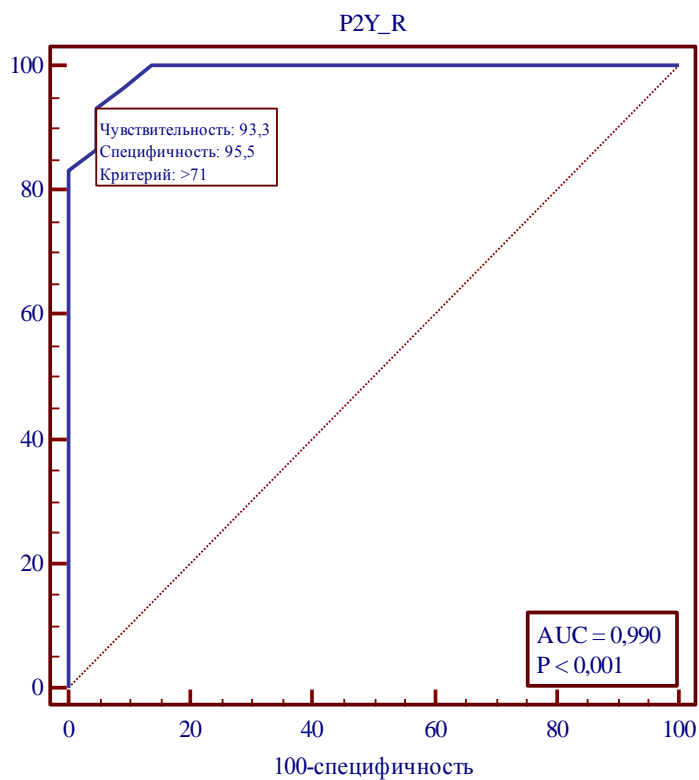
Можно предположить, что прогрессирование от II к III стадии при наличии и отсутствии СД остаются стереотипными, т.е. связанными с механизмами общепризнанного патогенеза ХИМ, тогда как СД лишь потенцирует эффекты действующих факторов. В этом случае можно рассчитать критический порог активации рецепторов, при котором возможен переход от II к III стадии ХИМСД, тем самым, определять индивидуальный риск прогрессирования заболевания. Исследовательский вопрос – отличаются ли механизмы патогенеза ХИМ при наличии СД у пациентов с II и III стадиями заболевания? Анализ функциональной активности рецепторов при III стадии ХИМСД выявил (таблица 4.19): (а) повышение активности P2Y-рецепторов на 24% ($p < 0,001$) по сравнению с ХИМСД II стадии, что отражает – значимое снижение мозгового кровообращения; (б) сохранение гиперреактивности АТ₁-рецептора, что возможно при стабильном высоком уровне Ан-2 в крови у пациентов с II и III стадией ХИМСД; (в) повышение гиперреактивности ФАТ-рецептора на 16,5% ($p < 0,001$) – как результат продолжающейся активации лейкоцитов; (г) повышение гиперреактивности GP VI-рецептора на 15,8% ($p < 0,001$), что отражает возрастающее ремоделирование БМ стенки сосудов и ВКМ мозга; (д) сохранение гиперреактивности α_2 -адренорецептора, несмотря на выявленное снижение их активности (на 8%; $p < 0,001$). Таким образом, патогенетические механизмы ХИМ ассоциированной с СД у пациентов с II и III стадиями являются идентичными/стереотипными, но отличаются степенью гиперреактивности рецепторов клеток-мишеней. СД может рассматриваться как фактор риска прогрессирования ХИМ, поскольку провоцирует увеличение дефицита мозгового кровотока. Данный процесс развивается на фоне усиления воспалительной реакции и ремоделирования стенки сосудов. Наиболее информативными показателями по данным анализа ROC кривых оказалась активность трех рецепторов– P2Y-рецепторов, ФАТ- и GP VI-рецепторов, стимуляция которых являлась фактором риска прогрессирования ХИМСД.

Таблица 4.19 – Различия индуцированной АТц (%) при прогрессировании ХИМСД

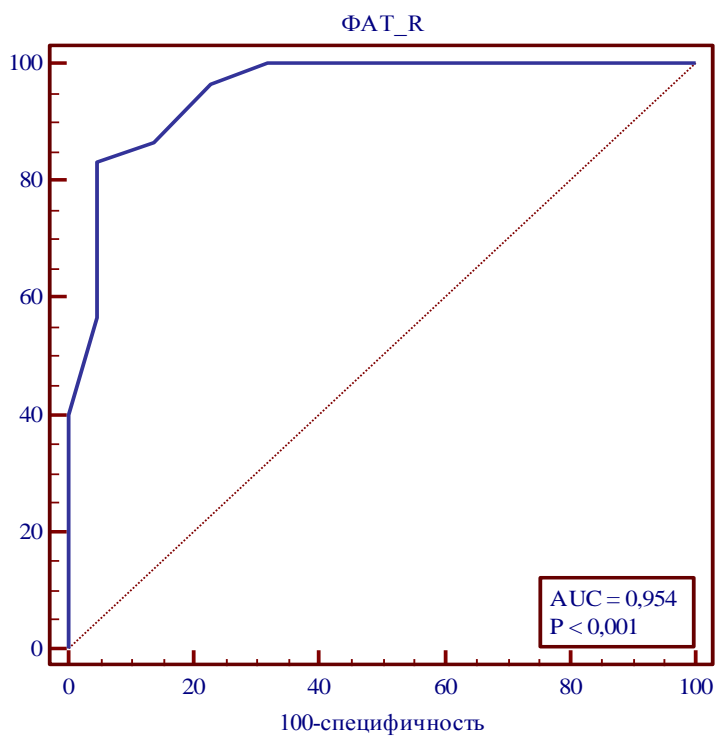
Индуктор АТц	ХИМСД II (n=22)		ХИМСД III (n=30)	
	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _I	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _I
Адреналин (5,0 мкМ)	67,4±1,1	56,0-77,0	62,0±0,8 P<0,001	53,0-70,0
АДФ (5 мкМ)	64,1±1,1	55,0-75,0	79,5±0,7 P<0,001	70,0-86,0
Ан-2 (1,0 мкМ)	73,1±0,9	65,0-80,0	75,3±0,8	65,0-85,0
ФАТ (150,0 мкМ)	59,9±1,1	48,0-70,0	69,8±0,6 P<0,001	64,0-75,0
Коллаген (1,0 мг/мл)	61,4±1,1	50,0-69,0	71,1±0,4 P<0,001	68,0-77,0
Примечание: P – вероятность различий АТц при III стадии ХИМСД относительно II стадии ХИМСД				

Наиболее информативными показателями по данным анализа ROC кривых оказалась активность трех рецепторов– P2Y-рецепторов, ФАТ- и GP VI-рецепторов, стимуляция которых являлась фактором риска прогрессирования ХИМСД (рисунки 4.3 – 4.4). При выборе оптимального порога принятия решения (по Youden Index) установлен критический порог активности P2Y-рецептора (P2Y-R crit) на уровне 71%. При значении показателя P2Y-R crit >71% у пациента имела место III стадия ХИМСД, при значении показателя P2Y-R crit <71% – II стадия заболевания. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляла 93,3% (95% ДИ 77,9%-99,2%) и специфичность – 95,5% (95% ДИ

77,2%-99,9%). Площадь под кривой операционных характеристик AUC= 0,990 (95% ДИ 0,913 –1,000).



а



б

Рисунок 4.3 – Кривые операционных характеристик (ROC) для определения риска прогрессирования ХИМСД по активности P2Y- (а) и ФАТ-рецепторов (б)

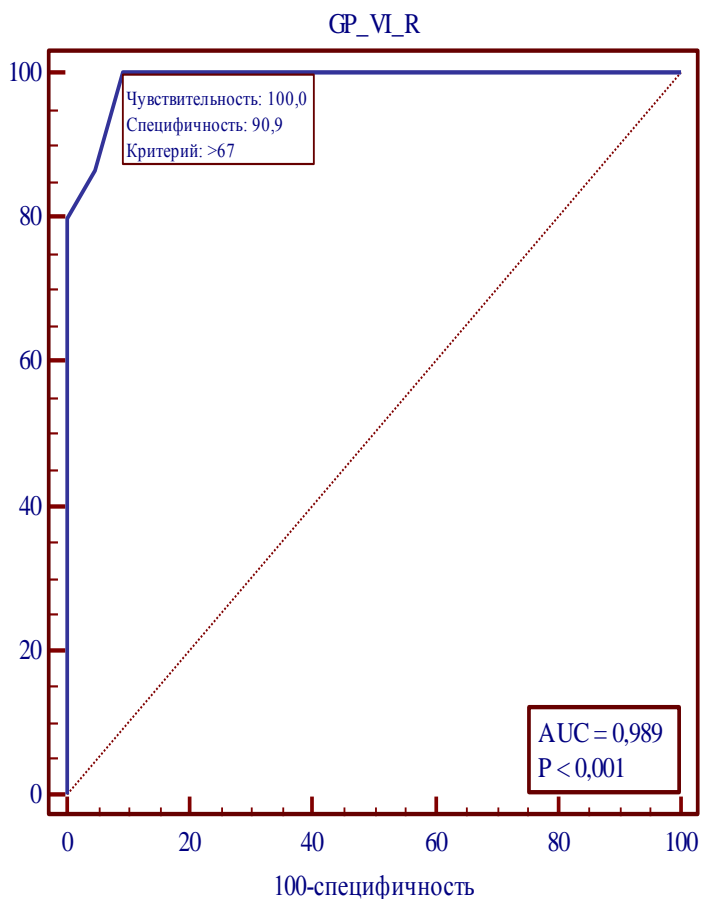


Рисунок 4.4 – Кривые операционных характеристик (ROC) для определения риска прогрессирования ХИМСД по активности GP VI-рецепторов

Критический порог активности ФАТ-рецептора (ФАТcrit) составил 66%. При значении показателя ФАТcrit >66% у пациента имела место III стадия ХИМСД, при значении показателя ФАТcrit <66% – II стадия ХИМСД. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 83,3% (95% ДИ 65,3%-94,4%) и специфичность – 95,4% (95% ДИ 77,2%-99,9%). Площадь под кривой операционных характеристик AUC = 0,954 (95% ДИ 0,857–0,993).

Критический порог активности GP VI-рецептора (GP VI-R crit) составил 67%. При значении показателя GP VI-R crit >67% у пациента имеет место III стадия ХИМСД, при значении показателя GP VI-R crit <67% определяется II стадия ХИМСД. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 100,0% (95% ДИ 88,4%-100,0%) и специфичность – 90,9% (95% ДИ 70,8%-98,9%). Площадь под кривой операционных характеристик AUC = 0,989 (95% ДИ 0,912 –1,000).

Таким образом, проведенный анализ позволил установить критические уровни для трех рецепторов, стимуляция которых является фактором риска прогрессирования от II к III стадии ХИМСД: для P2Y-рецепторов такой уровень составил 71% или более, для ФАТ-рецептора 66% и более, для GP VI-рецептора- 67% и более.

4.3. Обоснование новых методов диагностики и таргетной терапии при ХИМ III стадии

Положительная корреляция средней силы между длительностью СД и гипергликемией (таблица 4.20) отражает повышение инсулинорезистентности пациентов при увеличении продолжительности заболевания. Тем не менее, у пациентов с продолжительностью СД 6-10 лет ($r = 0,600$; $p < 0,05$) и >10 лет ($r = 0,650$; $p < 0,05$) сила корреляционной связи между данными показателями совпадала. Выявлена корреляция высокой силы между длительностью СД и возрастом пациентов, поскольку у лиц пожилого возраста имеет место резистентность клеток к инсулину [143]. Наличие корреляции высокой силы между длительностью СД и СОЭ, лейкоцитозом, активностью ФАТ-рецептора и GP-VI – рецептора отражает влияние длительности СД на тяжесть воспаления, индикаторами которого является величина СОЭ, количество лейкоцитов и функциональная активность нейтрофилов [161,213].

Таблица 4.20 – Корреляционная матрица основных характеристик при ХИМ III стадии и функциональной активности рецепторов Тц

Показатель	Длительность СД	Гипергликемия	Возраст	АДс	ФВЛЖ	ОПКП	СОЭ	Лейкоцитоз	АТц-Ан-2	АТц-АДФ	АТц-адренал	АТц-ФАТ	АТц-Коллаг
Длительность СД		0,677	0,785	0,687		-0,463	0,800	0,743	0,399	0,583		0,642	0,711
Гипергликемия	0,677				-	-0,414			0,534	0,480		0,575	0,583
Возраст	0,785			0,711	-0,450	-0,371			0,622		0,555		
АДс	0,687		0,711		-0,458				0,800		0,732		
ФВЛЖ			-0,450	-0,458									
ОПКП	-0,463	-0,414	-0,371							-0,487			
СОЭ	0,800								0,442		0,339	0,654	
Лейкоцит	0,743											0,733	0,808
АТ-Ан-2	0,399	0,534	0,622	0,800			0,442				0,589		
АТц-АДФ	0,583	0,480				-0,487					0,36	0,38	0,471
АТ-адрен			0,555	0,732			0,339		0,589	0,36		0,49	-0,66
АТ-ФАТ	0,642	0,575					0,654	0,733		0,38	0,49		0,808
АТ-коллаг	0,711	0,583						0,808		0,471	-0,66	0,808	

К патогенетическим механизмам провоцирующим повышение СОЭ в связи с увеличением продолжительности СД могут быть отнесены: (а) повышенная секреция нейтрофилами провоспалительного медиатора ФАТ (корреляция с активностью ФАТ-рецептора $r=0,654$; $p<0,05$); (б) возросшая активность РАС и САС (корреляция с активностью AT_1 -рецептора $r=0,442$; $p<0,05$ и α_2 -адренорецептора $r=0,339$; $p<0,05$). При этом лейкоцитоз, как следствие усиливающегося миелопоэза, связан с продукцией медиаторов воспаления (корреляция с активностью ФАТ-рецептора $r=0,733$; $p<0,05$) и является причиной повышения уровня растворимой фракции коллагена в крови и увеличения активности GP-VI – рецептора ($r=0,808$; $p<0,05$). Выявлялось негативное влияние гипергликемии на когнитивную функцию пациентов (корреляция с ОПКП $r=-0,414$; $p<0,05$).

Продолжительность СД также связана с активацией РАС (корреляция с активностью AT_1 -рецептора $r=0,399$; $p<0,05$) и нарушением мозгового кровообращения (корреляция с активностью P2Y-рецептора $r=0,583$; $p<0,05$); в основе такой взаимосвязи может лежать прогрессирование эндотелиальной дисфункции [33]. Повышение уровня глюкозы в крови у пациентов с III стадией ХИМ может быть связано с гипоксией/ишемией мозга (корреляция с активностью P2Y-рецептора $r=0,480$; $p<0,05$), повышением активности РАС (корреляция с активностью AT_1 -рецептора $r=0,534$; $p<0,05$) и развитием системной воспалительной реакции (корреляция с активностью ФАТ-рецептора $r=0,575$; $p<0,05$ и GP-VI – рецептора $r=0,583$; $p<0,05$) [199, 107].

Возрастные морфологические и метаболические изменения организма пациентов с ХИМ III стадии проявлялись повышением АД ($r=0,711$; $p<0,05$), снижением ФВЛЖ ($r=-0,450$; $p<0,05$) и когнитивной продуктивности ($r=-0,371$; $p<0,05$). К возможным причинам артериальной гипертензии при ХИМ можно отнести длительность СД и возраст (соответственно $r=0,687$, $p<0,05$; и $r=0,711$, $p<0,05$) [202], активацию РАС и САС (соответственно $r=0,800$, $p<0,05$; и $r=0,732$, $p<0,05$).

Уменьшение ФВЛЖ связано с возрастными изменениями миокарда ($r=-0,450$; $p<0,05$) и артериальной гипертензией (корреляция с АДс $r=-0,458$; $p<0,05$). Снижение когнитивной функции у пациентов с III стадией ХИМ связано с двумя факторами: возрастом пациентов и усилением гипоксии/ишемии мозга (корреляция с активностью пуриновых P2Y-рецепторов $r=-0,487$; $p<0,05$) [271].

Анализ взаимодействия рецепторов показал, что: (а) активация PАС может быть связана с возрастом, длительностью СД и уровнем гипергликемии, а также активацией САС. На важность взаимодействия АТ₁-рецепторов и α_2 -адренорецептора в плане разработки методов профилактики развития мозгового инсульта обращают внимание [184]; (б) основной причиной активации P2Y-рецепторов является гипоксия/ишемия мозга и связанное с этими процессами повышение уровня внеклеточных нуклеотидов [175]. При этом выявленная связь активности P2Y-рецепторов с длительностью СД ($r=0,583$; $p<0,05$), величиной ОПКП ($r=-0,487$; $p<0,05$) и активностью α_2 -адренорецептора ($r=0,360$; $p<0,05$) отражают участие внеклеточных нуклеотидов и возможные механизмы нарушения когнитивной функции пациентов при ХИМСД [281, 65]. Взаимосвязь P2Y-рецепторов с ФАТ-рецептором ($r=0,380$; $p<0,05$) и GP VI-рецептором ($r=0,471$; $p<0,05$) подтверждают участие пуриновых рецепторов в развитии воспаления [235] и ремоделировании сосудистой стенки при гипертензии [233]; (в) причинами гиперреактивности α_2 -адренорецепторов при III стадии ХИМ. могут быть возрастные изменения сосудов (корреляция с возрастом $r=0,555$; $p<0,05$). Важным представляется взаимодействие α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора ($r=0,589$; $p<0,05$), поскольку возможно потенцирование эффектов катехоламинов и Ан-2 у лиц пожилого возраста [253]. Следствием такого взаимодействия может быть вазоконстрикция, которая усугубляет нарушение мозгового кровообращения. Взаимодействие α_2 -адренорецептора и GP VI-рецептора ($r=-0,660$; $p<0,05$), вероятно, отражает участие катехоламинов в ремоделировании внеклеточного матрикса для обеспечения

нейропластичности мозга [259]; (г) развитие воспаления при III стадии ХИМ связано с длительностью СД ($r=0,642$; $p<0,05$). Роль гипергликемии, ожирения и окислительного стресса в патогенезе нейровоспаления детально обсуждается [36]. Взаимодействие ФАТ-рецептора и α_2 -адренорецептора ($r=0,490$; $p<0,05$) отражает участие катехоламинов в продукции цитокинов при развитии нейровоспаления [115], тогда как взаимосвязь ФАТ-рецептора и P2Y-рецепторов может быть связана с фазой альтерации нейровоспаления при гипоксии/ишемии [90]. Корреляция высокой силы между активностью ФАТ-рецептора и GP VI-рецептора ($r=0,808$; $p<0,05$) подтверждает возможность повышения экспрессии ММР в нейтрофилах, что обеспечивает ремоделирование стенки сосудов [38]; (д) повышение уровня растворимого коллагена в циркулирующей крови, как следствие деградации молекул внеклеточного матрикса соединительной ткани при III стадии ХИМ, обусловлено длительностью СД ($r=0,711$; $p<0,05$) и гипергликемией ($r=0,583$; $p<0,05$). Ключевую роль в деградации коллагена играют лейкоциты ($r=0,808$; $p<0,05$). Данный факт представляет особый интерес, поскольку высокий уровень глюкозы и ИЛ-6 синергично стимулируют экспрессию ММР-1 в мононуклеарных фагоцитах (предшественник макроглии мозга) через каскады ERK и JNK и активацию c-Jun [145].

Также доказано, что гипергликемия / гиперлипидемия повышают экспрессию Rho-киназы 1 и трансглутаминазы 2 (TGM2), что приводит к наружному ремоделированию мелких резистивных артерий [158]. Нельзя исключить, что Тц взаимодействуют с макрофагами, усиливая в них экспрессию ММР-7 [273]. Корреляционная связь между активностью GP VI-рецептора и P2Y-рецепторов ($r=0,471$; $p<0,05$) отражает результат развития воспаления связанного с ишемией / реперфузией [56].

Приведенные доказательства активации и взаимодействия пуриновых P2Y-рецепторов, АТ₁-рецептора, α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора могут быть основанием для разработки новых методов диагностики, таргетной терапии и профилактики прогрессирования ХИМ,

направленных на ограничение гипоксии/ишемии мозга, активации РАС и САС, системной воспалительной реакцией и нейровоспаления, ремоделирования стенки сосудов и ВКМ мозга. Так, применение комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/антагонистов АТ₁-рецепторов и блокаторов α_2 -адренорецептора позволяет рассчитывать на усиление мозгового кровообращения у лиц пожилого возраста и может рассматриваться как эффективный метод профилактики мозгового инсульта. Участие пуринергической системы в поддержании гомеостаза мозга и патогенезе нейродегенеративных состояний обосновывает необходимость разработки методов фармакологической модуляции P2Y-рецепторов, направленных на улучшение кровообращения в системе мелких сосудов мозга и торможение нейровоспаления. Перспективным направлением коррекции когнитивных нарушений может оказаться управление взаимодействием α_2 -адренорецептора с GP VI-рецептором, учитывая участие катехоламинов в ремоделировании внеклеточного матрикса для обеспечения нейропластичности мозга. Важной мишенью при лечении пациентов с ХИМ являются клетки крови, в т.ч. моноциты (предшественники макроглии мозга), которые играют ключевую роль в деградации коллагена базальной мембраны стенки капилляров и ВКМ мозга. В этой связи ингибирование синтеза ФАТ в лейкоцитах и макроглии мозга или активности соответствующего рецептора на клетках-мишенях представляют интерес в контексте снижения ремоделирования стенки капилляра и уменьшения проницаемости ГЭБ, а также подавления продукции цитокинов и ограничения нейровоспаления.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

5.1. Факторы риска и молекулярные механизмы их участия в патогенезе ХИМ

Прогноз развития ЦВЗ остается одной из наиболее актуальных проблем неврологии, в связи с чем анализируются разные предикторы [119, 203]. Клиническими признаками поражения головного мозга при ХИМ считаются очаговые, общемозговые, нейропсихологические нарушения [90, 21]. Использование ультразвуковой доплерографии, магнитно-резонансной или компьютерной томографии для анализа регионарной гемодинамики, характера и локализации очагов поражения головного мозга только частично соотносится с наличием, типом и выраженностью клинических проявлений заболевания [209, 254]. Необходимо выяснить какие патогенетические механизмы альтерации структур мозга, развития неврологических и когнитивных нарушений лежат в основе действия конкретного фактора риска. Следует предположить, что раннюю информацию несут метаболические процессы, развивающиеся в мозге при гипоксии/ишемии, которые определяют трансформацию заболевания. Однако, приходится констатировать недостаточность теоретических знаний по патохимии и нейрофизиологии структур мозга при ЦВЗ.

В литературе приводятся данные об участии пуринаргической, адренергической и ренин-ангиотензиновой систем мозга, а также нейровоспаления и ремоделирования ГЭБ в регуляции функции эндотелия сосудов, нейронов и глиальных клеток при нарушении мозгового кровообращения [289, 98].

Поскольку экспрессия и чувствительность рецепторов на клетках-мишенях модулируются действием гуморальных мессенджеров, связанных с факторами риска, то анализ активности рецепторов позволяет

верифицировать конкретные патогенетические механизмы прогрессирования ХИМ.

Следует обосновать прогностическую ценность факторов риска развития каждой стадии ХИМ; изучить и оценить значимость возможных взаимосвязей рецепторов, принимающих участие в механизмах действия факторов риска ХИМ; на основании анализа функциональной активности рецепторов Тц определить их диагностическую значимость при прогрессировании ХИМ.

Математический анализ позволил нам обнаружить связь каждой стадии ХИМ со значением показателей функциональной активности отдельных рецепторов. Для уточнения этой связи и определения набора признаков, тесно связанных со всеми стадиями ХИМ были использованы методы парного корреляционного анализа и построения моделей линейной регрессии (обобщенные регрессионные модели).

В таблицах 5.1-5.2 приведены значения показателей парной корреляции (показатель ранговой корреляции Спирмена) для рассматриваемых признаков. Выявлена сильная связь активности P2Y- рецепторов со стадией ХИМ ($\rho = 0,874$ при $p < 0,001$). Средней силы связь установлена между стадией ХИМ и активностью AT₁-рецепторов, α_2 -адренорецептора, слабая связь выявлена между стадией заболевания и активностью ФАТ-рецепторов.

Если сравнить силу положительной корреляционной связи стадии ХИМ с функциональной активностью рецепторов, то такая уменьшается в следующем направлении: активность P2Y-рецептора > активности α_2 -адренорецептора = активности AT₁-рецептора > активности ФАТ-рецептора.

Таким образом, независимо от стадии ХИМ четыре фактора риска могут вызывать прогрессирование заболевания: гипоксия/ишемия мозга, которая сопровождается повышением содержания в крови нуклеотидов и активацией пуриновых P2Y-рецепторов; артериальная гипертензия, как следствие активации PAC и SAC, следствием чего является гиперреактивность ангиотензиновых AT₁-рецепторов и α -адренорецепторов;

системная воспалительная реакция, в основе которой лежит взаимодействие Тц и лейкоцитов посредством стимуляции ФАТ-рецептора и P2Y-рецепторов, а также длительность СД.

Таблица 5.1 – Корреляционная матрица основных характеристик каждой стадии ХИМ и функциональной активности рецепторов Тц

		Длительность СД (годы)	ГГ	AT ₁ -R	P2Y-R	α_2 -AR	ФАТ- R
Стадия ХИМ	Показатель ранговой корреляции Спирмена	0,320	0,120	0,554	0,874	0,610	0,489
	Уровень значимости различия от 0, p	<0,001	0,229	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Примечание: Длительность СД- 1 балл за 1 год; ГГ-гипергликемия; AT ₁ -R-ангиотензиновые рецепторы I типа; P2Y-R (P2Y ₁ P2Y ₁₂)- пуриновые рецепторы; α_2 -AR- α_2 -адренорецептор; ФАТ-R – рецептор к фактору активации тромбоцитов							

Анализ корреляционной связи активности изученных рецепторов открывает возможность конкретизировать причинно-следственные взаимосвязи, лежащие в основе прогрессирования ХИМ (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Корреляционная матрица, отражающая взаимосвязь функциональной активности рецепторов Тц у пациентов при прогрессировании ХИМ

Рецепторы	AT ₁ - R	P2Y-R	ФАТ-R	α_2 -AR	GP-VI R
AT ₁ - R		0,640	0,309		0,393
P2Y-R	0,640	–	0,540	0,524	0,632
α_2 -AR	-	0,524	0,446	–	0,527
ФАТ-R	0,309	0,540	–	0,446	0,733
GP-IV R	0,393	0,632	0,733	0,527	–

Примечание: приведены значения показателей ранговой корреляции Спирмена, которые имеют статистически значимую разницу от 0 ($p < 0,05$); AT₁-R – ангиотензиновые рецепторы I типа; P2Y-R - пуриновые рецепторы; α_2 -AR– α_2 - адренорецепторы; ФАТ-R – рецепторы к фактору активации тромбоцитов; GP-VI R – рецепторы к коллагену IV типа

Примечание: приведены значения показателей ранговой корреляции Спирмена, которые имеют статистически значимую разницу от 0 ($p < 0,05$); AT₁-R – ангиотензиновые рецепторы I типа; P2Y-R - пуриновые рецепторы; α_2 -AR– α_2 - адренорецепторы; ФАТ-R – рецепторы к фактору активации тромбоцитов; GP-VI R – рецепторы к коллагену IV типа

Активность AT₁-рецепторов положительно коррелирует со стадией ХИМ (т.е. детерминирует прогрессирование ХИМ) и функциональным состоянием P2Y-пуриновых, ФАТ- и GP-VI рецепторов. Наличие корреляции средней силы между активностью AT₁-рецепторов и P2Y-рецептора свидетельствует о значимости взаимосвязи РАС и нарушения мозгового кровообращения в патогенезе ХИМ вследствие повышения АД, увеличения проницаемости ГЭБ и нарушения когнитивных функций [42].

Положительная корреляция между активностью АТ₁-рецептора и GР-IV-рецептора к коллагену подтверждает влияние РАС на ремоделирование ВКМ [180]. Взаимодействие АТ₁- и ФАТ-рецепторов просматривается в связи с повышением проагрегантного статуса Тц и нарушением микроциркуляции мозга, а также поиском возможных механизмов индукции микроглии при ХИМ [245]. Таким образом, гиперреактивность АТ₁-рецептора и его взаимодействие с пуринаргическими Р2У-рецепторами, GР-IV-рецептором и ФАТ-рецептором на клетках-мишенях свидетельствуют, что повышение активности РАС развивается на фоне гипоксии/ишемии мозга и нейровоспаления, сопровождается ремоделированием ВКМ мозга и увеличением проницаемости ГЭБ. Активация РАС является стереотипной реакцией патогенеза ХИМ, поскольку характерна для всех стадий заболевания. С точки зрения интерпретации выявленных связей и возможности коррекции медикаментозной терапии необходимо отметить, что при ХИМ проявления активации РАС в большей степени связаны с выраженностью нарушения мозгового кровообращения, чем с нейровоспалением и ремоделированием ВКМ.

Полученные данные позволили создать схему возможных взаимодействий АТ₁-рецепторов с другими рецепторами при реализации молекулярных механизмов патогенеза ХИМ (таблица 5.3). Представленная схема впервые описывает варианты патологических реакций в мозге при ХИМ в зависимости от синергизма АТ₁-рецептора с Р2У-рецептором, GР-VI-рецептором и ФАТ-рецептором. Если сравнить силу корреляционной связи Р2У-рецептора при всех стадиях ХИМ, то такая в равной степени (средняя сила) проявляется в отношении взаимодействия с АТ₁-рецептором и GР-VI рецептором ($p < 0,05$), тогда как между активностью Р2У-рецептора и таковой ФАТ-рецептора, α_2 - адренорецептора имела место связь слабой силы ($p < 0,05$).

Таблица 5.3 – Возможные биологические эффекты взаимодействия АТ₁-рецептора с пуриновыми Р2У-рецепторами, GP-VI-рецептором и ФАТ-рецептором при ХИМ

АТ ₁ -рецептор	Р2У-рецептор	GP-VI-рецептор	ФАТ-рецептор
<p>–повышение АД;</p> <p>-нейровоспаление вследствие пролиферации астроцитов и секреции ими провоспалительных медиаторов;</p> <p>--ремоделирование ВКМ мозга сопровождающееся увеличением проницаемости ГЭБ и нарушением когнитивных функций;</p> <p>–усиление парацеллюлярного транспорта, связанное со снижением экспрессии белков плотных соединений между эндотелиальными клетками;</p> <p>-ремоделирование сосудистой стенки, связанное с деградацией белков БМ посредством активации MMP-2 и MMP-9</p>	<p>– функционирование глиальных и нейрональных модулей ЦНС;</p> <p>– паракринная связь микроглия-астроциты;</p> <p>– микроглиальный фагоцитоз;</p> <p>– экспрессия генов микроглии, связанных с продукцией провоспалительных цитокинов</p>	<p>–ремоделирование ВКМ мозга;</p> <p>деградация БМ сосудов → увеличение содержания растворимого коллагена IV типа→ активация GP-VI-рецептора;</p> <p>-повышение проницаемости ГЭБ</p>	<p>–запускают нейровоспаление, вследствие активации астроцитов и микроглии, индуцируют повышение проницаемости ГЭБ;</p> <p>–модулирует синапсы ЦНС, что сопровождается когнитивными нарушениями;</p> <p>-увеличение проницаемости эндотелия вследствие снижения экспрессии ZO-1- белка, межклеточных соединений и расширения парацеллюлярного пути вследствие увеличения количества F-актиновых волокон</p>
	<p>Синергизм АТ₁- и Р2У-рецепторов, –димеризация рецепторов, обеспечивающая стойкую АГ при активации РАС;</p> <p>– усиление нейровоспаления.</p>	<p>Взаимосвязь активности АТ₁-рецептора и GP-VI-рецептора отражает активацию микроглии, усиление экспрессии MMP и ремоделирования ВКМ.</p>	<p>Синергизм АТ₁- и ФАТ-рецепторов поддерживает нейровоспаление, усиливает проницаемость ГЭБ и нарушение когнитивных функций.</p>

По сути, нарушение системного кровообращения, отражением чего является гиперреактивность P2Y-рецепторов Тц, является фактором риска прогрессирования ХИМ, причем снижение гемоперфузии зависит в большей степени от активации РАС и ремоделирования ВКМ, чем от активации САС и развития воспаления. Выявленная корреляция между активностью P2Y-рецепторов и GP-VI рецептора к коллагену, вероятно, отражает реакцию микроглии, направленную на ремоделирование ВКМ при повышении проницаемости ГЭБ [155]. Наличие корреляции между активностью P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора представляет интерес с точки зрения анализа (а) причин поддержания хронического нейровоспаления [269]; (б) возможности модуляции сигнализации в системе нейрон-глия [168].

Повышение экспрессии α -адренорецепторов и возможность их взаимодействия с P2Y рецепторами может влиять на прогрессирование нарушения мозгового кровообращения и ремоделирование стенки сосудов [249].

Разработанная нами концепция возможных взаимодействий пуриновых P2Y-рецепторов в патогенезе ХИМ (таблица 5.4), позволяет оптимизировать тактику лечения пациентов с гипоксией/ишемией мозга, сопровождающейся повышением внеклеточного уровня нуклеотидов. В исследовании установлена связь высокой силы между активностью ФАТ-рецептора и GP-VI- рецептора, средней силы - с P2Y-рецепторами, слабой силы с α_2 -адренорецептором и АТ₁-рецептором. ФАТ является мощным провоспалительным липидным медиатором, который играет ключевую роль в нейровоспалительных расстройствах ЦНС [245], может модулировать синаптическую передачу, следствием чего являются когнитивные нарушения [100], а также увеличивает проницаемость ГЭБ [49]. Взаимосвязь представленных рецепторов отражает: стимуляцию Тц и лейкоцитов при повышении концентрации нуклеотидов, Ан-2 и адреналина в циркулирующей крови [234], следствием чего является секреция биологически активных веществ (АТФ, АДФ, ФАТ и ММР) [223, 140].

Таблица 5.4 – Возможные биологические эффекты взаимодействия P2Y-рецепторов с AT₁-рецептором, GP-VI-рецептором, ФАТ-рецептором и α₂-адренорецептором при ХИМ

P2Y-рецептор	AT ₁ -рецептор	GP-VI-рецептор	ФАТ-рецептор	α-адренорецептор
<p>-повышение внутриклеточной концентрации Ca²⁺ в микроглии, модуляция продукции цитокинов и фагоцитоза; -функционалирование глиальных и нейрональных модулей ЦНС; -паракринная связь микроглия-астроциты; -экспрессия генов микроглии, связанных с продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α).</p>	<p>–повышение АД; -нейровоспаление вследствие пролиферации астроцитов и секреции провоспалительных медиаторов; -ремоделирование ВКМ мозга, увеличение проницаемости ГЭБ и нарушение когнитивных функций; -ремоделирование сосудистой стенки, связанное с деградацией белков БМ посредством активации MMP-2 и MMP-9</p> <p>Синергизм P2Y- и AT₁-рецепторов: –димеризация рецепторов, обеспечивающая стойкую АГ при активации PAC; –усиление нейровоспаления.</p>	<p>-ремоделирование ВКМ мозга; -деградация БМ сосудов; -повышение проницаемости ГЭБ</p> <p>Взаимосвязь активности P2Y-рецептора и GP-VI-рецептора: -активация микроглии, развитие нейровоспаления и ремоделирование ВКМ; - активация процессов миелинизации.</p>	<p>–инициация нейровоспаления вследствие активации астроцитов и микроглии; -повышение проницаемости ГЭБ; –модуляция синаптической передачи в ЦНС→ когнитивные нарушения; -увеличение проницаемости эндотелия. Синергизм: P2Y- и ФАТ₁-рецепторов: –повышение функциональной активности Тц и усиление секреции PDGF; -рекрутирование моноцитов в мозг; -провоспалительная активация микроглии; –усиление высвобождения MRF-1→ потенцирование механизмов нейровоспаления.</p>	<p>- повышение внутриклеточной концентрации Ca²⁺→сокращение гладких миоцитов стенки сосудов → вазоконстрикция → нарушение мозгового кровообращения; -ремоделирование стенки сосудов; -коактивация α₂- и β₂-адренорецепторов микроглии при остром или хроническом стрессе, стимуляция секреции ИЛ-1β с последующим рекрутированием моноцитов в мозг; -реактивный глиоз; -повышение экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF) в астроцитах; -ингибирование синтеза NO микроглией. Синергизм α₂-адренорецептора и P2Y-рецепторов: – на гладкомышечных клетках сосудов → вазоконстрикция →усиление нарушений мозгового кровообращения; –на глии → модуляция функций микроглии и астроцитов.</p>

В этой связи, участие активированных лейкоцитов в прогрессировании ХИМ представляется логичным, поскольку повышение уровня в крови растворимого коллагена IV типа и последующая гиперактивация GP-VI-рецептора отражает деградацию БМ сосудов, что сопровождается повышением проницаемости капилляров, в том числе входящих в состав ГЭБ [239]. Особого внимания заслуживает взаимодействие ФАТ-рецептора и α_2 -адренорецептора, поскольку объясняет риск усиления нейровоспалительной реакции при активации САС вследствие стимуляции Тц и лейкоцитов, в т.ч. предшественников микроглии. Гиперреактивность ФАТ-рецептора и его взаимодействие с AT_1 -рецептором, пуринаргическими P2Y-рецепторами, GP-IV-рецептором и α_2 -адренорецептором свидетельствуют, что системная воспалительная реакция присутствует во всех стадиях ХИМ и является стереотипной реакцией патогенеза ХИМ. Поскольку реактивность ФАТ-рецептора отражает развитие воспалительной реакции, то логично, что данный процесс связан с ремоделированием ВКМ, причем стимуляция Тц, лейкоцитов и глии в большей степени зависит от состояния пуринаргической системы организма, чем от активации РАС и САС. Представленные данные позволяют воссоздать схему возможных взаимодействий ФАТ-рецепторов с другими рецепторами в патогенезе ХИМ (таблица 5.5). Знание конкретных механизмов предоставляет возможность анализа особенностей индивидуальной реактивности у пациентов при наличии системной воспалительной реакции, проявляющейся активацией ФАТ-рецепторов.

При прогрессировании ХИМ обнаружена связь α_2 -адренорецептора средней силы с активностью GP-VI-рецептора и P2Y-рецептора, слабой силы с активностью ФАТ-рецептора; отсутствовала связь с активностью AT_1 -рецептора. Наличие корреляции между активностью α_2 -адренорецептора и GP VI-рецептора к коллагену IV типа отражает участие катехоламинов в ремоделировании ВКМ мозга вследствие стимуляции Тц и лейкоцитов, фибробластов и микроглии [223, 58].

Активация астроцитов и микроглии приводит к повышению содержания провоспалительных цитокинов (ФАТ, ИЛ-6, ФНО- α), экспрессии молекул межклеточной адгезии-1 [ICAM-1] и адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) [282]. Гиперреактивность α_2 -адренорецептора и его взаимодействие с пуринаргическими P2Y-рецепторами, GP-IV-рецептором и ФАТ-рецептором свидетельствуют, что активация САС (а) присутствует во всех стадиях ХИМ и отражает участие адреналина в стереотипной реакции патогенеза ХИМ; (б) зависит в большей степени от нарушения мозгового кровообращения и ремоделирования стенки сосудов, чем от развития воспаления.

Созданная схема возможных взаимодействий α_2 -адренорецептора с другими рецепторами в патогенезе ХИМ (таблица 5.6), позволяет наметить возможные пути фармакологической коррекции нейровоспаления, связанного с активацией САС и стимуляцией α_2 -адренорецептора. Что касается роли GP-VI-рецептора в инициации молекулярных механизмов, связанных с ремоделированием ВКМ при прогрессировании ХИМ, то обращает на себя внимание связь высокой силы активности GP-VI-рецептора с таковой ФАТ-рецептора, средней силы - с активностью P2Y-рецептора и α_2 -адренорецептора, слабой силы с активностью АТ₁-рецептора. В сущности, повышение деградации коллагена IV типа БМ стенки сосудов связано с развитием нейровоспаления (активацией моноцитов и микроглии), гипоксией/ишемией мозга и активацией САС [82]. Выявленная связь активности GP-VI-рецептора и ФАТ-рецептора представляется логичной, поскольку отражает участие системной воспалительной реакции (активация Тц и лейкоцитов крови) и нейровоспаления (микроглия) в деградации коллагена IV типа БМ стенки сосудов [94, 60; 274].

Таблица 5.5 – Возможные биологические эффекты взаимодействия ФАТ-рецептора с м АТ₁-рецептором, GP-VI-рецептором и α₂-адренорецептором при ХИМ

ФАТ-рецептор	АТ ₁ -рецептор	P2Y-рецептор	GP-VI-рецептор	α ₂ -адренорецептор
<p>-стимуляция Тц и лейкоцитов; –активация астроцитов и микроглии→нейровоспаление и повышение проницаемости ГЭБ; –модуляция синапсов ЦНС →когнитивные нарушения; -увеличение проницаемости эндотелия; -снижение экспрессии ZO-1-белка и увеличение количества F-актиновых фмламентов эндотелия→расширение парацеллюлярного пути транспорта</p>	<p>-пролиферация астроцитов и секреция провоспалительных медиаторов→нейровоспаление; --ремоделирование ВКМ мозга →увеличение проницаемости ГЭБ и нарушение когнитивных функций; –усиление парацеллюлярного транспорта молекул из крови в мозг; - активация MMP-2 и MMP-9→ белков БМ и ремоделирование сосудистой стенки. Синергизм АТ₁- и ФАТ-рецепторов поддерживает нейровоспаление, усиливает проницаемость ГЭБ и нарушение когнитивных функций.</p>	<p>-повышение уровня Ca²⁺ в микроглии → модуляция продукции провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α) цитокинов и фагоцитоза; -модуляция функции глиальных и нейрональных модулей ЦНС; -паракринная связь микроглия-астроциты; -рост отростков микроглии→модуляция ГЭБ</p> <p>Синергизм P2Y-и ФАТ рецепторов: –повышение проагрегантного статуса Тц; – усиление высвобождения MRF-1 (microglial response factor)→ потенцирование механизмов воспаления.</p>	<p>- деградация БМ сосудов → увеличение содержания растворимого коллагена IV типа→ активация GP-VI-рецептора; - ремоделирование ВКМ мозга→повышение проницаемости ГЭБ</p> <p>Синергизм ФАТ-рецептора и GP-VI-рецептора: -потенцирование активации микроглии, развития нейровоспаления и ремоделирования ВКМ.</p>	<p>- повышение концентрации Ca² в гладких миоцитах→вазоконстрикция → нарушение мозгового кровообращения; -активация лейкоцитов →секреция MMP →ремоделирование стенки сосудов; -ко-активация α2- и β2-адренорецепторов микроглии при секреции ИЛ-1β и рекрутировании моноцитов в ЦНС; -реактивный глиоз -повышение экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF) на астроцитах.</p> <p>Синергизм: ФАТ и α₂-адренорецептора: -потенцирование реактивности Тц и лейкоцитов, в т.ч. предшественников микроглии→возрастает риск усиления нейровоспаления при активации САС.</p>

Таблица 5.6 – Возможные биологические эффекты взаимодействия α_2 -адренорецепторов с пуриновыми P2Y-рецепторами, GP-VI-рецептором и ФАТ-рецептором при ХИМ

α_2 -адренорецептор	P2Y-рецептор	GP-VI-рецептор	ФАТ-рецептор
<p>-сокращение гладких миоцитов → вазоконстрикция → нарушение мозгового кровообращения;</p> <p>-активация лейкоцитов →секреция ММР →ремоделирование стенки сосудов;</p> <p>-формирование проангиогенного фенотипа эндотелиальных клеток;</p> <p>-ко-активация α_2- и β_2-адренорецепторов микроглии при секреции ИЛ-1β и рекрутировании моноцитов в ЦНС;</p> <p>-реактивный глиоз;</p> <p>повышение экспрессии нейротрофического фактора (BDNF) на астроцитах</p> <p>-изменение количества и состава тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, обеспечивающих реализацию нейровоспаления</p> <p>-активация астроцитов и клеток микроглии → повышение содержания провоспалительных маркеров (ФАТ, ИЛ-6, ФНО-α), экспрессии молекул ICAM-1 и VCAM-1→ снижение когнитивных функций</p>	<p>-повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в микроглии→ модуляция продукции цитокинов и фагоцитоза;</p> <p>-функционирование глиальных и нейрональных модулей ЦНС;</p> <p>-паракринная связь микроглия-астроциты;</p> <p>-экспрессия генов микроглии, связанных с продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α)</p> <p>- паракринная связь микроглия-астроциты;[</p> <p>- -рост отростков микроглии.</p> <p>Синергизм α_2-адренорецептора и P2Y-рецепторов:</p> <p>– на гладкомышечных клетках сосудов→ вазоконстрикция, усиление нарушений мозгового кровообращения;</p> <p>–на глии → модуляция функций микроглии и астроцитов.</p>	<p>-- деградация БМ сосудов → увеличение содержания растворимого коллагена IV типа→ активация GP-VI-рецептора;</p> <p>- ремоделирование ВКМ мозга→повышение проницаемости ГЭБ</p> <p>Синергизм внутриклеточных сигнальных путей при активации GP-VI-рецептор и α_2-адренорецепторов→ повышение активности ММР→ремоделирование стенки сосудов→ повышение проницаемости ГЭБ.</p>	<p>-стимуляция Тц и лейкоцитов;</p> <p>–активация астроцитов и микроглии→ нейровоспаление и повышение проницаемости ГЭБ;</p> <p>–модуляция синапсов ЦНС →когнитивные нарушения;</p> <p>-увеличение проницаемости эндотелия</p> <p>Синергизм: ФАТ и α_2-адренорецептора: повышает риск усиления нейровоспаления при активации САС, поскольку возрастает реактивность Тц и лейкоцитов, в т.ч. предшественников микроглии.</p>

Взаимосвязь активности GP-VI-рецептора и P2Y-рецептора может быть представлена в контексте возможной связи повышения проницаемости ГЭБ (усиление деградации коллагена IV типа БМ стенки сосудов) и ХИМ, которая сопровождалась повышением концентрации внеклеточных пуринов и активацией P2Y-рецептора на корковых нейронах и глиальных клетках [174, 192; 127].

Выявленная корреляция между активностью GP-VI- рецептора и α_2 -адренорецептора отражает возможность участия САС в ремоделировании БМ сосудов [169]. Наличие корреляционной связи между активностью GP-VI- и АТ₁- рецептора свидетельствует об участии РАС в ремоделировании ВКМ посредством стимуляции микроглии [278].

Гиперреактивность GP-VI -рецептора и его взаимодействие с рецепторами свидетельствует, что ремоделирование ВКМ мозга: (а) присутствует во всех стадиях ХИМ, и является стереотипной реакцией патогенеза заболевания; (б) зависит в большей степени от системной воспалительной реакции (активности Тц, лейкоцитов и глии), чем от нарушения мозгового кровообращения и активации САС.

Полученные данные позволили создать концепцию возможных взаимодействий GP-VI -рецептора в патогенезе ХИМ (таблица 5.7). Знание конкретных механизмов синергизма GP-VI -рецептора открывает возможность анализа особенностей реактивности пациентов, влияющей на ремоделирование ВКМ и повышение проницаемости ГЭБ.

Таблица 5.7 – Возможные биологические эффекты взаимодействия GP-VI-рецептора с α_2 -адренорецептором, пуриновыми P2Y-рецептором, и ФАТ-рецептором при ХИМ

GP-VI-рецептор	ФАТ-рецептор	P2Y-рецептор	α_2 -адренорецептор	AT ₁ -рецептор
<p>-деградация БМ сосудов → увеличение содержания растворимого коллагена IV типа → активация GP-VI-рецептора; - ремоделирование ВКМ мозга; →повышение проницаемости ГЭБ</p>	<p>—стимуляция Тц и лейкоцитов; —активация астроцитов и микроглии → нейровоспаление и повышение проницаемости ГЭБ; —модуляция синапсов ЦНС → когнитивные нарушения; -увеличение проницаемости эндотелия; -снижение экспрессии ZO-1- белка → расширение парацеллюлярного пути транспорта веществ</p> <p>Синергизм ФАТ-рецептора и GP-VI-рецептора: -потенцирование активации микроглии, развития нейровоспаления и ремоделирования ВКМ.</p>	<p>-повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в микроглии, модуляция продукции цитокинов и фагоцитоза; -функционирование нейрональных модулей ЦНС; -паракринная связь микроглия-астроциты; -экспрессия генов микроглии, связанных с продукцией провоспалительных цитокинов</p> <p>Взаимосвязь активности P2Y-рецептора и GP-VI-рецептора: -активация микроглии, развитие нейровоспаления и ремоделирование ВКМ; - активация процессов миелинизации.</p>	<p>-вазоконстрикция; -активация лейкоцитов →секреция ММР →ремоделирование стенки сосудов; -ко-активация; адренорецепторов микроглии при секреции ИЛ-1β и рекрутировании моноцитов в ЦНС; -реактивный глиоз; -повышение экспрессии нейротрофического фактора (BDNF) на астроцитах</p> <p>Синергизм сигнальных путей при активации GP-VI-рецептор и α_2-адренорецепторов → повышение активности ММР →ремоделирование стенки сосудов → повышение проницаемости ГЭБ.</p>	<p>-пролиферации астроцитов и секреции провоспалительных медиаторов → нейровоспаление; --ремоделирование ВКМ мозга →увеличением проницаемости ГЭБ; —усиление парацеллюлярного транспорта молекул из крови в мозг; - активация ММР-2 и ММР-9 → белков БМ и ремоделирование сосудистой стенки</p> <p>Взаимосвязь активности AT₁-рецептора и GP-VI-рецептора отражает активацию микроглии, усиление экспрессии ММР и ремоделирования ВКМ.</p>

5.2. Разработка экспертной системы прогнозирования III стадии ХИМ

В литературе отсутствуют исследования, касающиеся создания моделей прогноза стадий ХИМ или прогрессирования ХИМ. Разработка соответствующих моделей представляется важной, поскольку обеспечила бы своевременную профилактику прогрессирования заболевания, позволила контролировать и корректировать эффективность лечебных мероприятий в стационаре, а также при амбулаторном наблюдении пациентов для устранения имеющихся неврологических и когнитивных нарушений. В настоящее время диагностика базируется на клинических проявлениях ХИМ, подтвержденных результатами лабораторного и инструментального обследования [275; 148]. Такой подход вполне оправдан, поскольку позволяет верифицировать функциональные и морфологические изменения мозга, а следовательно, диагностировать течение ХИМ и классифицировать ее стадии. Однако, данный подход позволяет лишь констатировать наличие неврологической симптоматики и когнитивных нарушений, тогда как более важно – конкретизировать молекулярные механизмы альтерации структур мозга, а по сути, установить какие механизмы лежат в основе прогрессирования ХИМ.

Приведенная выше сложность взаимодействия исследованных рецепторов при прогрессировании ХИМ диктует необходимость моделирования этого процесса, что позволило бы действительно прогнозировать вероятность развития заболевания.

На первом этапе была проанализирована связь риска развития III стадии ХИМ с семью факторными признаками: длительностью СД, концентрацией глюкозы в крови, активностью AT_1 -рецептора, пуриновых $P2Y$ - ($P2Y_1$ и $P2Y_{12}$) рецепторов, α_2 –адренорецептора, ФАТ-рецептора и $GPVI$ -рецептора. Вначале использовали метод построения однофакторной модели логистической регрессии. Учитывались показатели, зарегистрированные у 62 пациентов с I и II стадиями ХИМ (выходная

переменная $Y = 0$) и 45 пациентов с III стадией заболевания (выходная переменная $Y = 1$), причем у 67 пациентов ХИМ была ассоциирована с СД 2 типа и у 40 пациентов имела место ХИМ без СД (таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Характеристики однофакторных моделей логистической регрессии прогнозирования риска III стадии ХИМ

Факторный признак	Значение коэффициента модели, $b \pm m$	Уровень значимости p различия коэффициента модели от 0	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ)	Площадь под кривой операционных характеристик, AUC (95% ДИ)
Длительность СД 2 типа	$0,18 \pm 0,05$	0,001	1,2 (1,1–1,3)	0,68 (0,58–0,76)
Концентрация глюкозы крови (ммоль/л)	$0,19 \pm 0,08$	0,014	1,2 (1,0–1,4)	0,58 (0,48–0,68)
Активность АТ ₁ -рецептора	$0,19 \pm 0,05$	<0,001	1,2 (1,1–1,3)	0,75 (0,66–0,83)
Активность P2Y-рецептора	$0,35 \pm 0,07$	<0,001	1,4 (1,2–1,6)	0,97 (0,92–0,99)
Активность α_2 -адренорецептора	$-0,30 \pm 0,06$	<0,001	1,3 (1,2–1,5)	0,83 (0,74–0,89)
Активность ФАТ-рецептора	$0,21 \pm 0,04$	<0,001	1,2 (1,1–1,3)	0,83 (0,74–0,90)
Активность GPVI-рецептора	$0,27 \pm 0,05$	<0,001	1,3 (1,2–1,4)	0,88 (0,81–0,94)

Проведенный анализ свидетельствует о наличии связи риска развития III стадии ХИМ с каждым из 7-ми представленных признаков. Установлено, что риск III стадии ХИМ возрастает при – увеличении длительности СД 2 типа ($p = 0,001$) – ОШ = 1,2 (95% ДИ 1,1-1,3) на каждый год СД; повышении концентрации глюкозы в крови ($p = 0,014$) – ОШ = 1,2 (95% ДИ 1,0-1,4) на каждую единицу (ммоль/л) прироста данного показателя; увеличении

активности P2Y-рецептора ($p < 0,001$) – ОШ = 1,4 (95% ДИ 1,2-1,6) на каждую единицу прироста (1% АТц-индуцированной АДФ); увеличении активности GPVI-рецептора ($p < 0,001$) – ОШ = 1,3 (95% ДИ 1,2-1,4) на каждую единицу прироста (1% повышения АТц-индуцированной коллагеном); увеличении активности ФАТ-рецептора ($p < 0,001$ – ОШ = 1,2 (95% ДИ 1,1-1,3) на каждую единицу прироста данного показателя (1% повышения АТц-индуцированной ФАТ). Также выявлено снижение риска развития III стадии ХИМ стадии при увеличении активности α_2 -адренорецептора ($p < 0,001$) – ОШ = 1,3 (95% ДИ 1,2-1,5) на каждую единицу прироста данного показателя (1% повышения АТц-индуцированной адреналином).

В наибольшей степени риск развития III стадии ХИМ связан с уровнем АДФ-индуцированной АТц (активностью P2Y-рецептора), поскольку площадь под кривой операционных характеристик для модели рассчитанной на основании значений данного индикатора достигает 0,968 (AUC=0,968; 95% ДИ 0,92-0,99). Данный факт свидетельствует о высокой диагностической значимости предлагаемого теста для выявления больных с ХИМ III стадии (рисунок 5.1).

При выборе оптимального порога принятия решения (по Youden Index) установлен критический порог АДФ-индуцированной АТц (АДФcrit) = 67%. При значении показателя АДФcrit >67% у пациента имеет место III стадия ХИМ, при значении показателя АДФcrit ≤67% прогнозируется ХИМ I- II стадии заболевания. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 88,8% (95% ДИ 75,9% -96,3%) и специфичность – 91,9% (95% ДИ 82,2%-97,3%); прогностичность положительного результата- 88,8% (95% ДИ 77,4%-94,9%), прогностичность отрицательного результата- 91,9% (83,3%-96,3%).

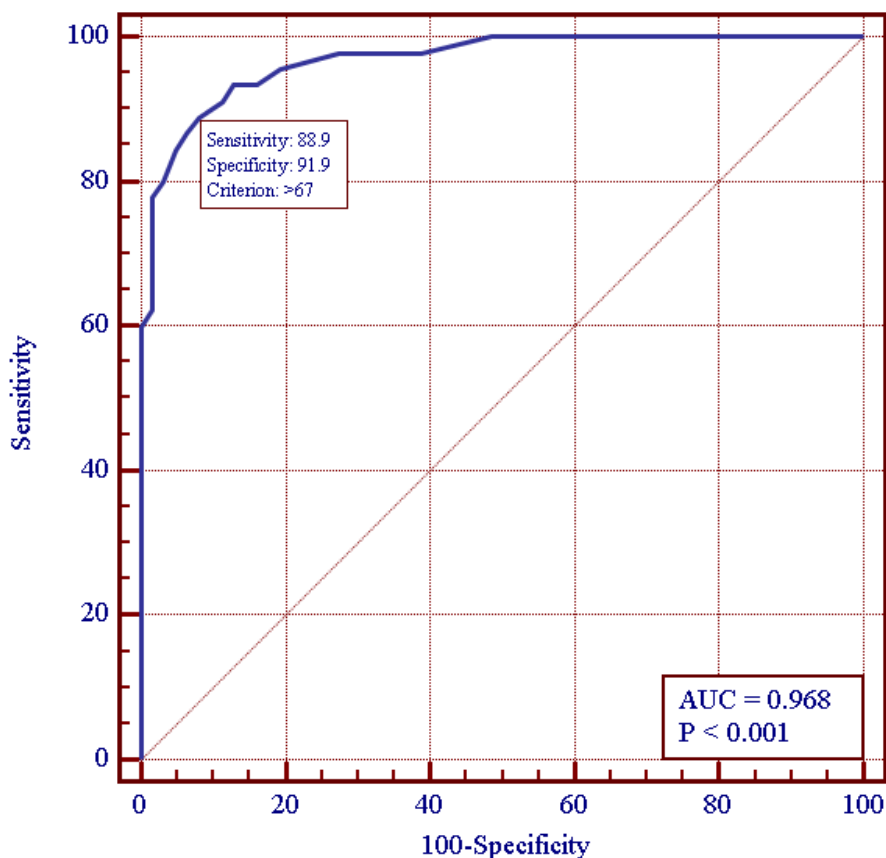


Рисунок 5.1 – Кривая операционных характеристик (ROC) модели прогнозирования риска III стадии ХИМ по функциональной активности P2Y-рецепторов

Из 107 случаев прогнозирования стадий ХИМ на основе критического порога АДФ-индуцированной АТц ошибки допущены в отношении 12 пациентов, точность прогноза, как уже отмечалось, составила 88,8%. Для дальнейшего совершенствования модели (повышение точности прогноза прогрессирования ХИМ) необходимо было проанализировать случаи ошибочного диагноза. Наибольшее количество ошибок – 9 (40,9%) приходилось на диагноз II стадии ХИМ, причем у 8 пациентов (36,4%) имела место II стадия ХИМСД. Таким образом, точность прогноза у данного контингента больных составила всего 59,1%. Для сравнения при III стадии ХИМ выявлено 3 (6,7%) ошибки, причем все случаи представлены

пациентами не имеющими СД. При I стадии ХИМ ошибок диагностического теста выявлено не было. Таким образом, у части пациентов с диагнозом ХИМ II стадии, вероятно, имели место скрытые метаболические процессы в мозге, предопределяющие прогрессирование заболевания. В этом контексте представляет интерес анализ индивидуальной реактивности организма, отражением чего является кластер функциональной активности рецепторов Тц.

Во-первых, во всех 12 случаях ошибочного диагноза выявлена корреляционная связь высокой силы между активностью P2Y-рецептора и АТ₁-рецептора ($r = 0,755$; $p < 0,05$), активностью GPVI-рецептора и ФАТ-рецептора ($r = 0,808$; $p < 0,05$), а также средней силы – между активностью P2Y-рецептора и α_2 -адренорецептора ($r = 0,570$; $p < 0,05$), активностью АТ₁-рецептора и α_2 -адренорецептора ($r = 0,589$; $p < 0,05$), что отражает наличие взаимосвязи между ХИМ, нейровоспалением, активностью РАС и САС. Обращает на себя внимание, увеличение силы связи между показателями активности P2Y-рецептора и АТ₁-рецептора при ХИМСД III стадии по сравнению с ХИМСД II стадии, соответственно, $r_{\text{ХИМ-3}} = 0,722$ ($p < 0,05$) и $r_{\text{ХИМ-2}} = 0,587$ ($p < 0,05$), а также P2Y-рецептора и α_2 -адренорецептора, соответственно, $r_{\text{ХИМ-3}} = 0,635$ ($p < 0,05$) и $r_{\text{ХИМ-2}} = 0,400$ ($p < 0,05$). Складывается впечатление, что взаимодействие между указанными парами признаков предопределяет прогрессирование заболевания.

Во-вторых, в 8 случаях ошибочного прогнозирования II стадии ХИМСД активность АТ₁-рецептора достигала $77,0 \pm 1,3\%$ (95% ДИ 74,3-79,7%), т.е. была выше ($p = 0,004$), чем в целом в данной группе пациентов. Более того, величина АТц-индуцированной Ан-2 была выше на 15,1% ($p < 0,001$) таковой при I стадии ХИМСД ($66,9 \pm 1,2\%$; 95% ДИ 64,4-69,4%), и не отличалась от таковой у пациентов с III стадией ХИМСД ($75,3 \pm 1,1\%$; 95% ДИ 73,1-77,5; $p > 0,05$).

В-третьих, у обсуждаемых 8 пациентов с ошибочным диагнозом III стадии ХИМСД активность α_2 -адренорецептора (индуцированная

адреналином АТц – $66,0 \pm 2,6\%$) не отличалась ($p > 0,05$) от таковой в группах с ХИМСД II и III стадий.

Таким образом, при ошибочном прогнозировании прогрессирования ХИМ критическую роль, вероятно, играют более высокие значения активности АТ₁-рецептора, поскольку у пациентов с III стадией ХИМСД выявлен гиперангиотензиновый фенотип Тц.

В связи с приведенными фактами, для повышения точности прогноза III стадии ХИМ представляется оправданным использовать метод построения и анализа многофакторных логистических моделей регрессии. В качестве факторов риска проанализированы все те же семь признаков: длительность СД, концентрация глюкозы в крови, активность АТ₁-рецептора, пуриновых Р2Y- (Р2Y₁ и Р2Y₁₂) рецепторов, α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора. Для отбора значимых признаков использовался метод пошагового добавления / отбрасывания (Stepwise при пороге включения признака – $p < 0,1$, и при пороге исключения признаки $p > 0,2$).

В результате анализа выявлено три признака, сильно связанных с развитием III стадии ХИМ: активность АТ₁-рецептора, Р2Y- (Р2Y₁ и Р2Y₁₂) рецепторов и α_2 -адренорецептора. Логистическая модель регрессии, построенной на выделенных признаках – адекватная ($\chi^2 = 126$ при 3-х степенях свободы, $p < 0,001$). Полученная трехфакторная модель связи риска III стадии ХИМ (Y) с активностью АТ₁-рецептора (X₁), активностью Р2Y-рецепторов (X₂), активностью α_2 -адренорецептора (X₃) может быть представлена уравнением:

$$\ln(Y/(1-Y)) = 1,58 * X_1 + 0,48 * X_2 - 2,39 * X_3 + 12,24 \quad (1)$$

Кривая операционных характеристик этой модели изображена на рисунке 5.2. Площадь под кривой операционных характеристик модели AUC = 0,99 (95% ДИ 0,96 - 1,00), что свидетельствует о сильной связи риска развития III стадии ХИМ с показателями активности АТ₁-рецептора, Р2Y-рецептора и α_2 -адренорецептора.

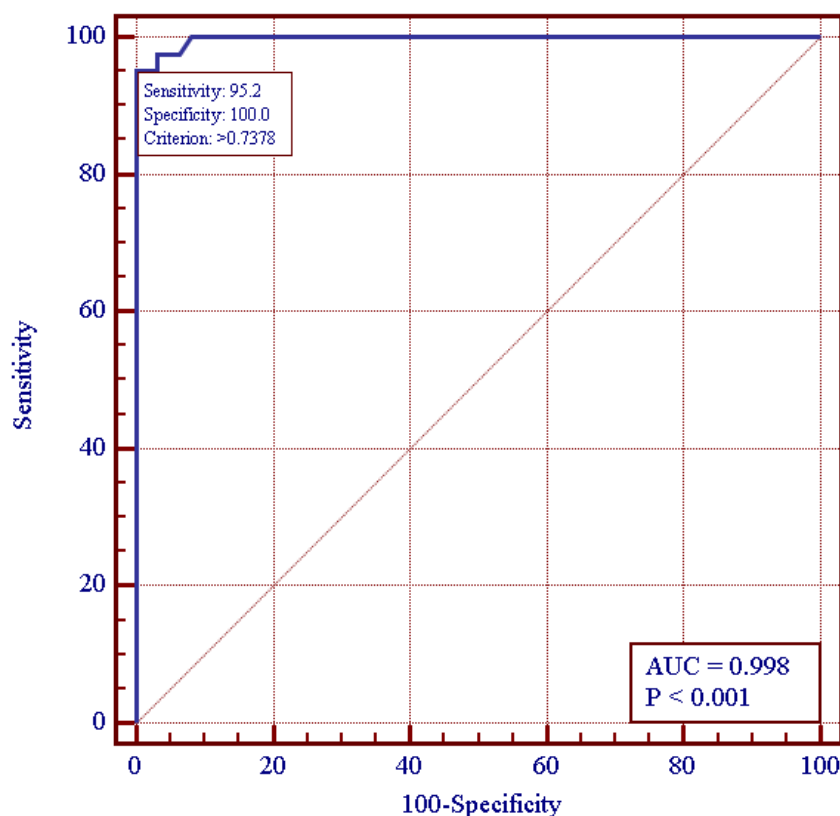


Рисунок 5.2 –ROC-кривая 3-х факторной модели логистической регрессии прогнозирования риска развития III стадии ХИМ

В таблице 5.9 представлены коэффициенты модели. Установлено, что риск III стадии ХИМ возрастает ($p=0,029$) при увеличении активности АТ₁-рецептора – ОШ = 4,9 (95% ДИ 1,2-20) на каждую единицу прироста данного показателя (при стандартизации показателей активности Р2У-рецепторов и α_2 -адренорецептора). Выявлен рост ($p=0,009$) риска III стадии ХИМ при увеличении активности Р2У-рецепторов – ОШ = 1,6 (95% ДИ 1,1-2,3) на каждую единицу прироста данного показателя (при стандартизации показателей активности АТ₁-рецептора и α_2 -адренорецептора). Установлено также снижение ($p = 0,013$) риска III стадии ХИМ при увеличении активности α_2 -адренорецептора – ОШ = 1,2 (95% ДИ 1,0-1,4) на каждую единицу прироста данного показателя (при стандартизации показателей активности АТ₁-рецептора Р2У-рецепторов).

Таблица 5.9 – Характеристики трехфакторной модели логистической регрессии прогнозирования риска III стадии ХИМ

Факторный признак	Значение коэффициента модели, $b \pm m$	Уровень значимости p различия коэффициента модели от 0	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ)	Площадь под кривой операционных характеристик, AUC (95% ДИ)
Активность АТ ₁ -рецептора	1,58±0,72	0,029	4,9 (1,2–20)	0,998 (0,96–1,00)
Активность Р2У-рецептора	0,48±0,19	0,009	1,6 (1,1–2,3)	
Активность α_2 -адренорецептора	–0,39±0,11	0,013	1,2 (1,0–1,4)	

При выборе оптимального порога принятия решения (по Youden Index) установлен критический порог $Y_{\text{крит.}} = 0,74$. При значении показателя $Y > 0,74$ у больного предполагается III стадия ХИМ, при значении показателя $Y \leq 0,74$ прогнозируется I-II стадии заболевания. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 95,2% (95% ДИ 83,8%-99,4%) и специфичность теста 100% (95% ДИ 94,2% -100%). Таким образом, дополнительный (к значению показателя активности Р2У-рецептора) учет уровня показателей активности АТ₁-рецептора и α_2 -адренорецептора позволяет повысить точность прогнозирования риска III стадии ХИМ с 88,8% до 95,2%.

При анализе причин снижения риска развития III стадии ХИМ рассчитанного в трехфакторной модели логистической регрессии

необходимо принимать во внимание, что: (а) гиперреактивность α_2 -адренорецепторов имела место во всех трех стадиях ХИМ, т.е. по сути, активация САС является стереотипной реакцией при прогрессировании заболевания; (б) при переходе от II к III стадии заболевания выявлено снижение активности α_2 -адренорецептора ($p < 0,001$); (в) при III стадии ХИМ появляется отрицательная корреляционная связь между активностью α_2 -адренорецептора и GP VI-рецептора ($r = -0,660$; $p < 0,05$); причем переход от II к III стадии ХИМ проявлялся повышением активности GP VI-рецептора к коллагену IV-типа на 17,0% (с $57,5 \pm 1,0\%$ до $67,3 \pm 0,9\%$; $p < 0,001$). Выявлялась отрицательная корреляционная связь ($r = -0,487$; $p < 0,05$) между активностью α_2 -адренорецептора и выраженностью когнитивного дефицита, который оценивали по краткой шкале MMSE. При II стадии ХИМ указанные корреляционные связи не проявлялись. Приведенные факты позволяют предположить, что снижение реактивности α_2 -адренорецепторов лимитирует повышение активности GP VI-рецептора, т.е., вероятно, включается компенсаторная реакция, ограничивающая модулирующее влияние молекул ВКМ на функционирование синапсов нейронов и глии, а также – проницаемость ГЭБ; такая возможность обсуждается [259].

Таким образом, анализ активности рецепторов Тц *in vitro* открывает возможность определения ведущих патогенетических факторов ХИМ (факторов риска), которые обуславливают экспрессию / чувствительность соответствующих рецепторов на клетках-мишенях. Данный методический подход позволяет (а) создавать алгоритмы выбора оптимального плана лечебных мероприятий, учитывающих индивидуальные особенности течения ХИМ; (б) разрабатывать модели прогнозирования ХИМ. Впервые доказана возможность прогнозирования риска прогрессирования ХИМ на основании экспресс-диагностики активности P2Y-рецептора тромбоцитов, которая регулируется накоплением нуклеотидов при гипоксии/ишемии мозга. Чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 88,8% (95% ДИ 75,9-96,3) и специфичность – 91,9% (95% ДИ 82,2-97,3).

Полученные результаты подтверждают возможность участия пуринергической системы мозга в патогенезе ХИМ, а следовательно, сигнализация P2Y-рецептора может рассматриваться как потенциальная терапевтическая мишень, позволяющая ограничивать нейровоспаление [13].

Разработка трехфакторной модели логистической регрессии, основанной на анализе активности AT_1 -рецептора, P2Y-рецепторов и α_2 -адренорецептора Тц, позволяет повысить точность прогнозирования риска III стадии ХИМ до 95,2% (95% ДИ 83,8% -99,4%). Создание моделей, основанных на анализе активности рецепторов Тц, представляется перспективной научной задачей, поскольку может привести к улучшению диагностики и лечения данной патологии.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предикторами ХИМ считаются артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, системная воспалительная реакция, возраст и пол пациента [53, 121, 52]. Необходимо было выяснить – какие патогенетические механизмы лежат в основе действия каждого конкретного фактора риска? Ответить на данный вопрос возможно, если проанализировать функциональную активность рецепторов на клетках-мишенях, поскольку их экспрессия и стимуляция обусловлены действием основных факторов риска. Важной задачей было оценить значимость взаимосвязей рецепторов при прогрессировании ХИМ.

По результатам клинико-инструментального обследования у 25 пациентов установлена I стадия ХИМ, средний возраст – $58,1 \pm 1,8$ года. У 15 (60%) пациентов ХИМ была ассоциирована с СД 2 типа, у 13 (86,7%) больных длительность диабета находилась в диапазоне от 1 до 5 лет, у 2 – превышала 5 лет; все пациенты находились в стадии субкомпенсации СД. Статистически значимых различий основных клинико-неврологических проявлений при наличии и отсутствии СД нами не выявлено. При ХИМСД при проведении нейровизуализации более часто встречались множественные очаги поражения головного мозга, чем при ХИМ.

Проведенный анализ активности рецепторов Тц (кластера активности рецепторов) при всех стадиях ХИМ позволил уточнить факторы риска и патогенетические механизмы прогрессирования заболевания. У 10 пациентов с I стадией ХИМ без СД выявлена гиперреактивность α_2 -адренорецептора, АТ₁-рецептора и нормореактивность GPRVI-рецептора, ФАТ-рецептора, P2Y-рецепторов, что отражает участие САС и РАС в развитии начальной стадии ХИМ. Сопоставление активности рецепторов Тц у пациентов при наличии и отсутствии СД свидетельствует, что гипергликемия является фактором риска развития I стадии ХИМ, поскольку сопровождается гиперреактивностью α_2 -

адренорецептора, АТ₁-рецептора, GPVI-рецептора, P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора, изменяющих метаболизм и функцию клеток-мишеней.

Сердечно-сосудистые события являются одной из основных причин осложнений и смертности при СД 2 типа, что связано с повышенной реактивностью Тц [257, 47]. Активация тромбоцитов играет ключевую роль в атеротромбозе и проявляется усиленным биосинтезом тромбоксана даже на ранних стадиях сахарного диабета [50, 212]. В этом контексте представляют интерес: гипергликемия, гликемическая изменчивость и резистентность к инсулину в качестве детерминант и предикторов активации Тц [30]. Воспалительные медиаторы, секретируемые Тц, растворимый CD40-лиганд, растворимый CD36, Dickkopf-1, которые расширяют функциональные возможности Тц от участников гемостаза и тромбоза до мощных усилителей воспаления, способствуют высвобождению цитокинов и хемокинов, активации клеток и клеточно-клеточных взаимодействий [242, 221, 62, 85]. В совокупности эти клинико-патофизиологические аспекты могут способствовать разработке перспективных терапевтических стратегий, которые основаны на патогенетическом влиянии на атеротромбоз у пациентов с ХИМ и ХИМСД.

ХИМ II стадии диагностирована у 37 пациентов, средний возраст – 66,5 ± 1,6 лет. У 22 (59,5%) пациентов ХИМ была ассоциирована с СД 2 типа. При исследовании неврологического статуса наиболее часто выявлялись поражения черепных нервов (слабость конвергенции, асимметрия лица и глазных щелей) и нарушения в рефлекторной сфере (повышение сухожильных рефлексов, патологические стопные признаки), дискоординаторные расстройства. При ХИМСД не выявлена статистически значимая разница частоты жалоб, общемозговых и очаговых симптомов в сравнении с пациентами ХИМ. Наличие СД у пациентов с II стадией ХИМ проявлялось снижением показателя счетных операций и общего показателя когнитивной продуктивности ($p < 0,05$). При II стадии ХИМСД содержание моноцитов было меньше, чем при I стадии на 62,5% ($p < 0,05$), что вероятно,

отражает их миграцию в нервную ткань для восстановления пула макроглии, участвующей в нейровоспалении при хронической ишемии.

У пациентов с ХИМ II стадии гиперреактивность рецепторов Тц воспроизводили адреналин, Ан-2 и АДФ. Для ФАТ-рецептора и GP VI-рецептора была характерна нормореактивность. Кластер активности рецепторов Тц представлен следующим образом: активность α_2 -адренорецептора = активности АТ₁-рецептора > активности P2Y-рецепторов = активности ФАТ-рецептора > активности GP VI-рецептора. В этом контексте представляет интерес участие адренорецепторов в развитии когнитивных нарушений. Отмечается высокая проницаемость гемато-энцефалического барьера для лигандов адренорецепторов [101, 250]; α_2 -адренорецепторы представлены в центральной и периферической нервной системе, в частности, в голубом пятне, медулоспинальных трактах, ростральном вентролатеральном мозговом веществе и дорсальном роге спинного мозга [177], причем активация адренорецепторов расположенных в интернейронах изменяет возбудимость пирамидных клеток коры. Агонисты α_2 -адренорецепторов вызывают нейромодуляцию в указанных центрах и регулируют критические функции синапсов ЦНС, начиная от развития нервной системы и заканчивая когнитивными процессами, включая обучение и память [27,176]. Дифференцированное анатомическое и клеточное распределение подтипов β -адренорецепторов в мозге позволяет предположить, что они играют разные роли в формировании памяти, хотя многое об их специфическом вкладе и механизмах действия еще предстоит выяснить [93]. ХИМ усиливает вызванное норадреналином ингибирование высвобождения глутамата посредством пресинаптических α_2 -адренорецепторов, эти изменения рассматриваются как адаптация ЦНС к снижению мозгового кровообращения [283,166]. АГ так же является фактором риска развития когнитивных нарушений [172], роль РАС в развитии этой патологии продолжает изучаться [106]. В экспериментальных исследованиях установлено, что снижение пространственного обучения и

памяти происходит на фоне повышения уровня Ан-2 в крови, коре головного мозга и гиппокампе [109]. Salmani H. et al. [211] показали, что блокада АТ₁ рецептора улучшала способность к обучению и память, уменьшала тревожное поведение. Gupta V. et al. [98] считают, что достигнутый эффект связан с сохранением дыхательной функции митохондрий, ингибированием окислительного стресса, снижением апоптоза нейронов и ограничением нейровоспаления.

Если сопоставить активность рецепторов у пациентов с I и II стадией ХИМ при отсутствии СД, то можно прийти к заключению, что стереотипными механизмами развития ХИМ являлись активация САС и РАС, поскольку сохранялась гиперреактивность α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора. Фактором прогрессии ХИМ выступало усиление нарушения мозгового кровообращения, отражением чего было повышение активности Р2Y-рецепторов ($P < 0,001$) относительно таковой при ХИМ I стадии. При выборе оптимального порога принятия решения (по Youden Index) установлен критический порог АДФ-индуцированной АТц (АДФcrit) на уровне 54%. При значении показателя АДФcrit $> 54\%$ у пациента имела место II стадия ХИМ, а при значении АДФcrit $< 54\%$ – I стадия заболевания.

Влияние СД на патогенез II стадии ХИМ проявлялось повышением реактивности Р2Y-рецепторов ($p < 0,001$), АТ₁-рецептора ($p < 0,001$), ФАТ-рецептора ($p < 0,001$) и GPVI-рецептора ($p < 0,001$) по сравнению с таковой у больных с ХИМ II стадии без СД. Влияние диабета связано с активацией РАС, развитием системной воспалительной реакции и ремоделированием стенки сосудов, что, в конечном счете, предопределяет снижение мозгового кровообращения. Ранее [217] сообщили о дисфункции Тц у пациентов с СД, которая характеризуется повышенной реактивностью рецепторов и проявляется тромбогенезом. Механизмы гиперреактивности Тц при СД связаны с модуляцией пуринаргической передачи сигналов [191] и снижением уровня аденозина [210]; повышением экспрессии Р2Y12-рецептора [108]; гиперактивацией Rac1 (Rho-связанный белок ГТФаза) и

нарушением продукции NO [215]; снижением в Тц уровня глутатиона, экспрессии глутатион-пероксидазы и супероксид дисмутазы, что связано с высоким уровнем метилглиоксана [251]. Наиболее информативными показателями прогрессирования ХИМ от I к II стадии, по данным анализа ROC кривых, оказалась активность P2Y-рецепторов и АТ₁-рецептора.

У пациентов с III стадией ХИМ (45 пациентов) наиболее часто встречалась гипертоническая и смешанная формы заболевания – 37 (82,2%) пациентов; наличие СД существенно увеличивала ($P=0,045$) частоту коморбидности АГ с атеросклерозом. Характерным проявлением заболевания было стойкое мнестико-интеллектуальное снижение, которое проявлялось значительным снижением памяти, концентрации внимания, трудностями обобщения, абстрагирования и переключения. При МРТ у пациентов с III стадией ХИМ не выявлено значимых морфологических изменений мозга по сравнению с таковыми при II стадии. Результаты УЗДГ брахиоцефальных артерий подтверждают данные [10], что причиной прогрессирования ХИМ является хроническое снижение мозгового кровообращения связанное с атеросклерозом.

Факторами риска развития когнитивных нарушений считаются артериальная гипертензия, гиперлипидемия, абдоминальное ожирение и нарушения углеводного обмена [7, 14]. Причем СД 2 типа и когнитивные нарушения — два самых частых хронических состояния, выявляемых у лиц 60 лет и старше [12]. Отклонения от возрастной нормы обнаруживаются у 20–40 % пациентов с СД 2 типа, но в большинстве случаев когнитивный дефект остается легким или умеренным. Особенностью нейропсихологического профиля у пациентов с СД является преобладание нейродинамических и регуляторных нарушений, выявляемых в тестах на внимание, скорость психомоторных реакций, речевую активность, способность к переключению, концептуальному мышлению и т.д. В нашем исследовании ОПКП при III стадии ХИМ был меньше, чем при II стадии заболевания ($p<0,001$). Наличие СД у пациентов с ХИМ III стадии

проявлялось снижением показателя ориентации ($P=0,009$), счетных операций ($P=0,022$) по сравнению с таковыми у больных ХИМ без СД. Выраженность когнитивных нарушений при СД связывают с патологией сосудов микроциркуляторного русла [7]. Для данного типа когнитивных расстройств типичны замедленность познавательной деятельности, снижение концентрации внимания, нарушение управляющих функций головного мозга (планирования и контроля), а также умеренная зрительно-пространственная дисгнозия и конструктивная диспраксия.

У пациентов с ХИМСД III стадии по сравнению с таковой при ХИМ без СД выявлено увеличение количества ($P=0,001$) и среднего объема ($p<0,001$) Тц, что отражает интенсификацию тромбоцитопоеза при сахарном диабете 2 типа. Объяснение данного феномена можно найти у [133]. Вероятно, при гипергликемии нейтрофильные S100 кальций-связывающие белки A8/A9 (S100A8/ A9) взаимодействуют с рецептором для конечных продуктов гликирования (RAGE) на макрофагах печени, что приводит к увеличению продукции ИЛ-6. В свою очередь, данный цитокин, действуя на гепатоциты, усиливает синтез тромбопоэтина, который вызывает пролиферацию клеток-предшественников мегакариобластов в костном мозге. Поскольку, увеличение среднего объема тромбоцитов связано с повышенной реактивностью тромбоцитов [207], то вполне оправданным представляется использование основных морфологических характеристик Тц для диагностики диабетических сосудистых осложнений [50, 217].

Обращает на себя внимание повышение СОЭ и количества лейкоцитов ($p<0,001$) у пациентов с ХИМСД. Проведенные многочисленные исследования продемонстрировали, что повышение концентрации провоспалительных медиаторов способствует прогрессированию атерогенеза и развитию хронической ишемии мозга с формированием энцефалопатии [15, 17, 18]. Прогрессирование ХИМСД происходит на фоне хронического воспаления, которое сопровождается низким уровнем фагоцитарной функции нейтрофилов. Данное снижение, вероятно, носит компенсаторный характер,

поскольку ограничивает продукцию эндогенного супероксид-радикала при индукции окислительного стресса. Причиной низкой активности нейтрофилов может быть гликирование белков, участвующих в активации клеточных рецепторов.

У больных с III стадией ХИМ выявленное повышение ($p < 0,001$) уровня общего холестерина, ЛПНП и индекса атерогенности может сопровождаться эндотелиальной дисфункцией, вазоконстрикцией и дисфункцией Тц [7, 215]. Эффекты существенно усиливаются при декомпенсации углеводного обмена за счет активации полиолового пути окисления глюкозы, накопления конечных продуктов гликолиза, активации синтеза свободных радикалов, снижения синтеза NO [112]. Установлено, что у пациентов с ХИМ при отсутствии СД все исследованные агонисты воспроизводили гиперреактивность рецепторов Тц. Кластер активности рецепторов Тц можно представить следующим образом: активность AT_1 -рецептора = активности $P2Y$ -рецепторов $>$ активности α_2 -адренорецептора $>$ активности ФАТ-рецептора = активности GP VI-рецептора. Если сопоставить активность рецепторов у пациентов с II и III стадией ХИМ при отсутствии СД, то можно прийти к заключению, что стереотипными механизмами развития ХИМ являлись активация РАС и САС, поскольку при прогрессировании заболевания гиперреактивность AT_1 -рецептора и α_2 -адренорецептора значимо не изменялась. Механизмы, ответственные за прогрессирование ХИМ, связаны с повышением активности $P2Y$ -рецепторов ($P < 0,001$), ФАТ-рецептора ($P < 0,001$) и GP VI-рецептора ($P < 0,001$). Следовательно, факторами риска прогрессии от II к III стадии ХИМ являются усиливающиеся процессы дисрегуляции пуринаргической системы организма, в т.ч. пуринаргической системы мозга, увеличение тяжести системной воспалительной реакции, связанной с активацией лейкоцитов и выраженность ремоделирования стенки сосудов.

У пациентов с СД также выявлена гиперреактивность всех изученных рецепторов Тц, что свидетельствует о потенцировании эффектов воздействия

факторов патогенеза ХИМ и СД на клетки-мишени. Кластер активности рецепторов Тц у пациентов с ХИМСД III стадии выглядел следующим образом: активность P2Y рецептора > активности АТ₁-рецептора > активности GPVI-рецептора = активности ФАТ-рецептора. > активности α₂-адренорецептора. Патогенетические механизмы ХИМСД у пациентов с II и III стадиями заболевания являются стереотипными, но отличаются степенью гиперреактивности рецепторов клеток-мишеней. Наиболее информативными показателями по данным анализа ROC кривых оказалась активность трех рецепторов– P2Y-рецепторов, ФАТ- и GP VI-рецепторов, стимуляция которых являлась фактором риска прогрессирования ХИМ при наличии диабета.

В литературе представлены публикации описывающие этиологию и патогенез хронической ишемии мозга [25, 200]. Тем не менее, до настоящего времени не удалось создать эффективные математические модели прогнозирования риска прогрессирования ХИМ, что сдерживает раннюю диагностику и эффективную профилактику данного заболевания. Поскольку разработка моделей традиционно основывается на данных клинικο-лабораторного и нейровизуализационного исследования, то низкая диагностическая значимость моделей свидетельствует, прежде всего, об отсутствии информативных показателей отражающих кинетику метаболических процессов в структурах мозга при ХИМ. Приходится констатировать, что недостаточное знание молекулярных механизмов патогенеза ХИМ сдерживает разработку математических моделей оценки риска прогрессирования ЦВЗ. Перспективным подходом к решению существующей задачи может оказаться исследование *in vitro* реактивности рецепторов на гуморальные факторы, связанные с факторами риска и участвующие в патогенезе ЦВЗ. В частности, при ХИМ доказано участие пуринаргической, адренергической и ренин-ангиотензиновой систем мозга, нейровоспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса мозга в регуляции функциональной активности клеток крови, эндотелия сосудов,

нейронов и глиальных клеток [49, 180]. В этой связи логично предположить наличие взаимосвязи между активностью рецепторов Тц (как следствие системного влияния гуморальных факторов) и прогрессированием ХИМ; в случае подтверждения гипотезы открывается возможность прогнозирования прогрессирования заболевания.

Проведенный анализ показал, что активность АТ₁-рецепторов положительно коррелирует со стадией ХИМ и функциональным состоянием Р2У-пуриновых, ФАТ- и GP-VI рецепторов. Наличие корреляции между активностью АТ₁-рецепторов и Р2У-рецептора представляет особый интерес, поскольку у лиц пожилого возраста отмечается: димеризация АТ₁- и Р2У-рецепторов, которая обеспечивает стойкую АГ при активации РАС; ремоделирование сосудистой стенки, связанное с эффектами Ан-2 [233]. Данный факт объясняет, почему возраст может быть фактором риска АГ. Активация РАС является фактором риска повышения проницаемости стенки сосудов микроциркуляторного русла, что связано со снижением экспрессии белков плотных соединений между эндотелиальными клетками и разрушением коллагена IV типа в БМ посредством MMP [147, 188, 183]. Выявленная связь АТ₁-рецептора и GP-VI-рецептора к коллагену подтверждает участие РАС в ремоделировании ВКМ при ХИМ. Также доказано, что Ан-2 стимулирует пролиферацию астроцитов [182] и секрецию клетками глии нейровоспалительных медиаторов [180]. Взаимодействие Ан-2 и ТФР-β1 в астроцитах сопровождается повышением синтеза молекул ВКМ [182]. Поскольку СД является фактором риска нейровоспаления [180,141], то гиперактивация АТ₁-рецепторов может вызывать распространение воспалительной реакции в головном мозге. Взаимодействие АТ₁- и ФАТ-рецепторов может способствовать прогрессированию ХИМ, поскольку возможны: паракринная стимуляция Тц и лейкоцитов, обеспечивающая формирование ТЛА для поддержания нейровоспалительной реакции; активация микроглии вследствие потенцирования эффектов внутриклеточной сигнализации связанной с Gq-белком [245, 180]. Результатом такого

взаимодействия может быть усиление высвобождения MRF-1 (microglial response factor) с помощью Ca^{2+} зависимого механизма [238]; увеличение проницаемости ГЭБ и нарушение когнитивных функций [276, 282, 49].

Если сравнить силу корреляционной связи P2Y-рецептора, то такая в равной степени проявляется в отношении взаимодействия с AT_1 -рецептором, GP-VI рецептором, ФАТ-рецептором и α_2 - адренорецептором. Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с СД 2 типа экспрессия рецепторов P2Y значительно увеличена [108].

Пуринергическая сигнальная система организма контролирует воспалительные реакции в нервной системе [39]. Высвобождение цитокинов, активация и миграция микроглии, а также изменение функции астроглии, являются ключевыми механизмами нейровоспалительного ответа. Значимость активации пуриновых P2Y-рецепторов (P2Y_1 и P2Y_{12}) в патогенезе ХИМ определяется участием в функционировании различных глиальных и нейрональных модулей нервной системы, реализации межклеточного взаимодействия между микроглией и астроцитами [197], обеспечении микроглиального фагоцитоза [265], экспрессии генов микроглии [153].

Как уже отмечалось, взаимодействие AT_1 - и P2Y-рецепторов может способствовать развитию АГ, которая, сама по себе, является фактором риска развития и прогрессирования ХИМ [144]. В тоже время общность внутриклеточных сигнальных систем каждого из рецепторов, может воспроизводить нарушение микроциркуляции мозга и развитие нейровоспаления [59]. Малоизученными остаются эффекты активации PAC на фоне предсуществующей гипоксии/ишемии мозга. Silpanisong J. et al. [220] установили, что гипоксия может вызывать функциональное и структурное ремоделирование сосудистой стенки вследствие изменения экспрессии ядерных транскрипционных факторов, активности тирозинкиназных рецепторов (VEGF, PDGF, ангиопоэтины), а также – модуляции механизмов связанных с действием трансформирующего фактора

роста (TGF), оксида азота (NO), эндотелина, ангиотензина-2, катехоламинов и пуринов. В этой связи можно предположить, что синергизм активации P2Y- и АТ₁-рецепторов является одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе риска прогрессирования ХИМ. Выявленная корреляция между активностью P2Y-рецепторов и GP-VI рецепторов к коллагену, вероятно, отражает ремоделирование ВКМ при активации P2Y-рецепторов микроглии [290]. Эффект связан с хемотаксисом микроглии и направленным ростом ее отростков [181] при активации P2Y-рецепторов.

Наличие связи между активностью P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора представляет интерес, поскольку обеспечивает поддержание хронического нейровоспаления активированными Тц, которые секретируют PDGF (Platelet-derived growth factor); последний вызывает усиленную инфильтрацию моноцитов в мозг, экспрессирующих соответствующий рецептор (PDGFR- β) [269]. В свою очередь, макрофаги (микроглия) мозга выделяют провоспалительные факторы (ИЛ-1 β , ФНО- α), что усиливает активацию астроцитов и нейтрофильную инфильтрацию. В этом контексте, взаимодействие P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора отражает: функционирование механизма рекрутирования клеток крови для обеспечения воспалительной реакции; формирование в циркулирующей крови ТЛА, посредством паракринных механизмов стимуляции клеток крови [227, 120]; тромбогенез и геморрагическую трансформацию инсульта связанную с ремоделированием стенки сосудов, поскольку совместное действие гипоксии (образование внеклеточного пула АТФ, АДФ), активация Тц, лейкоцитов, эндотелия и перицитов, а также микроглии (синтез ФАТ) вызывают деградацию белков ВКМ [274, 239]; восстановление функциональной активности гипореактивных тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии у пациентов с ХИМ. Что касается возможных механизмов потенцирования проагрегантного действия АДФ при блокаде синтеза ТхА₂, то можно предположить функционирование альтернативных ТхА₂-независимых путей агрегации тромбоцитов. Поскольку АТФ и ФАТ усиливают высвобождение

MRF-1 (microglial response factor) из микроглии с помощью Ca^{2+} зависимого механизма [239], то это предполагает потенцирование эффектов стимуляции P2Y- и ФАТ- рецепторов. Результатом такого взаимодействия может быть как прогрессирование нейровоспаления, так и нарушение сигнализации в системе нейрон-глия. Подтверждением этой гипотезы может быть дисрегуляция микроглии при болезни Альцгеймера, при этом ФАТ вызывал снижение поступления Ca^{2+} , а АТФ – его повышение [51, 168, 249].

Таким образом, повышение экспрессии α -адренорецепторов и возможность взаимодействия с сигнальными путями, связанными с P2Y рецепторами, может усиливать нарушение мозгового кровообращения, что особенно значимо у лиц пожилого возраста. Данный факт объясняет, почему активация САС является фактором риска прогрессирования ХИМ у данного контингента больных. Кроме того, активация P2X- и P2Y-пуриновых рецепторов приводит к повышению концентрации Ca^{2+} в микроглии [111], поскольку адреналин посредством α_2 -адренорецепторов также увеличивает внутриклеточное содержание Ca^{2+} то, вероятно, различные функции микроглии (например, продукция цитокинов, фагоцитоз) могут модулироваться САС. Взаимодействие пуриnergических рецепторов и адренорецепторов представляется актуальным в связи с присутствием двух факторов риска – нарушения мозгового кровообращения (гипоксия/ишемия мозга) и активации САС. Также, установлено, что α - и β -адренергические рецепторы экспрессируются на микроглии [230]. Активация адренорецепторов при остром или хроническом стрессе сопровождается участием микроглии в нейровоспалительных реакциях; эффект связан с высвобождением ИЛ-1 β из микроглии и последующим рекрутированием моноцитов в головной мозг [239, 258, 116].

В исследовании установлена связь активности ФАТ-рецептора с таковой GP-VI - рецептора, P2Y-рецепторов, α_2 -адренорецептора и АТ $_1$ -рецептора. Представленные варианты взаимодействия рецепторов отражают связь нейровоспаления с ремоделированием ВКМ мозга, нарушением

мозгового кровообращения, активацией САС и РАС. В этой связи, участие активных лейкоцитов в патогенезе ХИМ представляется логичным, поскольку повышение уровня в крови растворимого коллагена IV типа и последующая гиперактивация GP-VI-рецептора отражает деградацию БМ сосудов (как компартмента ВКМ мозга); как следствие возрастает проницаемость стенки капилляров, в том числе входящих в состав ГЭБ. Выявленная связь рецепторов также описывает иной каскад причинно-следственных связей при ХИМ: перманентное нарушение мозгового кровообращения → повышение уровня внеклеточных нуклеотидов (АТФ и АДФ) → активация пуриновых рецепторов моноцитов, восполнение пула и активация микроглии → ремоделирование внеклеточного матрикса мозга → развитие нейровоспаления. Нельзя исключить, что синергизм P2Y- и ФАТ-рецепторов на Тц способствует распространенности нейровоспаления, поскольку усиление секреции PDGF вызывает рекрутирование моноцитов в мозг и провоспалительную активацию микроглии, что, в свою очередь, сопровождается усилением высвобождения MRF-1 (microglial response factor). Взаимодействие ФАТ-рецептора и α_2 -адренорецептора также заслуживает внимания поскольку: демонстрирует участие системного и паракринного механизмов в патогенезе ХИМ [37]; обеспечивает модуляцию активности лейкоцитов при воспалении [229]. Результатом такого взаимодействия может быть изменение количества и состава ТЛА, обеспечивающих реализацию нейровоспалительной реакции; возможно потенцирование нескольких путей внутриклеточной сигнализации, связанных с Gq- и Gi-белками, что увеличивает риск тромбогенеза при воспалительной реакции. Таким образом, синергизм ФАТ-рецептора и α_2 -адренорецептора объясняет риск усиления нейровоспалительной реакции при активации САС, поскольку повышается реактивность Тц и лейкоцитов, в т.ч. предшественников микроглии.

При прогрессировании ХИМ обнаружена гиперреактивность α_2 -адренорецептора и его взаимодействие с пуринергическими P2Y-

рецепторами, GP-VI-рецептором к коллагену и ФАТ-рецептором. Установлено, что активация САС присутствует во всех стадиях ХИМ и отражает участие адреналина в стереотипной реакции патогенеза ХИМ; происходит на фоне гипоксии/ишемии мозга, развития нейровоспаления и ремоделирования ВКМ мозга; зависит в большей степени от гипоксии/ишемии мозга и ремоделирования ВКМ мозга, чем от активности лейкоцитов и глии. Полученные данные конкретизируют молекулярные механизмы патогенеза ХИМ, связанные с активацией α_2 -адренорецептора. Так, наличие корреляции между активностью α_2 -адренорецептора и GP VI-рецептора отражает участие катехоламинов в ремоделировании ВКМ и повышении проницаемости ГЭБ. Эффект воспроизводится благодаря повышению экспрессии матриксных металлопротеиназ. Адреналин может активировать MMP-1 в моноцитах периферической крови и тканевых макрофагах [223]; аналогичной точки зрения придерживаются [268]. Установлено, что адреналин повышает экспрессию MMP-1, 2, 3, 9 в фибробластах [58]. Повышение экспрессии MMP при стимуляции адренорецепторов может быть связано с активацией сигнального пути ERK / JNK-c-Fos [276]. Доказано повышение миграции нейтрофилов в периваскулярную ткань при активации САС [279]. Как уже отмечалось, синергизм α_2 -адренорецептора и P2Y-рецепторов на гладкомышечных клетках сосудов проявляется вазоконстрикцией и усилением нарушений мозгового кровообращения; на глии – модуляцией функций микроглии и астроцитов. Анализ взаимодействия α_2 -адренорецептора и ФАТ-рецептора может оказаться полезным в плане выяснения причин повышения проницаемости ГЭБ. Доказано, что лиганды α -адренорецепторов проникают через ГЭБ [250], причем стимуляция адренорецепторов на поверхности эндотелиальных клеток повышает скорость транспорта крупномолекулярных белков. Индуцированная активация астроцитов и клеток микроглии приводит к повышению содержания провоспалительных маркеров (ФАТ, ИЛ-6, ФНО- α), экспрессии молекул межклеточной адгезии-1 [ICAM-1] и молекул адгезии

сосудистых клеток-1 [VCAM-1]. Следствием этих процессов является снижение когнитивных функций и поведения [282].

Что касается активности GP-VI-рецептора, то выявлена связь высокой силы с состоянием ФАТ-рецептора, средней силы - с активностью P2Y-рецептора и α_2 -адренорецептора, слабой силы с – активностью AT₁-рецептора. Интерес к ремоделированию (синтезу и деградации) молекул ВКМ при ХИМ связан с их участием в функционировании синапсов нейронов и глии [231], регуляции проницаемости ГЭБ [137]. Микроглия участвует в рекрутировании своих предшественников (моноцитов) и гранулоцитов из циркулирующей крови путем увеличения проницаемости ГЭБ [187]. Деградация белков ВКМ связана с активацией ММР [274]. Таким образом, выявленная связь активности GP-VI-рецептора и ФАТ-рецептора представляется логичной, поскольку отражает участие системной воспалительной реакции (активация Тц и лейкоцитов крови) и нейровоспаления (микроглия) в деградации коллагена IV типа БМ стенки сосудов.

Взаимосвязь активности GP-VI-рецептора и P2Y-рецептора может быть представлена в контексте возможной связи повышения проницаемости ГЭБ (усиление деградации коллагена IV типа БМ стенки сосудов) и снижения мозгового кровообращения, сопровождающегося повышением концентрации внеклеточных пуринов и активацией P2Y-рецептора на клетках мишенях. В этой связи известно, что: пуринергическая передача сигналов через каскады протеинкиназ (ERK) играет ключевую роль в пролиферации астроцитов, связях глия-глия и взаимодействиях нейрон-глия как в нормальных, так и в патологических условиях [174]. Внеклеточные нуклеотиды действуют на клетки-мишени через специфические рецепторы: 7 ионотропных P2X и 8 G-белковых ассоциированных P2Y-рецепторов. Указанные рецепторы экспрессируются астроглией и микроглией мозга [20]. P2-рецепторы участвуют в Ca-зависимой гомотипической связи астроцитов с астроцитами, а также гетеротипической передачи сигналов с астроцитов на нейроны,

олигодендроциты и микроглию. Астроцитарные P2-рецепторы также опосредуют реактивный астроглиоз – реакцию, способствующую гибели нейронов при нейродегенеративных заболеваниях. Пуринергическая сигнализация, ведущая к астроглиозу, включает в себя индукцию ЦОГ-2 посредством стимуляции ERK1,2 и транскрипционных факторов AP-1 и NF- κ B; активированная микроглия секретирует провоспалительный цитокин ИЛ-1 β , который индуцирует повышение экспрессии P2Y₂-рецепторов в нейронах коры [192]; хемотаксис микроглии связан со стимуляцией P2Y₁₂-рецептора посредством нуклеотидов, высвобождаемых из поврежденной ткани [181]; ингибирование P2Y₁₄-рецепторов астроцитов приводит к высвобождению ФНО- α , который затем воздействует на астроциты, вызывая синтез и секрецию MMP-9 [127]. Повышенная экспрессия MMP позволяет не только ремоделировать синаптические соединения (т.е. нейронную пластичность), но и вызывать деградацию белков БМ стенки капилляров [259]. Приведенные факты подтверждают роль пуриновых рецепторов P2 в патофизиологии глиальных клеток, в частности, их участие в ремоделировании ВКМ мозга и повышении проницаемости ГЭБ.

Выявленная корреляция между активностью GP-VI- рецепторов и α_2 -адренорецептора отражает возможность участия САС в ремоделировании БМ сосудов. Сам по себе факт изменения морфологии стенки сосудов под влиянием катехоламинов не вызывает сомнений [200, 201]. Однако связь деградации коллагена IV типа в БМ сосудов при активации α_2 -адренорецептора у пациентов с ХИМ требует дополнительного изучения, учитывая возможность потенцирования эффектов гипоксии и СД.

Наличие корреляционной связи между активностью GP-VI- и AT₁-рецепторов находит свое объяснение в литературе. Так, [236] установили, что ишемия-реперфузия мозга индуцировала повышение активности и экспрессии MMP-9 через 12-48 часов. Впервые [259] выяснили влияние РАС на активность MMP. Оказалось, что модификация молекул ВКМ мозга обеспечивает синаптическое ремоделирование, которое является

критическим для пластичности нервной системы, лежащей в основе консолидации, реконсолидации и восстановлении памяти. [150]. Нельзя исключить наличие других механизмов ремоделирования ВКМ мозга с участием РАС. Так, ИЛ-1 β усиливает экспрессию АТ₁-рецепторов в астроцитах, что сопровождается повышением секреции ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) [278]. Последний регулирует деградацию ВКМ, причем Ан-2 играл важную роль в контроле экспрессии РАI-1 в астроцитах. Следовательно, взаимосвязь активности GP-VI- и АТ₁-рецепторов отражает участие РАС в ремоделировании ВКМ мозга посредством стимуляции микроглии. Таким образом, можно предположить, что повышение деградации коллагена IV типа БМ стенки сосудов, в т.ч. связано с развитием нейровоспаления (активацией моноцитов и микроглии), гипоксией/ишемией мозга и активацией САС.

В настоящее время при создании моделей прогнозирования разных заболеваний выявилась парадоксальная ситуация - с увеличением количества учитываемых факторов, которые влияют на развития заболевания, точность прогноза развития осложнений существенно не повышается [75, 104]. Можно предположить, что значимость многих факторов риска отражают одну и ту же константу - реактивность организма. Действительно влияние возраста больного, курение и питание, артериальной гипертензии и уровня липопротеидов обусловлены индивидуальной реактивностью организма; а следовательно, имеет смысл определить наиболее чувствительные индикаторы реактивности (например, активность рецепторов клеток) и использовать их для моделирования риска прогрессирования ХИМ. Впервые [48] высказали гипотезу, что понимание патогенетической связи (а не констатация математической закономерности) между факторами риска заболевания при создании математических моделей может обеспечить повышение эффективности прогнозирования развития заболевания.

Как уже отмечалось, диагностика ХИМ базируется на клинических проявлениях заболевания, подтвержденных результатами лабораторного и

инструментального обследования [256, 285, 248]. Однако, данный подход лишь выявляет наличие неврологической симптоматики и когнитивных нарушений, тогда как более важно – конкретизировать молекулярные механизмы альтерации структур мозга, а, по сути, более важно установить факторы риска и механизмы их действия, которые способствуют переходу от ранних проявлений ХИМ к более тяжелой стадии заболевания. Такой методический подход был реализован путем исследования функциональной активности рецепторов Тц. В рамках многофакторной модели линейной регрессии было выявлено три признака, сильно связанных с прогрессированием ХИМ, это – активность AT_1 -рецептора, $P2Y$ - рецептора и α_2 -адренорецептора Тц.. Разработанная модель позволила прогнозировать риск развития тяжелой стадии в 95,2% случаев ХИМ. К сожалению, сопоставить точность прогноза разработанной модели риска развития III стадии ХИМ не представляется возможным в связи с отсутствием в литературе соответствующих моделей прогнозирования. В этой связи, целесообразно сравнить точность прогнозирования рисков прогрессирования острого нарушения мозгового кровообращения, тем более что развитие инсульта является критическим моментом прогрессирования ХИМ и происходит на фоне одних и тех же факторов риска. Прогнозирование прогрессирования неврологического дефицита и клинического исхода через 3 месяца после инсульта проведено [125]. Независимыми предикторами, связанными с прогрессированием неврологического дефицита, были тяжесть инсульта (ОШ = 3,82, $p = 0,001$), локализация поражения (ОШ = 0,09, $p = 0,004$) и дисфагия (ОШ = 2,38, $p = 0,010$). Coutts SB et al. [63] предлагают оценивать риск развития острого инсульта по DWI-положительному результату (diffusion-weighted imaging) при МРТ-исследовании мозга. Факторами риска были пожилой возраст (ОШ= 1,02; 95% ДИ, 1,00-1,04), мужской пол (ОШ=2,03; 95% ДИ, 1,39-2,96), моторная активность или речевые нарушения (ОШ=2,12; 95% ДИ 1,37-3,29), неврологические нарушения (ОШ=1,71; 95% ДИ, 1,11-2,65). Доказано, что гипергликемия

связана с неблагоприятными исходами у пациентов с острым ишемическим инсультом [165]. Так у пациентов с СД при госпитализации увеличение уровня глюкозы до 200 мг/л связано с повышением риска внутрибольничной смертности (ОШ=1,07) и внутримозговым кровоизлиянием (ОШ= 1,05) на каждые 10 мг/л прироста содержания глюкозы в крови. Al-Rubeaan K et al. [25] также пришли к заключению, что плохой контроль гликемии и наличие хронических сосудистых осложнений диабета связаны с высоким риском ишемического инсульта.

Следует отметить, что у большинства людей, с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе отмечается коморбидность: АГ, диабет, дислипидемия и ожирение являются сопутствующими заболеваниями с самой высокой распространенностью среди населения независимо от пола [128]. СД, осложненный мозговым инсультом, характеризуется высоким уровнем заболеваемости и инвалидности. Поэтому идентификация биомаркеров для раннего прогнозирования развития и прогрессирования инсульта имеет большое значение для профилактики и лечения этого заболевания.

Многофакторный логистический регрессионный анализ проведенный [68] выявил, что систолическое и диастолическое АД, ЛПВП и ЛПНП, гомоцистеин, ИЛ-1 β , уровень глюкозы в плазме и толщина интимы артерии являются независимыми факторами риска развития инсульта при наличии СД ($P < 0,05$). Построенная модель показала, что чувствительность и специфичность концентрации гомоцистеина для диагностики риска развития инсульта на фоне СД 2 типа составляли, соответственно 86,29% и 80,58%; для ИЛ-1 β – 68,55% и 86,41%; для концентрации глюкозы – 69,35% и 88,35%.

Таким образом, точность прогнозирования прогрессирования ХИМ на основе анализа активности рецепторов Тц превышает, приведенные в литературе при создании моделей прогнозирования рисков прогрессирования острого нарушения мозгового кровообращения и выздоровления пациента после ишемического инсульта. С учетом условной корректности такого

сопоставления нельзя не признать, что анализ функциональной активности рецепторов Тц *in vitro* открывает возможность определения ведущих патогенетических факторов ХИМ (факторов риска), которые обуславливают экспрессию / сенситивность соответствующих рецепторов на клетках-мишенях. Данный методический подход позволяет создавать алгоритмы выбора оптимального плана лечебных мероприятий, учитывающих индивидуальные особенности течения ХИМ.

ВЫВОДЫ

В диссертации изучено влияние гуморальных факторов патогенеза хронической ишемии мозга на тромбоцитарное звено гемостаза и достигнуто современное решение актуальной научной задачи в области неврологии – усовершенствовать диагностику ХИМ на основе анализа кластера активности рецепторов тромбоцитов.

1. У больных с I стадией ХИМ основу клинической картины составили астенический и цефалгический синдромы. Общий показатель когнитивной производительности находился в пределах $28,0 \pm 0,5$ балла (95% ДИ 26,0-29,0 балла). У пациентов с ХИМ II стадии выявлены пирамидный, вестибуло-атактический, паркинсонический синдромы и когнитивные нарушения. Общий показатель когнитивной продуктивности находился в пределах $26,3 \pm 0,3$ балла. Для всех пациентов с ХИМ III стадии характерным проявлением заболевания было стойкое мнестико-интеллектуальное снижение. Значение показателя ориентации снизилось на 11,7% ($p < 0,001$), счетных операций - на 13,6% ($p < 0,001$), общий показатель когнитивной производительности уменьшился на 12,8% ($p < 0,001$) по сравнению с таковыми при II стадии заболевания. Наличие СД у пациентов с III стадией проявлялось снижением показателя ориентации на 8,4% ($P=0,009$), счетных операций на 14% ($P=0,022$) и общего показателя когнитивной продуктивности на 7,1% ($P=0,017$).

2. У больных ХИМ выявлены изменения в тромбоцитарном звене гемостаза, которые проявляются повышением активности P2Y-рецепторов тромбоцитов ($p < 0,001$); артериальной гипертензией, возникающей при активации ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой систем организма, что характеризуется стимуляцией ангиотензинового AT1-рецептора и $\alpha 2$ -адренорецептора ($p < 0,001$); нейровоспалением, которое проявляется гиперреактивностью ФАТ-рецепторов ($p < 0,001$); ремоделированием стенки

сосудов, отражением чего является увеличение активности GP VI-рецептора ($p < 0,001$).

3. Анализ активности мембранных рецепторов тромбоцитов позволяет объективизировать динамику развития ХИМ. Для I стадии заболевания характерна гиперреактивность α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора; наличие у пациентов СД дополняется повышением активности GPVI-рецептора и ФАТ-рецептора ($p < 0,001$). При II стадии выявлялась гиперреактивность α_2 -адренорецептора, АТ₁-рецептора и пуриновых Р2-рецепторов; ХИМСД сопровождалось приростом ($p < 0,001$) активности Р2Y-рецепторов, АТ₁-рецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора.

4. Фактором прогрессии на I-II стадиях ХИМ было повышение активности Р2Y-рецепторов ($P < 0,001$), что проявлялось прогрессированием заболевания. При значении критического порога Р2Y-рецепторов (Р2Y-crit) $> 54\%$ у пациентов диагностировалась II стадия ХИМ, а $< 54\%$ – I стадия заболевания. При наличии ХИМСД наиболее информативными показателями прогрессирования ХИМ от I к II стадии, являлась активность Р2Y-рецепторов и АТ₁-рецептора. Критический порог активности Р2Y-рецептора (Р2Y-R crit) составляет 54%; для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста достигает 100% (95% ДИ 84,6-100,0%) и специфичность – 100,0% (95% ДИ 78,2-100,0%). Критический порог активности АТ₁-рецептора (АТ₁crit) находится на уровне 71%. При значении показателя АТ₁crit $> 71\%$ у пациентов была II стадия ХИМ. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 72,7% (95% ДИ 49,8%-89,3%) и специфичность – 86,7% (95% ДИ 59,5%-98,3%).

5. При III стадии ХИМ максимальную реактивность воспроизводили Р2Y-рецепторы и АТ₁-рецептор, а минимальную – α_2 -адренорецептор; ХИМСД характеризовалась повышением реактивности Р2Y-рецепторов (на 22,3%, $p < 0,001$), АТ₁-рецептора (на 7,1%, $p < 0,001$), GPVI-рецептора (на 18,5% $p < 0,001$) и ФАТ-рецептора (на 15,9%, $p < 0,001$) по сравнению с таковой

у пациентов с ХИМ. Наиболее информативными показателями прогрессирования ХИМ была активность трех рецепторов– P2Y-рецепторов, ФАТ- и GP VI-рецепторов. При ХИМ критический уровень P2Y-рецепторов составляет 62% или более, ФАТ-рецептора- 56% или более, GP VI–рецептора- 57% или более. При ХИМСД критический порог активности P2Y-рецептора (P2Y-R crit) достигает 71%, ФАТ-рецептора (ФАТcrit) – 66% и GP VI-рецептора (GP VI-R crit) 67%.

6. Предиктором прогрессирования ХИМ является взаимодействие пуриновых P2Y-рецепторов, ангиотензинового AT₁-рецептора и α_2 -адренорецептора. Риск прогрессирования возрастает ($p=0,029$) при увеличении активности AT₁-рецептора – ОШ = 4,9 (95% ДИ 1,2-20) на каждую единицу прироста данного показателя, при повышении активности P2Y-рецепторов – ОШ = 1,6 (95% ДИ 1,1-2,3) на каждую единицу прироста данного показателя. Снижение ($p = 0,013$) риска развития заболевания отмечается при увеличении активности α_2 -адренорецептора – ОШ = 1,2 (95% ДИ 1,0-1,4) на каждую единицу прироста данного показателя. Разработанная трехфакторная модель логистической регрессии (площадь под кривой операционных характеристик модели – AUC = 0,99; 95%; ДИ 0,96 - 1,00) позволяет прогнозировать риск прогрессирования заболевания в 95,2% (чувствительность теста 95% ДИ 83,8%-99,4%) случаев ХИМ, при этом специфичность теста составляет 100% (95% ДИ 94,2% -100%).

Практические рекомендации

1. Для уточнения стадии и степени тяжести ХИМ, помимо традиционных клинических и инструментальных методов обследования, целесообразно определять функциональную активность рецепторов тромбоцитов, что позволяет выявлять ведущие факторы риска прогрессирования заболевания, оценивать эффективность антиагрегантной терапии; прогнозировать возможность модуляции функций нейронов, глии и эндотелия сосудов посредством пуринов (АТФ, АДФ, аденозин), ионов Ca^{2+} , факторов роста (PDGF, VEGF), цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО α), матриксных металлопротеиназ (MMP), секретируемых активированными тромбоцитами и лейкоцитами, а так же корректировать медикаментозную терапию с учетом значимости воздействия патогенетических факторов ХИМ.

2. Рекомендованы новые критерии диагностики прогрессирования ХИМ, основанные на определении функциональной активности и взаимодействия рецепторов тромбоцитов, которые могут быть использованы в дифференциальной диагностике ЦВЗ.

3. В результате анализа факторов риска ХИМ выявлено три значимых признака: активность ангиотензинового АТ₁-рецептора, пуриновых P2Y- (P2Y₁ и P2Y₁₂) рецепторов и α_2 -адренорецептора, на которых построена линейная модель. Использование данной модели позволяет проводить скрининг-прогноз прогрессирования ХИМ и выявлять пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баринов, Э. Ф. Тромбоциты [Текст] / Э. Ф. Баринов, О. Н. Сулаева, А. М. Гнилорыбов. – Донецк, 2012. – 324 с.
2. Боголепова, И. А. Ведение коморбидного пациента с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета [Текст] / И.А. Боголепова // Нервные болезни. – 2018. – № 14. – С. 15–20.
3. Васенина, Е. Когнитивные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Е. Васенина, О. Левин // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – Т. 26. – С. 40–47.
4. Гур'янов, В. Г. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics) [Текст] : навч. посібник / В. Г. Гур'янов, Ю. Є. Лях, В. Д. Парій. – Київ : Вістка, 2018. – 208 с.
5. Жулев, Н. М. Синдром позвоночной артерии [Текст] : рук-во для врачей / Н. М. Жулев, Д. В. Кандыба, С. Н. Жулев. – Санкт-Петербург : Сударыня, 2001. – 224 с.
6. Захаров, В. В. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] / В. В. Захаров, А. Б. Локшина // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 20. – С. 1325–1329.
7. Захаров, В. В. Когнитивные нарушения и метаболический синдром [Текст] / В. В. Захаров, Н. В. Вахнина, Д. О. Громова // Доктор.Ру. – 2016. – № 4 (121). – С. 14–21.
8. Наказ МОЗ України. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Неврологія”. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим дисциркуляторну енцефалопатію : наказ від 17.08.2007 № 487 [Електроний ресурс]. – Київ, 2007. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070817_487.html⁹, вільний.

9. Ковальчук, В. В. Хроническая ишемия головного мозга [Текст] / В. В. Ковальчук, Е. Р. Баранцевич // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – Т. 19. – С. 26–33.
10. Кравченко, М. А. Факторы риска, цереброваскулярная и кардиальная патология, выявляемые при скрининге открытой популяции [Текст] / М. А. Кравченко, Ю. Я. Варакин, Е. В. Гнедовская // Здоровоохранение Таджикистана. – 2015. – № 1 (324). – С. 14–20.
11. Левин, О. С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] / О. С. Левин, Н. А. Юнищенко // Consilium medicum. – 2007. – № 8. – С. 47–53.
12. Левин, О. С. Когнитивные нарушения при сахарном диабете и метаболическом синдроме [Текст] / О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2015. – № 4. – С. 18–25.
13. Нейропротективная терапия при лечении хронической цереброваскулярной патологии, влияние на гемореологические и морфоденситометрические показатели крови [Текст] / А. В. Анисимова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 10. – С. 72–80.
14. Самойлова, Ю. Г. Маркеры когнитивных нарушений и вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа [Текст] / Ю. Г. Самойлова, М. А. Ротканк, Н. Г. Жукова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 4. – С. 48–51.
15. Соловьева, Э. Ю. Воспаление как фактор риска при прогрессировании ишемии мозга и сахарном диабете второго типа [Текст] / Э. Ю. Соловьева, Д. Т. Чипова, О. А. Баранова // Медицинский алфавит. – 2017. – № 2 (317). – С. 32–35.
16. Суслина, З. А. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение [Текст] / З. А. Суслина, Л. А. Гераскина, А. В. Фонякин. – Москва : Научный центр неврологии РАМН, 2006. – 200 с.
17. Трусова, Н. А. Дисциркуляторная энцефалопатия - letzte wiese отечественной ангионеврологии [Текст] / Н. А. Трусова, Н. О. Левина, О. С.

Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – № 2. – С. 11–17.

18. Успенская, Ю. А. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления [Текст] / Ю. А. Успенская, Ю. К. Комлева, Е. А. Пожиленкова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 6. – С. 694–703.

19. Яхно, Н. Н. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / Н. Н. Яхно, И. Е. Чазова, В. А. Парфенов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 108, № 4. – С. 19–23.

20. Abbracchio, M. P. Pathophysiological roles of P2 receptors in glial cells [Text] / M. P. Abbracchio // Novartis Found Symp. – 2006. – Vol. 276. – P. 91–103.

21. Abrahamson, E. E. Brain injury-induced dysfunction of the blood brain barrier as a risk for dementia [Text] / E. E. Abrahamson, M. D. Ikonomic // Exp. Neurol. – 2020. – Vol. 328. – P. 113257.

22. Aburawi, E. H. Dyslipidemia, subclinical inflammation, hepatic cholestasis and endothelial dysfunction in schoolchildren with excess fat: A study from the United Arab Emirates [Text] / E. H. Aburawi, S. Al Hamad, J. Yasin // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 14, N 1. – e0210316.

23. Akdoğan, M. The association of hematologic inflammatory markers with atherogenic index in type 2 diabetic retinopathy patients [Text] / M. Akdoğan, Y. Ustundag-Budak, K. Huysal // Clin. Ophthalmol. – 2016. – N 10. – P. 1797–1801.

24. Alarayed, N. A. The potentiation of adrenaline-induced in vitro platelet aggregation by ADP, collagen and serotonin and its inhibition by naftopidil and doxazosin in normal human subjects [Text] / N. A. Alarayed, B. R. Graham, B. N. Prichard // Br. J. Clin. Pharmac. – 1995. – Vol. 39. – P. 369–374.

25. Al-Rubeaan, K. Ischemic Stroke and Its Risk Factors in a Registry-Based Large Cross-Sectional Diabetic Cohort in a Country Facing a Diabetes Epidemic [Text] / K. Al-Rubeaan, F. Al-Hussain, A. M. Youssef // J. Diabetes Res. – 2016. – Vol. 2016. – P. 4132589.

26. Amidzic, A. Kinking of Bilateral Internal Carotid Arteries as Cause of Cognitive Dysfunction [Text] / A. Amidzic, N. Tiro // *Med. Arch.* – 2020. – Vol. 74, N 1. – P. 58–60.
27. Andrews, G. D. Methylphenidate increases cortical excitability via activation of alpha-2 noradrenergic receptors [Text] / G. D. Andrews, A. Lavin // *Neuropsychopharmacology.* – 2006. – Vol. 31, N 3. – P. 594–601.
28. Arcambal, A. Hyperglycemia modulates redox, inflammatory and vasoactive markers through specific signaling pathways in cerebral endothelial cells: Insights on insulin protective action [Text] / A. Arcambal, J. Tailé, P. Rondeau // *Free Radic Biol Med.* – 2019. – Vol. 130. – P. 59–70.
29. Arthur, J. F. Exacerbation of glycoprotein VI-dependent platelet responses in a rhesus monkey model of Type diabetes [Text] / J. F. Arthur, Y. Shen, Y. Chen // *J. Diabetes Res.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 370212.
30. Arthur, J. F. Platelet Hyperreactivity in Diabetes: Focus on GPVI Signaling-Are Useful Drugs Already Available? [Text] / J. F. Arthur, K. Jandeleit-Dahm, R. K. Andrews // *Diabetes.* – 2017. – Vol. 66, N 1. – P. 7–13.
31. Avolio, A. Cerebral Haemodynamics: Effects of Systemic Arterial Pulsatile Function and Hypertension [Text] / A. Avolio, M. O. Kim, A. Adji // *Curr. Hypertens Rep.* – 2018. – Vol. 20, N 3. – P. 20.
32. Azarpazhooh, M. R. Vascular Cognitive Impairment: A Preventable Component of Dementia Handb [Text] / M. R. Azarpazhooh, V. Hachinski // *Clin. Neurol.* – 2019. – Vol. 167. – P. 377–391.
33. Babik, B. Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis [Text] / B. Babik, F. Peták // *Orv. Hetil.* – 2018. – Vol. 159, N 33. – P. 1335–1345.
34. Badimon, L. Microvesicles in Atherosclerosis and Angiogenesis: From Bench to Bedside and Reverse [Text] / L. Badimon, R. Suades, G. Arderiu // *Front Cardiovasc Med.* – 2017. – N 4. – P. 77.
35. Balestrieri, M. L. Poor glycaemic control in type diabetes patients reduces endothelial progenitor cell number by influencing SIRT 1 signalling via platelet-

- activating factor receptor activation [Text] / M. L. Balestrieri, L. Servillo, A. Esposito // *Diabetologia*. – 2013. – Vol. 56, N 1. – P. 162–172.
36. Banks, W. A. A Spectrum of Topics for 2019: Advances in Neuroinflammation, Oxidative Stress, Obesity, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, Autism, Exosomes, and Central Nervous System Diseases [Text] / W. A. Banks // *Curr. Pharm. Des.* – 2020. – Vol. 26, N 1. – P. 1–5.
37. Barinov, E. F. Activity of α_2 -adrenergic and PAF receptors of platelets as risk factor of acute pyelonephritis during urolithiasis in elderly women [Text] / E. F. Barinov // *Adv. Gerontol.* – 2018. – Vol. 31, N 5. – P. 711–716.
38. Bazan, N. G. Platelet-activating factor in the modulation of excitatory amino acid neurotransmitter release and of gene expression [Text] / N. G. Bazan, G. Allan // *J. Lipid. Mediat. Cell Signal.* – 1996. – Vol. 14, N 1-3. – P. 321–330.
39. Beamer, E. Purinergic mechanisms in neuroinflammation: An update from molecules to behavior [Text] / E. Beamer, F. Göloncsér, G. Horváth // *Neuropharmacology*. – 2016. – Vol. 104. – P. 94–104.
40. Benedictus MR, van Harten AC, Leeuwis AE, Koene T, Scheltens P, Barkhof F, et al. White Matter Hyperintensities Relate to Clinical Progression in Subjective Cognitive Decline [Text] / *Stroke*. – 2015. – Vol. 46 (9): – P. 2661–2664.
41. Berger, M. Flow Cytometry Characterization of Cerebrospinal Fluid Monocytes in Patients With Postoperative Cognitive Dysfunction: A Pilot Study [Text] / M. Berger, D. M. Murdoch, J. S. Staats // *Anesth Analg.* – 2019. – Vol. 129, N 5. – P.150–154.
42. Biancardi, V. C. Compromised blood-brain barrier permeability: novel mechanism by which circulating angiotensin II signals to sympathoexcitatorycentres during hypertension [Text] / V. C. Biancardi, J. E. Stern // *J. Physiol.* – 2016. – Vol. 594, N 6. – P. 1591–1600.
43. Biessels, G. J. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications [Text] / G. J. Biessels, F. Despa // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 14, N 10. – P. 591–604.

44. Bijak, M. The synthesis of proteins in unnucleated blood platelets [Text] / M. Bijak, J. Saluk, M. B. Ponczek // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2013. – Vol. 67. – P. 672–679.
45. Black, P. H. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II [Text] / P. H. Black // *Med. Hypotheses*. – 2006. – Vol. 67, N 4. – P. 879–891.
46. Boccardi, V. Cognitive Decline and Alzheimer's Disease in Old Age: A Sex-Specific Cytokinome Signature [Text] / V. Boccardi, L. Paolacci, D. Remondini // *J. Alzheimers Dis.* – 2019. – Vol. 72, N 3. – P. 911–918.
47. Bonaventura, A. Aspirin in primary prevention for patients with diabetes: Still a matter of debate [Text] / A. Bonaventura, L. Liberale, F. Montecucco // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2018. – Vol. 48, N 10. – e13001.
48. Bora, N. S. Relationship between the complement system, risk factors and prediction models in age-related macular degeneration [Text] / N. S. Bora, B. Matta, V. V. Lyzogubov // *Mol. Immunol.* – 2015. – Vol. 63, N 2. – P. 176–183.
49. Brailoiu, E. Effects of platelet-activating factor on brain microvascular endothelial cells [Text] / E. Brailoiu, C. L. Barlow, S. H. Ramirez // *Neuroscience*. – 2018. – Vol. 377. – P. 105–113.
50. Buch, A. Platelet Volume Indices as Predictive Biomarkers for Diabetic Complications in Type 2 Diabetic Patients [Text] / A. Buch, S. Kaur, R. Nair // *J. Lab. Physicians*. – 2017. – Vol. 9m N 2. – P. 84–88.
51. Burnstock, G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System [Text] / G. Burnstock // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 120, N 1. – P. 207–228.
52. Cai, Y. Correlation between blood glucose variability and the risk of death in patients with severe acute stroke [Text] / Y. Cai, C. Wang, W. Di // *Rev. Neurol. (Paris)*. – 2020. – Vol. 19. – pii: S0035-3787.
53. Cai, Z. The role of high high-sensitivity C-reactive protein levels at admission on poor prognosis after acute ischemic stroke [Text] / Z. Cai, W. He, F. J. Zhuang // *Int. J. Neurosci.* – 2019. – Vol. 129, N 5. – P. 423–429.

54. Cao, X. L. Hyperlipidemia exacerbates cerebral injury through oxidative stress, inflammation and neuronal apoptosis in MCAO/reperfusion rats [Text] / X. L. Cao, J. Du, Y. Zhang // *Exp. Brain Res.* – 2015. – Vol. 233, N 10. – P. 2753–2765.
55. Caraci, F. Rescue of Noradrenergic System as a Novel Pharmacological Strategy in the Treatment of Chronic Pain: Focus on Microglia Activation [Text] / F. Caraci, S. Merlo, F. Drago // *Front Pharmacol.* – 2019. – N 10. – P. 1024.
56. Carbone, F. Neutrophil-Related Oxidants Drive Heart and Brain Remodeling After Ischemia/Reperfusion Injury [Text] / F. Carbone, A. Bonaventura, F. Montecucco // *Front. Physiol.* – 2020. – N 10. – P. 1587.
57. Carrizzo, A. The Main Determinants of Diabetes Mellitus Vascular Complications: Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperaggregation [Text] / A. Carrizzo, C. Izzo, M. Oliveti // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, N 10. – E2968.
58. Cha, M. C. Epinephrine-induced MMP expression is different between skeletal fibroblasts and myoblasts [Text] / M. C. Cha, P. P. Purslow // *Cell Biochem. Funct.* – 2011. – Vol. 29, N 7. – P. 603–609.
59. Chen, H. L. Scutellarin Exerts Anti-Inflammatory Effects in Activated Microglia/Brain Macrophage in Cerebral Ischemia and in Activated BV-2 Microglia Through Regulation of MAPKs Signaling Pathway [Text] / H. L. Chen, W. J. Jia, H. E. Li // *Neuromolecular Med.* – 2020. – Vol. 22, N 2. – P. 264–277.
60. Chiu, P. S. Matrix metalloproteinase-9 leads to blood-brain barrier leakage in mice with eosinophilic meningoencephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* [Text] / P. S. Chiu, S. C. Lai // *Acta Trop.* – 2014. – Vol. 140. – P. 141–150.
61. Clark, J. C. Adenosine and Forskolin Inhibit Platelet Aggregation by Collagen but Not the Proximal Signalling Events Thromb [Text] / J. C. Clark, D. M. Kavanagh, S. Watson // *Haemost.* – 2019. – Vol. 119, N 7. – P. 1124–1137.
62. Cortez-Espinosa, N. Platelets and Platelet-Derived Microvesicles as Immune Effectors in Type 2 Diabetes [Text] / N. Cortez-Espinosa, L. P. Mayoral, E. Perez-Campos // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2017. – Vol. 15, N 3. – P. 207–217.

63. Rate and Prognosis of Brain Ischemia in Patients With Lower-Risk Transient or Persistent Minor Neurologic Events [Text] / S. B. Coutts [et al.] // JAMA Neurol. – 2019 – Vol. 76, N 12. – P. 1439–1445.
64. Cryer, P. E. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes [Text] / P. E. Cryer // Handb Clin Neurol. – 2013. – Vol. 117. – P. 295–307.
65. Cserép, C. Microglia monitor and protect neuronal function through specialized somatic purinergic junctions [Text] / C. Cserép, B. Pósai, N. Lénárt // Science. – 2020. – Vol. 367, N 6477. – P. 528–537.
66. Cui, W. Application of Nanomaterials in Neurodegenerative [Text] / W. Cui, W. Fu, Y. Lin // Diseases Curr Stem Cell Res Ther. – 2020. – Vol. 15, N 1. DOI: 10.2174/1574888X15666200326093410
67. Custodio-Chablé, S. J. Platelet activation as a trigger factor for inflammation and atherosclerosis [Text] / S. J. Custodio-Chablé, R. A. Lezama, E. Reyes-Maldonado // Cir. Cir. – 2020. – Vol. 88, N 2. – P. 233–243.
68. Dai, Z. Homocysteine, interleukin-1 β , and Fasting Blood Glucose Levels as Prognostic Markers for Diabetes Mellitus Complicated With Cerebral Infarction and Correlated With Carotid Intima-Media Thickness [Text] / Z. Dai, Y. Jiao, Q. Fan // Exp. Ther. Med. – 2020. – Vol. 19, N 2. – P. 1167–1174.
69. Dambisya, Y. M. Effects of the platelet-activating factor receptor antagonist WEB 2086 on whole blood coagulation and fibrinolysis in a thromboelastography assay [Text] / Y. M. Dambisya, T. L. Lee, I. M. Hussaini // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 1995. – Vol. 6, N 8. – P. 733–737.
70. Daulatzai, M. A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease [Text] / M. A. Daulatzai // J. Neurosci Res. – 2017. – Vol. 95, N 4. – P. 943–972.
71. De la Cruz-Ares, S. Endothelial Dysfunction and Advanced Glycation End Products in Patients with Newly Diagnosed Versus Established Diabetes: From the CORDIOPREV Study [Text] / S. de la Cruz-Ares, M. P. Cardelo, F. M. Gutiérrez-Mariscal // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, N 1. – E238.

72. Denes, A. Chronic systemic infection exacerbates ischemic brain damage via a CCL 5 (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)-mediated proinflammatory response in mice [Text] / A. Denes, N. Humphreys, T. E. Lane // J Neurosci. – 2010. – Vol. 30, N 30. – P. 10086–10095.
73. Deppermann, C. Platelets and vascular integrity [Text] / C. Deppermann // Platelets. – 2018. – Vol. 29, N 6. – P. 549–555.
74. Díaz-Cabiale, Z. Receptor-receptor interactions in central cardiovascular regulation. Focus on neuropeptide/alpha (2)-adrenoreceptor interactions in the nucleus tractus solitarius [Text] / Z. Díaz-Cabiale, C. Parrado, K. Fuxe [et al.] // J. Neural. Transm. (Vienna). – 2007. – Vol. 114, N 1. – P. 115–125.
75. Ding, Y. Bivariate Analysis of Age-Related Macular Degeneration Progression Using Genetic Risk Scores [Text] / Y. Ding, Y. Liu, Q. Yan // Genetics. – 2017. – Vol. 206, N 1. – P. 119–133.
76. Donath, M. Y. Inflammation in the Pathophysiology and Therapy of Cardiometabolic Disease [Text] / M. Y. Donath, D. T. Meier, M. Böni-Schnetzler // Endocr. Rev. – 2019. – Vol. 40, N 4. – P. 1080–1091.
77. Don-Doncow, N. T-Cell Accumulation in the Hypertensive Brain: A Role for Sphingosine-1-Phosphate-Mediated Chemotaxis [Text] / N. Don-Doncow, L. Vanherle // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, N 3. – e537.
78. Dong, Y. F. Attenuation of brain damage and cognitive impairment by direct renin inhibition in mice with chronic cerebral hypoperfusion [Text] / Y. F. Dong // Hypertension. – 2011. – Vol. 58, N 4. – P. 635–642.
79. Dukhinova, M. Platelets mediate protective neuroinflammation and promote neuronal plasticity at the site of neuronal injury [Text] / M. Dukhinova // Brain Behav Immun. – 2018. – Vol. 74. – P. 7–27.
80. Dziedzic, A. Interactions between platelets and leukocytes in pathogenesis of multiple sclerosis [Text] / A. Dziedzic, M. Bijak // Adv. Clin. Exp. Med. – 2019. – Vol. 28, N 2. – P. 277–285.

81. Dziedzic, T. Systemic inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke [Text] / T. Dziedzic // *Expert Rev. Neurother.* – 2015. – Vol. 15, N 5. – P. 523–531.
82. Dzyubenko, E. Role of immune responses for extracellular matrix remodeling in the ischemic brain [Text] / E. Dzyubenko // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2018. – N 11. – P. 1–11.
83. El Haouari, M. Platelet Oxidative Stress and its Relationship with Cardiovascular Diseases in Type 2 Diabetes Mellitus Patients [Text] / M. El Haouari // *Curr. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 26, N 22. – P. 4145–4165.
84. Enkvist, M. O. Coupling of astroglial alpha 2 -adrenoreceptors to second messenger pathways [Text] / M. O. Enkvist, H. Hämäläinen, C. C. Jansson // *J. Neurochem.* – 1996. – Vol. 66, N 6. – P. 2394–2401.
85. Finamore, F. A high glucose level is associated with decreased aspirin-mediated acetylation of platelet cyclooxygenase (COX)-1 at serine 529: A pilot study [Text] / F. Finamore, J. L. Reny // *J Proteomics.* – 2019. – Vol. 192. – P. 258–266.
86. Fliegert, R. Adenine nucleotides as paracrine mediators and intracellular second messengers in immunity and inflammation [Text] / R. Fliegert // *Biochem. Soc. Trans.* – 2019. – Vol. 47, N 1. – P. 329–337.
87. Franke, H. Nucleotide signaling in astrogliosis [Text] / H. Franke, P. Illes // *Neurosci Lett.* – 2014. – Vol. 565. – P. 14–22.
88. Frik, J. Cross-talk between monocyte invasion and astrocyte proliferation regulates scarring in brain injury [Text] / J. Frik, J. Merl-Pham, N. Plesnila // *EMBO Rep.* – 2018. – Vol. 19, N 5. – pii: e45294.
89. Fumagalli, M. CNS remyelination as a novel reparative approach to neurodegenerative diseases: The roles of purinergic signaling and the P2Y-like receptor GPR17 [Text] / M. Fumagalli, D. Lecca, M. P. Abbracchio // *Neuropharmacology.* – 2016. – Vol. 104. – P. 82–93.

90. Galinsky, R. Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury [Text] / R. Galinsky // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2018. – Vol. 60, N 2. – P. 126–133.
91. Ganbaatar, B. Ticagrelor, a P2Y₁₂ antagonist, attenuates vascular dysfunction and inhibits atherogenesis in apolipoprotein-E-deficient mice [Text] / B. Ganbaatar // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 275. – P. 124–132.
92. Gao, J. Dexmedetomidine modulates neuroinflammation and improves outcome via alpha -adrenergic receptor signaling after rat spinal cord injury [Text] / J. Gao, Z. Sun, Z. Xiao // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 123, N 6. – P. 827–838.
93. Gao, V. Astrocytic β ₂-adrenergic receptors mediate hippocampal long-term memory consolidation [Text] / V. Gao, A. Suzuki, P. J. Magistretti // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 2016. – Vol. 113, N 30. – P. 8526–8531.
94. Gidday, J. M. Leukocyte-derived matrix metalloproteinase-9 mediates blood-brain barrier breakdown and is proinflammatory after transient focal cerebral ischemia [Text] / J. M. Gidday // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2005. – Vol. 289, N 2. – H558–568.
95. Giles, J. A. Neutrophil infiltration to the brain is platelet-dependent, and is reversed by blockade of platelet GPIIb α [Text] / J. A. Giles, A. D. Greenhalgh, A. Denes [et al.] // *Immunology.* – 2018. – Vol. 154, N 2. – P. 322–328.
96. Gómez-Choco, M. Biomarkers Levels and Brachial and Central Blood Pressure During the Subacute Phase of Lacunar Stroke and Other Ischemic Stroke Subtypes [Text] / M. Gómez-Choco // *J. Hum. Hypertens.* – 2020. – Vol. 34, N 5. – P. 404–410.
97. Guo, S. Effects of angiotensin-II on brain endothelial cell permeability via PPAR α regulation of para- and trans-cellular pathways [Text] / S. Guo, A. T. Som, K. Arai // *Brain Res.* – 2019. – N 1722. – P. 146353.
98. Gupta, V. Neuroprotective potential of azilsartan against cerebral ischemic injury: Possible involvement of mitochondrial mechanisms [Text] / V. Gupta, D. K. Dhull, J. Joshi // *Neurochem. Int.* – 2019. – Vol. 1, N 32. – P. 104604.

99. Gurnik, S. Angiopoietin-2-induced blood-brain barrier compromise and increased stroke size are rescued by VE-PTP-dependent restoration of Tie2 signaling [Text] / S. Gurnik // *Acta Neuropathol.* – 2016. – Vol. 131, N 5. – P. 753–773.
100. Hammond, J. W. Platelet Activating Factor Enhances Synaptic Vesicle Exocytosis Via PKC, Elevated Intracellular Calcium, and Modulation of Synapsin Dynamics and Phosphorylation [Text] / J. W. Hammond, S. M. Lu, H. A. Gelbard // *Front. Cell Neurosci.* – 2016. – N 9. – P. 505.
101. Harris, N. A. Dorsal BNST α 2A-Adrenergic Receptors Produce HCN-Dependent Excitatory Actions That Initiate Anxiogenic Behaviors [Text] / N. A. Harris // *J. Neurosci.* – 2018. – Vol. 38, N 42. – P. 8922– 8942.
102. Harrison, P. British. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function [Text] / P. Harrison, I. Mackie, A. Mumford // *British Journal of Haematology.* – 2011. – Vol. 155, N 1. – P. 30–44.
103. Hee Yu, J. Incidence and Risk Factors for Dementia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study in Korea [Text] / J. Hee Yu, K. Han, S. Park // *Diabetes Metab J.* – 2020. – Vol. 44, N 1. – P. 113–124.
104. Heesterbeek, T. J. Genetic risk score has added value over initial clinical grading stage in predicting disease progression in age-related macular degeneration [Text] / T. J. Heesterbeek // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 6611.
105. Hernández, M. D. On the Computational Assessment of White Matter Hyperintensity Progression: Difficulties in Method Selection and Bias Field Correction Performance on Images With Significant White Matter Pathology [Text] / M. D. Hernández, V. González-Castro, D. T. Ghandour // *Neuroradiology.* – 2016. – Vol. 58, N 5. – P. 475–485.
106. Higaki, A. Beneficial Effect of Mas Receptor Deficiency on Vascular Cognitive Impairment in the Presence of Angiotensin II Type 2 Receptor [Text] / A. Higaki, M. Mogi, J. Iwanami // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, N 3. – pii: e008121.

107. Hong, P. NLRP 3 inflammasome as a potential treatment in ischemic stroke concomitant with diabetes [Text] / P. Hong, R. N. Gu, F. X. Li // J. Neuroinflammation. – 2019. – Vol. 16, N 1. – P. 121
108. Hu, L. Platelets Express Activated P2Y₁₂ Receptor in Patients With Diabetes Mellitus [Text] / L. Hu, L. Chang, Y. Zhang // Circulation. – 2017. – Vol. 136, N 9. – P. 817–833.
109. Huang, X. Dynamic Changes in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the Beneficial Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors on Spatial Learning and Memory in a Rat Model of Chronic Cerebral Ischemia [Text] / X. Huang, G. Lu, G. Li // Front. Neurosci. – 2017. – N 11. – P. 359.
110. Iadecola, C. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension [Text] / C. Iadecola, R. Gottesman // Circ. Res. – 2019. – Vol. 124, N 7. – 1025–1044.
111. Illes, P. P₂ purinoceptors and pyrimidinoceptors of catecholamine-producing cells and immunocytes [Text] / P. Illes // Ciba Found Symp. – 1996. – Vol. 198. – P. 110–125.
112. Ishida, K. Activated Platelets From Diabetic Rats Cause Endothelial Dysfunction by Decreasing Akt/endothelial NO Synthase Signaling Pathway [Text] / K. Ishida, K. Taguchi, T. Matsumoto // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N 7. – e102310.
113. Italiano, J. E. Selective sorting of alpha-granule proteins [Text] / J. E. Italiano, E. M. Battinelli // J. Thromb. Haemost. – 2009. – Suppl. 1. – P. 173–176.
114. Jampathong, N. Prognostic models for complete recovery in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [Text] / N. Jampathong // BMC Neurol. – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 26.
115. Jeon, S. W. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? [Text] / S. W. Jeon, Y. K. Kim // World J Psychiatry. – 2016. – Vol. 6, N 3. – P. 283–293.
116. Johnson, J. D. Neuroendocrine Regulation of Brain Cytokines After Psychological Stress [Text] / J. D. Johnson, D. F. Barnard, A. C. Kulp // J. Endocr. Soc. – 2019. – Vol. 3, N 7. – P. 1302–1320.

117. Kanda, Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics [Text] / Y. Kanda // Bone Marrow Transplant. – 2013. – Vol. 48. – P. 452–458.
118. Kangussu, L. M. The Renin-Angiotensin System and the Cerebrovascular Diseases: Experimental and Clinical Evidence [Text] / L. M. Kangussu, L. A. S. Marzano // Protein Pept Lett. – 2020 – Vol. 27, N 6. – P. 463–475.
119. Kauw, F. Clinical and Imaging Predictors of Recurrent Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / F. Kauw // Cerebrovasc Dis. – 2018. – Vol. 45, N 5-6. – P. 279–287.
120. Keating, F. K. The influence of platelet activating factor on the effects of platelet agonists and antiplatelet agents in vitro [Text] / F. K. Keating, D. J. Schneider // J. Thromb. Thrombolysis. – 2009. – Vol. 28, N 1. – P. 38–45.
121. Khanevski, A. N. Recurrent Ischemic Stroke: Incidence, Predictors, and Impact on Mortality Acta Neurol [Text] / A. N. Khanevski, A. T. Bjerkreim, V. Novotny // Scand. – 2019. – Vol. 140, N 1. – P. 3–8.
122. Khelif, Y. A heparan sulfate-based matrix therapy reduces brain damage and enhances functional recovery following stroke [Text] / Y. Khelif, J. Toutain, M. S. Quittet // Theranostics. – 2018. – Vol. 8, N 21. – P. 5814–5827.
123. Khoshnam, S. E. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke [Text] / S. E. Khoshnam [et al.] // SE Neurol Sci. – 2017. – Vol. 38, N 7. – P. 1167–1186.
124. Kim, D. N. Microvascular and Macrovascular Abnormalities and Cognitive and Physical Function in Older Adults: Cardiovascular Health Study [Text] / D. N. Kim [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2015. – Vol. 63, N 9. –P. 1886–1893.
125. Kim, S. H. Factors related to the initial stroke severity of posterior circulation ischemic stroke [Text] / S. H. Kim, J. Y. Lee, D. H. Kim [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2013. – Vol. 36, N 1. – P. 62–68.
126. Kim, Y. G. Hypoglycemia and Dementia Risk in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Propensity-Score Matched Analysis of a Population-Based Cohort Study [Text] / Y. G. Kim, D. G. Park, S. Y. Moon // Diabetes Metab. J. – 2020. – Vol. 44, N 1. –P. 125–133.

127. Kinoshita, M. Secretion of matrix metalloproteinase-9 from astrocytes by inhibition of tonic P2Y₁₄-receptor-mediated signal(s) [Text] / M. Kinoshita, K. Nasu-Tada // *Cell Mol. Neurobiol.* – 2013. – Vol. 33, N 1. – P. 47–58.
128. Kitzman, P. H. The Prevalence of Multiple Comorbidities in Stroke Survivors in Rural Appalachia and the Clinical Care Implications [Text] / P. H. Kitzman // *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2019. – Vol. 28, N 11. – P. 104358.
129. Klochihina, O. A. Epidemiology and Prognosis of the Level of Morbidity and Mortality From Stroke in Different Age Groups According to the Territorial-Population Register [Text] / O. A. Klochihina, L. V. Stakhovskaya, E. A. Polunina // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova.* – 2019. – Vol. 119, N 8 (Vyp. 2). – P. 5–12.
130. Koppel, I. Dopamine cross-reacts with adrenoreceptors in cortical astrocytes to induce BDNF expression, CREB signaling and morphological transformation [Text] / I. Koppel // *Glia.* – 2018. – Vol. 66, N 1. – P. 206–216.
131. Korniluk, A. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions [Text] / A. Korniluk, O. M. Koper-Lenkiewicz // *Mediators Inflamm.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 9213074.
132. Kostov, K. Use of Glycated Hemoglobin (A1c) as a Biomarker for Vascular Risk in Type 2 Diabetes: Its Relationship with Matrix Metalloproteinases-2, -9 and the Metabolism of Collagen IV and Elastin [Text] / K. Kostov, A. Blazhev // *Medicina (Kaunas).* – 2020. – Vol. 56, N 5. – E231.
133. Kraakman, M. J. Neutrophil-derived S100 Calcium-Binding Proteins A8/A9 Promote Reticulated Thrombocytosis and Atherogenesis in Diabetes [Text] / M. J. Kraakman // *Clin Invest.* – 2017. – Vol. 127, N 6. – P. 2133–2147.
134. Krishnaswamy, V. R. Demystifying the extracellular matrix and its proteolytic remodeling in the brain: structural and functional insights [Text] / V. R. Krishnaswamy // *Cell Mol. Life Sci.* – 2019. – Vol. 76, N 16. – P. 3229–3248.

135. Kuriyama, N. CD62-mediated activation of platelets in cerebral white matter lesions in patients with cognitive decline [Text] / N. Kuriyama, T. Mizuno, H. Yasuike // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2016. – Vol. 62. – P. 118–124.
136. Kurzepa, J. The significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the ischemic stroke [Text] / J. Kurzepa, J. Kurzepa, P. Golab [et al.] // Int. J. Neurosci. – 2014. – Vol. 124, N 10. – P. 707–716.
137. Labus, J. IL-1 β promotes transendothelial migration of PBMCs by upregulation of the FN/ α 5 β 1 signalling pathway in immortalised human brain microvascular endothelial cells [Text] / J. Labus // Exp. Cell Res. – 2018. – Vol. 373, N 1-2. – P. 99–111.
138. LaGamma, E. F. Partial blockade of nicotinic acetylcholine receptors improves the counterregulatory response to hypoglycemia in recurrently hypoglycemic rats [Text] / E. F. LaGamma, N. Kirtok, O. Chan // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 307, N 7. – E580–588.
139. Lahiri, P. Structural insights in platelet receptor synergism-antiplatelet therapy in post-ischemic cerebrovascular events [Text] / P. Lahiri // Blood Cells Mol Dis. – 2005. – Vol. 34, N 3. – P. 248–256.
140. Lattanzi, S. Matrix Metalloproteinases in Acute Intracerebral Hemorrhage [Text] / S. Lattanzi, M. Di Napoli, S. Ricci // Neurotherapeutics. – 2020. – Vol. 17, N 2. – P. 484–496.
141. Lenart, L. Novel therapeutic potential of angiotensin receptor 1 blockade in a rat model of diabetes-associated depression parallels altered BDNF signaling [Text] / L. Lenart [et al.] // Diabetologia. – 2019. – Vol. 62, N 8. – P. 1501–1513.
142. Li, Q. Cerebral Small Vessel Disease [Text] / Q. Li, Y. Yang, C. Reis // Cell Transplant. – 2018. – Vol. 27, N 12. – P. 1711–1722.
143. Li, S. Different intracellular signalling sensitivity and cell behaviour of porcine insulin with aging [Text] / S. Li, B. Shi, K. Huang // Peptides. – 2020. – Vol. 127. – P. 170278.

144. Li, X. Relationship between geriatric frailty and cognitive dysfunction in the elderly [Text] / X. Li, L. Wang, Y. Xi // *Wei Sheng Yan Jiu.* – 201. – Vol. 48, N 5. – P. 785–792.
145. Li, Y. IL-6 and high glucose synergistically upregulate MMP-1 expression by U937 mononuclear phagocytes via ERK1/2 and JNK pathways and c-Jun [Text] / Y. Li, D. J. Samuvel // *J Cell Biochem.* – 2010. – Vol. 110, N 1. – P. 248–259.
146. Li, Y. Cerebral microangiopathy of diabetes [Text] /Y. Li, K. W. Zeng, X. M. Wang // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* – 2017. – Vol.42,N 12.–P. 2247–2253.
147. Li, Z. Surgery-Induced Hippocampal Angiotensin II Elevation Causes Blood-Brain Barrier Disruption via MMP/TIMP in Aged Rats [Text] / Z. Li, N. Mo, L. Li // *Front. Cell Neurosci.* – 2016. – N 10. – P. 105.
148. Liang, S. Longitudinal tracing of white matter integrity on diffusion tensor imaging in the chronic cerebral ischemia and acute cerebral ischemia [Text] / S. Liang, J. Zhang, Q. Zhang // *Brain Res. Bull.* – 2020. – Vol. 154. – P. 135–141.
150. Liebetrau, M. ACE inhibition reduces activity of the plasminogen/plasmin and MMP systems in the brain of spontaneous hypertensive stroke-prone rats [Text] / M. Liebetrau [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2005. – Vol. 376, N3.–P. 205–209.
151. Lindahl, M. Unconventional neurotrophic factors CDNF and MANF: Structure, physiological functions and therapeutic potential [Text] / M. Lindahl, M. Saarma, P. Lindholm // *Neurobiol. Dis.* – 2017. – N 97, pt. B. – P. 90–102.
152. Liu, C. Targeting pericyte-endothelial cell crosstalk by circular RNA-cPWWP A inhibition aggravates diabetes-induced microvascular dysfunction [Text] / C. Liu, H. M. Ge, B. N. Liu // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 2019. – Vol. 116, N 15. – P. 7455–7464.
153. Liu, P. W. P2Y12 and P2Y13 receptors involved in ADPβs induced the release of IL-1β, IL-6 and TNF-α from cultured dorsal horn microglia [Text] / P. W. Liu // *J. Pain Res.* – 2017. – N 10. – P. 1755–1767.
154. Liverani, E. Role of Protein Kinase C-delta in regulating platelet activation and platelet-leukocyte interaction during sepsis [Text] / E. Liverani // *PLoS ONE.* –2018. – Vol. 13, N 4. – e0195379.

155. Lou, N. Purinergic receptor P2RY12-dependent microglial closure of the injured blood-brain barrier [Text] / N. Lou, T. Takano, Y. Pei // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 2016. – Vol. 113, N 4. – P. 1074–1079.
156. Lu, J. Inhibition of angiotensin II-induced cerebrovascular smooth muscle cell proliferation by LRRC8A downregulation through suppressing PI3K/AKT activation [Text] / J. Lu, F. Xu, J. Zhang // *Hum. Cell.* – 2019. – Vol. 32, N 3. – P. 316–325.
157. Lubrano, V. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease [Text] / V. Lubrano, S. Balzan // *World J. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 5, N 1. – P. 21–32.
158. Ludvigsen, T. P. Hyperglycemia-induced transcriptional regulation of ROCK1 and TGM2 expression is involved in small artery remodeling in obese diabetic Göttingen Minipigs [Text] / T. P. Ludvigsen // *Clin. Sci (Lond).* – 2019. – Vol. 133, N 24. – P. 2499–2516.
159. Magalhães, T. N. C. Systemic Inflammation and Multimodal Biomarkers in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease [Text] / T. N. C. Magalhães // *Mol. Neurobiol.* – 2018. – Vol. 55, N 7. – P. 5689–5697.
160. Maiocchi, S. Thromboinflammatory Functions of Platelets in Ischemia-Reperfusion Injury and Its Dysregulation in Diabetes [Text] / S. Maiocchi, I. Alwis, M. C. L. Wu // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2018. – Vol. 44, N 2. – P. 102–113.
161. Malik, A. Oxidative stress and inflammatory markers in type diabetic patients [Text] / A. Malik, P. K. Morya, S. Saha // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 50, N 6. – e13238.
162. Mamo, Y. Determinants of poor glycemic control among adult patients with type diabetes mellitus in Jimma University Medical Center, Jimma zone, south west Ethiopia: a case control study [Text] / Y. Mamo, F. Bekele, T. Nigussie // *BMC Endocr Disord.* – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 91.
163. Martín-Cordero, L. The interleukin-6 and noradrenaline mediated inflammation-stress feedback mechanism is dysregulated in metabolic syndrome:

effect of exercise [Text] / L. Martín-Cordero [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2011. – N 10. – P. 42.

164. Masi, S. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation [Text] / S. Masi, M. Uliana, A. Viridis // Vascul Pharmacol. – 2019. – Vol. 115. – P. 13–17.

165. Masrur, S. Association of Acute and Chronic Hyperglycemia With Acute Ischemic Stroke Outcomes Post-Thrombolysis: Findings From Get With The Guidelines-Stroke [Text] / S. Masrur, M. Cox, D. L. Bhatt // J. Am. Heart Assoc. – 2015. – Vol. 4, N 10. – e002193.

166. Mather, M. Norepinephrine ignites local hotspots of neuronal excitation: How arousal amplifies selectivity in perception and memory [Text] / M. Mather, D. Clewett // Behav. Brain Sci. – 2016. – Vol. 39. – e200.

167. McGrath, J. C. Localization of α -adrenoceptors: JR Vane Medal Lecture [Text] / J. C. McGrath // Br. J. Pharmacol. – 2015. – Vol. 172, N 5. – P. 1179–1194.

168. McLarnon, J. G. Perturbations in calcium-mediated signal transduction in microglia from Alzheimer's disease patients [Text] / J. G. McLarnon, H. B. Choi, L. F. Lue // J. Neurosci. Res. – 2005. – Vol. 81, N 3. – P. 426–435.

169. McMaster, W. G. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage [Text] / W. G. McMaster, A. Kirabo, M. S. Madhur // Circ. Res. – 2015. – Vol. 116, N 6. – P. 1022–1033.

170. Miras-Portugal, M. T. P2 receptor interaction and signalling cascades in neuroprotection [Text] / M. T. Miras-Portugal [et al.] // Brain Res. Bull. – 2019. – Vol. 151. – P. 74–83.

171. Moore, S. F. Loss of the insulin receptor in murine megakaryocytes/platelets causes thrombocytosis and alterations in IGF signalling [Text] / S. F. Moore, C. M. Williams // Cardiovasc. Res. – 2015. – Vol. 107, N 1. – P. 9–19.

172. Mukerjee, S. ACE2 and ADAM17 Interaction Regulates the Activity of Presympathetic Neurons [Text] / S. Mukerjee, H. Gao, J. Xu // Hypertension. – 2019. – Vol. 74, N 5. – P. 1181–1191.

173. Nagy, Z. Cyclic Nucleotide-dependent Protein Kinases Target ARHGAP17 and ARHGEF6 Complexes in Platelets [Text] / Z. Nagy, K. Wynne, A. von Kriegsheim // J. Biol. Chem. – 2015. – Vol. 290, N 50. – P. 29974–29983.
174. Neary, J. T. P receptor signalling, proliferation of astrocytes, and expression of molecules involved in cell-cell interactions [Text] / J. T. Neary [et al.] // Novartis Found Symp. – 2006. – Vol. 276. – P. 131–143.
175. Nedeljkovic, N. Complex regulation of ecto-5'-nucleotidase/CD73 and A2AR-mediated adenosine signaling at neurovascular unit: A link between acute and chronic neuroinflammation [Text] / N. Nedeljkovic // Pharmacol. Res. – 2019. – Vol. 144. – P. 99–115.
176. Nguyen, P. V. Noradrenergic Regulation of Hippocampus-Dependent Memory [Text] / P. V. Nguyen, S. A. Connor // Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem. – 2019. – Vol. 19, N 3. – P. 187–196.
177. Nguyen, V. Alpha-2 Agonists [Text] / V. Nguyen, D. Tiemann, E. Park // Anesthesiol. Clin. – 2017. – Vol. 35, N 2. – P. 233–245.
178. Nikolakopoulou, F. M. Regional early and progressive loss of brain pericytes but not vascular smooth muscle cells in adult mice with disrupted platelet-derived growth factor receptor- β signaling [Text] / A. M. Nikolakopoulou // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, N 4. – e0176225.
179. Nurden, A. T. Clinical significance of altered collagen-receptor functioning in platelets with emphasis on glycoprotein VI [Text] / A. T. Nurden // Blood Rev. – 2019. – Vol. 11, N 38. – P. 100592.
180. O'Connor, A. T. Angiotensin II induces cyclooxygenase 2 expression in rat astrocytes via the angiotensin type 1 receptor [Text] / A. T. O'Connor, M. A. Clark // Neuropeptides. – 2019. – Vol. 77. – P. 101958.
181. Ohsawa, K. P2Y₁₂ receptor-mediated integrin- β 1 activation regulates microglial process extension induced by ATP [Text] / K. Ohsawa, Y. Irino, T. Sanagi // Glia. – 2010. – Vol. 58, N 7. – P. 790–801.
182. Ongali, B. Transforming growth factor- β 1 induces cerebrovascular dysfunction and astrogliosis through angiotensin II type 1 receptor-mediated

signaling pathways [Text] / B. Ongali // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2018. – Vol. 96, N 5. – P. 527–534.

183. O'Reilly, P. J. Angiotensin-converting enzyme defines matrikine-regulated inflammation and fibrosis [Text] / P. J. O'Reilly, Q. Ding, S. Akthar // JCI Insight. – 2017. – Vol. 2, N 22. – pii: 91923.

184. Pai, P. Y. Angiotensin receptor blockers (ARB) outperform angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic stroke prevention in patients with hypertension and diabetes - A real-world population study in Taiwan [Text] / P. Y. Pai, C. H. Muo, F. C. Sung // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 215. – P. 114.

185. Premature vascular disease in young adult stroke: a pathology-based case series [Text] / M. Pasi [et al.] // J. Neurol. – 2020. – Vol. 267, N 4. – P. 1063–1069.

186. Paterson, G. G. Hypoxia Modulates Platelet Purinergic Signalling Pathways [Text] / G. G. Paterson // Thromb Haemost. – 2020. – Vol. 120, N 2. – P. 253–261.

187. Pedragosa, J. CNS-border associated macrophages respond to acute ischemic stroke attracting granulocytes and promoting vascular leakage [Text] / J. Pedragosa // Acta Neuropathol. Commun. – 2018. – Vol. 6, N 1. – P. 76.

188. Pelisch, N. RAS inhibition attenuates cognitive impairment by reducing blood- brain barrier permeability in hypertensive subjects [Text] / N. Pelisch, N. Hosomi // Curr. Hypertens. Rev. – 2013 – Vol. 9, N 2. – P. 93–98.

189. Pendlebury, S. T. APOE-ε4 Genotype and Dementia Before and After Transient Ischemic Attack and Stroke: Population-Based Cohort Study [Text] / S. T. Pendlebury, D. Poole // Stroke. – 2020. – Vol. 51, N 3. – P. 751–758.

190. Pennings, G. J. Circulating levels of soluble EMMPRIN (CD147) correlate with levels of soluble glycoprotein VI in human plasma [Text] / G. J. Pennings, A. S. Yong, C. Wong // Platelets. – 2014. – Vol. 25, N 8. – P. 639–642.

191. Pereira, A. D. S. Effect of gallic acid on purinergic signaling in lymphocytes, platelets, and serum of diabetic rats [Text] / A. D. S. Pereira, L. S. de Oliveira // Biomed Pharmacother. – 2018. – Vol. 101. – P. 30–36.

192. Peterson, T. S. P2Y2 nucleotide receptor-mediated responses in brain cells [Text] / T. S. Peterson // Mol. Neurobiol. – 2010. – Vol. 41, N 2-3. – P. 356–366.

193. Pisters, R. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation [Text] / R. Pisters, D. A. Lane, F. Marin // *Circ J.* – 2012. – Vol. 76, N 10. – P. 2289–2304.
194. Prasad, S. Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview [Text] / S. Prasad // *J. Pharmacovigil.* – 2014. – Vol. 2, N 2. – P. 125.
195. Prager, P. P2Y1 receptor signaling contributes to high salt-induced priming of the NLRP3 inflammasome in retinal pigment epithelial cells [Text] / P. Prager, M. Hollborn // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, N 10. – e0165653.
196. Purkayastha, S. α 1-adrenergic receptor control of the cerebral vasculature in humans at rest and during exercise [Text] / S. Purkayastha, A. Saxena, W. L. Eubank // *Exp Physiol.* – 2013. – Vol. 98, N 2. – P. 451–461.
197. Quintas, C. Microglia P2Y13 Receptors Prevent Astrocyte Proliferation Mediated by P2Y1 Receptors [Text] / C. Quintas, N. Vale, J. Gonçalves // *Front Pharmacol.* – 2018. – N 9. – P. 418.
198. Radziwon-Balicka, A. Angiostatin inhibits endothelial MMP-2 and MMP-14 expression: a hypoxia specific mechanism of action [Text] / A. Radziwon-Balicka [et al.] // *Vascul Pharmacol.* – 2013. – Vol. 58, N 4. – P. 280–291.
199. Ramalingam, L. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance [Text] / L. Ramalingam [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* – 2017. – Vol. 1863, N 5. – P. 110614.
200. Rao, V. T. S. Astrocytes in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis: An In Situ MicroRNA Study [Text] / V. T. S. Rao [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2019. – Vol. 78, N 12. – P. 1130–1146.
201. Ressler, B. Catecholamines can induce pulmonary remodeling in rats [Text] / B. Ressler, G. Marx, K. Schierle // *Cell Physiol. Biochem.* – 2012. – Vol. 30, N 5. – P. 1134–1147.
202. Riching, A. S. The Brain-Heart Axis: Alzheimer's, Diabetes, and Hypertension [Text] / A. S. Riching [et al.] // *CS Pharmacol Transl Sci.* – 2019. – Vol. 3, N 1. – P. 21–28.

203. Rizk, H. Predictors of poor cerebral collaterals and cerebrovascular reserve in patients with chronic total carotid occlusion [Text] / H. Rizk, M. Allam, A. Hegazy // *Int. J. Neurosci.* – 2019. – Vol. 129, N 5. – P. 455–460.
204. Rochfort, K. D. Blood-Brain Barrier Endothelium: A Target for Pro-Inflammatory Cytokines Biochem [Text] / K. D. Rochfort, P. M. Cummins // *Soc. Trans.* – 2015. – Vol. 43, N 4. – P. 702–706.
205. Rosenberg, G. A. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia [Text] / G. A. Rosenberg // *Clin. Sci (Lond).* – 2017. – Vol. 131, N 6. – P. 425–437.
206. Rudziak, P. Role and Molecular Mechanisms of Pericytes in Regulation of Leukocyte Diapedesis in Inflamed Tissues [Text] / P. Rudziak, C. G. Ellis, P. M. Kowalewska // *Mediators Inflamm.* – 2019. – 2019. – P. 4123605.
207. Rusak, T. Involvement of hyperglycemia in the development of platelet procoagulant response: the role of aldose reductase and platelet swelling [Text] / T. Rusak // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2017. – Vol. 28, N 6. – P. 443–451.
208. Şahan, M. N. Critical Stenosis of the Internal Carotid Artery: Variability in Vertebral Artery Diameters and Areas of Cerebral Chronic Infarction in Computed Tomography [Text] / M. H. Şahan, N. Asal, N. Bayar Muluk // *J. Craniofac. Surg.* – 2019. – Vol. 30, N 5. – P. 388–392.
209. Salati, U. Out of Hours Emergency Computed Tomography Brain Studies: Comparison of Standard Megapixel Diagnostic Workstation [Text] / U. Salati, S. Leong, J. Donnellan // *U. Can. Assoc. Radiol. J.* – 2015. – Vol. 66, N 4. – P. 363–367.
210. Saliu, J. A. Effect of Dietary Supplementation of Padauk (*Pterocarpus Soyauxii*) Leaf on High Fat Diet/Streptozotocin Induced Diabetes in Rats' Brain and Platelets [Text] / J. A. Saliu, G. Oboh, O. S. Omojokun // *Biomed Pharmacother.* – 2016. – Vol. 84. – P. 1194–1201.
211. Salmani, H. Losartan modulates brain inflammation and improves mood disorders and memory impairment induced by innate immune activation: The role of PPAR- γ activation [Text] / H. Salmani // *Cytokine.* – 2020. – Vol. 125. – P. 154860.

212. Santilli, F. Platelets and diabetes mellitus [Text] / F. Santilli // Prostaglandins Other Lipid Mediat. – 2015. – Vol. 120. – P. 28–39.
213. Santilli, F. Microparticles as New Markers of Cardiovascular Risk in Diabetes and Beyond [Text] / F. Santilli, M. Marchisio, P. Lanuti // Thromb Haemost. – 2016. – Vol. 116, N 2. – P. 220–234.
214. Satoh, A. The Brain, Sirtuins, and Ageing [Text] / A. Satoh, S. I. Imai, L. Guarente // Nat. Rev. Neurosci. – 2017. – Vol. 18, N 6. – P. 362–374.
215. Schiattarella, G. G. Rac1 Modulates Endothelial Function and Platelet Aggregation in Diabetes Mellitus [Text] / G. G. Schiattarella, A. Carrizzo, F. Iardi // J. Am. Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, N 8. – pii: e007322.
216. Shahid, R. Risk factors and subtypes of ischemic stroke in young patients: an observational study from a teaching hospital in Saudi Arabia [Text] / R. Shahid // Funct. Neurol. – 2019. – Vol. 34, N 2. – P. 79–84.
217. Shilpi, K. A Study of Platelet Indices in Type 2 Diabetes Mellitus Patients [Text] / K. Shilpi, R. M. Potekar // Indian J. Hematol. Blood Transfus. – 2018. – Vol. 34, N 1. – P. 115–120.
218. Shimoura, C. G. Central AT1 Receptor Signaling by Circulating Angiotensin II is Permissive to Acute Intermittent Hypoxia-Induced Sympathetic Neuroplasticity [Text] / C. G. Shimoura, M. A. Andrade, G. M. Toney // J. Appl. Physiol. – 2020. – Vol. 128, N 5. – doi.org/10.1152/japplphysiol.00094.2020
219. Silambarasan, M. MicroRNAs in Hyperglycemia Induced Endothelial Cell Dysfunction [Text] / M. Silambarasan // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17, N 4. – P. 518.
220. Silpanisong, J. Vasotrophic regulation of age-dependent hypoxic cerebrovascular remodeling [Text] / J. Silpanisong, W. J. Pearce // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2013. – Vol. 11, N 5. – P. 544–563.
221. Soma, P. Flow Cytometric Analysis of Platelets Type 2 Diabetes Mellitus Reveals 'Angry' Platelets [Text] / P. Soma, A. C. Swanepoel, J. N. du Plooy // Cardiovasc Diabetol. – 2016. – N 15. – P. 52.

222. Sotnikov, I. Platelets recognize brain-specific glycolipid structures, respond to neurovascular damage and promote neuroinflammation [Text] / I. Sotnikov, T. Veremeyko, S. C. Starossom // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, N 3. – e58979.
223. Speidl, W. S. Catecholamines potentiate LPS-induced expression of MMP-1 and MMP-9 in human monocytes and in the human monocytic cell line U97: possible implications for peri-operative plaque instability [Text] / W. S. Speidl // FASEB J. – 2004. – Vol. 18, N 3. – P. 603–605.
224. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial [Text] / J. D. Williamson [et al.] // JAMA. – 2019. – Vol. 321, N 6. – P. 553–561.
225. Staals, J. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people [Text] / J. Staals, T. Booth, Z. Morris // Neurobiol. Aging. – 2015. – Vol. 36, N 10. – P. 2806–2811.
226. Straznicky, N. E. Arterial norepinephrine concentration is inversely and independently associated with insulin clearance in obese individuals with metabolic syndrome [Text] / N. E. Straznicky // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100, N 4. – P. 1544–1550.
227. Synergistic effects of platelet-activating factor and other platelet agonists in human platelet aggregation and release: the role of ADP and products of the cyclooxygenase pathway [Text] / A. Sturk [et al.] // Thromb Res. – 1985. – Vol. 40, N 3. – P. 359–372.
228. Su, E. J. Microglial-mediated PDGF-CC activation increases cerebrovascular permeability during ischemic stroke [Text] / E. J. Su, C. Cao, L. Fredriksson // Acta Neuropathol. – 2017. – Vol. 134, N 4. – P. 585–604.
229. Sud, R. Antinociception occurs with a reversal in alpha 2-adrenoceptor regulation of TNF production by peripheral monocytes/macrophages from pro- to anti-inflammatory [Text] / R. Sud, R. N. Spengler, N. D. Nader // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 588, N 2-3. – P. 217–231.

230. Sugama, S. Stress-induced microglial activation occurs through β -adrenergic receptor: noradrenaline as a key neurotransmitter in microglial activation [Text] / S. Sugama // J. Neuroinflammation. – 2019. – Vol. 16, N 1. – P. 266.
231. Summers, L. Activation of brain endothelial cells by interleukin-1 is regulated by the extracellular matrix after acute brain injury [Text] / L. Summers, K. Kangwantas, B. Rodriguez-Grande // Mol. Cell Neurosci. – 2013. – Vol. 57. – P. 93–103.
232. Sunami, E. Effects of Candesartan Cilexetil Compared with Amlodipine on Serum Asymmetric Dimethylarginine Levels in the Chronic Stage of Cerebral Infarction: A Preliminary Study [Text] / E. Sunami, K. Nomura // J. Nippon Med. Sch. – 2016. – Vol. 83, N 6. – P. 272–276.
233. Sunggip, C. Purinergic P2Y6 receptors: A new therapeutic target of age-dependent hypertension [Text] / C. Sunggip, A. Nishimura, K. Shimoda // Pharmacol Res. – 2017. – Vol. 120. – P. 51–59.
234. Suurväli, J. P2X4: A fast and sensitive purinergic receptor [Text] / J. Suurväli // Biomed. J. – 2017. – Vol. 40, N 5. – P. 245–256.
235. Suzuki, T. Extracellular ADP augments microglial inflammasome and NF- κ B activation via the P2Y12 receptor [Text] / T. Suzuki, K. Kohyama // Eur. J. Immunol. – 2020. – Vol. 50, N 2. – P. 205–219.
236. Tai, S. H. Melatonin inhibits postischemic matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activation via dual modulation of plasminogen/plasmin system and endogenous MMP inhibitor in mice subjected to transient focal cerebral ischemia [Text] / S. H. Tai, H. Y. Chen // J. Pineal. Res. – 2010. – Vol. 49, N 4. – P. 332–241.
237. Tamaki, S. Impact of adjunctive tolvaptan on sympathetic activity in acute heart failure with preserved ejection fraction [Text] / S. Tamaki, T. Yamada, T. Morita // ESC Heart Fail. – 2020. – Vol. 7, N 3. – P. 933–937.
238. Tanaka, S. Selective inflammatory stimulations enhance release of microglial response factor (MRF)-1 from cultured microglia [Text] / S. Tanaka, T. Koike // Glia. – 2002. – Vol. 40, N 3. – P. 360–371.

239. Thomsen, M. S. The vascular basement membrane in the healthy and pathological brain [Text] / M. S. Thomsen, L. J. Routhe, T. Moos // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2017. – Vol. 37, N 10. – P. 3300–3317.
240. Tian, J. The effects of aging, diabetes mellitus, and antiplatelet drugs on growth factors and anti-aging proteins in platelet-rich plasma [Text] / J. Tian, X. X. Lei, L. Xuan // *Platelets.* – 2019. – Vol. 30, N 6. – P. 773–792.
241. Timaru, C. M. Matrix regenerative therapy [Text] / C. M. Timaru, C. Stefan, D. A. Iliescu // *Rom. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 61, N 1. – P. 2–10.
242. Tokarz, A. Extracellular Vesicles Participate in the Transport of Cytokines and Angiogenic Factors in Diabetic Patients With Ocular Complications [Text] / A. Tokarz, I. Szuścik, B. Kuśnierz-Cabala // *Folia Med. Cracov.* – 2015. – Vol. 55, N 4. – P. 35–48.
243. Toledo, C. Neurocognitive Disorders in Heart Failure: Novel Pathophysiological Mechanisms Underpinning Memory Loss and Learning Impairment [Text] / C. Toledo, D. C. Andrade, H. S. Díaz // *Mol. Neurobiol.* – 2019. – Vol. 56, N 12. – P. 8035–8051.
244. Toth, P. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging [Text] / P. Toth, S. Tarantini, A. Csiszar // *J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2017. – Vol. 312, N 1. – H1–H20.
245. Tran, T. V. Blockade of platelet-activating factor receptor attenuates abnormal behaviors induced by phencyclidine in mice through down-regulation of NF- κ B [Text] / T. V. Tran, S. J. Park, E. J. Shin // *Brain Res. Bull.* – 2018. – Vol. 137. – P. 71–78.
246. Udvardy, M. Possible role for platelet insulin receptors in modulating platelet function in health and diabetes mellitus [Text] / M. Udvardy, E. Posa, J. Harsfalvi // *Platelets.* – 1993. – Vol. 4, N 5. – P. 287–288.

247. Ueno, M. Blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier in normal and pathological conditions [Text] / M. Ueno, Y. Chiba, R. Murakami // *Brain Tumor Pathol.* – 2016. – Vol. 33, N 2. – P. 89–96.
248. Vassilopoulou, S. Lateralization of Insular Ischemic Stroke is Not Associated With Any Stroke Clinical Outcomes: The Athens Stroke Registry [Text] / S. Vassilopoulou, E. Korompoki, A. Tountopoulou // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 29, N 2. – P. 104529.
249. Vinci, M. C. Trophic effects induced by alpha D-adrenoceptors on endothelial cells are potentiated by hypoxia [Text] / M. C. Vinci, L. Bellik, S. Filippi // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 293, N 4. – H2140-2147.
250. Vucicevic, J. Prediction of blood-brain barrier permeation of α -adrenergic and imidazoline receptor ligands using PAMPA technique and quantitative-structure permeability relationship analysis [Text] / J. Vucicevic, K. Nikolic, V. Dobričić // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2015. – Vol. 68. – P. 94–105.
251. Wang, B. N-acetylcysteine attenuates systemic platelet activation and cerebral vessel thrombosis in diabetes [Text] / B. Wang, T. Yee Aw, K. Y. Stokes // *Redox Biol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 218–228.
252. Wang, F. Mild Hypertension Protects the Elderly From Cognitive Impairment: A 7-year Retrospective Cohort Study [Text] / F Wang, D. Li, L. Wang // *Psychogeriatrics.* – 2020. – Vol. 20, N 4. – P. 412–418.
253. Wang, J. Long-term low salt diet increases blood pressure by activation of the renin-angiotensin and sympathetic nervous systems [Text] / J. Wang, Y. Deng, X. Zou // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2018. – N 18. – P. 1–8.
254. Wang, Q. Development and validation of a prognostic model predicting symptomatic hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke at scale in the OHDSI network [Text] / Q. Wang, J. M. Reps, K. F. Kostka // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, N 1. – e0226718.
255. Wang, S. SIRT1 activation inhibits hyperglycemia-induced apoptosis by reducing oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human endothelial cells

- [Text] / S. Wang, J. Wang, A. Zhao // Mol. Med. Rep. – Vol. 2017. – Vol. 16, N 3. – P. 3331–3338.
256. Wang, Y. Immunoreactive Cells After Cerebral Ischemia [Text] / Y. Wang, J. H. Zhang, J. Sheng // Front Immunol. – 2019. – N 10. – P. 2781.
257. Westein, E. Thrombosis in diabetes: a shear flow effect [Text] / E. Westein, T. Hoefer, A. C. Calkin // Clin. Sci. – 2017. – Vol. 131, N 12. – P. 1245–1260.
258. Wohleb, E. S. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior [Text] / E. S. Wohleb, D. B. McKim, J. F. Sheridan // Front Neurosci. – 2015. – N 8. – P. 447.
259. Wright, J. W. Contributions of matrix metalloproteinases to neural plasticity, habituation, associative learning and drug addiction [Text] / J. W. Wright, J. W. Harding // Neural. Plast. – 2009. – Vol. 2009. – P. 579382.
260. Wright, J. W. Contributions by the Brain Renin-Angiotensin System to Memory, Cognition, and Alzheimer's Disease [Text] / J. W. Wright, J. W. Harding // J. Alzheimers Dis. – 2019. – Vol. 67, N 2. – P. 469–480.
261. Wu, T. Panax notoginseng Saponins Ameliorate Leukocyte Adherence and Cerebrovascular Endothelial Barrier Breakdown upon Ischemia-Reperfusion in Mice [Text] / T. Wu, Z. Jia, S. Dong // J. Vasc. Res. – 2019. – Vol. 56, N 1. – P. 1–10.
262. Xiao, X. S100 proteins in atherosclerosis [Text] / X. Xiao, C. Yang, S. L. Qu // Clin. Chim. Acta. – 2020. – Vol. 502. – P. 293–304.
263. Xie, Y. Highly glycosylated CD147 promotes hemorrhagic transformation after rt-PA treatment in diabetes: a novel therapeutic target [Text] / Y. Xie, Y. Wang, H. Ding // J. Neuroinflammation. – 2019. – Vol. 16, N 1. – P. 72.
264. Xin, J. Z. α 1-AR overactivation induces cardiac inflammation through NLRP3 inflammasome activation [Text] / J. Z. Xin, J. M. Wu, G. M. Hu // Acta Pharmacol. Sin. – 2020. – Vol. 41, N 3. – P. 311–318.
265. Xu, Y. P2Y6 Receptor-Mediated Microglial Phagocytosis in Radiation-Induced Brain Injury [Text] / Y. Xu, W. Hu, Y. Liu // Mol. Neurobiol. – 2016. – Vol. 53, N 6. – P. 3552–3364.

266. Yamazaki, Y. Blood-Brain Barrier Dysfunction and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease [Text] / Y. Yamazaki, T. Kanekiyo // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017 – Vol. 18, N 9. – E1965.
267. Yang, C. Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke [Text] / C. Yang, K. E. Hawkins, S. Doré // *Am. J. Physiol., Cell Physiol.* – 2019. – Vol. 316, N 2. – P. 135–153.
268. Yang, E. V. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells [Text] / E. V. Yang, A. K. Sood, M. Chen // *Cancer Res.* – 2006. – Vol 66, N 21. – P. 10357–10364.
269. Yang, P. Role of PDGF-D and PDGFR- β in neuroinflammation in experimental ICH mice model [Text] / P. Yang, A. Manaenko, F. Xu // *Exp. Neurol.* – 2016. – Vol. 283, Pt. A. – P. 157–164.
270. Yang, Q. Ischemic preconditioning with a ketogenic diet improves brain ischemic tolerance through increased extracellular adenosine levels and hypoxia-inducible factors [Text] / Q. Yang, M. Guo, X. Wang // *Brain Res.* – 2017. – Vol. 1667. – P. 11–18.
271. Yang, T. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia [Text] / T. Yang, Y. Sun, Z. Lu // *Ageing. Res. Rev.* – 2017. – Vol. 34. – P. 15–29.
272. Yang, X. Microglia P2Y6 receptor is related to Parkinson's disease through neuroinflammatory process [Text] / X. Yang, Y. Lou, G. Liu // *J. Neuroinflammation.* – 2017. – Vol. 14, N 1. – P. 38.
273. Yang, Y. Matrix metalloproteinase-7 in platelet-activated macrophages accounts for cardiac remodeling in uremic mice [Text] / Y. Yang, L. Ma, C. Wang // *Basic Res. Cardiol.* – 2020. – Vol. 115, N 3. – P. 30.
274. Yang, Y. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for stroke [Text] / Y. Yang, G. A. Rosenberg // *Brain Res.* – 2015. – N 1623. – P. 30–38.
275. Ye, Z. Y. DL-n-butylphthalide protects the blood-brain barrier against ischemia/hypoxia injury via upregulation of tight junction proteins [Text] / Z. Y.

- Ye, H. Y. Xing, B. Wang // *Chin. Med. J (Engl)*. – 2019. – Vol. 132, N 11. – P. 1344–1353.
276. Yin, X. Beta-adrenoceptor Activation by Norepinephrine Enhances Lipopolysaccharide-induced Matrix Metalloproteinase-9 Expression Through the ERK/JNK-c-Fos Pathway in Human THP-1 Cells [Text] / X. Yin, L. Zhou, F. Han // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2017. – Vol. 24, N 1. – P. 55–67.
277. Yin, X. J. Loss of PAFR prevents neuroinflammation and brain dysfunction after traumatic brain injury [Text] / X. J. Yin, Z. Y. Chen, X. N. Zhu // *Sci Rep.* – 2017. – N 7. – P. 40614.
278. Yoshida, H. Interleukin-1beta enhances the angiotensin-induced expression of plasminogen activator inhibitor-1 through angiotensin receptor upregulation in human astrocytes [Text] / H. Yoshida, T. Imaizumi, K. Tanji // *Brain Res.* – 2006. – N 1073-1074. – P. 38–47.
279. Yu, W. Effects of CyPA signal pathway in myocardial tissue after cardiopulmonary resuscitation in rat [Text] / W. Yu, L. Jianhong, W. Weili // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2015. – Vol. 27, N 12. – P. 965–969.
280. Zhang, L. Prevention of systemic inflammation and neuroprotective effects of Qingda granules against angiotensin II-mediated hypertension [Text] / L. Zhang, Q. Y. Cai, S. Lin // *Pak. J. Pharm. Sci.* – 2020. – Vol. 33, 1(Spec.). – P. 469–479.
281. Zhang, P. A. Overexpression of Purinergic P2X4 Receptors in Hippocampus Rescues Memory Impairment in Rats with Type 2 Diabetes [Text] / P. A. Zhang, Q. Sun, Y. C. Li // *Neurosci. Bull.* – 2020. – Vol. 36, N 7. – P. 719–732.
282. Zhang, Q. Proinflammatory cytokines correlate with early exercise attenuating anxiety-like behavior after cerebral ischemia [Text] / Q. Zhang, J. Zhang, Y. Yan // *Brain Behav.* – 2017. – Vol. 7, N 11. – e00854.
283. Zhang, W. Chronic sustained hypoxia enhances both evoked EPSCs and norepinephrine inhibition of glutamatergic afferent inputs in the nucleus of the solitary tract [Text] / W. Zhang, F. R. Carreño, J. T. Cunningham // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 29, N 10. – P. 3093–3102.

284. Zhang, X. Sustained stimulation of β 2- and β 3-adrenergic receptors leads to persistent functional pain and neuroinflammation [Text] / X. Zhang, J. E. Hartung, A. V. Bortsov // *Brain Behav Immun.* – 2018. – Vol. 73. – P. 520–532.
285. Zhang, Y. Comparison of the Diagnostic Values of Neutrophil, Neutrophil to Lymphocyte Ratio, and Platelet to Lymphocyte Ratio in Distinguishing Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage from Nontraumatic Acute Headache [Text] / Y. Zhang, P. Yang, B. Gu // *Clin. Lab.* – 2019. – Vol. 65, N 10. doi: 10.7754
286. Zhao, H. Difference Analysis Of Related Factors In Macrovascular And Microvascular Complications In Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. A Case-Control Study Protocol [Text] / H. Zhao, L. Shu, W. Huang // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2019. – N 12. – P. 2193–2200.
287. Zhao, N. Alzheimer's Risk Factors Age, APOE Genotype, and Sex Drive Distinct Molecular Pathways [Text] / N. Zhao, Y. Ren, Y. Yamazaki // *Neuron.* – 2020. – pii: S0896-6273(20)30185-9.
288. Zhao, S. C. Regulation of microglial activation in stroke [Text] / S. C. Zhao, L. S. Ma, Z. H. Chu // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2017. – Vol. 38, N 4. – P. 445–458.
289. Zuccarini, M. Does the purinergic system affect extracellular matrix functions in the central nervous system? [Text] / M. Zuccarini, M. Carluccio, S. Ziberi // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2018. – Vol. 32, N 6. – P. 1349–1353.
290. Zukowska, P. The role of ecto-5'-nucleotidase in endothelial dysfunction and vascular pathologies [Text] / P. Zukowska, B. Kutryb-Zajac, M. Toczek // *Pharmacol. Rep.* – 2015. – Vol. 67, N 4. – P. 675–681.