

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

На правах рукописи

ФАБЕР ТАТЬЯНА ИВАНОВНА

УДК 616.831-005.4-036.12-036.65-092

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2022

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Баринов Эдуард Фёдорович**,
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии

Официальные оппоненты: **Золотухин Сергей Евгеньевич**,
доктор медицинских наук (14.03.03), профессор, Республиканский травматологический центр Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, заведующий отделом координации научных исследований и прогнозирования

Коровка Сергей Яковлевич,
кандидат медицинских наук (14.03.03), доцент, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, заведующий нейрохирургическим отделением № 1

Ведущая организация: Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк

Защита состоится 08 апреля 2022 года в 10:00 на заседании Диссертационного совета Д 01.022.05 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16. Тел.: (062) 344-41-51, факс: (062) 344-41-51, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан февраля 2022 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 01.022.05
д. мед. н., доцент

Ю. И. Стрельченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) является одной из наиболее распространенных форм цереброваскулярной патологии (Bijak M. et al., 2018; Guo S. et al., 2019; Liang S. et al., 2020). Сосудистые заболевания головного мозга относятся к числу основных причин смертности и стойкой утраты трудоспособности, поскольку сопровождаются развитием когнитивных нарушений (Cao X.L. et al., 2015; Babik B. et al., 2018; Jampathong N. et al., 2018; Voccardi V. et al., 2019). Факторами риска ХИМ считаются артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение, системная воспалительная реакция, возраст и пол пациента (Cai Z. et al., 2019; Khanevski A.N. et al., 2019). Однако, до настоящего времени остается открытым вопрос – какие патогенетические механизмы лежат в основе действия каждого конкретного фактора риска? Традиционно считается, что в основе патогенеза ХИМ лежит повреждение мелких мозговых сосудов (церебральная микроангиопатия), нарушение микроциркуляции, дефицит энергетических субстратов в нейронах мозга, глутаматный эксайтоксикоз, снижение синтеза NO, окислительный стресс, а также нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (Khoshnam S.E. et al., 2017; Zhao S.C. et al., 2017).

Следует признать, что существующая на сегодняшний день патогенетическая концепция ХИМ требует дальнейшего более глубокого изучения молекулярных механизмов, без чего невозможно совершенствование диагностики и разработки методов лечения и профилактики. Центральную роль в патогенезе цереброваскулярной патологии (ЦВП) отводят адренорецепторам, которые регулируют тонус церебральных сосудов и модулируют ауторегуляцию мозгового кровотока (Purkayastha S. et al., 2013), участвуют в ремоделировании стенки сосудов (McMaster W.G. et al., 2005; Rassler B. et al., 2013) и формировании противовоспалительного фенотипа микроглии (Caraci F. et al., 2019). Ангиотензин-2 (Ан-2) рассматривается как индуктор патологических процессов, связанных с развитием гипертонии, сахарного диабета и старения, которые считаются основными факторами риска ЦВП. Участие ангиотензиновых АТ₁-рецепторов в патогенезе ЦВП может быть связано с ингибированием синтазы оксида азота (eNOS) (Sunami E. et al., 2016); стимуляцией пролиферации гладкомышечных клеток, которая является основной причиной ремоделирования сосудистого русла мозга (Lu J. et al., 2019); продукцией провоспалительных цитокинов (Don-Doncow N. et al., 2019). Для большинства факторов риска ЦВП - характерно нарушение микроциркуляции и развитие ишемии мозга, что сопровождается повышением внеклеточной концентрации пуринов (Yang Q. et al., 2017). В этой связи представляют интерес процессы, связанные с высвобождением АТФ из клеток крови и микроглии, деградацией нуклеотидов и функционированием сигнальных систем, опосредованных активацией пуриновых P2-рецепторов. Значимость стимуляции P2Y-рецепторов (P2Y₁ и P2Y₁₂) в патогенезе ЦВП определяется участием в: функционировании различных глиальных и нейрональных модулей нервной системы (Miras-Portugal M.T. et al., 2019); поддержании паракринной связи микроглия-астроциты

(Quintas C. et al., 2018); экспрессии генов микроглии, связанных с высвобождением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) (Liu P.W. et al., 2017). Нейровоспаление является одним из важных этиологических факторов ЦВП и нейропсихопатических расстройств (Hammond J.W. et al., 2016). Медиатором нейровоспаления является фактор активации тромбоцитов (ФАТ), значимость которого в патогенезе ЦВП определяется возможностью модулировать синапсы ЦНС, индуцировать нейровоспаление (вследствие активации глии) и повышать проницаемость ГЭБ (Zhang Q. et al., 2017). В связи со значимостью барьерной функции эндотелия для поддержания гомеостаза мозга предлагается исследовать активность GPVI–рецептора к коллагену IV типа базальной мембраны отражающее ремоделирование стенки сосудов (Zhang Q. et al., 2017).

Перспективным подходом к анализу молекулярных механизмов патогенеза и прогрессирования ЦВП является биотехнология, связанная с исследованием *in vitro* реактивности рецепторов тромбоцитов (Тц). Данное утверждение основывается на следующих фактах: Тц могут оперативно реагировать на нарушение гомеостаза мозга изменением экспрессии рецепторов; Тц могут влиять на морфо-функциональное состояние эндотелия капилляров (Liverani E. et al., 2017); Тц могут инициировать возникновение и поддержание хронического нейровоспаления, провоцирующего развитие сосудистой деменции (Nikolakoroulou A.M. et al., 2017).

Таким образом, необходимость изучения молекулярных механизмов реактивности Тц в условиях прогрессирования ХИМ определяет актуальность представленной научной задачи, имеющей как теоретическое, так и практическое значение.

Степень разработанности темы исследования. ЦВП является актуальной областью фундаментальных исследований вследствие значительной распространенности, высокого риска развития опасных для жизни осложнений, трудностей диагностики на ранних этапах болезни и недостаточно эффективного лечения. Описанные у пациентов неврологические и когнитивные нарушения не укладываются в картину сформировавшихся знаний об этиологии и патогенезе ХИМ. Основной причиной развития симптоматики и синдромов при ХИМ считается разъединение корковых (прежде всего лобных) и подкорковых структур вследствие альтерации проводящих путей в ЦНС, тогда как описание молекулярных механизмов в структурах головного мозга, предшествующие прогрессированию ХИМ остаются недостаточным. Можно ожидать, что исследование состояния адренергической, ренин-ангиотензиновой и пуринергической систем организма, а также причин развития нейровоспаления и возникающих изменений внеклеточного матрикса мозга позволит разработать новые методы диагностики, таргетной терапии и профилактики развития тяжелой стадии ХИМ. В этой связи анализ *in vitro* функциональной активности рецепторов Тц представляется перспективным.

Связь с научными программами, планами, темами. Диссертационная работа выполнена на 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). Диссертантка выполнила фрагмент научно-исследовательской работы, посвященной изучению патогенеза развития и прогрессирования ХИМ. Тема диссертации и научный руководитель утверждены на заседании Ученого совета ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, протокол №5 от 29.10.2020 г.

Цель исследования: на основании анализа функциональной активности рецепторов Тц изучить факторы риска и молекулярные механизмы патогенеза ХИМ.

Задачи исследования:

1. Сопоставить клинические особенности прогрессирования ХИМ с функциональной активностью рецепторов Тц и определить факторы риска развития стадий заболевания.
2. На основе клиничко-лабораторного обследования и оценки функциональной активности рецепторов Тц установить патогенетические механизмы I стадии ХИМ.
3. Изучить механизмы патогенеза II стадии ХИМ и выявить причинно-следственные связи, обеспечивающие прогрессирование от I к II стадии заболевания.
4. Определить механизмы развития III стадии ХИМ.
5. Разработать модели прогнозирования стадий ХИМ на основе факторных признаков риска развития заболевания.

Объект исследования: хроническая ишемия мозга (МКБ 10 – Цереброваскулярные болезни I67).

Предмет исследования: неврологические, нейропсихологические, лабораторные показатели (функциональная активность α_2 -адренорецептора, ангиотензинового AT₁-рецептора, пуриновых P2Y-рецепторов, ФАТ-рецептора и GP VI-рецептора тромбоцитов) у пациентов с разными стадиями ХИМ.

Научная новизна полученных результатов. Установлено, что факторами риска прогрессирования ХИМ являются: гипоксия/ишемия мозга, которая сопровождается повышением уровня в крови нуклеотидов (АТФ, АДФ) и стимуляцией пуриновых P2Y-рецепторов; артериальная гипертензия, возникающая вследствие активации ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатoadреналовой (САС) систем, что проявляется стимуляцией ангиотензинового AT₁-рецептора и α_2 -адренорецептора; системная воспалительная реакция, связанная со стимуляцией на клетках крови ФАТ-рецепторов и GP VI-рецептора к коллагену IV типа базальной мембраны стенки сосудов.

Впервые установлено, что у больных с I стадией ХИМ имеет место гиперреактивность AT₁-рецептора и α_2 -адренорецептора на Тц, которая проявляется, соответственно, модуляцией личностной тревожности пациентов и нейропротекцией на начальных этапах развития церебральной ишемии.

Получены новые знания о патогенезе II стадии ХИМ, основу клинической картины которой составили пирамидный, вестибуло-атактический,

паркинсонический синдромы; наличие тревожно-депрессивной симптоматики; снижение общей психической активности, памяти, речевой активности и динамического праксиса. Впервые доказано, что развитие неврологических и нейрокогнитивных нарушений происходит на фоне гиперреактивности P2Y-рецепторов и может быть связано как с усилением формирования микро- и макроагрегатов, нарушающих реологию крови в сосудах микроциркуляторного русла мозга, так и с модуляцией синаптической пластичности и возбудимости нейронов в ЦНС и ПНС посредством Ca^{2+} -зависимого высвобождения глиотрансмиттера из астроцитов.

Впервые установлено, что патогенез мнестико-интеллектуальных нарушений пациентов с ХИМ III стадии сопряжен с гиперреактивностью пуриновых P2Y-рецепторов, AT_1 -рецептора, α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора. Впервые приведены доказательства, что факторами риска прогрессии от II к III стадии ХИМ являются дисрегуляция пуринергической системы организма, системная воспалительная реакция, ремоделирования стенки сосудов и увеличение проницаемости ГЭБ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведенное исследование способствовало установлению новых фактов и причинно-следственных связей, углубляющих и расширяющих представление о патогенезе стадий ХИМ.

На основании анализа функциональной активности рецепторов Tц установлено что: факторами риска хронического нарушения мозгового кровообращения является пожилой возраст, артериальная гипертензия, наличие СД. Ключевыми факторами развития и прогрессирования ХИМ является повышение активности PAC и SAC, нарушение пуринового обмена, развитие системной воспалительной реакции. Нарушение микроциркуляции, активация форменных элементов крови, развитие нейровоспаления, ремоделирование БМ сосудов и увеличение проницаемости ГЭБ сопровождается изменением активности пуриновых P2Y-рецепторов, AT_1 -рецептора, α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора на Tц. Модулирующее влияние данных рецепторов на сосуды, нейроны и глию головного мозга определяют развитие неврологических и когнитивных нарушений при ХИМ.

Для внедрения в практику рекомендованы новые критерии диагностики стадий ХИМ, которые основаны на определении функциональной активности и взаимодействия рецепторов Tц, что позволило объективизировать динамику развития и стадии заболевания. Для прогнозирования риска I стадии ХИМ рекомендуется определять возраст пациента, критический порог активности AT_1 -рецептора и α_2 -адренорецептора. Факторами риска прогрессирования от II к III стадии ХИМ являются критические уровни P2Y-рецепторов, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора. Разработанные системы моделей позволят выбирать, корректировать и контролировать эффективность лечебных мероприятий у пациентов с ХИМ.

Результаты диссертационной работы, отражающие молекулярные механизмы неврологических и когнитивных нарушений при снижении

мозгового кровообращения могут быть внедрены в учебный процесс кафедр медико-биологического профиля.

Методология и методы исследования. Для решения сформулированных задач проведено открытое, когортное проспективное исследование.

Этапы исследования включали изучение данных литературы, формирование когорты больных с учетом критериев включения и исключения, обследование пациентов, оценка и интерпретация полученных данных. В работе использованы клиничко-неврологические, нейропсихологические, лабораторные, клиничко-инструментальные и статистические методы. Функциональную активность Тц оценивали *in vitro* турбидиметрическим оптическим методом Борна.

Положения, выносимые на защиту:

1. Анализ активности рецепторов Тц позволяет исследовать факторы риска и патогенетические механизмы ХИМ.
2. Факторами риска развития и прогрессирования ХИМ являются активация САС и РАС, нарушение мозгового кровообращения, развитие системной воспалительной реакции.
3. Ключевыми факторами патогенеза I стадии ХИМ являются пожилой возраст пациента, гиперреактивность АТ₁-рецептора и α_2 -адренорецептора, которые лежат в основе возникновения астеноневротического синдрома и тревожно-депрессивной симптоматики.
4. Прогрессирование от I к II стадии ХИМ проявляется гиперреактивностью Р2У-рецепторов, что позволяет использовать данный показатель для построения однофакторной модели прогнозирования риска II стадии заболевания. Взаимодействие Р2У-рецепторов, АТ₁-рецептора и α_2 -адренорецептора связано с появлением когнитивных нарушений и тревожно-депрессивной симптоматики у больных с II стадией ХИМ.
5. Патогенез мнестико-интеллектуальных нарушений у пациентов с III стадией ХИМ связан с гиперреактивностью и взаимодействием пуриновых Р2У-рецепторов, АТ₁-рецептора, α_2 -адренорецептора, ФАТ-рецептора и GРVI-рецептора. Установленные критические уровни активности данных рецепторов позволяют прогнозировать прогрессирование от II к III стадии 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. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых фактах, которые согласуются с опубликованными данными.

Апробация результатов исследований. Основные положения диссертационной работы представлены, обсуждены и получили положительную оценку на 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.); Первой научно-практической конференции «Механизмы развития патологических процессов и болезней и их фармакологическая коррекция (Харьков, 18 октября 2018г.); III Национальном конгрессе кардионеврологии (Москва, 6-7 декабря 2018г.); Уральском окружном научно-практическом форуме с международным участием (Челябинск 23-24 апреля 2019г.); VIII Национальном конгрессе патофизиологов Украины (Одесса, 13-15 мая 2020г.); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 12-13- ноября 2020г.); 83 международном конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и практической медицины» (Донецк, 20-21 мая 2021г.); VIII Национальном конгрессе патофизиологов Украины посвященном 120-летию Одесской патофизиологической школы (Одесса, 6-8 октября 2021г.); Всеукраинской научно-практической интернет конференции (Харьков, 6 октября 2021г.); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать..... болезнь» (Донецк, 11-12 ноября 2021г.).

Личный вклад соискателя. Вклад соискателя в результаты диссертационной работы является основным и заключается в проведении лабораторных исследований, статистической обработке данных, написании всех разделов диссертации, формулировании выводов. Автором проведена статистическая обработка результатов исследования. Формулировка научной концепции исследования, определение цели и задач исследования, разработка методических подходов и выбор методов исследования, анализ и теоретическое обобщение результатов выполнены под руководством д.мед.н., профессора Барина Э.Ф. Клинико-неврологическое исследование выполнено совместно с доцентом кафедры неврологии и медицинской генетики к.мед.н. В. С. Сохиной. Диссертантом не были заимствованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе: восемь статей – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК и 11 тезисов – в материалах конгрессов, форумов и конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 196 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, раздела анализ и обсуждение результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, насчитывающего 290 наименований (из них 19 отечественных и 271 – зарубежных источников). Диссертация содержит 58 таблиц и иллюстрирована 13 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В исследование включено 109 пациентов с клиническими и нейро-визуализационными признаками ХИМ, которые находились на стационарном лечении в 1 и 2 неврологических отделениях ДОКТМО с 2014 по 2020 год.

Дизайн исследования: 1-я группа включала 27 пациентов с I стадией ХИМ, которая представлена 19 (68%) женщинами и 8 (32%) мужчинами. Средний возраст женщин статистически значимо не отличался от такового у больных мужского пола. Среднее значение общего показателя когнитивной продуктивности (ОПКП) по шкале MMSE достигало $28,3 \pm 0,5$ балла.

2-я группа представлена 37 пациентами с II стадией ХИМ, из которых - женщин 23 (62,1%) и 14 (37,8%) мужчин. Возраст женщин не отличался от такового у больных мужского пола. Межгрупповые сопоставления показали, что возраст пациентов с ХИМ I и II стадий статистически значимо не различался ($p > 0,05$). ОПКП пациентов с II стадией ХИМ ($26,3 \pm 0,3$ балла) на 4,7% ($P = 0,006$) меньше, чем таковой у пациентов с I стадией ХИМ.

3-я группа включала 45 пациентов с III стадией ХИМ. Когорта представлена 20 (44,4%) женщинами и 25 (55,6%) мужчинами, возраст которых статистически значимо не отличался; возраст пациентов совпадал при III и II стадиях ХИМ. ОПКП ($22,9 \pm 0,3$ балла) на 12,8% ($P < 0,001$) меньше, чем таковой у пациентов с II стадией ХИМ.

Критерии исключения: психические заболевания, тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, сахарный диабет (СД) 1 типа, прием антиагрегантов и статинов в течение последних 6 месяцев, ишемический инсульт в остром и восстановительном периоде.

Всем пациентам было проведено неврологическое, физикальное обследование, общеклинические и биохимические обследования на момент госпитализации. Для выявления психоэмоциональных нарушений использовались: шкала самооценки Спилбергера–Ханина, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Степень выраженности когнитивного дефицита оценивали по краткой шкале оценки психического статуса MMSE, Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), батарее тестов для оценки лобной дисфункции (FAB).

Общеклинические исследования включали: клинико-неврологическое обследование; нейрокогнитивное обследование (с использованием шкал MoCA и MMSE); компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга; ультразвуковое дуплексное (УЗД) сканирование брахицефальных артерий.

Протокол исследования агрегационной способности Тц соответствует Европейским рекомендациям по стандартизации агрегометрии. Оценку функционального состояния Тц проводили в тесте *in vitro*. С целью выделения Тц кровь набирали из периферической вены в пробирку, содержащую кислый цитратдекстрозный антикоагулянт в пропорции по объему крови 1:9. Богатую тромбоцитами плазму (БТП) получали центрифугированием образцов крови при $200-250 \times g$ в течение 10 минут при температуре $+21 - +24^\circ C$. Бедную тромбоцитами плазму получали путем центрифугирования цельной крови, после удаления плазмы богатой Тц при $1500 \times g$ в течение 15 минут. Количество Тц в исследуемом образце БТП поддерживали на уровне 200.000 ± 50.000 клеток в мкл. Оценку функционального состояния Тц проводили в тесте *in vitro* спектрофотометрически на анализаторе агрегации Тц ChronoLog (USA). Для

анализа реактивности тромбоцитов использовали агонисты участвующие в патогенезе ХИМ в концентрации, которая соответствовала 50% агрегации Тц (EC 50%): АДФ (5мкМ) («Технология стандарт»), адреналин (2,5мкМ) («Sigma»), ангиотензин II (1мкМ) («Sigma»), ФАТ (150 мкМ) («Sigma»), коллаген IV-типа («Sigma»). Инкубацию Тц с агонистом проводили в течение 7 минут при температуре 37°C и перемешивании мешалкой со скоростью 1000 оборотов в минуту.

Тромбоциты больных с ХИМ использовали в качестве модели для оценки функциональной активности пуриновых P2Y-рецепторов, ангиотензинового AT₁-рецептора, α2-адренорецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора к коллагену IV типа.

Обследование и лечение больных ХИМ проводили в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008). Комиссией по этическим вопросам и биоэтике (протокол №3 от 25.06. 2020 г.) определено, что все научные исследования с участием людей осуществлялись согласно регламентированных биоэтических норм.

Анализ полученных результатов осуществлялся с помощью методов биостатистики. При проведении анализа использовались статистические пакеты MedStat и MedCalc.

Оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака (X) или его медианы (Me) и соответствующей стандартной ошибки (m). Для качественных характеристик использовали показатель частоты признака (%) и стандартную ошибку (m%).

При анализе межгрупповых различий в случае двух групп применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения и количественных характеристик) и критерии Вилкоксона и Манна-Уитни (в случае отличия закона распределения от нормального и количественных характеристик), метод углового преобразования Фишера (в случае сравнения частоты качественных признаков).

Для оценки диагностической значимости показателей использовали ROC-анализ с определением площади ROC-кривой и диагностической чувствительности и специфичности в пакете MedCalc. Для выявления связи между признаками применяли методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона r (в случае нормального закона распределения) или показатель ранговой корреляции Спирмена (в случае отличия закона распределения от нормального).

Результаты собственных исследований и их обсуждение. Основу клинической картины у данного контингента больных составила рассеянная органическая неврологическая симптоматика в сочетании с астеноневротическим синдромом. Тесты оценки лобной дисфункции выявили незначительное снижение общей психической активности, эпизодической памяти, интеллектуальной гибкости. При исследовании уровня тревоги с помощью теста Спилбергера у пациентов с ХИМ I стадии выявлено доминирование личностной тревожности над реактивной. У 30% пациентов при использовании компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ)

обнаружено сосудистое поражение головного мозга; у 50% обследованных при доплеровском исследовании сосудов шеи и головы выявлено утолщение комплекса интима-медиа ($>1,1$ мм) в стенке экстракраниальных сосудов. Клинико-инструментальное исследование выявило коморбидность ХИМ, причем наиболее часто встречалась ассоциация хронического нарушения мозгового кровообращения с артериальной гипертензией (АГ) (37%) и сердечной недостаточностью (37%).

Исследование функциональной активности рецепторов *in vitro* на суспензии Тц позволило конкретизировать механизмы патогенеза I стадии ХИМ. Так, было установлено наличие гиперреактивности α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора, а также нормореактивность P2Y-рецепторов, ФАТ- и GPVI-рецептора. Причем активность α_2 -адренорецептора превышала таковую АТ₁-рецептора на 12,3% ($p < 0,001$), GPVI-рецептора на 31% ($p < 0,001$), P2Y-рецепторов на 41,2% ($p < 0,001$) и ФАТ-рецептора на 40,7% ($p < 0,001$). Таким образом, у пациентов с ХИМ I стадии, было снижение кровотока в мелких артериях и артериолах мышечного типа.

Анализ многофакторных логистических моделей регрессии подтверждает, что факторами риска развития I стадии ХИМ являются активность АТ₁-рецептора и α_2 -адренорецептора, а также возраст пациента. Логистическая модель регрессии, построенной на выделенных признаках – адекватная ($\chi^2 = 180,7$ при 3-х степенях свободы, $p < 0,001$). Площадь под кривой операционных характеристик модели AUC = 0,901 (95% ДИ 0,723- 0,982) свидетельствовало об удовлетворительной связи риска развития I стадии ХИМ с возрастом пациента, активностью АТ₁-рецептора и α_2 -адренорецептора (табл.1). При выборе оптимального порога ($Y_{crit} = 0,558$) чувствительность построенной модели составляет 90,9% (95% ДИ 54,2% - 92,3%), специфичность – 93,7% (95% ДИ 84,7% - 97,8%).

Обращало на себя внимание связь возраста пациента с систолическим артериальным давлением (АДс) ($r_{B-ADc}=0,487$; $p < 0,05$); активностью α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора (соответственно, $r_{B-\alpha AP}=0,424$ и $r_{B-AT1}=0,529$; $p < 0,05$); уровнем личной тревожности (ЛТ), значениями оценки памяти (соответственно, $r_{B-ЛТ}=0,500$; $p < 0,05$). Полученные данные согласуются с имеющиеся в литературе данными о наличии возрастных нейропсихологических и когнитивных нарушений (Martínez-Moreno A. et al., 2020; Strickland-Hughes S.M., et al., 2020). Следовательно, возрастные изменения метаболизма мозга (например, связанные с повышением возраста пациента на каждые 10 лет) являются фактором риска развития ХИМ I стадии.

Патохимические изменения мозга могут быть обусловлены артериальной гипертензией, патогенез которой связан с активацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и симпато-адреналовой системы (САС). Подтверждением этой гипотезы могут быть корреляционные связи между величиной АДс, гиперсенситивностью α_2 -адренорецептора и АТ₁-рецептора (соответственно, $r_{AD-\alpha AP}=0,613$ и $r_{AD-AT1}=0,633$; $p < 0,05$). Наличие корреляционной связи между тревожностью и возрастом ($r_{ЛТ-В}=0,500$; $p < 0,05$) укладывается в парадигму «старения» мозга.

Таблица 1 – Характеристики трехфакторной модели логистической регрессии прогнозирования риска ХИМ I стадии

Факторный признак	Значение коэффициента модели, $b \pm m$	Уровень значимости Р-различия коэффициента модели от 0	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ)	Площадь под кривой операционных характеристик, AUC (95% ДИ)
Возраст	0,43±0,13	0,012	0,56 (0,45-0,81)	0,901 (0,723- 0,982)
Активность АТ ₁ -рецептора	1,22±0,55	0,007	3,3 (1,2-18,0)	
Активность α ₂ -адренорецептора	-1,11±0,29	<0,001	1,20 (1,09-2,0)	

В процессе анализа причинно-следственных связей патогенеза I стадии ХИМ выявлена отрицательная корреляция между общим показателем когнитивной производительности (ОПКП) и активностью α₂-адренорецептора ($r_{\text{ОПКП-}\alpha\text{-AP}} = -0,572$; $p < 0,05$). Данная взаимосвязь, вероятно, отражает нейропротекторную роль α₂-адренорецептора при церебральной ишемии (Nasehi M. et al., 2020) и объясняет отсутствие значимых нарушений вербальной памяти, ориентации, счетных операций и функций гнозиса у пациентов с I стадией ХИМ. Положительная корреляционная связь между показателями оценивания тревожности и активностью α₂-адренорецептора ($r_{\text{ЛТ-}\alpha\text{-AP}} = 0,513$; $p < 0,05$), представляется несколько неожиданной, учитывая сформировавшуюся точку зрения на участие данных рецепторов в снижении тревожного поведения (Uribe-Mariño A. et al., 2019). Причины этого феномена, вероятно, связаны с зависимостью воспроизведения тревоги от взаимодействия разных видов рецепторов (Mineur Y. S. et al., 2018). Заслуживают внимания корреляционные связи между оценкой личностной тревожности и величиной АДс, чувствительностью ангиотензиновых АТ₁-рецепторов (соответственно $r_{\text{ЛТ-АДс}} = 0,607$ и $r_{\text{ЛТ-АТ1}} = 0,513$; $p < 0,05$). Наличие данной триады взаимосвязанных признаков отражает участие РАС как в развитии АГ, так и формировании поведенческих признаков тревоги (Хуе В. et al., 2020; Суй Y. et al., 2020). Наличие корреляции между активностью АТ₁-рецептора и Р2Y-рецепторов, α₂-адренорецептора, ФАТ-рецептора и GP-VI – рецептора (соответственно, $r_{\text{АТ1- P2Y}} = 0,804$; $r_{\text{АТ1-}\alpha\text{2AP}} = 0,355$; $r_{\text{АТ1-ФАТ}} = 0,686$ и $r_{\text{АТ1-GP-VI}} = 0,811$, $p < 0,05$), отражает связь РАС с ишемией мозга (Huang X. et al., 2017); активацией САС (Tang J.M. et al., 2018); нейровоспалением (Elsaafien K. et al., 2020); ремоделированием стенки сосудов и повышением проницаемости ГЭБ (Noureddine F. Y. et al., 2020).

Таким образом, информативным индикатором развития I стадии ХИМ является развитие личностной тревожности, патогенез которой связан с гиперреактивностью α₂-адренорецептора и АТ₁-рецептора.

Для пациентов со II стадией характерны пирамидный (23 пациента; 62,2%), вестибуло-атактический (27 пациентов; 73,0%) и паркинсонический (3 пациента; 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 пробы), гипокинезией, ригидностью и тремором, а также нарушением чувствительности. У 23 (62,2%) больных ХИМ выявлена тревожно-депрессивная симптоматика, которая проявлялась усталостью, снижением фона настроения, нарушением сна, нервным напряжением, двигательной заторможенностью, которая сменялась состояниями двигательного и эмоционального возбуждения. Доминировала умеренная тревожность; личностная тревога была выше реактивной ($p > 0,05$). Также 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. При нейровизуализации головного мозга у пациентов с ХИМ II стадии выявлена тенденция к увеличению множественных очагов поражения мозга.

Проведенное исследование анализа активности рецепторов тромбоцитов выявило гиперреактивность исследованных рецепторов, причем наиболее выраженный эффект воспроизводил AT_1 -рецептор. Кластер активности рецепторов может быть представлен следующим образом: активность AT_1 -рецептора $>$ активности α_2 -адренорецептора $>$ активности $P2Y$ -рецепторов $>$ активности ФАТ-рецептора = активности GP VI-рецептора. Полученные результаты свидетельствуют, что факторами риска развития II стадии ХИМ остаются активация САС и РАС, поскольку при прогрессировании заболевания сохранялась гиперреактивность α_2 -адренорецептора и AT_1 -рецептора. Обращает на себя внимание появление при II стадии ХИМ гиперреактивности $P2Y$ -рецепторов ($P < 0,001$), что может свидетельствовать о нарастании гипоксии/ишемии мозга.

Метод построения однофакторных моделей логистической регрессии подтвердил, что фактором риска прогрессирования ХИМ является нарушение мозгового кровообращения. 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 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).

В процессе анализа причинно-следственных связей, складывающихся в процессе патогенеза ХИМ II стадии обращает на себя внимание сохранение связи между возрастом и активацией α_2 -адренорецептора ($r_{B-\alpha AP} = 0,508$; $p < 0,05$). Следовательно, пожилой возраст может быть фактором риска прогрессирования ХИМ от I к II стадии заболевания. Выявленная корреляционная связь между значениями АГ и ОПКП ($r_{AG-ОПКП} = 0,350$; $p < 0,05$) укладывается в гипотезу о связи нарушения структуры мелких цереброваскулярных сосудов с когнитивной функцией. Оценивая корреляционные связи индикаторов тревожности можно

констатировать, что пожилой возраст и АГ остаются факторами риска прогрессирования нейропсихологических нарушений. Потенцирование эффектов сигнальных путей, ассоциированных с ангиотензиновым АТ₁-рецептором и пуриновыми Р2У-рецептором ($r_{\text{Ан2-АДФ}}=0,587$; $p<0,05$) отражают взаимодействие РАС и пуринергической систем мозга в модулировании механизмов тревожности и поддержания памяти. Как для I, так и для II стадии ХИМ причинами снижения когнитивных функции являются пожилой возраст ($r_{\text{ОПКП-В}}=-0,430$; $p<0,05$) и количество лейкоцитов крови ($r_{\text{ОПКП-Л}}=-0,490$; $p<0,05$). У пациентов с I и II стадиями ХИМ сохранялась отрицательная корреляционная связь между ОПКП и активностью ФАТ-рецепторов ($r_{\text{ОПКП-ФАТ}}=-0,400$; $p<0,05$), отражающая влияние системного воспалительного ответа (в частности, рекрутирование моноцитов в ЦНС) на функционирование ансамбля нейрон-микроглия. С нашей точки зрения, фактором риска появления когнитивных нарушений у пациентов с II стадией ХИМ является нарушение пуриновой сигнализации в головном мозге, возникающее при эпизодическом или перманентном снижении мозгового кровообращения.

Подтверждением данной гипотезы является появление корреляционной связи между ОПКП и активностью пуринового Р2У-рецептора ($r_{\text{ОПКП-АДФ}}=-0,665$; $p<0,05$) у пациентов с II стадией ХИМ. Развитие когнитивных нарушений при активации Р2У-рецепторов связано с модуляцией синаптической пластичности и возбудимости нейронов посредством Ca^{2+} -зависимого высвобождения глиотрансммиттера из астроцитов экспрессирующих пуриновые рецепторы Р2У(1) и Р2У(2/4) (James G. et al., 2002).

Наличие отрицательной корреляционной связи между активностью ФАТ-рецепторов и ОПКП ($r_{\text{ФАТ-ОПКП}}=-0,400$; $p<0,05$) свидетельствует, что развитие нейровоспаления сопровождающегося демиелинизацией нервных волокон (Tian Z. et al., 2020) может рассматриваться как одна из ключевых причин нарушения когнитивных функций при ХИМ. Наличие взаимосвязи между активностью ФАТ-рецептора и пуринового Р2У-рецептора ($r_{\text{ФАТ-АДФ}}=0,453$; $p<0,05$) отражает развитие ишемии мозга, проявляющейся повышением концентрации внеклеточных нуклеотидов. (Shles P. et al., 2020); тогда как связь между активностью ФАТ-рецептора и α_2 -адренорецептора ($r_{\text{ФАТ-}\alpha\text{АР}}=0,337$; $p<0,05$) позволяет связать системную воспалительную реакцию с активацией САС (Sharma D. et al., 2020).

Для пациентов с III стадией доминирующим проявлением заболевания было стойкое мнестико-интеллектуальное снижение, которое проявлялось значительным снижением памяти, концентрации внимания, трудностями обобщения, абстрагирования и переключения. Нейрокогнитивное тестирование по краткой шкале MMSE у пациентов с ХИМ III стадии выявило уменьшение значений основных показателей по сравнению с таковыми при II стадии заболевания. Так, показатель ориентации снижался на 11,7% ($p<0,001$) до $7,9\pm 0,1$ баллов (95% ДИ 7,6-8,1 баллов); показатель счетных операций – на 13,6% ($p<0,001$) до $3,9\pm 0,1$ баллов (95% ДИ 3,7-4,1 баллов) и общий показатель когнитивной производительности – на 12,8% ($p<0,001$) до $26,3\pm 0,3$ балла (95% ДИ 25,7-26,8 балла). Результаты УЗД сосудов шеи и головы подтверждают, что

фактором риска прогрессирования заболевания было снижение мозгового кровообращения, связанное с атеросклерозом. При III стадии ХИМ имело место увеличение СОЭ, прирост данного индикатора воспалительной реакции составил 30,5% ($P=0,032$) по сравнению с II стадией ХИМ; выявлялся лейкоцитоз.

Кластер функциональной активности рецепторов Тц представлен следующим образом: активность P2Y-рецепторов > активности АТ1-рецептора > активности GR VI-рецептора = активности ФАТ-рецептора > активности $\alpha 2$ -адренорецептора. 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 GR VI-рецептора на 15,4% ($P < 0,001$). Механизмы, ответственные за прогрессирование ХИМ, связаны с повышением активности P2Y-рецепторов на 20,3% ($P < 0,001$) (рис. 1), ФАТ-рецептора на 11,3% ($P < 0,001$) и GR VI-рецептора на 15,4% ($P < 0,001$).

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 АТ1-рецептора, P2Y-рецепторов, $\alpha 2$ -адренорецептора, ФАТ-рецептора, GR VI-рецептора.

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 GR VI-рецептора- 57% или более.

Анализ причинно-следственных связей выявил влияние гипергликемии на развитие III стадии ХИМ. Обращает на себя внимание наличие отрицательной корреляционной связи между гипергликемией и ОПКП ($r_{ГГ-ОПКП} = -0,414$; $p < 0,05$), что, вероятно, связано с нарушением функции ГАВА-ергических нейронов. У пациентов с III стадией ХИМ выявляется связь между гипергликемией и активностью PAC ($r_{ГГ-АТ1} = 0,534$; $p < 0,05$).

Значимая связь ОПКП и возраста ($r_{ОПКП-возраст} = -0,371$; $p < 0,05$), вероятно, связана с повышением концентрации внеклеточных пуринов при гипоксии/ишемии мозга. Подтверждением этого может быть сохранение отрицательной связи между ОПКП и активностью P2Y-рецептора ($r_{ОПКП-P2Y} = -0,487$; $p < 0,05$).

Активация P2Y-рецепторов может быть фактором риска развития тяжелой формы ХИМ, поскольку сопровождается повышением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , следствием чего может быть нарушение функционирования глиальных и нейрональных модулей ЦНС, а также – повышение экспрессии генов микроглии, связанных с продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α). В случае стимуляции P2Y-рецепторов можно ожидать активации $\alpha 2$ -адренорецептора ($r_{P2Y-\alpha AP} = 0,360$; $p < 0,05$), ФАТ-рецептора ($r_{P2Y-ФАТ} = 0,380$; $p < 0,05$) и GR VI-рецептора ($r_{P2Y-GR VI} = 0,471$; $p < 0,05$) на клетках мишенях. Как следствие взаимодействия P2Y-рецепторов и $\alpha 2$ -адренорецептора на гладкомышечных клетках сосудов возможно усиление вазоконстрикции и прогрессирование нарушения мозгового кровообращения; тогда как такое взаимодействие на клетках глиии – будет влиять на функцию микроглии и астроцитов (Suzuki T. et al., 2020). Взаимодействие P2Y-

рецепторов и ФАТ-рецепторов на Тц может не только провоцировать тромбогенез, но увеличивает рекрутирование моноцитов в мозг, усиливает высвобождение ими MRF-1 для поддержания нейровоспаления. Потенцирование эффектов стимуляции P2Y-рецепторов и GP VI-рецептором на микроглии мозга также будет способствовать прогрессированию нейровоспаления и ремоделированию ВКМ.

Установлено, что при III стадии ХИМ активация PAC в большей степени проявляется у лиц пожилого возраста ($r_{\text{Анг-В}}=0,622$; $p<0,05$). При активации ангиотензиновых рецепторов возможно наличие гипергликемии ($r_{\text{Анг-В}}=0,534$; $p<0,05$), артериальной гипертензии ($r_{\text{Анг-АГ}}=0,800$; $p<0,05$) и системной воспалительной реакции ($r_{\text{Анг-СОЭ}}=0,442$; $p<0,05$), что позволяет прогнозировать относительные риски возможных осложнений у пациентов с III стадией ХИМ. Причем тяжесть развивающихся осложнений будет зависеть от взаимодействия АТ1-рецептора и $\alpha 2$ -адренорецептора ($r_{\text{Анг-}\alpha 2\text{-АР}}=0,589$; $p<0,05$), что позволяет скорректировать медикаментозную терапию у данного контингента больных.

Увеличение реактивности GP VI-рецептора к растворимому коллагену IV типа является фактором патогенеза III стадии ХИМ. Тяжесть сосудистых нарушений в мозге при активации GP VI-рецептора будет зависеть от сопряженности внутриклеточных сигнальных путей связанных с пуринергическими P2Y-рецепторами ($r_{\text{GP-VI-P2Y}}=0,471$; $p<0,05$) на клетках мишенях. От синергизма стимуляции GP VI-рецептора и ФАТ-рецептора ($r_{\text{GP-VI-рФАТ}}=0,808$; $p<0,05$) можно ожидать поддержание активности микроглии (Staals J. et al., 2015; Williamson W. et al., 2018). Отрицательная корреляционная связь между активностью GP VI рецептора и $\alpha 2$ -адренорецептора, отражает защитный характер ремоделирования ВКМ связанный с модулированием адренергических синапсов нейронов и глии.

Значимая взаимосвязь активности ФАТ-рецептора с СОЭ и лейкоцитозом (соответственно, $r_{\text{ФАТ-СОЭ}}=0,654$ и $r_{\text{ФАТ-Лц}}=0,733$; $p<0,05$) отражает роль лейкоцитов в реализации системной воспалительной реакции (синтез белков плазмы острой фазы воспаления) и участие ФАТ в активации клеток крови. Повышение уровня ФАТ в нервной ткани мозга и спинномозговой жидкости может быть фактором риска развития III стадии ХИМ, поскольку стимуляция соответствующих рецепторов на клетках-мишенях может сопровождаться: модуляцией функционирования синапсов ЦНС и усилением когнитивных нарушений у пациентов; активацией астроцитов и микроглии, поддерживающих нейровоспаление; увеличением проницаемости эндотелия и ГЭБ (рис.2).

Наличие корреляционной связи высокой силы между активностью ФАТ-рецептора и GP VI-рецептора ($r_{\text{ФАТ-GP VI}}=0,380$; $p<0,05$) свидетельствует о появлении ключевого звена патогенеза III стадии ХИМ – ремоделирования ВКМ; связанного с потенцированием активации микроглии (Yoshida H. et al., 2006); следствие, этого патологического процесса может быть нарушение функционирования синапсов и ГЭБ. От взаимодействия ФАТ-рецептора и $\alpha 2$ -адренорецептора ($r_{\text{ФАТ-}\alpha 2\text{-АР}}=0,490$; $p<0,05$) можно ожидать усиление реактивности клеток крови принимающих участие в обеспечении нейровоспаления, в т.ч. моноцитов- микроглии (Zhang Q. et al., 2017).

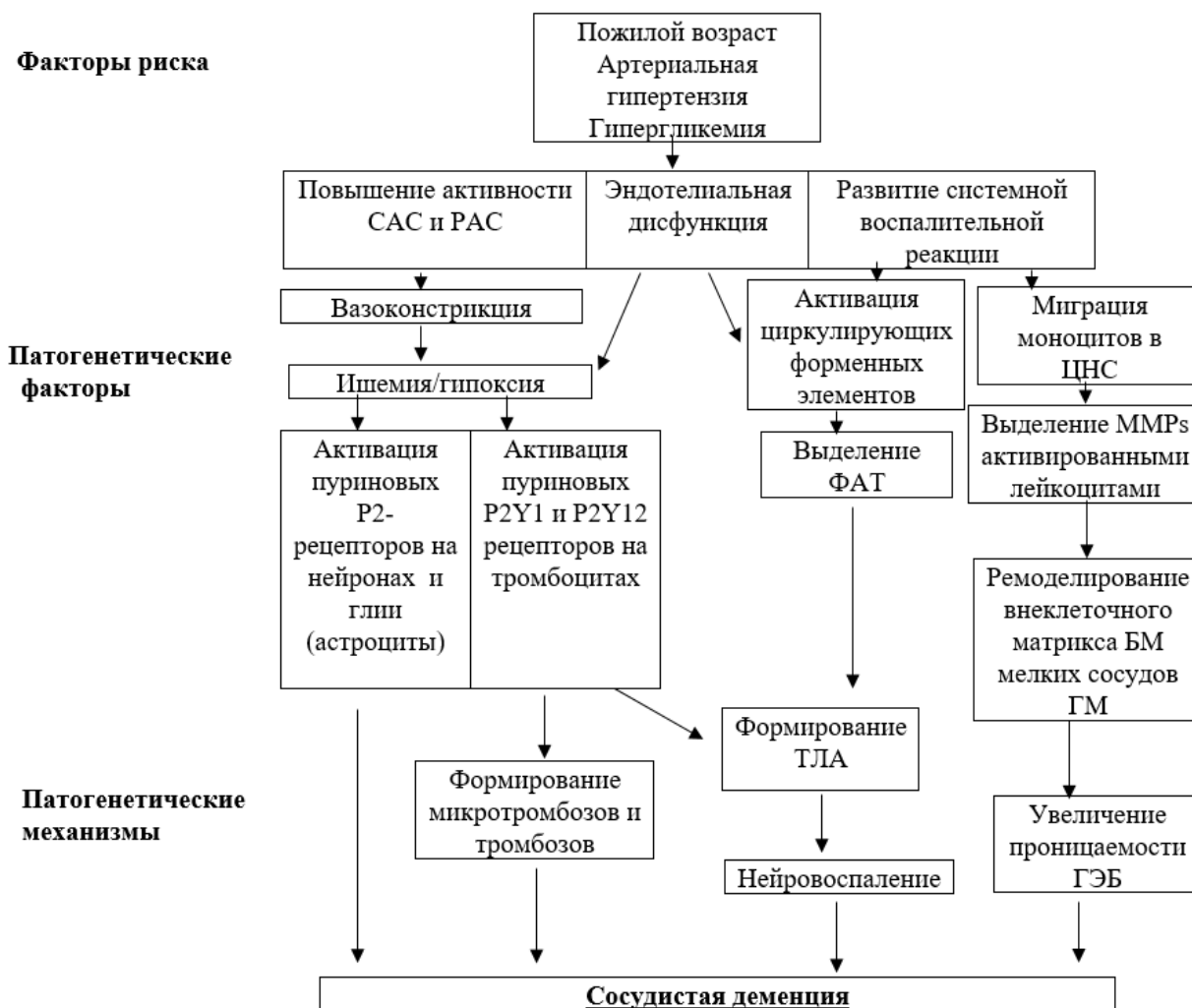


Рисунок 2 – Схема патогенеза хронической ишемии мозга

Повышение чувствительности $\alpha 2$ -адренорецепторов у пациентов с III стадией ХИМ позволяет утверждать, что активация САС может быть фактором риска развития цереброваскулярной патологии, поскольку повышение уровня адреналина сопровождается: вазоконстрикцией и нарушением мозгового кровообращения (Andrews G.D. et al., 2006); активацией лейкоцитов и секрецией ими MMP, что вызывает ремоделирование стенки сосудов и повышение проницаемости ГЭБ (Arthur J.F. et al., 2017); активацией астроцитов, клеток микроглии и секрецией ими провоспалительных цитокинов (ФАТ, ИЛ-6, ФНО- α), что предопределяет снижение когнитивных функций. Риск активации САС в большей степени более характерен для лиц пожилого возраста ($r_{\alpha AP-B} = 0,555$; $p < 0,05$). При активации $\alpha 2$ -адренорецепторов возможно наличие артериальной гипертензии ($r_{\alpha AP-AT} = 0,732$; $p < 0,05$) и системной воспалительной реакции ($r_{\alpha AP-CO2} = 0,339$; $p < 0,05$). Тяжесть указанных осложнений будет зависеть от взаимодействия $\alpha 2$ -адренорецептора с AT1-рецептором ($r_{\alpha 2-AP-AT} = 0,589$; $p < 0,05$), P2Y-рецепторами ($r_{\alpha 2-AP-P2Y} = 0,360$; $p < 0,05$) и ФАТ-рецептором ($r_{\alpha 2-AP-ФАТ} = 0,490$; $p < 0,05$).

Таким образом, ведущим механизмом патогенеза III стадии ХИМ является развитие нейровоспаления и ремоделирование ВКМ, которые развиваются на фоне сохраняющейся активации РАС и САС и прогрессирующей ишемии мозга. Возникающая при этом стимуляция и взаимодействие ангиотензинового АТ₁-рецептора, α_2 -адренорецепторов, пуриновых Р2У-рецепторов, ФАТ-рецептора и GP VI-рецептора на клетках-мишенях может сопровождаться стереотипными реакциями в головном и спинном мозге. Такой тип реакций направлен на активацию астроцитов и микроглии, следствием чего является нарушение функционирования синапсов ЦНС, продукция провоспалительных цитокинов, увеличение проницаемости эндотелия и ГЭБ, что, в итоге, предопределяет снижение когнитивных функций пациента.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведен анализ функциональной активности рецепторов тромбоцитов у пациентов при прогрессировании ХИМ и достигнуто решение актуальной научной задачи в области патологической физиологии – установить факторы риска и ведущие патогенетические механизмы неврологических и когнитивных нарушений при хроническом нарушении мозгового кровообращения.

1. Возрастные изменения метаболизма мозга, связанные с активацией РАС и САС являются факторами риска развития I стадии ХИМ, подтверждением чего является построенная многофакторная логистическая модель (AUC = 0,901; 95% ДИ 0,723- 0,982). Одновременное повышение активности ангиотензинового АТ₁-рецептора и α_2 -адренорецептора провоцирует нарушение микроциркуляции и модулирует нейромедиаторный обмен в нейронах и глиии мозга, что проявляется развитием личностной тревожности у данного контингента больных.
2. Ключевым патогенетическим фактором прогрессирования от I к II стадии ХИМ является прирост реактивности АТ₁-рецептора на фоне сохранения гиперреактивности α_2 -адренорецептора, что усиливает гипоксию и ишемию мозга; как следствие нарушается пуриновый метаболизм и возникает гиперреактивность Р2У-рецепторов на тромбоцитах. Молекулярные механизмы, инициированные данными рецепторами в клетках-мишенях, являются основой развития личностной тревожности и когнитивных нарушений у пациентов с II стадией ХИМ.
3. Анализ построенных однофакторных моделей логистической регрессии подтвердил, что фактором риска развития II стадии ХИМ является нарушение пуринового метаболизма мозга, отражением чего является критический уровень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. 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).

4. Факторами риска III стадии ХИМ являются пожилой возраст, гипергликемия, артериальная гипертензия и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), влияние которых на развитие вестибуло-атактического, паркинсонического и псевдобульбарного синдромов, психоэмоциональных и нейрокогнитивных нарушений связано с гиперреактивностью пуриновых P2Y-рецепторов, AT₁-рецептора, α₂-адренорецептора, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора на Тц.
5. Значимыми факторами риска прогрессии от II к III стадии ХИМ являются усиливающиеся процессы дисрегуляции пуринергической системы организма, увеличение тяжести системной воспалительной реакции связанной с активацией лейкоцитов и выраженность ремоделирования стенки сосудов, отражением чего было 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).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Баринов, Э. Ф. Артериальная гипертензия: возможные патогенетические механизмы хронической ишемии мозга (Текст) / Э. Ф. Баринов, **Т. И. Фабер**, В. С. Сохина // Врач. – 2020. – Т. 31, № 9. – С. 5–10. *(Диссертант провела анализ реактивности тромбоцитов, подготовила статью к публикации).*
2. Разработка экспертной системы прогнозирования стадий хронической ишемии мозга (Текст) / Э. Ф. Баринов, Е. А. Стафинова, В. С. Сохина, О. Л. Максименко, **Т. И. Фабер** // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 13–26. *(Диссертант провела анализ неврологического статуса пациентов и реактивности тромбоцитов, подготовила статью к публикации).*
3. Почему хроническая ишемия мозга прогрессирует и что является фактором риска развития сосудистой деменции? (Текст) / Э. Ф. Баринов, Е. А. Стафинова, В. С. Сохина, **Т. И. Фабер**, О. Л. Максименко // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2020. – № 2 (50). – С. 91–98. *(Диссертант провела анализ влияния факторов риска на реактивность тромбоцитов, оформила статью).*
4. Факторы риска и молекулярные механизмы их участия в патогенезе хронической ишемии мозга (Текст) / Э. Ф. Баринов, Е. А. Стафинова, В. С. Сохина, **Т. И. Фабер**, О. Л. Максименко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 29, № 2. – С. 121–128. *(Диссертант выполнила исследования функциональной активности рецепторов тромбоцитов).*
5. Молекулярные основы тромбоцитарной активации (Текст) / Э.Ф. Баринов, А.О. Балыкина, **Т.И. Фабер**, Х.В. Григорян // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2018. – Т. 27, № 2. – С. 79 – 84. *(Диссертант проанализировала роль пуринергической сигнализации в тромбоцитах).*
6. Возможности анализа индивидуальной адренореактивности организма для оценки факторов риска тромбогенеза (Текст) / Э.Ф. Баринов, М.М. Лам, О.Л.

Максименко, **Т.И. Фабер**, Н.О. Реутова // Университетская клиника. – 2018. – Т. 27, № 2. – С. 17-22. *(Диссертант изучила активность α_2 -адренорецепторов тромбоцитов и подготовила статью к печати).*

7. Патогенетические механизмы нейропсихиологических нарушений при I стадии хронической ишемии мозга (Текст) / Э.Ф. Баринов, **Т.И. Фабер**, Д.И. Гиллер, А.А. Плаха // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т.30, № 3. – С. 210 – 215. *(Диссертант провела лабораторное исследование).*
8. Факторы риска развития психоэмоциональных нарушений у больных с I стадией хронического нарушения мозгового кровообращения (Текст) / Э.Ф. Баринов, **Т.И. Фабер**, Д.И. Гиллер, А.А. Плаха // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2021. - Т. 53, № 1. – С. 95 *(Диссертант провела исследование функциональной активности рецепторов и оценила влияние факторов риска на развитие психоэмоциональных нарушений).*

Материалы конгрессов, форумов и конференций:

9. Прогнозирование риска прогрессирования дисциркуляторной энцефалопатии prediction risk of progression circulatory encephalopathy (Текст) / Э. Ф. Баринов, В. С. Сохина, **Т. И. Фабер**, О. Л. Максименко, В. М. Брюханов // Патологічна фізіологія – охорони здоров'я України: VIII Національний конгрес патологістів України, присвячений 120-річчю Одеської патологічної школи: матеріали конгресу – Одеса, 2020. – Т. 1. – С. 43–46.
10. Особенности рецепторных фенотипов тромбоцитов у пациентов с хронической ишемией мозга (Текст) / Э.Ф. Баринов, **Т.И. Фабер**, А.О. Перенесенко, Д.И. Гиллер, А.А. Плаха // Университетская клиника. - 2020. - Приложение (Наука побеждает... болезнь: материалы IV Международного медицинского форума Донбасса, 12-13 ноября 2020 г.). - С.27.
11. Кластер функциональной активности рецепторов тромбоцитов при дисциркуляторной энцефалопатии у больных с сахарным диабетом II типа. / Э. Ф. Баринов, Е. А. Статинова, В. А. Сохина, **Т. И. Фабер** // Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези доповідей I Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, 18 жовтня 2018 р. – Харків: Вид-во НФаУ, 2018. – С. 39–40.
12. Хроническая ишемия мозга: диагностическая значимость изменений сосудистого русла сетчатки (Текст) / Э. Ф. Баринов, Е. А. Статинова, В. А. Сохина, **Т. И. Фабер** // Кардионеврология: материалы III Национального конгресса, Москва, 6–7 декабря 2018 г. – Москва, 2018. – С. 23.
13. Пуриновые рецепторы клеток крови как таргетные мишени для разработки новых методов противовоспалительной терапии при хронической ишемии мозга (Текст) / Э. Ф. Баринов, **Т. И. Фабер**, В. А. Сохина, Н. А. Черкасова // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2019. – Т. 13, № 1 (Приложение). Острые нарушения кровообращения головного мозга. Открытые и эндоваскулярные операции в профилактике и лечении ОНМК: Уральский окружной научно-практический Форум с международным участием, г. Челябинск, 23 – 24 апреля 2019 г.). – С. 8–9.

14. Анализ функции гипореактивных тромбоцитов при медикаментозном лечении пациентов с хронической ишемией мозга (Текст) / Э. Ф. Баринов, **Т. И. Фабер**, В. С. Сохина, Н. О. Реутова // XVII-е чтения В. В. Подвысоцкого: Бюллетень материалов научной конференции, 24-25 мая 2018 г. – Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2018. – С. 46–49.
15. Реутова, Н. О. Характеристика химической кинетики активации тромбоцитов по данным агрегатометрии (Текст) / Н. О. Реутова, **Т. И. Фабер**, В. С. Сохина // Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье: тезисы XXI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. – Санкт-Петербург: Изд-во СПбГУ, 2018. – Т. 21. – С. 355.
16. Роль р2у-пуринових рецепторів в патогенезі нейрокогнітивних порушень при хронічній ішемії мозку I стадії (Текст) / Т.І. Фабер // Патологічна фізіологія – охорон і здоров'я України : VIII Національний конгрес Патофізіологів України, присвячений 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, м. Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.- Одеса, 2021. - Т.2. - С.289.
17. Факторы риска развития тревожности у больных с 1 стадией хронической ишемии мозга (Текст) / Т.И. Фабер // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины: материалы 83-го Международного медицинского конгресса молодых ученых, г. Донецк, 2021г. - Донецк, 2021. - С.192.
18. Роль ФАТ-рецепторов и grv1 рецепторов на тромбоцитах в развитии сосудистой деменции при ХИМ III стадии (Текст) / Э.Ф. Баринов, **Т.И. Фабер** // Университетская клиника. – 2021. – Приложение (Наука побеждает ... болезнь: материалы V Международного медицинского форума Донбасса, 11-12 ноября 2021г.). –С. 32.
19. Участь $\alpha 2$ -адренорецепторів і АТ1-рецепторів у патогенезі нейропсихологічних і нейрокогнітивних порушень при хронічній ішемії мозку I стадії (Текст) / Т.І. Фабер // Фізіологія, валеологія, медицина: сучасний стан та перспективи розвитку : тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції (06 квітня 2021 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2021. – С.184.

АННОТАЦИЯ

Фабер Татьяна Ивановна. Патогенетические механизмы прогрессирования хронической ишемии мозга. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», МЗ ДНР, г. Донецк, 2022.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной научной задачи современной патофизиологии – установить факторы риска и ведущие патогенетические механизмы неврологических и когнитивных нарушений при хроническом нарушении мозгового кровообращения. В исследование включено

109 пациентов с клиническими и нейро-визуализационными признаками ХИМ, которые находились на стационарном лечении в 1 и 2 неврологическом отделении ДОКТМО с 2014 по 2021 год. Общеклинические исследования включали: клинико-неврологическое обследование; нейрокогнитивное обследование; компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга; ультразвуковое дуплексное (УЗД) сканирование брахицефальных артерий. Для анализа реактивности тромбоцитов использовали агонисты АДФ, адреналин, ангиотензин II, ФАТ, растворимый коллаген IV-типа (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия) в дозе соответствующей ЕС 50%. Оценку агрегации тромбоцитов (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов MedStat и MedCalc. Установлено, что возрастные изменения метаболизма мозга, связанные с активацией РАС и САС являются факторами риска развития I стадии ХИМ. Ключевым патогенетическим фактором прогрессирования от I к II стадии ХИМ является усиление активности АТ1-рецептора на фоне сохранения гиперреактивности $\alpha 2$ -адренорецептора. Как следствие, возрастает гипоксия мозга и нарушается пуриновый метаболизм, отражением чего является гиперреактивность P2Y-рецепторов на тромбоцитах. Молекулярные механизмы, инициированные данными рецепторами в нейронах и глии, являются основой развития личностной тревожности и когнитивных нарушений у пациентов с II стадией ХИМ. Факторами риска III стадии ХИМ являются пожилой возраст, гипергликемия, артериальная гипертензия и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), влияние которых на развитие вестибуло-атактического, паркинсонического и псевдобульбарного синдромов, психоэмоциональных и нейрокогнитивных нарушений связано с гиперреактивностью пуриновых P2Y-рецепторов, ангиотензинового АТ1-рецептора, $\alpha 2$ -адренорецептора, ФАТ-рецептора и GPRVI-рецептора.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, тромбоциты, функциональная активность рецепторов, факторы риска, молекулярные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии.

ANNOTATION

Tatiana I. Faber. Pathogenetic mechanisms of chronic brain ischemia progression. – The manuscript.

Thesis submitted for the Candidate of Medicine Degree in speciality 14.03.03 - pathological physiology. - M. Gorky Donetsk National Medical University, the DPR Ministry of Health, Donetsk, 2022.

The research work is devoted to decision an actual task of pathophysiology - to pathophysiology - to establish risk factors and molecular mechanisms of neurological and cognitive impairments in chronic cerebrovascular accident. The study included 109 patients with clinical and neuroimaging features of chronic cerebral ischemia (CCI) who were hospitalized in the 1st and 2nd neurological departments of the DOCTMO from 2014 to 2021. Studies included: clinical and neurological examination; neurocognitive examination; computed (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) of

the brain; duplex ultrasound (US) scanning of brachycephalic arteries. Platelet reactivity was analyzed by agonists ADP, epinephrine, angiotensin II, PAF, soluble type IV collagen (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany) at a dose of EC 50%. Platelet aggregation (ATc) was assessed by turbidimetric method on a ChronoLog analyzer (USA). Statistical analysis was carried out using the MedStat and MedCalc packages. It has been established that age-related changes in brain metabolism are associated with the activation of the RAS, SAS and are risk factors for the development of stage I CCI. The key pathogenetic factor in the progression from stage I to stage II of CCI is an increase in the activity of the AT1 receptor and the preservation of hyperreactivity of the α_2 -adrenergic receptor. As a result, brain hypoxia increases, purine metabolism is disturbed, which is reflected in the hyperreactivity of P2Y receptors on platelets. Molecular mechanisms initiated by these receptors in neurons and glia are the basis for the development of personal anxiety and cognitive impairment in patients with stage II CCI. Risk factors for stage III CCI are advanced age, hyperglycemia, arterial hypertension, and decreased left ventricular ejection fraction (LVEF). The influence of these pathogenetic factors on the development of vestibulo-atactic, parkinsonian and pseudobulbar syndromes, psychoemotional and neurocognitive disorders is associated with hyperreactivity of purine P2Y receptors, angiotensin AT1 receptor, α_2 -adrenergic receptor, PAT receptor and GPVI receptor.

Keywords: chronic cerebral ischemia, platelets, functional activity of receptors, risk factors, molecular mechanisms of the pathogenesis of cerebrovascular pathology.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

α_2	—	альфа ₂ - адренорецептор к катехоламинам
Ан-2	—	ангиотензин 2
AT ₁	—	рецептор I типа к ангиотензину 2
АГ	—	артериальная гипертензия
АДФ	—	аденозиндифосфат
АТц	—	агрегация тромбоцитов
БМ	—	базальная мембрана
ВКМ	—	внеклеточный матрикс мозга
ГЭБ	—	гемато-энцефалический барьер
ДИ	—	доверительный интервал
ОШ	—	отношение шансов
P2	—	пуриновые рецепторы
РАС	—	ренин-ангиотензиновая система
САС	—	симпато-адреналовая система
СД	—	сахарный диабет
Тц	—	тромбоциты
ТЛА	—	тромбоцитарно-лейкоцитарные
ФАТ	—	фактор активации тромбоцитов
ХИМ	—	хроническая ишемия мозга
GP VI	—	гликопротеиновый рецептор к коллагену IV типа