

На правах рукописи

ТАРАСОВА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И АНГИОГЕНЕЗА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.01.11 Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саратов-2021

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: Воскресенская Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант: Захарова Наталья Борисовна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Повереннова Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра неврологии и нейрохирургии; заведующая кафедрой;

Слюсарь Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра неврологии, реабилитации и нейрохирургии; профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 20__ года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.04 на базе ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России и на сайте организации www.sgmu.ru

Автореферат разослан «____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Л.В. Музурова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Широкое распространение нарушений мозгового кровообращения (НМК), увеличение их частоты, высокий процент летальности и инвалидизации среди заболевших ставят сосудистые заболевания головного мозга в группу особенно значимых социальных и медицинских проблем (Левин О.С., 2012; Гусев Е.И.; Чуканова А.С., 2015). Помимо инсультов широко распространены хронические формы цереброваскулярной патологии или хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ). Число пациентов с ХИГМ в нашей стране постоянно увеличивается, составляя ориентировочно не менее 700 на 100 тыс. населения (Левин О.С., 2010; Чуканова Е.И., 2012; 2014). При прогрессивном течении ХИГМ развиваются повторные инсульты, паркинсонизм и деменция сосудистого генеза (Яхно Н.Н., 2000; Камчатнов П.Р., 2005; Левин О.С., 2012). Когнитивные сосудистые нарушения отмечаются у 12–20% лиц старше 65 лет и практически у всех пациентов с ХИГМ, определяя во многом тяжесть имеющихся функциональных нарушений. Существует мнение об облигатности когнитивного дефицита у данной категории больных и его гендерных особенностях (Абраменко Ю.В., 2015; Боголепова А.Н., 2017).

В настоящее время считают, что развитие цереброваскулярной патологии определяется формированием микро- и макроангиопатий, приводящих к возникновению метаболических и гемодинамических нарушений. Диффузное поражение мелких артерий у больных с ХИГМ характеризуется постепенным накоплением ишемических и вторичных дегенеративных изменений, обусловленных повторяющимися ишемическими эпизодами в различных сосудистых бассейнах (Араблинский А.В., 2014; Гусев Е.И, Чуканова А.С., 2015). Решающую роль в развитии повреждения белого вещества головного мозга играют дисциркуляция, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, возникновение и прогрессирование патологического апоптоза, что реализуется в сложном

каскаде биохимических нарушений, приводящих к морфофункциональным изменениям мозга (Чуканова Е.И., 2014).

Согласно современным представлениям основной патологических изменений при ХИГМ является дисфункция церебрального эндотелия, лабораторным отображением которой служат изменённые уровни маркеров в крови до дебюта клинических симптомов, что открывает определённые перспективы в ранней диагностике и профилактике цереброваскулярной патологии (Трусова Н.А., 2016; Фатеева В.В., 2017; Верюгина Н.И., 2017; Левин О.С., 2018). Провоцирующим фактором возникновения и развития атеросклероза служит воспалительный процесс, который развивается вследствие хронического повреждения эндотелия. Одним из биомаркеров, отражающих формирование воспалительных инфильтратов на уровне стенки артерий, является моноцитарный хемоаттрактантный протеин – 1 (MCP-1). Экспериментальные и клинические исследования показали, что MCP-1 не выявляется в нормальной сосудистой стенке. Установлена связь маркеров воспаления (С-реактивного белка (СРБ) и MCP-1) с когнитивными нарушениями у больных ХИГМ (Фатеева В.В., 2017).

Ключевыми механизмами, обеспечивающими адаптацию организма и различных тканей к ишемии, являются процессы ангиогенеза. Исследования механизмов его регуляции при ишемии выявили, что триггер ангиогенеза – гипоксия. В качестве одного из основных стимулов рассматривают выброс белков типа hypoxia-inducible factor (HIF). Hypoxia-inducible factor связывается с гипоксия-ответственным элементом нескольких чувствительных к гипоксии генов, в том числе кодирующих фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – основного регулятора ангиогенеза для эндотелиоцитов. На ранних стадиях церебральной ишемии повышение в сыворотке крови содержания VEGF свидетельствует об активации ангиогенеза и процессов, противодействующих атеросклеротическому повреждению сосудистой стенки, усиливающих формирование эндотелиальных клеток, предотвращающих десквамацию эндотелия. При

этом наблюдается поступление факторов роста в кровь, что отражает их несомненную диагностическую значимость. В условиях длительно существующей церебральной гипоксии на поздних стадиях ХИГМ уровень VEGF уменьшается. Ингибирование активности VEGF запускает апоптоз эндотелиоцитов, что снижает образование новых сосудистых коллатералей, усугубляя церебральную ишемию (Шурыгин М.Г., 2013; Фатеева В.В., 2017). Если механизмы развития острых форм нарушения мозгового кровообращения хорошо изучены, то патогенез прогрессирующего дегенеративного процесса при ХИГМ остаётся недостаточно понятным до настоящего времени (Усманова Д.Д., 2017).

Не установлено патогенетическое значение каждого из процессов, сопровождающих нейрорегенерацию и нейродегенерацию при ХИГМ. В частности, неясным остаётся вопрос о взаимодействии процессов воспаления и ангиогенеза в прогрессировании ХИГМ и образовании новых ишемических очагов, в возможном возникновении когнитивной дисфункции. Расшифровка молекулярных механизмов, определяющих развитие прогрессирующего ишемического поражения ткани головного мозга при ХИГМ, выявление диагностически значимых маркеров будет иметь значение для начала создания новых терапевтических стратегий.

Степень разработанности темы исследования. Теоретическую базу для исследования составили труды Е.И. Гусева (2015), О.С. Левина (2018), Е.И. Чукановой (2012; 2015), Т.И. Гавриленко (2011), В.В. Фатеевой (2017), Воробьёвой О.В. (2018), где представлены современные данные о патогенезе ХИГМ с участием механизмов воспаления и эндотелиальной дисфункции. Разработаны нейровизуализационные критерии постановки данного диагноза. Роль процессов ангиогенеза и их взаимодействие с эндотелиальной дисфункцией продолжают изучаться. На современном этапе созданы предпосылки и обоснована необходимость поиска диагностически и клинически значимых маркеров процессов воспаления и ангиогенеза у пациентов с ХИГМ.

Цель исследования. Установить клинико-диагностическое значение маркеров воспаления и ангиогенеза при хронической ишемии головного мозга.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели воспаления и ангиогенеза в зависимости от возраста у практически здоровых лиц и больных хронической ишемией головного мозга.

2. Выявить взаимосвязь маркеров воспаления и ангиогенеза со структурными изменениями ткани головного мозга у больных хронической ишемией головного мозга.

3. Определить значение процессов воспаления и ангиогенеза в возникновении когнитивной дисфункции у больных с хронической ишемией головного мозга.

4. Установить диагностическое значение показателей воспаления и ангиогенеза при хронической ишемии головного мозга.

Научная новизна исследования. Выявлены возрастные особенности изменения показателей воспаления и ангиогенеза у практически здоровых лиц. Установлено, что при ХИГМ отмечается интенсификация процессов воспаления и снижение активности ангиогенеза. Впервые показано, что подъём концентрации в сыворотке крови MCP-1 и CRP одновременно со снижением уровня VEGF в сыворотке и плазме крови сопровождается нарастанием ишемических очаговых изменений белого вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Определено нарушение баланса маркеров воспаления и ангиогенеза при формировании синдрома умеренных когнитивных нарушений (КН) сосудистого генеза. Впервые выявлено, что изменения CRP и VEGF в сыворотке и плазме крови имеют высокую диагностическую чувствительность и специфичность у больных ХИГМ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования позволили уточнить механизмы прогрессирования ХИГМ,

связанные с недостаточной продукцией ангиогенных факторов и нарастанием содержания маркеров воспаления. Установлено, что прогрессивное течение ХИГМ и выявление новых ишемических очагов при МРТ связано с подъемом содержания в сыворотке крови МСР-1 и СРБ и снижением уровня VEGF в сыворотке и плазме крови. Показано, что дисбаланс биомаркеров воспаления и ангиогенеза создаёт условия для формирования когнитивной дисфункции у больных ХИГМ.

Уточнены возрастные особенности сывороточной концентрации СРБ, МСР-1 и VEGF в сыворотке и плазме крови у практически здоровых лиц. Определены диагностические диапазоны уровней СРБ, VEGF сыворотки и плазмы крови с достаточно высокой точностью и специфичностью, соответствующие степени нарушения структурно-функциональных свойств головного мозга при ХИГМ. Полученные результаты являются основанием для внедрения в клиническую практику панели данных биомаркеров для возможной оценки эффективности проводимой терапии и разработки новых направлений лечения.

Методология и методы исследования. Объект исследования – пациенты с ХИГМ и практически здоровые лица. Предмет исследования – соотношение уровня маркеров воспаления, ангиогенеза и возраста практически здоровых лиц и пациентов ХИГМ; соотношение уровня маркеров воспаления, ангиогенеза и выраженности структурных изменений ткани головного мозга; соотношение уровня маркеров воспаления, ангиогенеза и выраженности КН. В исследовании использованы современные методы: биохимические (исследование уровня маркеров воспаления и ангиогенеза в сыворотке и плазме крови), инструментальные (МРТ в диагностике очаговых изменений вещества головного мозга).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Прогрессивное течение ХИГМ с формированием новых очагов ишемии и когнитивной дисфункции происходит на фоне активации

процессов воспаления и снижения компенсаторных возможностей ангиогенеза.

2. Молекулярные маркеры воспаления и ангиогенеза обладают высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики ХИГМ.

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов определяется использованием современных методов исследования; достаточным количеством клинических наблюдений; применением адекватного пакета программ статистического анализа.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в клиническую практику в клинике нервных болезней Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, в ММУП «Лечебно-консультативный центр г. Саратова», используются в педагогическом процессе кафедры неврологии ИДПО им. член-корреспондента АМН СССР К.Н. Третьякова Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Апробация работы. Результаты исследования доложены на Международном конгрессе, посвящённом Всемирному дню инсульта (Москва, 2017), на VII межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы» (Саратов, 2018); на VIII межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы» (Саратов, 2019); на XIII Международной научно-практической конференции «Роснаука» (Санкт-Петербург, 2020).

Личный вклад автора заключается в разработке дизайна исследования, отборе пациентов и их клиническом наблюдении, постановке задач для статистической обработки, анализе и обобщении результатов исследования.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 5 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных материалов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 20 рисунками, содержит 16 таблиц, список литературы, включающий 284 источника, в том числе 93 отечественных и 191 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных больных и методы исследования.

Всего в исследование были включены результаты обследования 167 человек, из них 107 человек – пациенты с ХИГМ и 60 практически здоровых лиц, которые составили контрольную группу.

Критериями включения в исследование были наличие ХИГМ гипертонического и атеросклеротического генеза, возраст от 50 до 80 лет, подписанное информированное согласие на участие пациента в исследовании.

Критериями исключения были: 1) энцефалопатия другого генеза; 2) семейные и индивидуальные случаи нарушения процессов свертывания крови; 3) выраженные КН (деменция); 4) тяжелые кардиологические, гематологические, дизиммунные, бронхолегочные, желудочно-кишечные, психические, дисметаболические заболевания, заболевания, диагностированные анамнестически, при клиническом и / или лабораторно-инструментальном обследовании, которые могли препятствовать участию пациентов в исследовании и оказать влияние на его результаты.

Анамнестические данные 107 пациентов с ХИГМ свидетельствовали о том, что острое нарушение мозгового кровообращения перенесли

34 пациента (32%), из них 5,6% повторно перенесли инсульт. Давность перенесенного инсульта в среднем составила $5,2 \pm 0,75$ года. Транзиторные ишемические атаки в анамнезе отмечены у 11 человек (10%). Наиболее частым фактором риска была артериальная гипертензия; артериальная гипертензия 3-й стадии риск 4-й установлена у 53%, артериальная гипертензия 2-й стадии риск 3-й – у 25%, артериальная гипертензия 1-й стадии риск 2-й – у 19,2% пациентов. Средняя длительность гипертонического анамнеза составила $7,79 \pm 0,72$ лет. Ишемическая болезнь сердца в виде стенокардии напряжения в анамнезе была диагностирована у девяти пациентов (8,4%); нарушение ритма сердца – у 10 (9,3%), из них пароксизмальная форма фибрилляции предсердий – у шести, постоянная форма фибрилляции предсердий – у одного, трепетание предсердий – у двоих и суправентрикулярная экстрасистолия – у одного человека; употребление никотина на момент исследования выявлено у 2,8% пациентов, ранее курили 12%. Гипотензивную терапию получали 90% больных. Антигипертензивные средства были представлены всеми основными классами препаратов. Преимущественно пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики и бета-блокаторы. При этом 10% пациентов не получали препаратов вообще (2,8% пациентов не имели диагноза АГ, остальные принимали препарат ситуационно, в связи с непостоянным повышением артериального давления – АД). Монотерапия была у 44 (46%), комбинированная терапия – у 52 пациентов (54%).

Антитромбоцитарные средства получали 100 (93,4%) пациентов. Основным препаратом данной группы была ацетилсалициловая кислота (АСК) в различных дозировках. Наибольшая часть пациентов получали АСК в дозе 75 мг в сутки. Семь человек не получали антиагрегантную терапию (один пациент в связи с бронхиальной астмой, шести пациентам терапия была назначена, но пациенты отказались от приёма препарата из-за боязни осложнений).

Антикоагулянтную терапию принимали четыре пациента по поводу фибрилляции предсердий. Все они получали ривароксабан: в дозе 20 мг в сутки – двое, 15 мг в сутки – один и 10 мг – один пациент. Один пациент был на комбинированной терапии: варфарин 2,5 мг и АСК 75 мг в сутки. Обращает на себя внимание, что всего 30 пациентов (28%) получали терапию статинами, которая была представлена двумя препаратами: аторвастатином и розувастатином (по 20 и 10 мг в сутки).

Методы исследования. Обследование больных было комплексным и включало сбор анамнеза; исследование неврологического статуса по общепринятой методике; нейропсихологическое тестирование (краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест рисования часов); общеклинические исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови – глюкоза, липидный спектр (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности), креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, общий билирубин, прямой и непрямой билирубин сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе StatFax). У всех обследованных определяли следующие лабораторные показатели: MCP-1, СРБ, VEGF А в сыворотке и плазме крови.

Дуплексное исследование брахиоцефальных сосудов проводили с использованием ультразвукового сканера PHILIPS HD 11 (Нидерланды).

Магнитно-резонансная томография головы проводилась на аппарате PHILIPS ACHIEVA с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с толщиной срезов от 3,0 мм, а также MAGNETOM Skyra 3T (SIEMENS, Германия) с напряжённостью магнитного поля 3 Тл и толщиной срезов от 2,0 мм, использовались режимы T1, T2, FLAIR, DWI, TOF 2D и 3D, SWI. По данным МРТ оценивалось пять областей в правом и левом полушарии головного мозга отдельно в баллах (Wahlund L.O. et al., 2001). Было рассчитано количество баллов для каждой области в каждом полушарии головного мозга

и подсчитано общее количество баллов в обоих полушариях. Кистозно-глиозные изменения в результате перенесённых инсультов расценивались как «старые», предшествующие изменения и не учитывались при текущей оценке сформировавшихся новых очагов.

За период исследования МРТ было проведено 59 пациентам. Остальными пациентами были предоставлены заключения ранее проводившихся методов нейровизуализации, что было достаточным для верификации диагноза.

Статистическая обработка результатов исследования

Для математического и статистического анализа полученных результатов использовались пакеты компьютерных программ Statistica v10.0 (StatSoft Inc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel 2007. Для определения вида распределения данных в выборках использовались критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. В связи с тем, что распределение значений в выборках по данным перечисленных критериев отличалось от нормального, в процессе статистической обработки использовались методы непараметрического анализа. Анализ включал вычисление медианы, квартилей вариационного ряда, максимальных и минимальных значений, как критерий достоверности отличия между двумя независимыми группами (контрольная группа – группа больных ХИГМ, группа сравнения – группа больных ХИГМ) использовался непараметрический критерий (U) Манна – Уитни. Как критерий достоверности различия между тремя группами (контроль – сравнение – ХИГМ) использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса.

Эффективность диагностики ХИГМ по анализу чувствительности и специфичности оценивалась с помощью построения характеристической кривой (ROC-анализ) при разных точках разделения значений лабораторных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание MCP-1, CPB и VEGF в сыворотке и плазме крови в зависимости от возраста у практически здоровых лиц. В результате тщательного поиска нам не удалось найти литературных данных о концентрации MCP-1, CPB и VEGF в крови здоровых людей разного возраста. В публикациях приводятся результаты определения содержания исследуемых биомаркеров в плазме или сыворотке пациентов при различных заболеваниях, а также в группе условно здоровых лиц, используемой в качестве контроля, в разных условиях, с использованием образцов, полученных различными методами, и разных наборов реагентов.

При определении содержания исследуемых биомаркеров в контрольной группе было проведено обследование 60 практически здоровых лиц, разделённых в зависимости от возраста на две группы. Результаты исследования содержания VEGF сыворотки и плазмы крови, MCP-1 и CPB в сыворотке крови в группах практически здоровых людей представлены в табл. 1.

Таблица 1

Содержание MCP-1, CPB, VEGF сыворотки и плазмы крови в зависимости от возраста у практически здоровых лиц

Возраст	Медиана концентрации MCP-1 (диапазон квартильных отклонений), пг/мл	Медиана концентрации CPB (диапазон квартильных отклонений), мг/л	Медиана концентрации VEGF (диапазон квартильных отклонений), пг/мл	
			в сыворотке крови	в плазме крови
От 21 до 40 лет, n = 30	121,85 (105,8–154,6)	1,25 (1,1–1,7)	272 (171,6–349,05)	98,15 (64,15–135,85)
От 41 до 60 лет, n = 30	158,8 (115,8–168,6)*	2,1 (1,5–2,9)	675,15* (374,2–750,0)	300,95* (197,9–370,0)

* $p < 0,05$ по сравнению с группой от 21 до 40 лет.

У практически здоровых лиц установлено, что медиана сывороточной концентрации СРБ и хемокина MCP-1, VEGF в сыворотке и плазме крови в возрастной группе 21–40 лет ниже, чем в группе лиц от 41 до 60 лет.

Маркеры воспаления и ангиогенеза сыворотки и плазмы крови у больных ХИГМ и практически здоровых лиц. Выявленные изменения содержания MCP-1 и VEGF в сыворотке и плазме крови определили необходимость проведения сравнительной оценки характера изменений процессов ангиогенеза и воспаления у больных ХИГМ с группой практически здоровых лиц от 41 до 60 лет (табл. 2).

Таблица 2

Показатели воспаления и ангиогенеза сыворотки и плазмы крови у больных с ХИГМ и практически здоровых лиц

Группа обследованных	Статистический Показатель	VEGF сыворотки	VEGF плазмы	MCP-1 сыворотки	СРБ сыворотки
Практически здоровые лица, 41–60 лет (n = 30)	Медиана	675,15	300,95	158,8	2,1
	Квартиль 25%	374,2	197,9	115,8	1,5
	Квартиль 75%	750,0	370,0	168,6	2,9
Больные ХИГМ (n = 107)	Медиана	178,3*	85,1*	271,6*	3,93*
	Квартиль 25%	81,17	46,4	156,85	2,56
	Квартиль 75%	386,3	235,8	457,35	7,4

* p < 0,05 по сравнению с группой практически здоровых лиц в возрасте от 41 до 60 лет.

Как видно из табл. 2, у больных с ХИГМ по сравнению с группой практически здоровых лиц в сыворотке крови увеличено содержание таких показателей воспаления, как MCP-1 и СРБ. На фоне повышения содержания маркеров воспалительного процесса имелось снижение содержания VEGF в сыворотке и плазме крови.

При анализе содержания MCP-1, СРБ, VEGF сыворотки и плазмы крови и получаемого пациентами лечения не было получено статистически достоверных данных. Безусловно, данные результаты являются предварительными. В перспективе при проведении соответствующих

контролируемых исследований, возможно, будет определена роль данных маркеров как индикаторов эффективности проводимого лечения.

Взаимосвязь показателей воспаления и ангиогенеза со структурными изменениями ткани головного мозга у больных с ХИГМ.

Для исследования взаимосвязей между выраженностью очаговых изменений ткани головного мозга и уровнями VEGF в плазме и сыворотке крови, MCP-1 и CRP в сыворотке крови были проанализированы результаты обследования 42 пациентов с ХИГМ и 30 практически здоровых лиц в возрасте 41–60 лет (группа контроля). Больные с ХИГМ были распределены в зависимости от общего количества баллов, полученных при МРТ, на следующие группы:

группу 1 составили пациенты, имеющие 0 баллов (у пациентов выявлялись единичные «старые» очаги глиоза, преимущественно в лобной и теменной долях);

группа 2 – больные ХИГМ с наличием от 1 до 5 баллов;

группа 3 – больные ХИГМ с наличием от 6 до 10 баллов по данным МРТ.

Группу 1 (n = 12; 0 баллов; средний возраст $61,7 \pm 2,01$ года) составили пациенты с жалобами на периодическую головную боль, слабость, утомляемость, повышение АД. Преобладали мужчины. Анамнестические данные свидетельствовали о наличии у одной пациентки пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, у двоих – транзиторной ишемической атаки и ещё у двоих – перенесённого острого нарушения мозгового кровообращения. У всех пациентов этой группы повышение АД отмечалось в течение последних 5 лет (4 пациента имели артериальную гипертонию 3-й стадии, риск 4-й, у остальных АГ 2-ой стадии, риск 3-й). Стаж курения от 30 до 45 лет выявлен у троих пациентов. Средний уровень общего холестерина – $5,07 \pm 0,75$ ммоль/л, триглицеридов – $1,96 \pm 0,12$ ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности – $1,6 \pm 0,04$ ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности – $2,5 \pm 0,28$ ммоль/л. Антиагрегантную терапию получали восемь человек (ацетилсалициловая кислота от 50 до 100 мг в сутки). Гипотензивную терапию получали 10 пациентов (из них

монотерапию – пятеро, комбинированную терапию – пятеро). Терапию статинами получали пять пациентов. В неврологическом статусе отмечалась рассеянная неврологическая симптоматика (легкий мозжечковый синдром, анизорефлексия, симптомы орального автоматизма). При дуплексном исследовании брахиоцефальных сосудов выявлялись нестенозирующие атеросклеротические изменения сосудов, а также S-образные деформации сонных артерий без гемодинамических нарушений. Однако при выполнении МРТ исследования изменений, свидетельствующих о формирующихся новых очагах ишемии головного мозга, выявлено не было (0 баллов). Фактически эта группа послужила в последующем группой сравнения для анализа полученных данных.

Группа 2 (n = 15; 1–5 баллов; средний возраст $64,0 \pm 1,97$ года). Наиболее часто пациенты данной группы предъявляли жалобы на периодическую головную боль, шаткость при ходьбе, шум в ушах, колебания АД, снижение памяти, а также жалобы, связанные с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения (слабость и неловкость в паретичных конечностях, выпадение полей зрения). Преобладали женщины. Пациенты этой группы имели гипертонический анамнез от 5 до 15 лет. У девяти пациентов было указание на перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения, четверым в анамнезе выставлялся диагноз «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) и различных форм аритмий (преимущественно пароксизмальной формой фибрилляции предсердий), перенёс инфаркт миокарда один пациент. Курили три пациента (стаж курения от 5 до 28 лет). Средний уровень общего холестерина – $5,36 \pm 0,78$ ммоль/л, ТГ – $2,05 \pm 0,46$ ммоль/л, ЛПВП – $1,64 \pm 0,05$ ммоль/л, ЛПНП – $2,8 \pm 0,21$ ммоль/л. Антиагрегантную терапию получали восемь человек (ацетилсалициловая кислота от 50 до 100 мг в сутки). Непрямые антикоагулянты (ривароксабан) – три пациента. Гипотензивная терапия была комбинированной у 10, в виде монотерапии – у четверых, и не получал систематически лечение один пациент. Гиполипидемическую терапию получали шесть человек.

В неврологическом статусе выявлялись: мозжечковый, пирамидный синдромы, умеренные когнитивные нарушения и симптоматика в результате перенесённых инсультов в виде гемипарезов, синдромов чувствительных расстройств, гемианопсии. При дуплексном исследовании брахиоцефальных сосудов выявлялся нестенозирующий и стенозирующий атеросклероз (от 30 до 50%) в различных сосудистых бассейнах.

Группа 3 (n = 15; 6–10 баллов; средний возраст $64,1 \pm 2,5$ года). В этой группе наблюдалось наибольшее количество очаговых изменений вещества головного мозга по данным МРТ, а также отмечались жалобы на периодическую головную боль, шаткость походки, шум в ушах и голове, снижение памяти, нарушение сна и жалобы, связанные с последствиями инсульта (неловкость и слабость в конечностях, нарушение полей зрения, нечеткость речи). Преобладали женщины. У всех пациентов повышалось АД (стаж артериальной гипертензии составлял от 10 до 30 лет). Перенесли острое нарушение мозгового кровообращения 8, ТИА – два пациента, двум больным в анамнезе выставлялся диагноз ИБС и нарушения ритма. Употребление никотина отмечали два пациента (стаж курения от 24 до 40 лет). Средний уровень общего холестерина – $5,3 \pm 0,96$ ммоль/л, ТГ – $1,3 \pm 0,06$ ммоль/л, ЛПВП – $1,7 \pm 0,02$ ммоль/л, ЛПНП – $2,9 \pm 0,68$ ммоль/л. Антитромбоцитарные препараты получали 14 пациентов (ацетилсалициловая кислота от 50 до 100 мг в сутки), непрямые антикоагулянты – один человек (варфарин, 2,5 мг). Гипотензивная терапия была комбинированной у семи, в виде монотерапии – у восьми пациентов. Обращает на себя внимание тот факт, что в этой группе девять пациентов не получали гиполипидемическую терапию. В неврологическом статусе выявлялись преимущественно мозжечковый, пирамидный, псевдобульбарный синдромы, синдром чувствительных, двигательных и когнитивных нарушений. При дуплексном исследовании брахиоцефальных сосудов – атеросклероз с различной степенью стенозирования от 35 до 70% в различных сосудистых бассейнах. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Уровни биомаркеров воспаления и ангиогенеза в сыворотке и плазме крови у практически здоровых лиц и больных ХИГМ в зависимости от выраженности структурных изменений ткани головного мозга по данным МРТ

Группа обследованных	Статистический Показатель	VEGF сыворотки	VEGF плазмы	МСР-1 сыворотки	СРБ Сыворотки
Практически здоровые лица в возрасте 41–60 лет (n = 30)	Медиана	558,6	269,6	135,2	1,4
	Квартиль 25%	342,9	182,0	93,2	1,1
	Квартиль 75%	700,9	324,2	169,2	1,7333
1-я группа сравнения (МРТ 0 баллов, n = 12)	Медиана	374,2°	224,4	403,0°	4,6°
	Квартиль 25%	127,7	80,2	175,5	2,3
	Квартиль 75%	431,9	369,6	483,8	7,5
2-я группа (МРТ 1–5 баллов, n = 15)	Медиана	151,7°**	68,9**	430,9°	6,7°**
	Квартиль 25%	81,5	49,8	404,4	3,9
	Квартиль 75%	264,6	108,2	595,3	7,6
3-я группа (МРТ 6–10 баллов, n = 15)	Медиана	99,3°**	40,6°**	430,9°	7,1°
	Квартиль 25%	56,61	32,0	281,9	3,4
	Квартиль 75%	181,2	47,8	443,8	11,6

°достоверные различия с группой практически здоровых лиц в возрасте от 41 до 60 лет ($p < 0,05$); **достоверные различия с первой группой больных ($p < 0,05$).

У пациентов 1-й группы (без очаговых изменений на МРТ – группа сравнения) в сыворотке крови имелось нарастание содержания МСР-1 и СРБ. В плазме крови у данной группы пациентов уровень VEGF по сравнению с уровнем у практически здоровых лиц достоверно не изменялся.

У больных ХИГМ 2-й группы в сыворотке крови уровень МСР-1 практически не отличался от его содержания в 1-й группе. Однако увеличивалась концентрация СРБ от уровня контрольной группы и от величины показателя в 1-й группе ($p \leq 0,01$). Концентрация VEGF сыворотки и плазмы крови у пациентов данной группы снижалась в сравнении, как с группой контроля, так и группой сравнения ($p \leq 0,05$).

У пациентов 3-й группы содержание VEGF в сыворотке и плазме крови снижалось почти в пять раз относительно практически здоровых лиц и

пациентов 1-й и 2-й групп. Содержание МСР-1 в сыворотке крови у больных ХИГМ 3-й группы не отличалось от содержания во 2-й группе. Концентрация СРБ в сыворотке крови в 3-й группе была наибольшей и превышала показатели 1-й и 2-й групп.

Оценка диагностической значимости уровня показателей воспаления и ангиогенеза у больных ХИГМ с разной степенью выраженности очаговых изменений белого вещества головного мозга проведена с помощью ROC – анализа.

Снижение уровня VEGF сыворотки крови у больных ХИГМ с изменениями на МРТ в 1–5 баллов отличала средняя специфичность и чувствительность (62,8–74,0). Высокая чувствительность и специфичность выявлена для снижения уровня VEGF плазмы крови. Также наиболее высокой диагностической чувствительностью и специфичностью среди показателей активности воспалительного процесса обладает подъем уровня СРБ сыворотки крови. В группе больных ХИГМ с изменениями белого вещества головного мозга на МРТ 6–10 баллов высокую диагностическую чувствительность и специфичность продемонстрировали нарастание величин СРБ сыворотки крови, снижение величин VEGF плазмы и сыворотки крови. Показатели с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью (VEGF плазмы и СРБ сыворотки) объединялись со снижением уровня VEGF сыворотки крови. Иными словами, диагностические диапазоны уровней VEGF сыворотки и плазмы крови с достаточно высокой точностью и специфичностью соответствуют степени нарушения структурно-функциональных свойств головного мозга. У больных ХИГМ высокие концентрации в сыворотке МСР-1 и СРБ одновременно со снижением уровня VEGF в сыворотке и плазме крови являются одной из характеристик степени ишемических очаговых изменений белого вещества головного мозга по данным МРТ.

Взаимосвязь показателей ангиогенеза и воспаления с когнитивной дисфункцией у больных ХИГМ. Для установления взаимосвязи между

наличием когнитивных нарушений и уровнем VEGF в плазме и сыворотке крови, MCP-1 и CRP в сыворотке крови у больных ХИГМ обследовано 59 пациентов с ХИГМ в возрасте от 50 до 70 лет, и 30 практически здоровых лиц в возрасте 41–60 лет составили группу контроля.

На основании результатов нейропсихологического тестирования согласно критериям диагностики умеренных когнитивных расстройств (Petersen R.S., 2005) все пациенты были разделены на две группы: с выявленными КН (1-я группа) и без них (2-я группа).

Группа 1 включала в себя 29 пациентов (средний возраст $66,4 \pm 1,13$ года). Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на шаткость при ходьбе, шум в ушах, колебания АД, периодическую головную боль, снижение памяти, а также жалобы, связанные с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения (слабость и неловкость в паретичных конечностях, выпадение полей зрения). У всех пациентов повышалось АД (стаж АГ составлял от 10 до 30 лет). У 10 человек в анамнезе было указание на перенесённые острые нарушения мозгового кровообращения или транзиторные ишемические атаки, у шести в анамнезе диагностирована ИБС и различные формы аритмий (преимущественно пароксизмальная форма фибрилляции предсердий), один пациент перенес инфаркт миокарда. Курили шесть пациентов (стаж от 5 до 40 лет). Средний уровень общего холестерина был $5,33 \pm 0,36$, ТГ – $2,12 \pm 0,16$, ЛПВП – $1,45 \pm 0,07$, ЛПНП – $2,92 \pm 0,21$ ммоль/л. Антиагрегантную терапию получал 21 (72%) пациент (ацетилсалициловая кислота от 50 до 100 мг/сутки); непрямые антикоагулянты (ривароксабан) – два пациента. Гипотензивная комбинированная терапия проводилась 18 (62%) пациентам, в виде монотерапии ее получали семь человек, и систематически не лечились четверо. Гиполипидемическую терапию получали 12 (41%) человек.

В неврологическом статусе выявлялись мозжечковый, пирамидный синдромы и симптоматика в результате перенесённых инсультов в виде гемипарезов, синдромов чувствительных расстройств, гемианопсии. При

дуплексном исследовании брахиоцефальных сосудов выявлялся атеросклероз с разной степенью стенозирования, от 35 до 70% в различных сосудистых бассейнах. Средний балл по МРТ $5,06 \pm 0,23$. При нейропсихологическом исследовании средний балл краткой шкалы оценки психического статуса $25,8 \pm 0,21$, средний балл по тесту рисования часов $7,8 \pm 0,25$. Полученные результаты свидетельствуют о наличии умеренных когнитивных нарушений.

Группа 2 включала 30 пациентов (средний возраст $60,8 \pm 1,4$ года).

В этой группе также отмечались жалобы на периодическую головную боль, шаткость походки, шум в ушах и голове, снижение памяти, нарушение сна и жалобы, связанные с последствиями инсульта (неловкость и слабость в конечностях, нарушение полей зрения, нечеткость речи). Преобладали женщины (67%). Пациенты этой группы имели длительный анамнез АГ – от 5 до 15 лет. Перенесли острое нарушение мозгового кровообращения 12 пациентов, транзиторную ишемическую атаку – трое, двум больным в анамнезе выставлялся диагноз ИБС и различных видов аритмии, перенесли инфаркт миокарда два пациента. Курили два человека (стаж от 24 до 40 лет). Средний уровень общего холестерина был $5,4 \pm 0,11$, ТГ – $1,98 \pm 0,17$, ЛПВП – $1,45 \pm 0,08$, ЛПНП – $3,02 \pm 0,14$ ммоль/л. Антитромбоцитарные препараты (АСК от 50 до 100 мг/сут.) получали 26 пациентов, непрямые антикоагулянты (варфарин 2,5 мг) – один, ривароксабан – один. Гипотензивная терапия была комбинированной у девяти пациентов, в виде монотерапии – у 18. Гиполипидемическую терапию не получали 23 пациента. В неврологическом статусе выявлялись преимущественно мозжечковый, пирамидный синдромы, синдром чувствительных, двигательных нарушений, гемианопсия. При дуплексном исследовании брахиоцефальных сосудов обнаруживался нестенозирующий и стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных сосудов (от 30 до 50%) в различных сосудистых бассейнах. При МРТ-исследовании средний балл был $2,36 \pm 0,3$. При проведении когнитивных тестов средний балл по краткой шкале оценки психического статуса $28,9 \pm 0,16$. Средний балл по тесту рисования часов – $9,2 \pm 0,24$, что

указывает на отсутствие когнитивных нарушений. Результаты исследования маркеров воспаления и ангиогенеза представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Результаты исследования маркеров воспаления и ангиогенеза
у обследованных практически здоровых лиц и больных с ХИГМ
в зависимости от наличия когнитивных нарушений**

Группа обследованных	Стат. показатель	VEGF сыворотки, пг/мл	VEGF плазмы, пг/мл	MCP-1 сыворотки, пг/мл	CRP сыворотки, мг/л
Практически здоровые лица в возрасте от 41 до 60 лет (n = 30)	Медиана	501,0	255,6	143,3	1,4
	Процентили 25%	480,2	223,1	128,4	1,2
	Процентили 75%	545,3	303,9	167,7	1,8
1-я группа, ХИГМ с когнитивными нарушениями (n = 29)	Медиана	158,4 [°]	62,5 [°]	327,7 [°]	4,7 [°]
	Процентили 25%	137,9	49,8	194,2	3,4
	Процентили 75%	261,8	108,3	426,8	6,3
2-я группа, ХИГМ без когнитивных нарушений (n = 30)	Медиана	300,0 ^{°**}	174,2 ^{°**}	285,0 [°]	4,3 ^{°**}
	Процентили 25%	176,4	96,5	185,5	2,9
	Процентили 75%	368,4	245,0	453,9	7,4

[°] достоверные различия с группой практически здоровых лиц в возрасте от 41 до 60 лет (p < 0,05); ^{**} достоверные различия с первой группой больных (p < 0,05).

Из представленной таблицы видно, что пациентов с КН отличают более высокие значения маркеров воспаления и снижение факторов ангиогенеза как в сыворотке, так и в плазме крови. Кроме этого, у данных пациентов достоверно большее количество очаговых изменений при МРТ по сравнению с группой без КН ($5,06 \pm 0,23$ и $2,36 \pm 0,3$ баллов, p < 0,05).

На фоне нарастания содержания в сыворотке крови уровня показателей воспалительного процесса у больных ХИГМ с КН и без них в сыворотке и плазме крови была снижена концентрация VEGF. Наиболее значимое снижение уровня VEGF наблюдалось у больных ХИГМ с КН, в сыворотке – до 31,6%, в плазме – до 24,5% (p < 0,05).

Определение диагностической значимости маркеров воспаления и ангиогенеза проводили с учетом анализа кривых ROC.

Снижение уровня VEGF сыворотки и плазмы крови у больных ХИГМ с КН показало высокую специфичность и чувствительность (0,787–0,983 и 0,99–0,99). Следовательно, количественное определение VEGF-A в сыворотке и плазме крови у больных ХИГМ имеет диагностическое значение для оценки наличия КН. При пороговом значении VEGF-A в сыворотке (188,8 пг/мл) и VEGF в плазме (82,1 пг/мл) показатели обладают высокой чувствительностью и специфичностью.

В нашей работе было подтверждено, что повышение сывороточного уровня таких сигнальных молекул, как СРБ и хемокина – протеина, стимулирующего миграцию макрофагов (MCP-1), достоверно ассоциировано с более старшим возрастом. При этом одним из важных факторов, противодействующим формированию возрастозависимой дегенерации мозговой ткани, становятся процессы активации ангиогенеза. У людей старше 41 года, по-видимому, поддержание оптимального кровоснабжения тканевых структур организма вызывает смещение баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов в сторону стимуляции ангиогенеза. Это сопровождается активацией каскада молекулярно-генетических процессов, приводящих к усилению синтеза VEGF клетками эндотелия и тромбоцитами, репарации поврежденного эндотелия. Данные процессы, как показывают полученные результаты, сопровождаются повышением концентрации VEGF, циркулирующего в сыворотке и плазме крови. У больных ХИГМ клинические проявления формируются на фоне активации процессов внутрисосудистого воспаления и снижения уровня VEGF в сыворотке и плазме крови. Установленные изменения содержания VEGF в сыворотке и плазме крови у больных ХИГМ можно считать одним из проявлений сниженной активности процессов ангиогенеза, приводящих к неполноценному построению коллатералей и формированию участков ишемии ткани головного мозга. Полученные результаты демонстрируют, что

пациенты ХИГМ с КН отличались недостаточностью продукции ангиогенных факторов и нарастанием содержания в сыворотке крови маркеров воспаления (МСР-1 и СРБ), в первую очередь приводящих к инициации ремоделирования эндотелиальных клеток в пределах нейроваскулярной единицы головного мозга (Hermann D., 2012; Черток В.М., 2017). Очевидно, у данной группы пациентов КН формировались вследствие высокой активности апоптоза нейрональной ткани и последующей нейродегенерации. У больных ХИГМ без КН отмечено сохранение нормального выброса в кровотоки VEGF на фоне повышения активности выработки медиаторов воспаления, то есть у данной группы пациентов сохранялась достаточно высокая адгезия эндотелиальных прогениторных клеток к эндотелию в составе нейроваскулярной единицы и активность репаративного нейрогенеза.

ВЫВОДЫ

1. Медиана сывороточной концентрации С-реактивного белка и моноцитарный хемотаксический протеин – 1, фактор роста эндотелия сосудов в сыворотке и плазме крови практически здоровых лиц в возрастной группе 21–40 лет ниже, чем в группе от 41 до 60 лет.

У больных хронической ишемией головного мозга выявлена активация процессов внутрисосудистого воспаления и снижения уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке и плазме крови.

2. Нарастание содержания в сыворотке крови моноцитарного хемотаксического протеина – 1 и С-реактивного белка одновременно со снижением уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке и плазме крови сопровождается увеличением количества очаговых изменений вещества головного мозга у больных хронической ишемией головного мозга.

3. Когнитивные нарушения у больных хронической ишемией головного мозга формируются на фоне активации процессов внутрисосудистого воспаления и снижения уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке и плазме крови.

4. Диагностические диапазоны С-реактивного белка и фактора роста эндотелия сосудов сыворотки (при пороговом значении 188,8 пг/мл) и плазмы крови (при пороговом значении 82,1 пг/мл) у больных хронической ишемией головного мозга показали высокую чувствительность и специфичность при определении степени структурного повреждения головного мозга (С-реактивный белок – 0,99/0,99; фактор роста эндотелия сосудов сыворотки 0,97/0,98; фактор роста эндотелия сосудов плазмы 0,96/0,97) и формирования когнитивных нарушений (С-реактивный белок 0,983/0,748; фактор роста эндотелия сосудов сыворотки 0,983/0,787; фактор роста эндотелия сосудов плазмы 0,99/0,99).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Повышение С-реактивного белка, моноцитарного хемотаксического протеина – 1 и низкие уровни фактора роста эндотелия сосудов сыворотки и плазмы крови являются биомаркерами прогрессирования нарушения эндотелиального гомеостаза, системы ангиогенеза, а также церебральной микроангиопатии, что необходимо учитывать при определении индивидуальной терапевтической тактики для пациентов.

2. Исследование фактора роста эндотелия сосудов сыворотки и плазмы крови в динамике у пациентов с хронической ишемией головного мозга, получающих препараты, стимулирующие ангиогенез, позволит контролировать эффективность их назначения и определять сроки применения.

3. При повышении С-реактивного белка и снижении фактора роста эндотелия сосудов сыворотки и плазмы крови необходимо проведение тестирования для возможного выявления когнитивных нарушений и своевременного назначения соответствующей терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ангиогенез и фактор роста эндотелия сосудов при цереброваскулярной патологии / Н.Б. Захарова, О.Н. Воскресенская, Ю.С. Тарасова // Врач. – 2014. – № 10. – С. 12–14.

2. Диагностическое значение маркеров воспаления, ангиогенеза и функциональные свойства тромбоцитов у больных хронической ишемией головного мозга атеросклеротического генеза / Ю.С. Тарасова, О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4 № 3. – С. 163–164.

3. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов в крови практически здоровых лиц зависит от возраста / Н.Б. Захарова, Н.А. Варакин, Н.Е. Терёшкина, Ю.С. Тарасова, Т.В. Шатылко, Ю.Г. Дружинина, В.И. Офицеров // Новости Вектор-Бест. – 2014. – № 1 (71). – С. 11–15.

4. **Маркеры воспаления и фактор роста эндотелия сосудов при хронической ишемии головного мозга / О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова, Ю.С. Тарасова, Э.Б. Попыхова, Г.В. Степанова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, № 9. – С. 98–99.**

5. **Маркеры воспаления и ангиогенеза при хронических цереброваскулярных заболеваниях / О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова, Ю.С. Тарасова, Н.Е. Терёшкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 2. – Вып. 12. – С. 3–6.**

6. Маркеры ангиогенеза и воспаления у больных с хронической ишемией головного мозга на фоне терапии антиагрегантами и статинами / О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова, Ю.С. Тарасова, Н.Е. Терёшкина // Материалы Междунар. конгресса, посвященного Всемирному дню инсульта. – М., 2017. – С. 479–480.

7. **Механизмы ангиогенеза в формировании структурных изменений ткани головного мозга у больных с прогрессирующими формами цереброваскулярных заболеваний / О.Н. Воскресенская,**

Н.Б. Захарова, Ю.С. Тарасова, Н.Е. Терёшкина, В.А. Перепелов, Е.М. Перепелова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, №7. – С. 64–68.

8. Биомаркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии головного мозга / О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова, Ю.С. Тарасова, Н.Е. Терёшкина // Медицинский альманах. – 2018. – № 5 (56). – С. 41–43.

9. Изменения вещества головного мозга при хронических цереброваскулярных заболеваниях на фоне процессов ангиогенеза и воспаления / О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова, Ю.С. Тарасова, Н.Е. Терёшкина, В.А. Перепелов, Е.М. Перепелова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8, № 6. – С. 249–250.

10. **О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний / О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова, Ю.С. Тарасова, Н.Е. Терёшкина, В.А. Перепелов, Е.М. Перепелова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – № 10 (1). – С. 32–36.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АСК – ацетилсалициловая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КН – когнитивные нарушения

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСР-1 – моноцитарный хемотаксический протеин – 1

НМК – нарушение мозгового кровообращения

СРБ – С-реактивный белок

ТГ – триглицериды

ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга

HIF – hypoxia-inducible factors (фактор, индуцируемые гипоксией)

ROC-анализ – receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника)

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

Научное издание

Тарасова Юлия Сергеевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И АНГИОГЕНЕЗА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано к печати 02.06.2021 г.

Формат 60×84 ¹/₁₆. Гарнитура Times New Roman.

Объем 1 усл.- п.л. Тираж 100 экз.

Заказ №

Отпечатано в типографии