

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. РАЗУМОВСКОГО
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТАРАСОВА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

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

14.01.11– Нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

Доктор медицинских наук,

профессор Воскресенская Ольга Николаевна

Научный консультант

Доктор медицинских наук,

профессор Захарова Наталья Борисовна

Саратов - 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. Современные представления о патогенезе и диагностике хронической ишемии головного мозга (обзор литературы).....	11
1.1. Современные представления о патогенезе ХИГМ	11
1.1.1 Механизмы воспаления при формировании ХИГМ.....	13
1.1.2. Механизмы ангиогенеза при ХИГМ (васкулоэндотелиальный фактор)	17
1.2 Принципы диагностики ХИГМ.....	21
1.2.1. Нейровизуализационные критерии ХИГМ.....	22
1.2.2 Мультимаркерный подход к диагностике и прогнозированию поражения ткани головного мозга при ХИГМ.	31
ГЛАВА 2. Общая клиническая характеристика обследованных больных и методы обследования.....	32
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов с ХИГМ и практически здоровых лиц.....	32
2.2. Методы обследования больных с ХИГМ.	38
2.3. Методы статистической обработки результатов исследования.....	43
ГЛАВА 3. Маркеры воспаления и фактор роста эндотелия сосудов у практически здоровых лиц и больных с ХИГМ.....	44
3.1 Содержание MCP-1, CRP и VEGF в сыворотке и плазме крови в зависимости от возраста у практически здоровых лиц.	44
3.2. Маркеры воспаления и ангиогенеза сыворотки и плазмы крови у больных ХИГМ и практически здоровых лиц.....	46
3.3. Маркеры воспаления и ангиогенеза сыворотки и плазмы крови у больных ХИГМ в зависимости от получаемого лечения.	47
ГЛАВА 4. Взаимосвязь показателей воспаления и ангиогенеза со структурными изменениями ткани головного мозга у больных с ХИГМ.....	48
ГЛАВА 5. Взаимосвязь показателей ангиогенеза и воспаления с когнитивной дисфункцией у больных ХИГМ	59
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ)	66
ВЫВОДЫ	71
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	72
Список сокращений	74
Список литературы	75

ВВЕДЕНИЕ

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 [18,36]. Суммарный экономический ущерб от болезней системы кровообращения РФ составляет около 1 трлн. рублей в год (3% от ВВП). Несмотря на то, что в структуре общей смертности цереброваскулярные заболевания занимают не первое место, их последствия ложатся тяжёлым бременем на больного, его близких и систему здравоохранения в целом [69].

Помимо инсультов, широко распространены хронические формы цереброваскулярной патологии или хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ). По данным Научного центра неврологии РАН, число пациентов с ХИГМ в нашей стране постоянно увеличивается, составляя ориентировочно не менее 700 на 100 тыс. населения [34, 80, 85]. При прогрессивном течении ХИГМ развиваются повторные инсульты, паркинсонизм и деменция сосудистого генеза [28, 32, 90]. 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 [1, 8].

В настоящее время считают, что развитие цереброваскулярной патологии определяется формированием микро- и макроангиопатий, приводящих к развитию 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 [18, 53]. Решающую роль в развитии

повреждения белого вещества головного мозга играют дисциркуляция, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, возникновение и прогрессирование патологического апоптоза, что реализуется сложным каскадом биохимических нарушений, приводящих к морфофункциональным изменениям мозга [78].

Согласно современным представлениям основой патологических изменений при ХИГМ считается 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 [39, 70, 72, 88].

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, его синтез индуцируют интерлейкин - 1 β , фактор некроза опухолей- α , γ -интерферон, интерлейкин-6 и 4. MCP-1 является наиболее мощным фактором активации клеточных механизмов иммунного ответа и обеспечения миграции и экстравазации фагоцитов в очаг воспаления. Установлена связь маркеров воспаления (CRP и MCP-1) с когнитивными нарушениями у больных ХИГМ [72].

Ключевыми механизмами, обеспечивающими адаптацию организма и различных тканей к ишемии, являются процессы ангиогенеза. Исследования механизмов его регуляции при ишемии выявили, что триггером ангиогенеза является гипоксия. В качестве одного из основных стимулов рассматривают выброс белков типа hypoxia-inducible factor (HIF). Известно два варианта регулируемых концентрацией кислорода подтипа HIF – HIF-1 и HIF-2, имеющих разную чувствительность к кислороду и экспрессию в различных

типах клеток. В частности HIF-1 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 [4, 72]. Если механизмы развития острых форм НМК хорошо изучены, то патогенез прогрессирующего дегенеративного процесса при ХИГМ остаётся недостаточно понятным до настоящего времени [71, 72]. Не установлено патогенетического значения каждого из процессов, сопровождающих нейрорегенерацию и нейродегенерацию при ХИГМ. В частности, не ясным 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 проведенного исследования составили труды Гусева Е.И. (2015), Левина О.С. (2018), Гавриленко Т.И. (2011), Фатеевой В.В. (2017), Воробьевой 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 необходимость поиска диагностически и клинически значимых маркеров у пациентов с ХИГМ, позволяющих оценивать взаимодействие процессов воспаления и ангиогенеза.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить клинико-диагностическое значение маркеров воспаления и ангиогенеза при ХИГМ.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить показатели воспаления и ангиогенеза в зависимости от возраста у практически здоровых лиц и больных ХИГМ.
2. Выявить взаимосвязь маркеров воспаления и ангиогенеза со структурными изменениями ткани головного мозга у больных ХИГМ.
3. Определить значение процессов воспаления и ангиогенеза в возникновении когнитивной дисфункции у больных с ХИГМ.
4. Установить диагностическое значение показателей воспаления и ангиогенеза при ХИГМ.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

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 подъем концентрации в сыворотке крови МСР-1 и СРБ одновременно со снижением уровня VEGF в сыворотке и плазме крови сопровождается нарастанием ишемических очаговых изменений белого вещества головного мозга по данным МРТ. Определено нарушение баланса маркеров воспаления и ангиогенеза при формировании синдрома умеренных КН сосудистого генеза. Впервые выявлено, что изменения СРБ и VEGF в сыворотке и плазме крови имеет высокую диагностическую чувствительность и специфичность у больных ХИГМ.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ 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 появление 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 создают условия для формирования когнитивной дисфункции у больных ХИГМ.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

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 ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования – пациенты с хронической ишемией головного мозга 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 когнитивных нарушений. 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).

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Прогрессирующее 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.

АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Апробация диссертации проведена 5 июня 2019 года на заседании кафедры неврологии ИДПО имени член-корреспондента АМН СССР К.Н. Третьякова

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Результаты исследования доложены на Международном конгрессе, посвящённом Всемирному дню инсульта, 25-27 октября 2017 г., Москва, на VII Межрегиональной (с международным участием) научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы» в секционном заседании «Третьяковские чтения» 30-31 мая 2018 года, Саратов; на VIII межрегиональной (с международным участием) научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы» 22 – 23 мая 2019 года, Саратов.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Результаты проведённого исследования внедрены в клиническую практику в Клинике нервных болезней ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, в ММУП Лечебно-консультативного центра г. Саратова, используются в педагогическом процессе кафедры неврологии ИДПО имени член-корреспондента АМН СССР К.Н. Третьякова ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

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 РФ.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 107 страницах и состоит из введения, 6 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.

ГЛАВА 1. Современные представления о патогенезе и диагностике хронической ишемии головного мозга (обзор литературы)

1.1. Современные представления о патогенезе ХИГМ

В структуре цереброваскулярных заболеваний ишемическое поражение мозга занимает доминирующее положение и представлено двумя основными синдромами: инфарктом мозга, связанным с патологией крупных экстра- и интракраниальных артерий или кардиогенными эмболиями, и церебральной микроангиопатией (поражение пенетрирующих артерий мелкого и среднего калибра – дисциркуляторная энцефалопатия). Актуальность хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) не вызывает сомнений. Болезнь сосудов головного мозга мелкого калибра – это около 40% деменций и 1/5 инсультов, которые случаются в течение года во всем мире [13, 184, 169]. Под термином ХИГМ понимают медленно прогрессирующую дисфункцию мозга, возникшую вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения [52]. Известно, что в МКБ-10 термин «ХИГМ» не представлен. В отечественной литературе под ХИГМ в большинстве случаев понимают дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭП), возникающую вследствие различных расстройств церебральной циркуляции (кровоснабжения), которая также отсутствует в МКБ-10. Наиболее близкими по смыслу, согласно МКБ-10, являются состояния, обозначенные как I67.8. Другие уточненные поражения сосудов мозга, ишемия мозга (хроническая) [44, 58, 84].

Понимание механизмов формирования ХИГМ в последние годы изменилось. Ранее доминировало представление о ведущей роли механических препятствий кровотоку вследствие атеросклеротического или иного поражения церебральных сосудов. Предполагалось, что прогрессирующий стенозирующий процесс может вызывать хроническую ишемию и гипоксию головного мозга, следствием которых в начале заболевания становятся преходящие, а затем стойкие нарушения памяти,

внимания и других когнитивных функций. Распространенный атеросклеротический процесс приводит к увеличению жесткости аорты и крупных артерий и в этом случае развитие ХИГМ обусловлено не столько стенозирующим процессом, сколько диффузными нарушениями регуляции просвета сосудов, что приводит к церебральной гипоперфузии. Убедительно показано, что повышение жесткости стенки аорты достоверным образом ассоциировано с выраженностью поражения перивентрикулярного белого вещества не только у пожилых больных, имеющих и другие факторы сердечно-сосудистого риска, но и людей в возрасте 30–45 лет [101, 125]. Несомненно, атеросклеротический процесс ухудшает возможности коллатерального распределения крови, увеличивает мозговое периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению церебральной перфузии [64]. Недостаточная эффективность терапевтических мероприятий привела к поиску иных механизмов, лежащих в патогенезе ХИГМ. Исследователи обратили внимание на патологию мелких церебральных сосудов – микроангиопатию, которой в настоящее время отводится значительная роль в формировании ХИГМ. Это обусловлено тем, что основная масса белого вещества и подкорковых ядер получает кровоснабжение из артерий малого калибра, которые являются артериями конечного типа и практически не анастомозируют друг с другом [5, 260]. Эти артерии исключительно уязвимы при артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете и их сочетании. Стойкое повышение системного артериального давления (АД), высокое пульсовое давление, обусловленное отхождением артерий малого калибра непосредственно от крупных артериальных стволов основания мозга, когда отсутствует демпфирующий механизм, способный сгладить амплитуду пульсовой волны, и ряд других причин приводят к изменению структуры и физических свойств сосудистой стенки [16]. Развитие липогиалиноза и зон фибриноидного некроза вызывает значительное уменьшение просвета сосуда и снижение перфузии в кровоснабжаемой зоне головного мозга. Ситуация осложняется и тем, что

малые церебральные артерии выполняют функции резистивного сосудистого русла, играя исключительно важную роль в реализации ауторегуляции мозгового кровообращения. В итоге снижается или даже извращается чувствительность гладкой мускулатуры сосуда к эндогенным сосудорасширяющим стимулам, что обуславливает нарушение перераспределения крови в полости черепа и нестабильность её поступления к нуждающимся областям мозга [10, 12, 156, 199]. Непосредственной причиной формирования указанных изменений является эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая приводит к преобладанию вазоконстрикторных реакций, шунтированию крови в обход капиллярного русла, повышению проницаемости стенки микрососудов и нарушению гематоэнцефалического барьера [25, 93, 98, 122]. В настоящее время ЭД рассматривают в качестве предиктора развития цереброваскулярных расстройств [26, 61, 73, 257]. ЭД является механизмом, лежащим в основе развития атеросклеротического процесса. К факторам, приводящим к повреждению эндотелия, относят: артериальную гипертензию, курение, сахарный диабет, гормональные нарушения и многие другие [23, 86, 87, 89, 251]. Влияние повреждающих факторов приводит к повышению адгезивности эндотелия по отношению к тромбоцитам и лейкоцитам, выделению факторов их активации, усилению прокоагулянтных свойств эндотелиальных клеток, формированию вазоактивных молекул, цитокинов и факторов роста, то есть к развитию воспалительного ответа [50, 57, 62, 76, 227].

1.1.1 Механизмы воспаления при формировании ХИГМ

В последние годы внимание исследователей сосредоточилось на изучении и поиске биомаркеров, позволяющих оценить выраженность процессов воспаления в сосудистой стенке. К одному из таких маркеров относят моноцитарный хемоаттрактантный протеин I (MCP-1). MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1 или CCL2 (C-C motif ligand 2)) является представителем большого семейства хемотаксических цитокинов, вызывающих миграцию лейкоцитов в зону воспаления, является одним из

ключевых хемокинов, которые регулируют миграцию и инфильтрацию моноцитов/макрофагов. MCP-1 продуцируется многими клетками, в частности эндотелиоцитами, фибробластами, эпителиоцитами, гладкомышечными и мезангиальными клетками, астроцитами, моноцитами и микроглиальными клетками. Тем не менее, моноцит/макрофаги являются основным источником MCP-1 [22, 48, 54, 55]. Провоспалительные цитокины запускают секрецию хемокинов [43, 130, 174, 207]. Увеличение концентрации хемокина MCP-1 при атеросклерозе необходимо для миграции моноцитов в очаг воспаления, что способствует дальнейшему его прогрессированию. Выявление MCP-1 в сыворотке крови является наиболее ранним маркером развития эндотелиальной дисфункции еще при не начавшемся активном внутрисосудистом воспалении [18, 30, 31, 47, 51, 79]. Прогностическая ценность MCP-1 независима от плазменных уровней CRP [100]. После его открытия в качестве хемокина, и особенно за последние несколько лет, MCP-1 оказался ключевым медиатором и модулятором в направленной миграции нейрональных прогениторных клеток, создании нейрональных связей [129, 200, 263], нейрональной регенерации [208, 242], ангиогенезе, гематопоезе [283] и иммунорегуляции [209]. Исследования, проведенные на культурах астроцитов человека, также показали способность MCP-1 индуцировать пролиферацию этих клеток [160]. Считается, что во взрослом мозге основным источником продукции хемокина являются микроглия и астроциты [161]. Астроциты были идентифицированы как первичный источник MCP-1 в головном мозге в ответ на его ишемическое повреждение [277]. Увеличивая производство астроцитов, MCP-1 способен индуцировать глиальную дифференцировку, которая является механизмом восстановления поврежденного головного мозга. Однако увеличение производства астроцитов может привести к избыточному воспалению, токсическому отеку, выработке цитотоксинов и образованию глиального рубца, предотвращающему эффективное восстановление [181, 252]. Проводились исследования, изучающие эффекты MCP-1 на

гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Было показано, что MCP-1 это хемокин, который является непосредственным участником нейровоспаления, увеличивающим проницаемость ГЭБ за счет пока неизвестных механизмов их взаимодействия [116, 151, 229, 233, 282]. Понимание функционирования MCP-1 может стать новой молекулярной мишенью на уровне ГЭБ при ХИГМ [281]. MCP-1 экспрессируется не только на эндотелиальной, но и на паренхиматозной поверхности мозговых микрососудов, может высвобождаться резидентными глиальными клетками и транспортироваться к рецепторам на сосудистой эндотелии. Хемотаксические факторы и молекулы, опосредующие лейкоцитарную адгезию, осуществляют хемотаксис и трансмиграцию клеток через ГЭБ в субэндотелиальное/периваскулярное пространство [46, 104, 284].

Также MCP-1 участвует в процессах ангиогенеза. Гипоксия является фактором индукции экспрессии MCP-1. В частности, описан гипоксия-индуцибельный фактор (hypoxia-inducible factor-1, или HIF-1), обнаруженный в астроцитах, и его влияние на экспрессию MCP-1 [117,182]. Моноцитарные клетки увеличивают неоваскуляризацию, высвобождая проангиогенные медиаторы. Все больше доказательств того, что инициирование неоваскуляризации при ишемии связано с активацией моноцитов/макрофагов в ишемических тканях [114, 211, 277]. Эти моноциты могут стимулировать пролиферацию и/или миграцию эндотелиальных клеток путем секреции ангиогенных факторов роста и протеаз [210, 211]. В исследовании Fujiyama S et al. было показано, что MCP-1 мобилизует и дифференцирует клетки линии моноцитов костного мозга в эндотелиоподобные клетки [105]. MCP-1 был также назван ангиогенным хемокином. Однако, молекулярные механизмы ангиогенеза, инициируемого MCP-1, пока неизвестны. В последнее время изучается влияние MCP-1 на когнитивные функции. В недавнем исследовании Lee et al. было показано, что уровень MCP-1 в плазме положительно коррелировал с

продолжительностью заболевания и стадией умеренных когнитивных нарушений [170, 224].

Ещё одним маркером воспаления является С-реактивный белок (СРБ). СРБ участвует в процессах, происходящих в начальной стадии повреждения стенки сосудов: активации комплемента, моноцитов, стимулировании экспрессии молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина на поверхности эндотелия, связывании и модификации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [137,275]. В связанном виде с холестерином ЛПНП СРБ активирует комплемент и способствует накоплению липидов в интиме сосуда, чем объясняется обнаружение СРБ в ранней атеросклеротической бляшке [9, 67]. Выделение его наряду с комплементом из атеросклеротической бляшки предполагает и локальную продукцию СРБ [178, 194, 234, 265], что может быть причиной неоваскуляризации и повышения риска её геморрагической трансформации [67]. Как и комплемент, этот белок в бляшке синтезируют макрофаги [140, 262]. СРБ способствует эндотелиальной дисфункции и гипертонии, ингибируя оксид азота NO [97, 166, 219]. Учитывая вышеизложенное, можно констатировать, что СРБ в атеросклеротическом процессе:

- активирует дифференцировку моноцитов в макрофаги;
- индуцирует выход провоспалительных цитокинов из моноцитов;
- снижает циркуляцию предшественников эндотелиальных клеток;
- активирует гладкомышечные клетки, что повышает нестабильность бляшки;
- блокирует образование NO и нарушает вазореактивность эндотелия;
- повышает синтез активных форм кислорода;
- стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ в бляшке;
- повышает активность коллагеназы в моноцитах – макрофагах, что ведет к нестабильности бляшки;
- стимулирует тромбоз [138, 147, 190].

Постоянно повышенный уровень СРБ приводит к ингибированию процесса ангиогенеза и пролиферации эндотелиальных клеток. Показаны некоторые механизмы, позволяющие предположить, что хронически повышенный уровень СРБ ингибирует VEGF-направленную миграцию эндотелиальных клеток, которая играет решающую роль в репарации сосуда [132]. СРБ активирует микроглию, астроциты и усиливает глиоз после ишемического повреждения, является активатором системы комплемента [135, 180]. Предполагается, что система комплемента способствует поддержанию воспалительного ответа и участвует в нейродегенеративном процессе [106]. Повышение уровня СРБ ассоциировано с когнитивными нарушениями и повреждением белого вещества головного мозга [139, 167, 213, 243].

Таким образом, проведённые исследования подтверждают роль вышеописанных показателей как маркеров атеросклеротического процесса, эндотелиальной дисфункции, потенциальных регуляторов процессов воспаления и ангиогенеза.

1.1.2. Механизмы ангиогенеза при ХИГМ (васкулоэндотелиальный фактор)

Патогенез поражения церебральных структур при ХИГМ складывается из последовательного нарастания комплекса патобиохимических расстройств, связанных с гипоксией [17, 82, 270], приводящих к локальным воспалительным реакциям, микроциркуляторным нарушениям, эндотелиальной дисфункции с формированием очагов демиелинизации и апоптоза [108, 153, 240]. Важную роль в компенсации гипоксии мозговой ткани при ХИГМ играет коллатеральный кровоток, обеспечивающий немедленное поступление крови в ишемизированные участки через существующие анастомозы и путем открытия коллатералей [148, 149, 176]. Было введено и сформировано понятие нейроваскулярной или нейрососудистой единицы (НВЕ). Концепция нейрососудистой единицы подчеркнула уникальную взаимосвязь между клетками мозга и его

сосудистой сетью. Понятие НВЕ объединяет нейроны, астроциты, гладкомышечные клетки сосудов, перициты, мозговые эндотелиальные клетки и является функциональной и структурной единицей головного мозга и ГЭБ [24, 81, 94, 159, 183]. Функциональная связь между этими клетками опосредуется цитокинами и хемокинами путем паракринной и аутокринной передачи сигналов. Астроциты играют важную связующую роль между клетками, образующими НВЕ, поскольку секретируют большое количество сигнальных молекул, известных как цитокины [7, 206, 253]. По некоторым данным до 95% астроцитов контактируют с церебральными сосудами разного типа. Полагают, что астроциты могут играть определённую роль в функциональном контроле местного кровотока [252]. НВЕ рассматривается как основная терапевтическая мишень нейрорепарации и нейропротекции [146]. Деятельность нейроваскулярных единиц может нарушаться уже на ранних стадиях формирования недостаточности мозгового кровообращения, что связано с функциональным разобщением их основных элементов, приводящих к нарушению целостности ГЭБ. При локальной ишемии мозговой ткани происходит нарастание секреции факторов роста, стимулирующих процессы ангиогенеза и ускоряющих формирование коллатерального кровотока [115, 198, 268]. Ангиогенез - это ключевой компенсаторный механизм образования новых сосудов из уже существующих, благодаря которому повышается оксигенация тканей головного мозга [3, 99, 113]. Воспаление и тканевая гипоксия при ХИГМ приводят к активации гипоксия-индуцибельного фактора (hypoxia-inducible factor) HIF-1 [124, 177, 188, 204, 236]. HIF-1 способствует образованию важнейшего стимулятора ангиогенеза - фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF A) [66, 163, 188, 204]. VEGF-A является выдающейся молекулой в семействе VEGF из-за его способности запускать ангиогенез и нейрогенез наряду с нейропротекцией [115, 118, 152, 163, 175, 225]. VEGF является одним из наиболее сильных индукторов

сосудистой проницаемости, обеспечивая привлечение мононуклеаров к месту повреждения, и стимулируя их функциональную активность и миграцию через эндотелий [175, 189, 235]. Взаимодействие между VEGF-A и рецептором VEGF (VEGFR) способствует дифференцировке ангиобластов в эндотелиальные клетки. Необходимо отметить, что в основе всего процесса ангиогенеза лежит взаимодействие VEGF-A с рецепторами VEGFR, которые активируют различные сигнальные пути. VEGFR-2 экспрессируется нейронами и сосудистыми эндотелиальными клетками [154, 155, 203], в то время как VEGFR-1 найден в сосудистом сплетении желудочков мозга и на глиальных клетках. Каждый сигнальный путь объясняет различные эффекты VEGF-A при ХИГМ. VEGF-A регулирует ангиогенез в головном мозге путем комбинированного действия VEGFR-1 и VEGFR-2, где активация последнего увеличивает ангиогенез, а активация первого – его уменьшает [193, 264]. Поэтому ангиогенез требует сбалансированного действия, в частности, VEGFR-1 и VEGFR-2 [154, 155, 250]. В ряде работ приводятся данные, которые могут указывать на связь уровней VEGF с факторами воспаления [185, 232]. Помимо взаимодействия между эндотелием и перицитом, в сосудистой системе ЦНС есть коммуникация от клетки к клетке (cell – to-cell) посредством цитокинов и хемокинов [230]. Была выявлена положительная корреляция между уровнем VEGF и уровнем С-реактивного белка в крови [269]. VEGF рассматривается как мультифункциональный провоспалительный цитокин [235, 266]. Выработка хемокинов влияет на миграцию нейробластов, активацию эндотелиальных клеток (ЭК) в ишемической зоне и выделение VEGF, стимулируя нейрогенез [254]. С одной стороны, VEGF в сосудистом русле является протектором для выживания эндотелиоцитов за счет стимуляции продукции оксида азота, обеспечивающий антиапоптотический эффект и усиливающий антитромботические и противовоспалительные свойства сосудистого эндотелия [14, 77, 162, 226]. С другой стороны, повышение содержания VEGF увеличивает неоваскуляризацию бляшки, приводя к ее нестабильности

[27]. Для построения новых сосудов при ХИГМ необходима миграция эндотелиальных клеток путем деградации экстрацеллюлярного матрикса. Повышенный уровень VEGF в данном случае является фактором стимулирования процессов проницаемости. Однако VEGF-индуцированная эндотелиальная проницаемость является механизмом нарушения целостности ГЭБ, способствующая отеку головного мозга и активации воспалительного ответа за счет нарастания уровня матриксных металлопротеиназ [149, 231, 246]. Повышенная проницаемость ГЭБ лежит в основе патогенеза реактивного глиоза при ХИГМ, который в свою очередь приводит к повышению секреции VEGF и провоспалительных цитокинов и активации астроцитов и микроглии [107, 109, 187, 256]. В здоровом мозге ангиогенез остается сниженным за счет равновесия между про- и антиангиогенными факторами, низкие уровни VEGF обеспечивают трофическую функцию и нейропротекцию в ЦНС [214, 238, 261]. Изначально VEGF описывали как фактор, улучшающий проницаемость ЭК. В дальнейшем оказалось, что, помимо влияния на проницаемость сосудов, VEGF-A стимулирует нейрогенез, миграцию и выживаемость нейронов, аксональное проведение [120, 202, 239, 273]. В головном мозге, подверженном ишемии, VEGF оказывает сильный нейропротекторный эффект, способствуя выживаемости нейронов [143, 150, 152, 216, 274]. Роль VEGF в нейрогенезе в настоящее время активно изучается в различных экспериментальных исследованиях. На сегодняшний день VEGF был обнаружен в перивентрикулярной зоне, а рецептор VEGF идентифицирован в мигрирующих ЭК [221, 230]. Было показано, что VEGF способен вызывать дифференцировку астроцитов в новые нейроны [102, 216]. Предполагается, что VEGF-A может стимулировать нейрогенез, действуя напрямую на нервные клетки-предшественники, экспрессирующие соответствующие рецепторы; VEGF-A может влиять на нейрогенез путем обеспечения структурной и матриксной поддержки или секрецией других нейрогенных факторов [95, 202]. Именно повышенный уровень VEGF способствует

нейрогенезу [215, 272]. VEGF обнаруживают как в плазме, так и в сыворотке, причем содержание его в сыворотке выше [103, 133, 244, 245]. Открытие многогранных эффектов VEGF позволяет рассматривать этот маркер в качестве терапевтической мишени при различных ишемических состояниях [14, 75, 168]. Поскольку VEGF участвует в таких процессах, как воспаление, ангиогенез, нейрогенез, нейропротекция, определение содержания фракций VEGF в плазме и сыворотке крови у больных ХИГМ позволит оценить состояние церебральной неоваскуляризации, прогнозировать течение заболевания и в дальнейшем поможет определить тактику лечения пациентов с ХИГМ для предупреждения развития церебральных сосудистых катастроф.

1.2 Принципы диагностики ХИГМ

В клинической картине ХИГМ выделяют три стадии. В основе разделения на стадии лежит выраженность неврологической симптоматики и наличие когнитивных нарушений. При I стадии выявляется диффузная микроочаговая неврологическая симптоматика в виде анизорефлексии, недостаточности конвергенции, негрубых рефлексов орального автоматизма. Возможны легкие изменения походки, неуверенность при выполнении координаторных проб. В этой стадии выявляются легкие когнитивные нарушения в виде замедления и инертности интеллектуальной деятельности, истощаемости, колебания внимания. Пациенты справляются с нейропсихологическими тестами и работой, которые не требуют учёта времени выполнения. II стадия характеризуется нарастанием неврологической симптоматики с формированием доминирующего синдрома. На этой стадии выявляются умеренные когнитивные нарушения. Ухудшается способность планировать и контролировать свои действия. Нарушается выполнение заданий, не ограниченных рамками времени, но сохраняется способность к компенсации (возможность использования подсказок). Могут появляться признаки снижения профессиональной и

социальной адаптации. III стадия проявляется наличием нескольких неврологических синдромов. На этой стадии снижается критика к своему состоянию. Формируются личностные и поведенческие расстройства. Когнитивные нарушения достигают степени деменции [52, 59, 60]. Клинической идентификации стадий ХИГМ могут соответствовать и нейровизуализационные изменения в виде лейкоареоза, лакунарных, территориальных инфарктов и атрофии головного мозга различной степени выраженности [11]. Таким образом, для диагностики ХИГМ (ДЭП) необходимо наличие у пациента следующих критериев: 1) признаки (клинические, инструментальные, данные анамнеза) поражения головного мозга; 2) признаки острой или хронической дисциркуляции (клинические, инструментальные, данные анамнеза); 3) причинно-следственная связь между 1-м и 2-м пунктами – связь нарушений гемодинамики с развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики; 4) клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

Возможны субклинически протекающие острые церебральные сосудистые состояния, проявлением которых могут быть мелкоочаговые, лакунарные инфаркты [91].

1.2.1. Нейровизуализационные критерии ХИГМ

При обследовании пациентов с ХИГМ анализ нейровизуализационных характеристик головного мозга является неотъемлемой частью диагностического минимума, так как позволяет надежно исключить у больных не сосудистые заболевания мозга (опухоль, нормотензивную гидроцефалию и др.) и получить доказательства сосудистого генеза выявляемых неврологических, в том числе и когнитивных, расстройств, оценить выраженность сосудистых изменений.

В основе развития ХИГМ лежит церебральная микроангиопатия [38, 145, 271]. Маркерами микроангиопатии при нейровизуализации являются:

- 1) множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах мозга;
- 2) видимые расширения периваскулярных пространств (криблоры);
- 3) диффузное поражение белого вещества мозга (лейкоареоз);
- 4) микроинфаркты;
- 5) церебральные микрокровоизлияния (ЦМК);
- 6) церебральная атрофия [29, 212].

Поражение крупных церебральных сосудов, основной причиной которого является атеросклероз, приводит к развитию более обширных (территориальных) корковых или подкорковых инфарктов и чаще бывает причиной инсультов, чем безинсультной ХИГМ. В то же время при множественном атеросклеротическом стенозе крупных артерий возможно развитие прогредиентного ишемического поражения, прежде всего в зонах смежного кровообращения (водораздельные зоны), находящихся на границе крупных сосудистых бассейнов. Морфологически в этих зонах могут выявляться ламинарный корковый некроз, микроинфаркты, неполные инфаркты и другие варианты селективной гибели нейронов (без формирования очагов некроза). В патогенезе поражения мозга при патологии крупных сосудов важное значение может иметь не только снижение перфузии, но и микроэмболизация [91].

Лакунарные инфаркты

Лакунарные очаги чаще обусловлены локальной окклюзией мелких артерий, хотя патогенез этих инфарктов остается не до конца изученным. У части больных с множественными лакунарными инфарктами в глубинных отделах мозга без диффузного поражения белого вещества (лакунарный статус) процесс, вероятно, связан с микроатероматозом начального отдела пенетрирующих артерий, идущих вглубь мозга, или закрытием

атеросклеротической бляшкой просвета крупного сосуда в месте отхождения от него пенетрирующей ветви [33, 237]. Лакунарные инфаркты – участки полного некроза – расцениваются авторами как наиболее распространенная форма очагового поражения белого вещества, они представляют собой сформировавшиеся полости с тонкой капсулой [142, 218]. Именно этот тип изменения сигнала имеет в виду большинство авторов под “гиперинтенсивными очагами” [2, 20, 33, 74, 112, 126, 228]. Ряд исследований показывает, что небольшие подкорковые инфаркты могут иметь разный исход по данным МРТ:

- превращаться в лакунарные полости или гиперинтенсивность белого вещества без видимых образований полостей на T2-взвешенных изображениях;
- исчезать, оставляя мало видимых последствий на МРТ [49, 141, 278].

Многие исследования показывают связь когнитивных нарушений с наличием лейкоареоза и лакун [128, 134, 196, 205, 259, 280]. При наличии лакун выраженность когнитивных расстройств зависит не столько от числа лакунарных очагов, сколько от их локализации (глубинные отделы лобных долей, головка хвостатого ядра и переднее бедро внутренней капсулы, таламус). Выраженность когнитивной дисфункции увеличивается при двустороннем поражении указанных структур и сочетании лакунарных очагов с лейкоареозом. Рассматривать степень лакунарного повреждения в отрыве от других сосудистых изменений, в частности изменений белого вещества, малоперспективно, так как и лакуны, и лейкоареоз, по сути, отражают разные стадии ишемического повреждения ткани головного мозга [158].

Следующая характеристика микроангиопатии при нейровизуализации – **расширение периваскулярных пространств (криблоры)**. Криблора – это резко расширенное периваскулярное пространство (пространство Вирхова–Робена), достигающее в диаметре 1–5 мм, с четко очерченными стенками и без выраженных изменений

окружающей ткани, характерной локализацией которых являются базальные ганглии и белое вещество головного мозга. Периваскулярные пространства Вирхова-Робина представляют собой расширение экстрацеребральных жидкостных пространств вокруг артерий, артериол, вен и венул. Они идут от поверхности мозга через паренхиму, следуя к лептоменингеальным слоям [222]. Периваскулярные пространства, как правило, микроскопические и не видны при обычной нейровизуализации. Однако большие пространства становятся более заметными с увеличением возраста пациента, особенно когда расположены у основания мозга [276]. Расширение периваскулярных пространств может быть связано с другими морфологическими характеристиками цереброваскулярной патологии такой, как лейкоареоз [195], лакунарные инфаркты [248], но не с атрофией [157]. Интерпретация видимого расширения периваскулярных пространств остается клиническим спорным вопросом. Одни авторы не признают их какого-либо клинического значения, другие обнаруживают их связь с когнитивными нарушениями [157]. При большом количестве криблюр в различных отделах головного мозга формируется так называемое криброзное состояние (*status cribrosus*) [56]. Причины, приводящие к формированию криблюр, можно разделить на две категории.

1. Изменения, происходящие в пространстве Вирхова–Робена:

А) во время прохождения пульсовой волны, особенно в периоды повышенного артериального давления, происходит резко выраженное расширение просвета сосуда, что постепенно приводит к повреждению его стенки и дилатации. В начале, по-видимому, это компенсируется наличием щелевидного пространства вокруг сосуда (пространство Вирхова–Робина), но в дальнейшем приводит к резкому его расширению, т.е. формированию криблюры. Эта гипотеза подтверждается тем, что периметр дилатированной и потерявшей форму артерии в криблюре приблизительно был равен окружности самой криблюры;

Б) при нарушении проницаемости стенки сосуда и развитии отека. Истончение и повреждение стенки сосуда, а также повышение внутрисосудистого давления способствуют развитию отека и выходу жидкости в пространство Вирхова - Робина, где происходит повышение давления, приводящее к формированию криблюр [16, 41].

2. Изменения, происходящие в ткани, окружающей пространство Вирхова–Робена.

При хроническом диффузном и распространенном поражении ткани головного мозга происходит уменьшение ее плотности (разрежение) за счет потери некоторых элементов нейропиля (аксонов, отростков астроцитов или олигодендроглиоцитов), что, с одной стороны, облегчает формирование криблюр под действием дилатированного сосуда и отека, с другой стороны, ткань мозга имеет структурную плотность, которая поддерживается постоянно на определенном уровне, т.е. если предположить, что разреженная ткань, пытаясь сохранить свою прежнюю структуру, будет “уплотняться”, то это приведет к тому, что пространства Вирхова–Робена расширятся и сформируются криблюры. Это положение подтверждается также тем, что атрофия всегда сопровождается уменьшением объема головного мозга и расширением в норме существующих пространств: субарахноидального пространства (наружная атрофия), желудочковой системы (внутренняя атрофия) и пространств Вирхова–Робена, расположенных вокруг сосудов в ткани мозга.

Как правило, расширение желудочковой системы при ХИГМ более выражено, чем расширение корковых борозд, и может отражать не только убыль мозгового вещества в глубинных отделах мозга, но и, возможно, снижение резистентности перивентрикулярных тканей к ликвородинамическим воздействиям. Выраженность когнитивных и двигательных нарушений при ХИГМ коррелирует и со степенью расширения боковых желудочков и особенно их передних рогов [42, 53,56].

Диффузное поражение вещества мозга (лейкоареоз)

Лейкоареоз (ЛА) — нейровизуализационный признак, представляющий собой диффузные двусторонние изменения белого вещества больших полушарий [172,173]. По локализации ЛА традиционно подразделяют на перивентрикулярный и субкортикальный. Перивентрикулярный ЛА обычно имеет вид «шапочек», расположенных в области полюсов боковых желудочков (чаще в зоне передних или задних рогов) либо полосы той или иной ширины, по периметру окружающей боковые желудочки и напоминающей ободок («rims») или ореол («halo»), с ровными, реже неровными контурами. Субкортикальный ЛА обычно представляет собой множественные рассеянные, «пунктирные» («punctate») очажки либо частично сливающиеся, либо образующие более крупные, «пятнистые» очаги [19, 131]. Разделение ЛА на перивентрикулярный и субкортикальный представляется условным: иногда ЛА выглядит как единая зона поражения, распространяющаяся не только на перивентрикулярную область, но и в виде «языков пламени» охватывающая прилегающие глубинные отделы белого вещества больших полушарий. Выявлено, что распространенность ЛА лучше коррелирует с выраженностью клинических проявлений ХИГМ, чем его обширность, определяемого в стандартных режимах МРТ. «Шапочки», расположенные в области передних рогов боковых желудочков, обычно бывают связаны с нарушением целостности эпендимы, проникновением цереброспинальной жидкости из желудочков и формированием спонгиозных зон, демиелинизацией и глиозом. ЛА в виде перивентрикулярного «ободка» с ровными контурами имеет ту же патоморфологическую основу, что и «шапочки», и чаще всего обусловлен трансэпендимальным проникновением цереброспинальной жидкости в прилегающую ткань мозга с развитием демиелинизации и глиоза. «Шапочки» в области передних рогов, а также перивентрикулярный «ободок» с ровными контурами нередко наблюдаются у здоровых пожилых лиц, а также при нормотензивной гидроцефалии и болезни Альцгеймера [21]. Наибольшее количество работ показывает связь именно ЛА с когнитивными

нарушениями [93, 127, 136, 144, 197, 201, 217, 249, 255, 267]. Так, показано, что умеренное когнитивное расстройство возникает, когда распространенность лейкоареоза превышает как минимум 10%, а деменция - если 1/4 объема белого вещества полушарий [165]. Лучшей методикой выявления ЛА является МРТ в режиме T2-ВИ (особенно в последовательности с подавлением сигнала от ликвора – FLAIR), поскольку позволяет отчетливее, чем на T2-взвешенных изображениях, дифференцировать зону лейкоареоза от неизменённого белого вещества [164]. Для количественной оценки степени выраженности данного феномена используют визуальную шкалу Fazekas (1998): 0 - нет ЛА; 1 - мягкий ЛА; 2 - умеренный сливающийся ЛА; 3 - тяжелый сливной ЛА [220].

Микроинфаркты

Микроинфаркты - небольшие ишемические очаги до 5 мм в диаметре, до недавнего времени выявляемые только при микроскопии [123]. В исследованиях не выявлена корреляции между частотой микроинфарктов и когнитивными нарушениями [186], но обнаружена их статистическая взаимосвязь с частотой церебральных микрокровоизлияний [119]. Микроинфаркты часто включают изменения, характерные для неполного инфаркта (снижение численности нейронов, аксонов, глиоз) и могут локализоваться как в коре, так и в подкорковых структурах. Микроинфаркты могут быть связаны с артериолосклерозом, атеросклерозом крупных мозговых артерий, микроэмболией [83].

Церебральные микрокровоизлияния

Церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) - это вариант морфологических изменений головного мозга, связанных с поражением малых мозговых артерий, которые выявляются в режиме градиент-эхо (T2*) на МРТ в виде гипоинтенсивных очагов размером 3-10 мм. Режим SWI также может быть использован для оценки ЦМК [241]. Результаты исследований показывают, что МР-видимые повреждения соответствуют накоплению гемосидерина в макрофагах в периваскулярной ткани при разрушении

красных клеток крови [247, 258]. Обнаружено, что ЦМК преимущественно расположены вблизи венул, что создает дополнительные предпосылки для изучения роли венозной системы в патогенезе ЦМК [63, 192]. По локализации ЦМК выделяют: поверхностные или корковые, подкорковые или глубинные (базальные ганглии, внутренняя и наружная капсула, таламус, мозолистое тело, перивентрикулярное белое вещество) и ЦМК, расположенные в задней черепной ямке, или инфратенториальные (ствол головного мозга и мозжечок) [279]. Стандартная оценка частоты и локализации ЦМК на МРТ в режиме T2* градиентного эхо проводится с помощью Рейтинговой анатомической шкалы микрокровоизлияний (MARS) [45, 171]. ЦМК может быть предикторами последующих внутримозговых кровоизлияний [6, 49, 53, 121, 179].

Церебральная атрофия

Церебральная атрофия, выявляемая при КТ или МРТ у больных ХИГМ, обычно сопровождается лейкоарезом, лакунарными или территориальными инфарктами. Ряд исследований демонстрирует взаимосвязь между наличием и тяжестью цереброваскулярной патологии и атрофией мозга, в том числе глобальной корковой атрофией, атрофией мозолистого тела, центральной атрофией (увеличение размеров желудочков и атрофия базальных ганглиев), среднего мозга, гиппокампа и очаговой атрофией в зонах мозга, связанных с подкорковыми инфарктами [111, 191]. В одном из исследований было показано, что у пациентов с клиническим атеросклеротическим поражением церебральных сосудов наличие и прогрессирование перивентрикулярного ЛА и наличие лакунарных инфарктов было связано с церебральной атрофией независимо от сосудистых факторов риска [191]. Также проводилось исследование, где были сделаны выводы, что медиальная височная атрофия и подкорковая атрофия усиливают эффект ЛА и лакунарных инфарктов, влияя на снижение когнитивных функций [40, 111]. Необходимо отметить, что ХИГМ считается результатом сочетанного поражения крупных и мелких мозговых артерий, соответственно при нейровизуализационном или

патоморфологическом исследовании в этих случаях выявляется комбинация различных типов поражений. Большой опыт применения МРТ исследований у больных ХИГМ показал, что не всегда выявляемые при МРТ изменения мозговой ткани сопровождаются клиническими проявлениями. Нередко пациенты с обширной площадью поражения белого вещества либо не имеют никаких клинических симптомов, либо эта симптоматика менее выражена, чем у больных с незначительными нейровизуализационными проявлениями ЛА [68, 110]. Наиболее полное отечественное клинико - визуализационное исследование у больных с хронической сосудистой недостаточностью головного мозга проведено Левиным О.С. [37, 93]. Автором дана количественная и качественная оценка атрофии различных отделов головного мозга, перивентрикулярного лейкоареоза, очаговых изменений белого вещества. О.С. Левиным (2006) разработаны диагностические критерии различных стадий ХИГМ на основе данных нейровизуализации [35, 93], что позволяет более дифференцированно подойти к выделению той или иной стадии заболевания (табл.1).

Таблица 1. Нейровизуализационные изменения при дисциркуляторной энцефалопатии.

Стадия ХИГМ	Лейкоареоз	Лакуны	Территориальные инфаркты	Атрофия головного мозга
I стадия	Тип перивентрикулярный и/или пунктирный субкортикальный, ширина менее 10 мм	число 2-5	число 0-1, площадь не более 1/8 полушарий, диаметр до 10 мм	+/-
II стадия	тип пятнистый, частично сливающийся субкортикальный, ширина более 10 мм	число 3-5	число 2-3, площадь не более 1/4 полушарий, диаметр до 25 мм	+ /+++
III стадия	тип сливающийся субкортикальный, ширина более 20 мм	число более 5	более 3, площадь не менее 1/4 полушарий, диаметр более 25 мм	++ /+++

1.2.2 Мультимаркерный подход к диагностике и прогнозированию поражения ткани головного мозга при ХИГМ.

Как было показано в представленных выше исследованиях, степень выраженности неврологических нарушений являются основой диагностики стадий ХИГМ. Однако, клиническая составляющая не всегда отражает тяжесть поражения мозговой ткани и, наоборот, выраженные нейровизуализационные признаки поражения головного мозга не сопровождаются клиническими проявлениями, в связи с чем, в реальной клинической практике врачи часто испытывают затруднения при определении стадии процесса. На настоящий момент при постановке диагноза ХИГМ практически не используются лабораторные исследования (за исключением исследований, направленных на определение факторов риска). Возможной панелью маркеров при ХИГМ можно рассматривать СРБ, МСР-1, VEGF. СРБ и МСР-1 отражают процессы воспаления. СРБ выявляется на ранних стадиях атеросклеротического процесса, участвует в процессах нейродегенерации [67, 106, 139, 213]. МСР-1 является маркером, отражающим формирование воспалительных инфильтратов, как, на уровне стенок артерий при атеросклерозе, так и на уровне мозговой ткани, являясь непосредственным участником нейровоспаления [18, 30, 79, 116, 151, 229, 233, 282]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является ключевым регулятором ангиогенеза [177, 188, 204, 236]. На ранних стадиях церебральной ишемии повышение в сыворотке крови содержания VEGF свидетельствует об активации ангиогенеза и процессов, противодействующих атеросклеротическому повреждению сосудистой стенки, усиливающих формирование ЭК, предотвращающих десквамацию (слущивание) эндотелия. При этом наблюдается поступление факторов роста в кровь, что отражает их несомненную диагностическую значимость [72, 86]. Необходимо учитывать, что при ишемии мозга происходит взаимодействие и координация действия указанных маркеров. Основу современной

превентивной ангионеврологии составляет прогнозирование вероятных механизмов заболевания и своевременная коррекция выявленных патологических процессов. Высокая частота латентного течения, отсутствие абсолютно четких критериев клинических и патогенетических границ серьезно затрудняют диагностику ХИГМ [143]. С учетом того, что ХИГМ всегда сопровождается вторичными дегенеративными изменениями, обусловленными повторяющимися ишемическими эпизодами в различных сосудистых бассейнах, которые проявляются неврологическим дефицитом и когнитивными нарушениями, большой интерес представляет использование существующих и поиск новых маркеров, способствующих ранней диагностике и профилактике цереброваскулярной патологии. Количественное определение панели биомаркеров воспаления и ангиогенеза при ХИГМ даст возможность объективно оценивать выраженность процессов воспаления, ангиогенеза и возможно в будущем - эффективность проводимой профилактической и терапевтической медикаментозной терапии.

ГЛАВА 2. Общая клиническая характеристика обследованных больных и методы обследования

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов с ХИГМ и практически здоровых лиц

Основу настоящей работы составили результаты клинического, инструментального и лабораторного анализа больных с ХИГМ. Все пациенты находились на обследовании и лечении в клинике нервных болезней Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. С.Р. Миротворцева» Минздрава России и в клинике нервных болезней им. В.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

Критериями включения в исследование были больные ХИГМ гипертонического и атеросклеротического генеза в возрасте от 50 до 80 лет, наличие подписанного информированного согласия на участие пациента в исследовании. Этический комитет ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России дал разрешение на проведение представляемого исследования (протокол № 8 от 03.04.2012).

Критериями исключения были: 1) энцефалопатия другого генеза; 2) семейные и индивидуальные случаи нарушения процессов свертывания крови; 3) выраженные когнитивные нарушения (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.

Всего в исследование были включены результаты обследования 167 человек, из них 107 человек - пациенты с ХИГМ и 60 человек практически здоровых лиц, которые составили контрольную группу. Диагноз устанавливался на основании общепринятых критериев согласно рекомендациям НЦ неврологии РАН [83].

В таблице 2 представлено распределение больных по возрасту и полу.

Таблица 2. Распределение больных по полу и возрасту.

Возраст	Женщины	Мужчины	Оба пола
	абс.	абс.	абс.
50-59 лет	17	9	26
60-69 лет	44	12	56
70-79 лет	17	8	25
Всего:	78	29	107
Итого %	72,8 %	27,2 %	100 %

Из таблицы видно, что преобладают женщины - 72,8 %. Среди всех обследованных большую часть пациентов составляют лица в возрасте от 60 до 69 лет (56%). Пациенты наиболее часто жаловались на пошатывание при ходьбе, головокружение, снижение памяти, на периодическую головную боль, слабость, утомляемость, повышение артериального давления (АД), а также предъявляли жалобы, связанные с последствиями перенесённых инсультов (слабость и неловкость в паретичных конечностях, нечёткость речи, выпадение полей зрения). Частота встречаемости жалоб у обследованных пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3. Частота встречаемости жалоб у обследованных пациентов ХИГМ

Жалобы	Частота встречаемости Кол-во пациентов / % случаев
Пошатывание при ходьбе, неуверенность при ходьбе, головокружение	82 / 77%
Повышение и колебания АД	49 / 46%
Головная боль	48 / 45%
Снижение памяти	38 / 35,5%
Утомляемость, общая слабость	19 / 18%
Слабость и неловкость в правых конечностях	17 / 16%
Шум в ушах	15 / 14%
Нарушение сна	14 / 13%
Шум в голове	11 / 10,3%
Тревожность, раздражительность	9 / 8,4%
Снижение слуха	8 / 7,5%
Нарушение речи в виде трудности подбора слов	5 / 4,7%
Слабость и неловкость в левых конечностях	5 / 4,7%
Ощущение «тяжести» в голове	4 / 3,7%
Мелькание «мушек» перед глазами	3 / 2,8%
Нарушение зрения в виде выпадения полей зрения	2 / 1,8%

Анамнестические данные свидетельствовали о том, что острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли 34 пациента (32 %), из них - 5,6 % пациентов повторно перенесли инсульт. Давность перенесенного инсульта в среднем составила $5,2 \pm 0,75$ лет. Наиболее часто ОНМК встречались в вертебробазилярном (29%) и в бассейне левой средней мозговой артерии (29%). Несколько реже инсульт был диагностирован в

правой средней мозговой (15%), в левой задней мозговой, правой задней мозговых артериях по 3 % соответственно. Транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе отмечены у 11 человек (10%). У 9 пациентов (8,4%) ранее была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС) в виде стенокардии напряжения, без каких либо клинических проявлений в течение последних лет на момент включения в исследование. Инфаркт миокарда перенесли 3 пациента (2,8 %). Такие кардиологические осложнения, как нарушение ритма сердца выявлены у 10 пациентов (9,3 %). Из них фибрилляция предсердий (ФП) пароксизмальная форма у 6 человек, ФП постоянная форма у 1 пациента, трепетание предсердий у 2 и суправентрикулярная экстрасистолия - у 1. Употребление никотина на момент исследования выявлено у 2,8 % пациентов, ранее курили 12% пациентов. Артериальная гипертензия (АГ) 3 стадии риск 4 зафиксирована у 53 %, АГ 2 стадии риск 3 - у 25 %, АГ 1 стадии риск 2 - у 19,2%, не страдали АГ 2,8% пациентов. Средняя длительность гипертонического анамнеза составила $7,79 \pm 0,72$ лет. В неврологическом статусе отмечались: легкий мозжечковый синдром, анизорефлексия, симптомы орального автоматизма, синдром чувствительных, двигательных и когнитивных нарушений, гемианопсия. В общеклинических анализах крови и мочи патологии не выявлялось. При исследовании липидного спектра отмечалась дислипидемия. Результаты исследования липидного спектра представлены в таблице 4.

Таблица 4. Липидный спектр у обследованных больных ХИГМ, (M±m)

Показатель	Референсные значения/Единица измерения	Результат
Общий холестерин	менее 5,18 ммоль/л	5,53±0,09
Триглицериды	менее 1,7 ммоль/л	2,13±0,1
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)	более 1,55 ммоль/л	1,41±0,04
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)	менее 2,59 ммоль/л	3,01±0,07

Спектр препаратов, принимаемых пациентами, представлен в таблице 5. Гипотензивную терапию получали 90% пациентов. Антигипертензивная терапия была представлена всеми основными классами препаратов. Как видно из таблицы 5, пациенты преимущественно получали ингибиторы АПФ, диуретики и бета-блокаторы. При этом 10,2 % пациентов не получали антигипертензивной терапии (2,8 % пациентов не имели диагноза АГ, остальные принимали препарат ситуационно, в связи с непостоянным повышением АД). Монотерапия была у 44 пациентов (46%), комбинированная терапия – у 52 пациентов (54%). Антиагрегантную терапию получали 100 (93,4%) человек. Антиагрегантная терапия была представлена ацетилсалициловой кислотой (АСК) в различных дозировках. Наибольшая часть пациентов получали АСК в дозе 75 мг в сутки. 7 человек не получали антиагрегантную терапию в связи с наличием у 1 пациента бронхиальной астмы, 6 пациентам терапия была назначена, но не принималась в связи с боязнью осложнений. Антикоагулянтную терапию принимали 4 пациента по поводу ФП. Все они получали ривароксабан в дозе 20 мг в сутки – 2, 15 мг в сутки – 1 и в дозе 10 мг – 1 пациент. Один пациент был на комбинированной терапии: варфарин 2,5 мг и АСК 75 мг в сутки. Терапию статинами получали 30 пациентов (28%), которая была представлена двумя препаратами – аторвастатин и розувастатин в двух дозировках по 10 и 20 мг в сутки.

Таблица 5. Группы препаратов, получаемые больными ХИГМ.

Антигипертензивная терапия	
Группы препаратов	Количество пациентов / %
Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов	23 / 21,5%
Ингибиторы АПФ	51/47,6%
Бета-блокаторы	33/30,8 %
Блокаторы кальциевых каналов	17 / 16%
Диуретики	34 / 31,7%
Не получали терапию	11 / 10,2%
Антиагрегантные препараты (АСК)	
50 мг в сутки	8 / 7,5 %
75 мг в сутки	73 / 68,2%
100 мг в сутки	17 / 16%
150 мг в сутки	2 / 1,8%
Не получали терапию	7 / 6,5%
Статины	
Аторвастатин 10 мг	11/ 36,7%
Аторвастатин 20 мг	9 / 30%
Розувастатин 10 мг	4 / 13,3 %
Розувастатин 20 мг	6 / 20%
Не получали терапию	77 / 72%

Группу контроля составили 60 практически здоровых лиц, которые были осмотрены терапевтом, неврологом, отоларингологом, офтальмологом и гинекологом, проведены стандартные лабораторные обследования. У всех 60 человек в лабораторных анализах не выявлено значимых отклонений от нормы. Вошедшие в контрольную группу лица не страдали сахарным диабетом, не имели церебральных жалоб, сосудистых заболеваний в анамнезе. Для определения возрастных изменений маркеров воспаления и ангиогенеза обследуемые лица группы контроля были разделены на 2 группы в зависимости от возраста (табл.6).

Таблица 6. Распределение практически здоровых лиц по полу и возрасту.

Группы практически здоровых лиц в возрасте		Количество человек в группе		
		Всего	Мужчин	Женщин
1	от 21 до 40 лет	30	14	16
2	от 41 до 60 лет	30	16	14

Все пациенты были обследованы по единой программе. Полученные результаты исследования заносились в разработанную нами индивидуальную карту обследования пациента с ХИГМ.

2.2. Методы обследования больных с ХИГМ.

Обследование больных было комплексным и включало: сбор анамнеза, исследование неврологического статуса по общепринятой методике, нейропсихологическое тестирование (краткая шкала оценки психического статуса (КОШПС), тест рисования часов), общеклинические исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови – глюкоза, липидный спектр (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП) сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе StatFax с использованием реактивов DiaSys Diagnostic Systems GmbH, результаты выражали в ммоль/л.), креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой и непрямой билирубин). У всех обследованных определяли следующие лабораторные показатели: моноцитарный хемоатрактантный протеин-1 (MCP-1), С-реактивный белок (СРБ), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF A) в сыворотке и плазме крови. Разное содержание VEGF в сыворотке и плазме крови связано с наличием данного белка в тромбоцитах. В сыворотку при свертывании крови и повреждении тромбоцитов выходит максимальное количество VEGF. При получении плазмы лейкоциты и тромбоциты осаждаются при центрифугировании на

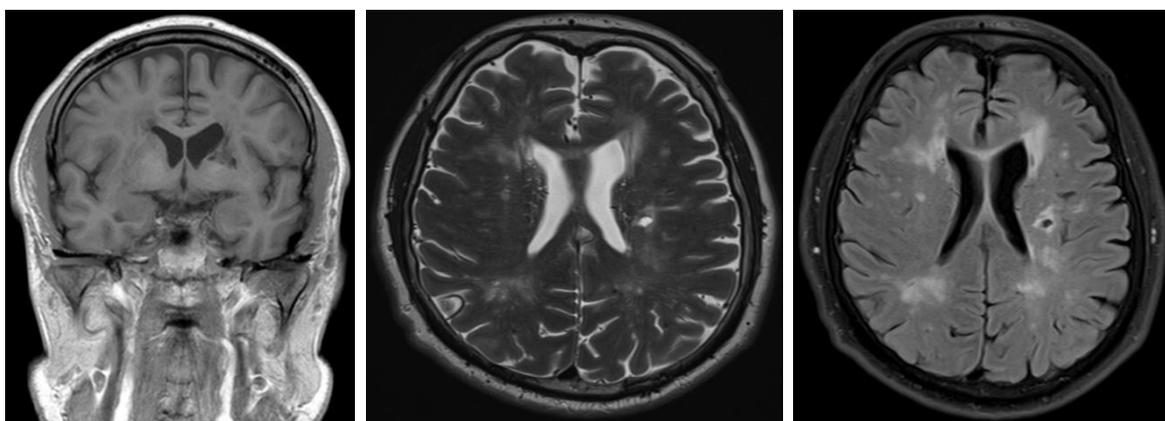
границе между плазмой и форменными элементами, в связи с этим в ней определяют только содержание показателя в эндотелиальных прогениторных клетках. Таким образом, разницу между содержанием VEGF сыворотки и плазмы крови рассматривают как уровень показателя в тромбоцитах. Для нашего исследования наибольшую значимость имели данные по уровню VEGF в сыворотке и плазме крови, так как он является одним из показателей тканевой гипоксии на уровне нейрососудистых единиц головного мозга и снижения регенераторных свойств сосудистой стенки.

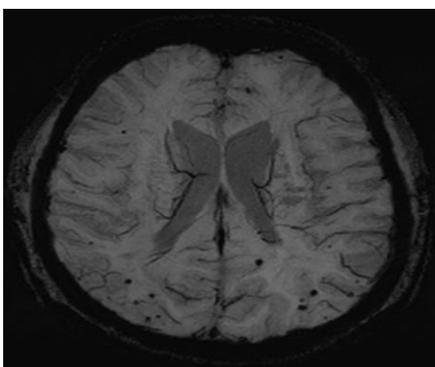
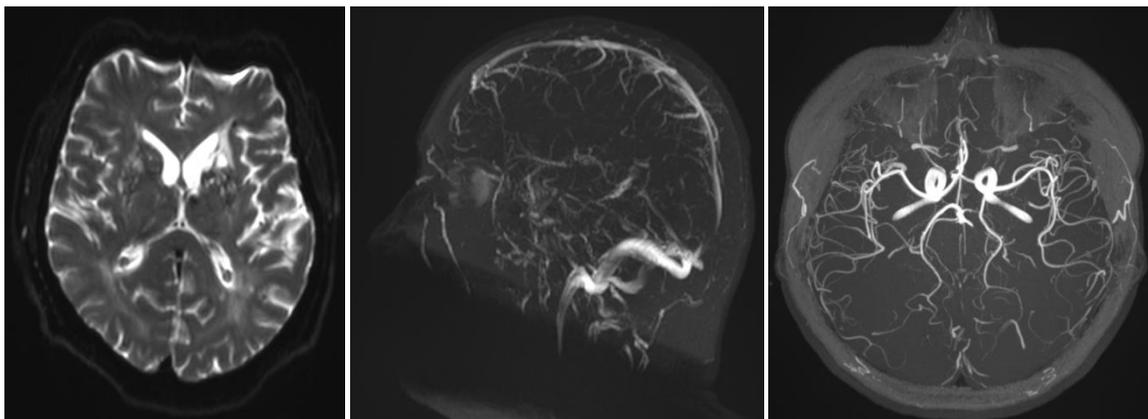
Для определения VEGF использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа с наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ). Результаты выражали в пг/мл. Взятие крови проводили у пациентов натошак, в утренние часы из кубитальной вены. С целью стандартизации использовали пробирки для забора крови «Vacuette» с разными химическими наполнителями. Для исследования сыворотки применялись пробирки с активатором свертывания (кремнеземом) и разделительным гелем, образующим барьер между сывороткой и свернувшейся кровью после центрифугирования. При выделении плазмы применяли пробирки с КЭДТА. Для получения сыворотки и плазмы кровь центрифугировали в течение 15 минут при 3000g. Полученную сыворотку и плазму разливали на аликвоты по 0,5 мл замораживали в полипропиленовых пробирках «Эппендорф» при температуре -25°C и хранили до проведения исследования не более 3 месяцев. Непосредственно перед исследованием образцы размораживались при комнатной температуре, перемешивались и центрифугировались 5 минут при 3000g на микроцентрифуге Elmi (Sky Line Латвия).

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

МРТ головы проводилось 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 напряженностью магнитного поля 3 Тл и толщиной срезов от 2,0 мм. В течение исследования МРТ было проведено 59 пациентам. Остальными пациентами были предоставлены заключения ранее проводимых методов нейровизуализации, что было достаточным для верификации диагноза.

Протокол МРТ-исследования включал в себя следующие последовательности: T1 — для уточнения архитектоники головного мозга, наличия индивидуальных особенностей развития, степени проявления атрофии (ее кортикального и подкоркового компонентов); T2 — для выявления очаговых изменений, их количества и суммарного объема; T2 FLAIR — для уточнения характера и объема перивентрикулярных изменений и уточнения размеров ликворосодержащих пространств. Диффузионно-взвешенные изображения (DWI) позволяли получить данные об ограничении изотропной диффузии в веществе головного мозга, выявить наличие внутриклеточного отека. Артериальную и венозную ангиографию (TOF 2D и 3D) применяли для визуализации архитектоники сосудистой системы. Последовательность с получением изображений, взвешенных по неоднородности магнитного поля (SWI), позволяла получить контрастные изображения, чувствительные к венозной крови, кровоизлияниям и накоплениям железа.





По данным МРТ оценивалось пять областей в правом и левом полушарии головного мозга отдельно в баллах [96]. Результаты представлены в табл.7.

Таблица 7. Оценка изменения белого вещества головного мозга по данным МРТ в баллах.

Области головного мозга	Правое полушарие	Левое полушарие
лобная доля	1 балл – локальные изменения ткани головного мозга; 2 балла – при наличии «сливных» участков; 3 балла – участки диффузного повреждения всей области	1 балл – локальные изменения ткани головного мозга; 2 балла – при наличии «сливных» участков; 3 балла – участки диффузного повреждения всей области
теменно-затылочная доля	1 балл – локальные изменения ткани головного мозга; 2 балла – при наличии «сливных» участков; 3 балла – участки диффузного повреждения всей области	1 балл – локальные изменения ткани головного мозга; 2 балла – при наличии «сливных» участков; 3 балла – участки диффузного повреждения всей области
височная доля	1 балл – локальные изменения ткани головного мозга; 2 балла – при наличии «сливных» участков; 3 балла – участки диффузного повреждения всей области	1 балл – локальные изменения ткани головного мозга; 2 балла – при наличии «сливных» участков; 3 балла – участки диффузного повреждения всей области
инфратенториальная область	1 балл – локальные изменения ткани головного мозга; 2 балла – при наличии «сливных» участков; 3 балла – участки диффузного повреждения всей области	1 балл – локальные изменения ткани головного мозга; 2 балла – при наличии «сливных» участков; 3 балла – участки диффузного повреждения всей области
область базальных ганглиев	0 баллов – отсутствие изменений, 1 балл - локальное повреждение ≥ 5 мм, 2 балла – более одного локального повреждения ткани головного мозга, 3 балла – сливающиеся изменения ткани головного мозга.	0 баллов – отсутствие изменений, 1 балл - локальное повреждение ≥ 5 мм, 2 балла – более одного локального повреждения ткани головного мозга, 3 балла – сливающиеся изменения ткани головного мозга.

Кистозно-глиозные изменения в результате перенесённых инсультов расценивались как «старые», предшествующие изменения и не учитывались при текущей оценке сформировавшихся новых очагов. Таким образом, было

рассчитано количество баллов для каждой области в каждом полушарии головного мозга и подсчитано общее количество баллов в обоих полушариях.

2.3. Методы статистической обработки 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 [15, 65]. 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 (Kruskel-Wallis).

Эффективность диагностики ХИГМ по анализу чувствительности и специфичности оценивалась с помощью построения характеристической кривой (ROC-анализ) при разных точках деления значений лабораторных показателей. ROC-кривые – зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов приведены для следующих показателей: выявление ХИГМ среди лиц контрольной группы (здоровых людей), определение в сыворотке крови уровня фактора роста эндотелия сосудов. Информативность показателя оценивалась по величине площади под кривой (AUC). Чем ближе кривая к диагонали ($AUC=0,5$), тем ниже диагностическая ценность показателя, чем ближе площадь под кривой к 1, тем эффективнее диагностический тест.

В литературе приводится следующая экспертная шкала для значений AUC, по которой можно судить о качестве показателя:

Интервал AUC	Прогностическое качество показателя
0.9-1.0	Отличное
0.8-0.9	Очень хорошее
0.7-0.8	Хорошее
0.6-0.7	Среднее
0.5-0.6	Неудовлетворительное

На характеристической кривой можно выбрать диагностический порог (точку отсечения), который соответствует максимально возможной чувствительности и специфичности выявления ХИГМ исследованными показателями. Результаты ROC-анализа представлены с указанием значения площади (AUC) под кривой, достоверности ($p < 0,05$) и 95% доверительного интервала. Ось Y отражает чувствительность показателя, ось X – (100% специфичность). Критерий рассматривается как эффективный при нижней границе доверительного интервала площади $> 0,5$, значения достоверности $p < 0,05$.

Для выявленных методом ROC-анализа эффективных диагностических показателей построены кривые зависимости чувствительности и специфичности от уровня точки отсечения.

ГЛАВА 3. Маркеры воспаления и фактор роста эндотелия сосудов у практически здоровых лиц и больных с ХИГМ

3.1 Содержание MCP-1, CRP и VEGF в сыворотке и плазме крови в зависимости от возраста у практически здоровых лиц.

В многочисленных публикациях результаты анализа MCP-1, CRP и VEGF в сыворотке и плазме крови в группах практически здоровых людей,

как правило, приведены без учета влияния на результаты исследования целого ряда преаналитических факторов. В их число входят методы получения сыворотки и плазмы крови, возраст обследуемого лица, наличие гиперхолестеринемии, триглицеридемии, артериальной гипертензии и другие. Также не установлены границы нормальных значений концентрации данных биомаркеров в сыворотке или плазме крови (и тем более в других клинических образцах), а опубликованные к настоящему времени данные по их содержанию у практически здоровых лиц весьма фрагментарны и противоречивы. 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 2 группы.

Результаты исследования содержания VEGF сыворотки и плазмы крови, MCP-1 и CPB в сыворотке крови в группах практически здоровых людей представлены в табл. 8. У практически здоровых лиц установлено, что медиана сывороточной концентрации CPB 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.

Таблица 8.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

В результате корреляционного анализа выявлена сильная положительная взаимосвязь между возрастом практически здоровых лиц и концентрацией VEGF в сыворотке крови (0,769) и в плазме (0,695).

3.2. Маркеры воспаления и ангиогенеза сыворотки и плазмы крови у больных

ХИГМ и практически здоровых лиц

Выявленные изменения содержания CPB, 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. Как видно из табл.9 у больных с ХИГМ по сравнению с группой практически здоровых лиц в сыворотке крови увеличено содержание таких показателей воспаления как MCP-1 (до 171 % уровня нормы) и CPB (до 187 % уровня нормы). На фоне повышения содержания маркеров воспалительного процесса у больных с ХИГМ имело место снижение содержания VEGF в сыворотке и плазме крови (до 26,4 % от величины нормы в сыворотке крови, $p < 0,05$ и 28,2 % от величины нормы в плазме крови, $p < 0,05$).

Таблица 9. Показатели воспаления и ангиогенеза сыворотки и плазмы крови у больных с ХИГМ и практически здоровых лиц.

Группа обследованных	Статистический Показатель	VEGF сыворотки	VEGF Плазмы	МСР-1 сыворотки	СРБ сыворотки
Группа контроля практически здоровые лица в возрасте 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.

У больных ХИГМ клинические проявления формируются на фоне активации процессов внутрисосудистого воспаления и снижения уровня VEGF в сыворотке и плазме крови.

3.3. Маркеры воспаления и ангиогенеза сыворотки и плазмы крови у больных ХИГМ в зависимости от получаемого лечения.

При анализе содержания МСР-1, СРБ, VEGF сыворотки и плазмы крови и получаемого пациентами лечения не было получено статистически достоверных данных, что представлено в таблицах 10 и 11.

Таблица 10. Содержание маркеров ангиогенеза (VEGF сыворотки и плазмы крови) и воспаления (MCP-1, CRP) у пациентов с ХИГМ в зависимости от терапии статинами.

Группы	VEGF сыворотки	VEGF плазмы	MCP-1	CRP
Терапия статинами (n=27)	124,5	78,1	311,2	3,965
Не получают статинов (n=78)	203,23	99,9	267,1	3,92

Таблица 11. Содержание маркеров ангиогенеза (VEGF сыворотки и плазмы крови) и воспаления (MCP-1, CRP) у пациентов с ХИГМ в зависимости от терапии антиагрегантами.

Группы	VEGF сыворотки	VEGF плазмы	MCP-1	CRP
Антиагреганты (n=100)	203,2	98,55	243,6	3,67
Отсутствие терапии (n=7)	130,0	70,0	488	7,4

Безусловно, данные результаты являются предварительными, и при малом количестве используемых наблюдений не совсем корректными. Взаимосвязи между маркерами воспаления и ангиогенеза и лечением пациентов ХИГМ требуют дальнейшего изучения при создании совершенно других моделей дизайна исследования. В перспективе, при проведении соответствующих исследований, возможно, будет определена роль данных маркеров как индикаторов эффективности проводимого лечения.

ГЛАВА 4. Взаимосвязь показателей воспаления и ангиогенеза со структурными изменениями ткани головного мозга у больных с ХИГМ

Несмотря на целый ряд, прежде всего зарубежных публикаций остаются практически не изученными вопросы значения механизмов

воспаления и ангиогенеза в формировании структурных изменений 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-х пациентов с ХИГМ и 30 человек 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 $61,7 \pm 2,01$ лет) - составили пациенты с жалобами на периодическую головную боль, слабость, утомляемость, повышение АД. Преобладали мужчины. Анамнестические данные свидетельствовали о наличии у 1 пациентки пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, у 2 – ТИА и у 2 – перенесенного ОНМК. У всех пациентов этой группы повышение АД отмечалось в течение последних 5 лет (4 пациента имели артериальную гипертонию (АГ) 3 риск 4, у остальных - АГ 2 риск 3). Стаж курения от 30 до 45 лет выявлялся у 3-х пациентов. Средний уровень общего холестерина - 5,07 ммоль/л, ТГ- 1,96 ммоль/л, ЛПВП -1,6 ммоль/л, ЛПНП -2,5 ммоль/л. Антиагрегантную терапию получали 8 человек (ацетилсалициловая кислота от 50 до 100 мг в сутки). Гипотензивную терапию получали 10 пациентов (из них монотерапию – 5, комбинированную терапию – 5). Терапию статинами получали 5 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 ОНМК (слабость и неловкость в паретичных конечностях, выпадение полей зрения). Преобладали женщины. Пациенты этой группы имели гипертонический анамнез от 5 до 15 лет. У 9 пациентов было указание на перенесённое ОНМК, 4-м - в анамнезе выставлялся диагноз ИБС и различных форм аритмий (преимущественно пароксизмальной формой фибрилляции предсердий), перенес инфаркт миокарда 1 пациент. Курили 3 пациента (стаж курения от 5 до 28 лет). Средний уровень общего холестерина - 5,36 ммоль/л, ТГ - 2,05 ммоль/л, ЛПВП - 1,64 ммоль/л, ЛПНП - 2,8 ммоль/л. Антиагрегантную терапию получали 8 пациентов (ацетилсалициловая кислота от 50 до 100 мг в сутки). Непрямые антикоагулянты (ривароксабан) - 3 пациента. Гипотензивная терапия была комбинированной у 10, в виде монотерапии - у 4, и не получал систематически лечение 1 пациент. Гиполипидемическую терапию получали 6 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). Эта группа была с наибольшим количеством очаговых изменений вещества головного мозга по данным МРТ. В этой группе также отмечались жалобы на периодическую головную боль, шаткость походки, шум в ушах и голове, снижение памяти, нарушение сна и также 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 ОНМК- 8, ТИА – 2 пациента, 2-м больным в анамнезе выставлялся диагноз ИБС и нарушения ритма. Употребление никотина отмечали 2 пациента (стаж курения от 24 до 40 лет). Средний уровень общего холестерина - 5,3 ммоль/л, ТГ- 1,3 ммоль/л, ЛПВП- 1,7 ммоль/л, ЛПНП -2,9 ммоль/л. Антитромбоцитарные препараты получали 14 пациентов (ацетилсалициловая кислота от 50 до 100 мг в сутки), непрямые антикоагулянты – 1 человек (варфарин 2,5 мг). Гипотензивная терапия была комбинированной у 7, в виде монотерапии - у 8 пациентов. Обращает на себя внимание тот факт, что в этой группе 9 пациентов не получали гиполипидемическую терапию. В неврологическом статусе выявлялся 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.

Нормальными значениями исследуемых биомаркеров считали результаты исследования уровня СРБ, МСР-1, VEGF в сыворотке и плазме крови у практически здоровых лиц в возрасте от 41 до 60 лет (группа контроля).

Анализ полученных результатов (табл. 12 и рис.1- 4) показал, что у больных ХИГМ 1 группы (без очаговых изменений при МРТ – группа сравнения) имеет место нарастание в сыворотке крови содержания МСР-1 и

СРБ (от 298,5 и 337,0% от величины группы контроля, $p \leq 0,05$) на фоне снижения уровня VEGF (66,9% $p \leq 0,05$). В плазме крови у данной группы пациентов уровень VEGF по сравнению с его уровнем у практически здоровых лиц достоверно не изменялся.

У больных ХИГМ 2 группы в сыворотке крови уровень МСР-1 практически не отличался от его содержания в 1 группе. Однако увеличивалась концентрация СРБ до 496,3 % от уровня нормы ($p \leq 0,01$) и 147,3 % от величины показателя в 1 группе ($p \leq 0,01$). Концентрация VEGF сыворотки и плазмы крови у пациентов данной группы снижалась до 27,2 % и до 25,6 % соответственно от величины нормы ($p \leq 0,01$), 40,5 % VEGF сыворотки и до 30,7 % VEGF плазмы от содержания в 1 группе ($p \leq 0,05$).

В 3 группе пациентов уровень VEGF и в сыворотке и в плазме крови снижался. Снижение содержания показателя было до 17,7 % VEGF сыворотки и до 15,0% VEGF плазмы от величины нормы ($p \leq 0,01$), 26,5 % VEGF сыворотки и до 18,0% VEGF плазмы от содержания в 1 группе ($p \leq 0,05$), а также 65,4 % VEGF сыворотки и до 58,7 % VEGF плазмы от содержания во 2 группе ($p \leq 0,05$). То есть в 3 группе больных содержание VEGF в сыворотке и плазме крови снижалось почти в пять раз по сравнению с практически здоровыми лицами и пациентами 1 и 2 групп. Содержание МСР-1 в сыворотке крови у больных ХИГМ 3 группы не отличалось от содержания во 2 группе (325% от величины группы контроля, $p \leq 0,05$). Концентрация СРБ в сыворотке крови в 3 группе была наибольшей (507 % от величины группы контроля, $p \leq 0,05$) и превышала показатели 1 и 2 групп.

Таблица 12. 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
Контрольная группа практические 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
Больные 1 группы- группы 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
Больные 2 группы (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
Больные 3 группы (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 ($p < 0,05$).

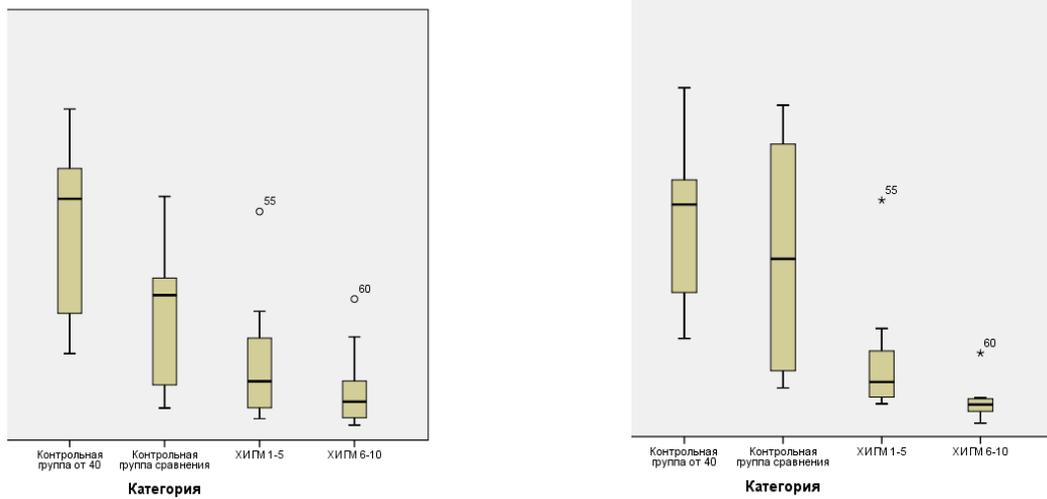


Рис. 1,2. Содержание VEGF сыворотки (1) и плазмы (2) крови у больных ХИГМ в зависимости от структурных изменений ткани головного мозга по данным МРТ.

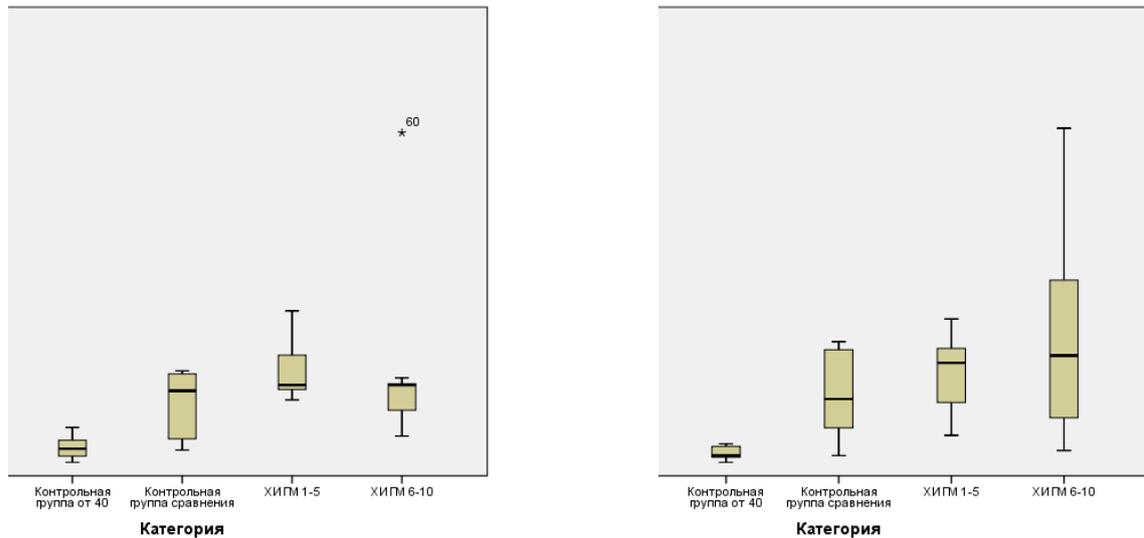


Рис. 3,4. Содержание MCP-1(3) и CRP(4) сыворотки крови у больных ХИГМ в зависимости от структурных изменений ткани головного мозга по данным МРТ.

Таким образом, представленные результаты показывают, что у больных ХИГМ высокие концентрации MCP-1 и CRP в сыворотке крови связаны со степенью ишемических очаговых изменений белого вещества головного мозга по данным МРТ. Появление очаговых изменений развивается в результате активации процессов воспаления и снижения активности ангиогенеза. Наиболее значимое понижение содержания VEGF в

сыворотке и в плазме крови наблюдается у пациентов, имеющих большее количество очагов в головном мозге (6-10 баллов).

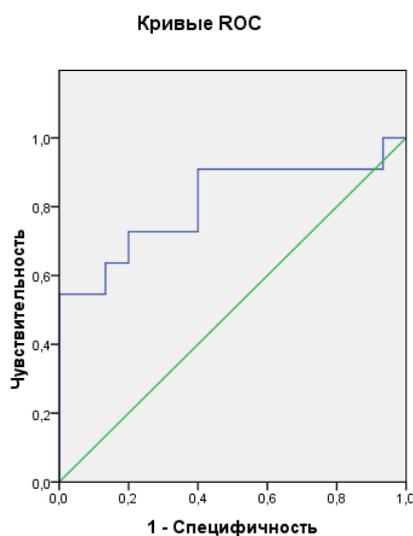


Рис.5

Рис.5 Чувствительность и специфичность VEGF сыворотки относительно группы сравнения у больных ХИГМ с изменениями на МРТ 1-5 баллов;

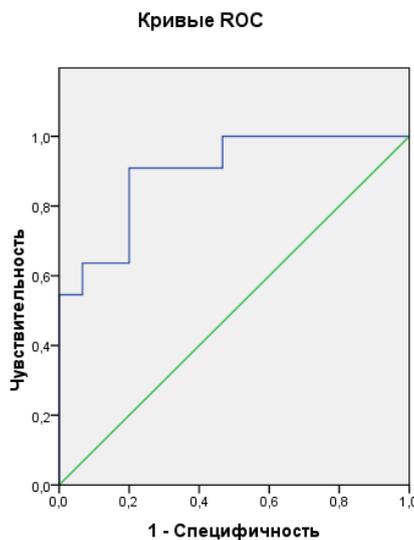


Рис.6

Рис.6 Чувствительность и специфичность VEGF плазмы относительно группы сравнения у больных ХИГМ с изменениями на МРТ 1-5 баллов.

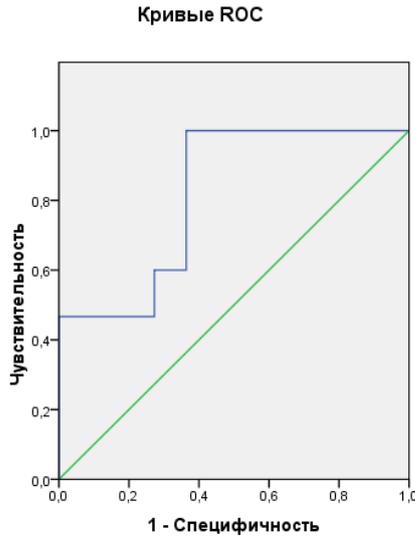


Рис.7

Рис.7. Чувствительность и специфичность МСР-1 сыворотки относительно группы сравнения у больных ХИГМ с изменениями на МРТ 1-5 баллов;

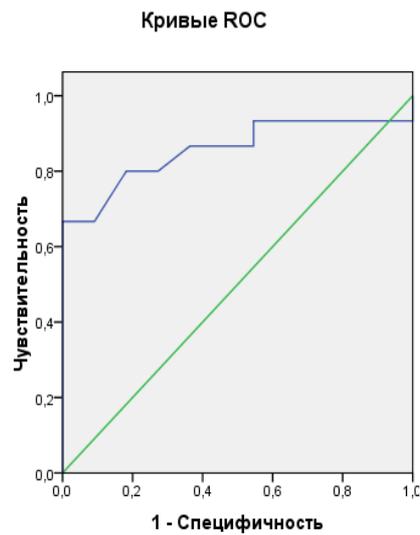


Рис.8

Рис.8. Чувствительность и специфичность СРБ сыворотки относительно группы сравнения у больных ХИГМ с изменениями на МРТ 1-5 баллов.

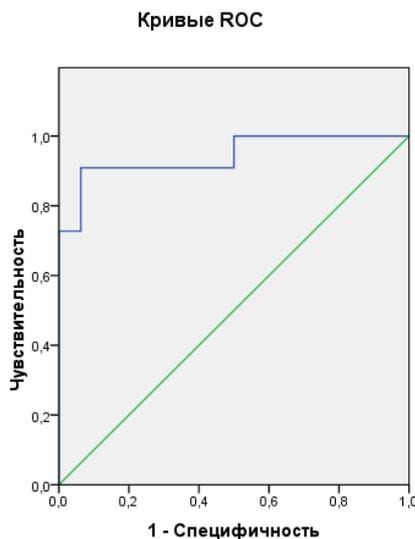


Рис.9

Рис.9. Чувствительность и специфичность VEGF сыворотки относительно группы сравнения у больных ХИГМ с изменениями на МРТ 6-10 баллов;

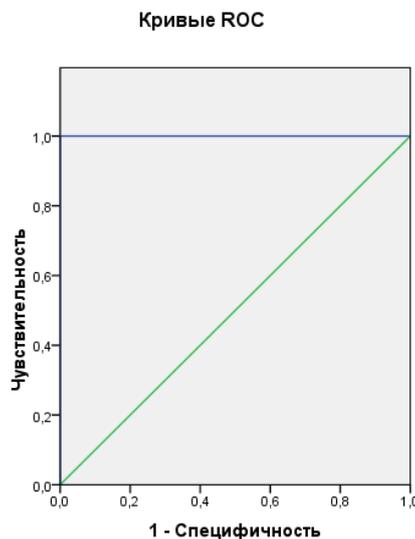


Рис.10

Рис.10. Чувствительность и специфичность VEGF плазмы относительно группы сравнения у больных ХИГМ с изменениями на МРТ 6-10 баллов.

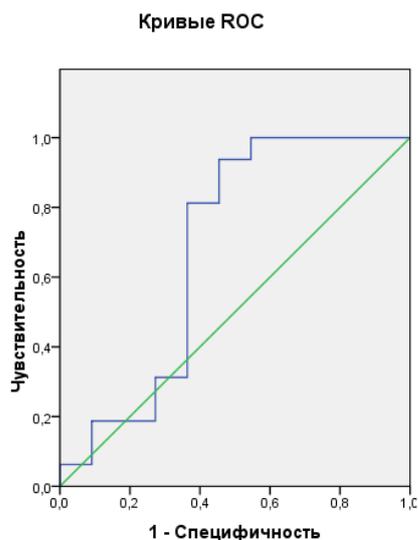


Рис.11

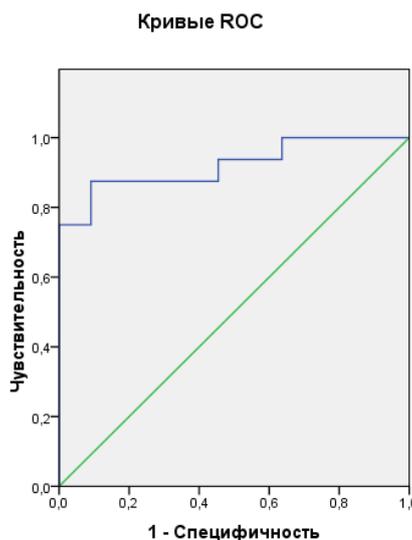


Рис.12

Рис.11. Чувствительность и специфичность МСР-1 сыворотки относительно группы сравнения у больных ХИГМ с изменениями на МРТ 6 - 10 баллов;

Рис.12. Чувствительность и специфичность СРБ сыворотки относительно группы сравнения у больных ХИГМ с изменениями на МРТ 6 -10 баллов.

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 (рис. 1-12, табл. 13). 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 высокую диагностическую чувствительность и специфичность среди показателей активности воспалительного процесса показал 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 показали нарастание величин СРБ сыворотки крови, снижение величин VEGF плазмы и сыворотки крови.

Таблица 13. Специфичность и чувствительность содержания VEGF сыворотки и плазмы, МСР-1 и СРБ сыворотки у больных ХИГМ с изменениями на МРТ 1 - 5 и 6-10 баллов.

Показатели	VEGF сыворотки	VEGF плазмы	МСР-1 сыворотки	СРБ сыворотки
Больные ХИГМ с очаговыми изменениями белого вещества головного мозга на МРТ 1 - 5 баллов				
Площадь под кривой	0,812	0,897	0,818	0,858
Значение cut off*	319,3	90,55	383,2	7,9
Специфичность	0,628	0,996	0,646	0,990
Чувствительность	0,740	0,997	0,694	0,990
Больные ХИГМ с очаговыми изменениями белого вещества головного мозга на МРТ 6 – 10 баллов				
Площадь под кривой	0,943	0,99	0,818	0,858
Значение cut off*	109,5	58,5	498,9	7,9
Специфичность	0,98	0,97	0,646	0,990
Чувствительность	0,97	0,96	0,694	0,990

* для VEGF сыворотки и плазмы крови, МСР-1 в пг/мл, для СРБ в мг/мл

В группе больных ХИГМ с изменениями белого вещества головного мозга на МРТ 6-10 баллов показатели с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью (VEGF плазмы и СРБ сыворотки) объединялись со снижением уровня VEGF сыворотки крови.

То есть 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.

ГЛАВА 5. Взаимосвязь показателей ангиогенеза и воспаления с когнитивной дисфункцией у больных ХИГМ

Для установления взаимосвязи между наличием когнитивных нарушений и уровнями 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 (УКР) [223] все пациенты были преобразованы в 2 группы: с выявленными когнитивными нарушениями (1-я группа) и без них (2-я группа).

Таблица 14. Результаты нейропсихологического тестирования у обследованных практически здоровых лиц и больных с ХИГМ, (M±m)

Тесты	Контроль (n=30)	1 группа (с КН) (n=29)	2 группа (без КН) (n=30)
MMSE (баллы)	29,3±0,24	25,8± 0,21*	28,9±0,16 °
Тест рисования часов	9,6±0,21	7,8±0,25*	9,2±0,24 °

Примечание: n – количество обследованных; p – уровень значимости;
* - уровень значимости различий между 1-й группой и ГК (* - p<0,05);
° - уровень значимости между 1-ой и 2-ой группами (p<0,05)

Группа 1 включала в себя 29 пациентов (средний возраст 66,4±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 ОНМК (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 перенесенные ОНМК или ТИА, у 6 в анамнезе диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС) и различные формы аритмий (преимущественно пароксизмальная форма фибрилляции

предсердий), 1 пациент перенес инфаркт миокарда. Курили 6 пациентов (стаж от 5 до 40 лет). Средний уровень общего холестерина был $5,33 \pm 0,36$ ммоль/л, ТГ - $2,12 \pm 0,16$ ммоль/л, ЛПВП - $1,45 \pm 0,07$ ммоль/л, ЛПНП - $2,92 \pm 0,21$ ммоль/л. Антиагрегантную терапию получали 21 (72%) пациент (ацетилсалициловая кислота от 50 до 100 мг/сутки); непрямые антикоагулянты (ривароксабан) – 2 пациента. Гипотензивная комбинированная терапия принималась 18 (62%) пациентами, в виде монотерапии ее получали 7 человек и систематически не лечились 4 человека. Гиполипидемическую терапию получали 12 (41%) человек. В неврологическом статусе выявлялись мозжечковый, пирамидный синдромы и симптоматика в результате перенесенных инсультов в виде гемипарезов, синдромов чувствительных расстройств, гемианопсии. При дуплексном исследовании брахиоцефальных сосудов выявлялся атеросклероз с различной степенью стенозирования от 35 до 70% в различных сосудистых бассейнах. Средний балл по МРТ $5,06 \pm 0,23$. При нейропсихологическом исследовании средний балл MMSE $25,8 \pm 0,21$, средний балл по тесту рисования часов $7,8 \pm 0,25$. Полученные результаты говорят о наличии умеренных когнитивных нарушений.

Группа 2 включала 30 пациентов (средний возраст $60,8 \pm 1,4$ лет). 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 ОНМК 12 пациентов, ТИА - 3, 2-м больным в анамнезе выставлялся диагноз ИБС и различных видов аритмии, перенесли инфаркт миокарда 2 пациента. Курили 2 пациента (стаж от 24 до 40 лет). Средний уровень общего холестерина был $5,4 \pm 0,11$ ммоль/л, ТГ - $1,98 \pm 0,17$ ммоль/л, ЛПВП - $1,45 \pm 0,08$ ммоль/л, ЛПНП - $3,02 \pm 0,14$ ммоль/л.

Антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота от 50 до 100 мг/сут) получали 26 пациентов, непрямые антикоагулянты (варфарин 2,5 мг) - 1, ривароксабан – 1. Гипотензивная терапия была комбинированной у 9 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 выявлялся 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 MMSE $28,9 \pm 0,16$. Средний балл по тесту рисования часов $9,2 \pm 0,24$, что говорит об отсутствии когнитивных нарушений.

Результаты исследования маркеров воспаления и ангиогенеза представлены в табл. 15.

Таблица 15. 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	МСР-1 сыворотки, пг/мл	СРВ 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 группа больные 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 группа больные 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

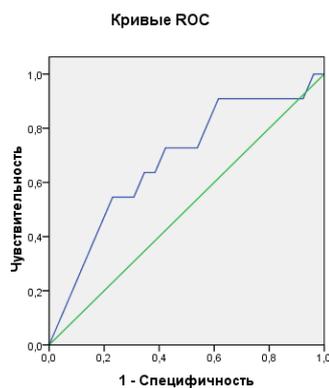
°достоверные различия с группой практически здоровых лиц в возрасте от 41 до 60 лет ($p < 0,05$); **достоверные различия с первой группой больных ($p < 0,05$).

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, $p < 0,05$).

Таким образом, у больных ХИГМ, КН сопровождаются нарастанием содержания в сыворотке крови показателей активации воспалительного процесса. Концентрация МСР-1 в группе больных ХИГМ с КН увеличивается в сыворотке крови на 228,7% от уровня нормы, в группе

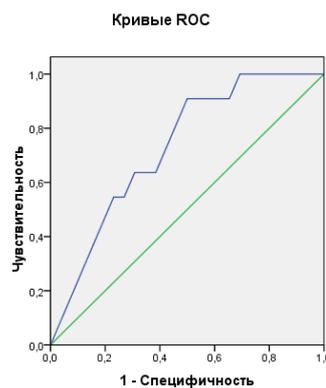
больных ХИГМ без КН – до 198,9% ($p < 0,05$). Уровень СРБ также у пациентов с ХИГМ и КН возрастал до 335,7% , в группе больных ХИГМ без КН – до 307,1% ($p < 0,05$). На фоне нарастания содержания в сыворотке крови уровня показателей воспалительного процесса у больных ХИГМ с КН, и без них в сыворотке и плазме крови была снижена концентрация VEGF. Наиболее значимое снижение уровня VEGF имело место у больных ХИГМ с КН, в сыворотке – до 31,6%, в плазме – до 24,5% ($p < 0,05$).

То есть, у больных ХИГМ КН формируются на фоне активации процессов внутрисосудистого воспаления и снижения уровня VEGF в сыворотке и плазме крови. Уменьшение содержания VEGF в плазме крови является показателем снижения регенераторных свойств циркулирующих ЭПК.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис.13

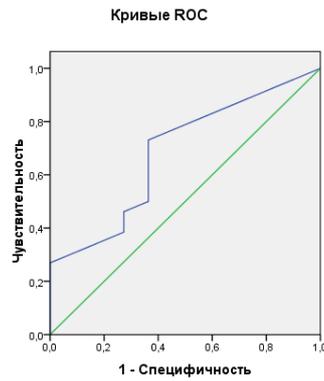


Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис.14

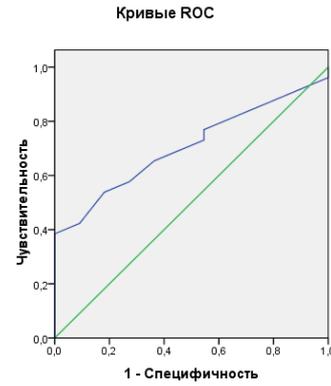
Рис.13. Чувствительность и специфичность VEGF сыворотки относительно группы контроля у больных ХИГМ без КН;

Рис.14. Чувствительность и специфичность VEGF плазмы относительно группы сравнения у больных ХИГМ без КН.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис.15



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис.16

Рис.15. Чувствительность и специфичность МСР-1 сыворотки относительно группы сравнения у больных ХИГМ без КН;

Рис.16. Чувствительность и специфичность СРБ сыворотки относительно группы сравнения у больных ХИГМ без КН.

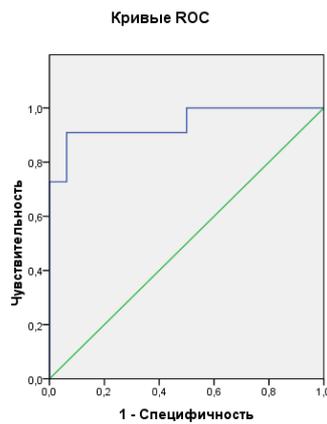


Рис.17

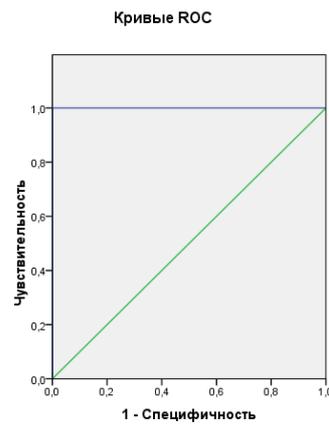


Рис.18

Рис.17. Чувствительность и специфичность VEGF сыворотки относительно группы сравнения у больных ХИГМ с КН;

Рис.18. Чувствительность и специфичность VEGF плазмы относительно группы сравнения у больных ХИГМ с КН.

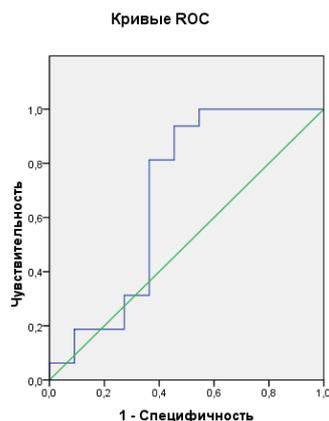


Рис.19

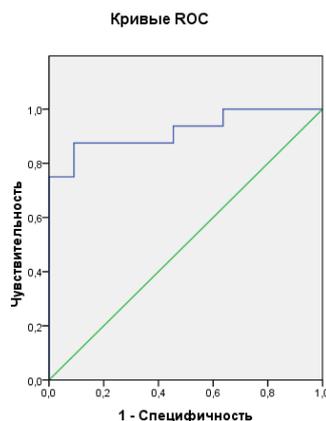


Рис.20

Рис.19. Чувствительность и специфичность МСР-1 сыворотки относительно группы сравнения у больных ХИГМ с КН;

Рис.20. Чувствительность и специфичность СРБ сыворотки относительно группы сравнения у больных ХИГМ с КН.

Определение диагностической значимости маркеров воспаления и ангиогенеза проводили с учетом анализа кривых ROC (рис. 13-20; табл.16).

Таблица 16. Специфичность и чувствительность содержания VEGF сыворотки и плазмы, МСР-1 и СРБ сыворотки у больных ХИГМ с когнитивными и без когнитивных нарушений.

Показатели	VEGF сыворотки	VEGF плазмы	МСР-1 сыворотки	СРБ сыворотки
Больные ХИГМ без КН				
Площадь под кривой	0,680	0,729	0,684	0,706
Значение cut off*	188,8	82,1	518,275	5,75
Специфичность	0,488	0,564	0,497	0,541
Чувствительность	0,872	0,894	0,870	0,871
Больные ХИГМ с КН				
Площадь под кривой	0,885	0,959	0,576	0,782
Значение cut off*	109,525	58,475	200	13,4
Специфичность	0,787	0,99	0,404	0,748
Чувствительность	0,983	0,99	0,635	0,93

Снижение уровня VEGF сыворотки и плазмы крови у больных ХИГМ с КН показали высокую специфичность и чувствительность (0,787-0,983 и 0,99 – 0,99). То есть 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 обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ)

Целью нашего исследования было установление клинико-диагностического значения маркеров воспаления и ангиогенеза при ХИГМ. Дисфункция эндотелия, признанная одним из патогенетических механизмов хронической недостаточности мозгового кровообращения, сопровождается появлением в крови многочисленных маркеров, диагностическое значение которых активно изучается [72]. Выяснение роли молекулярных механизмов прогрессивного течения ХИГМ, установление диагностически значимых маркеров, открывает определённые перспективы по развитию новых стратегических направлений терапии. Лечение каждого пациента требует индивидуального подхода, нуждается в лабораторном и инструментальном контроле, т.к. всем известны случаи развития повторных ОНМК и прогрессирования ХИГМ даже на фоне хорошо подобранной профилактической терапии и минимизации факторов риска.

Всего в исследование было включено 107 пациентов с ХИГМ и 60 практически здоровых лиц. Анамнестические данные свидетельствовали о том, что ОНМК перенесли 34 пациента (32 %), из них - 5,6 % пациентов повторно перенесли инсульт. Давность перенесенного инсульта в среднем составила $5,2 \pm 0,75$ лет. Транзиторные ишемические атаки в анамнезе отмечены у 11 человек (10%). Наиболее частым фактором риска была артериальная гипертензия; АГ 3 стадии риск 4 установлена у 53 %, АГ 2

стадии риск 3 - у 25 %, АГ 1 стадии риск 2 - 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 9 пациентов (8,4%); нарушение ритма сердца - у 10 пациентов (9,3 %) (из них пароксизмальная форма ФП - у 6, постоянная форма ФП - у 1, трепетание предсердий - у 2 и суправентрикулярная экстрасистолия - у 1 человека); употребление никотина на момент исследования выявлено у 2,8 % пациентов, ранее курили 12% пациентов.

Гипотензивную терапию получали 90% пациентов. Антигипертензивные средства были представлены всеми основными классами препаратов. Преимущественно пациенты получали ингибиторы АПФ, диуретики и бета-блокаторы. При этом 10,2 % пациентов не получали препаратов вообще (2,8 % пациентов не имели диагноза АГ, остальные принимали препарат ситуационно, в связи с непостоянным повышением АД). Монотерапия была у 44 пациентов (46%), комбинированная терапия – у 52 пациентов (54%).

Антитромбоцитарные средства получали 100 (93,4%) пациентов. Основным препаратом данной группы была ацетилсалициловая кислота в различных дозировках. Наибольшая часть пациентов получали АСК в дозе 75 мг в сутки. 7 человек не получали антиагрегантную терапию в связи с наличием у 1 пациента бронхиальной астмы, 6 пациентам терапия была назначена, но не принималась в связи с боязнью осложнений (язвенной болезни).

Антикоагулянтную терапию принимали 4 пациента по поводу ФП. Все они получали ривароксабан в дозе 20 мг в сутки – 2, 15 мг в сутки – 1 и в дозе 10 мг – 1. Один пациент был на комбинированной терапии: варфарин 2,5 мг и АСК 75 мг в сутки. Обращает на себя внимание, что терапию статинами получали всего 30 пациентов (28%), которая была представлена двумя препаратами – аторвастатин и розувастатин в двух дозировках по 10 и 20 мг в сутки.

Анализируя ситуацию с проводимым профилактическим лечением, можно сказать, что наиболее благополучной она была в отношении гипотензивных и антитромбоцитарных препаратов. Назначение статинов оставалось крайне недостаточным, кроме этого дозировки препаратов зачастую оказывались не адекватными.

Для доказательства возрастных изменений исследуемых маркеров были обследованы 60 практически здоровых и 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. Полученные данные представляют собой ещё одно подтверждение активного участия иммунной системы и воспалительных процессов не только в защите организма от действия неблагоприятных факторов, провоцирующих повреждение и дегенерацию нейрональной ткани, но и в развитии старения [46, 54]. 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. Ведущими причинами, вызывающими повышение уровней VEGF в кровотоке здорового человека с возрастом, считаются провоспалительный цитокиновый сдвиг, оксидативный стресс и ишемия, сопровождающиеся развитием эндотелиальной дисфункции [87 - 89]. 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. Высокий уровень этого цитокина инициирует рост (ветвление) имеющихся капилляров в результате активации процессов пролиферации зрелых эндотелиальных клеток. Это оказывает положительное воздействие на состояние сердечно-сосудистой системы и поддерживает высокую активность репаративных процессов в тканях головного мозга, способствует выживанию эндотелия и усиливает его антитромботические и противовоспалительные свойства [4, 143, 221].

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. Нарушение баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов может являться одной из причин прогрессирования заболевания. Одной из значимых характеристик снижения регенераторных свойств циркулирующих ЭПК у больных ХИГМ становится снижение VEGF в плазме крови.

В развитии ишемии головного мозга, по-видимому, воспалительный процесс первоначально способствует усилению регионарного кровотока и процессов артерио - и ангиогенеза. Улучшение коллатерального кровотока и перфузии поддерживает структурно-функциональное состояние нервной ткани [79, 199, 260]. Однако, при снижении, как в сыворотке, так и в плазме крови уровня VEGF возникает нарастание очаговых изменений белого вещества головного мозга у больных ХИГМ. Наиболее значимое понижение содержания VEGF в сыворотке и в плазме крови наблюдается у пациентов, имеющих большее количество очагов в головном мозге, определяемые при МРТ. Это можно считать следствием как сниженной мобилизации из костного мозга в периферическую кровь ЭПК, так и высокой активностью

эндотелиодеструктивных процессов. Необходимо также отметить, что снижение уровня VEGF плазмы крови у больных ХИГМ свидетельствует о более высоком уровне потребления ЭПК для восстановления эндотелия.

Как известно, число функционирующих микрососудов в мозговой ткани соответствует потребностям её кровоснабжения и активности репаративных процессов. Репарация повреждений мозговой ткани осуществляется в виде саморегуляции интенсивности воспалительных реакций и активности регенераторных процессов, прежде всего обусловленных активацией процессов ангиогенеза [146, 252, 268]. У больных ХИГМ повышение активности процессов внутрисосудистого воспаления на начальных этапах заболевания мобилизует из костного мозга и других источников предшественников ЭПК. Однако, по-видимому, на фоне дисрегуляции продукции цитокинов возникает снижение содержания VEGF в сыворотке и плазме крови у больных ХИГМ и нарастает выраженность очаговых изменений белого вещества головного мозга. То есть, высокие уровни биомаркеров воспаления в сыворотке крови и снижение содержания VEGF в сыворотке и плазме крови свидетельствует о недостаточном ангиогенезе и реваскуляризации ткани головного мозга, активации апоптоза нейрональной ткани и нейродегенерации.

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 [77, 176]. Сниженная активность процессов ангиогенеза у выделенной группы больных ХИГМ вызывала снижение образования коллатералей и формирование новых участков ишемии ткани головного мозга. По-видимому, 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 кровоток VEGF на фоне высокой 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. Нарушение баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов можно считать одной из причин появления синдрома сосудистых умеренных КН. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что клинические проявления умеренных сосудистых КН могут быть обратимыми. «Обратимый» компонент связывался с коррекцией многих факторов риска их возникновения [59, 92, 167, 170]. Учитывая полученные нами результаты, на наш взгляд, одним из наиболее перспективных направлений терапии КН у больных ХИГМ, можно рассматривать стимуляцию ангиогенеза и создание условий для репарации эндотелия микроциркуляторного русла.

Использование панели исследованных биомаркеров (СРБ и МСР-1 в сыворотке крови, VEGF в плазме и сыворотке крови), показавших высокую чувствительность и специфичность при ХИГМ, в перспективе может быть использовано не только для индивидуализации тактики лечения данной категории больных, направленной на возможное замедление прогрессирования и снижение риска возникновения цереброваскулярных осложнений, но и для осуществления контроля за проводимой терапией.

ВЫВОДЫ

1. Медиана сывороточной концентрации СРБ и МСР-1, VEGF 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 ХИГМ выявлена активация процессов внутрисосудистого воспаления и снижения уровня VEGF в сыворотке и плазме крови.

2. Нарастание содержания в сыворотке крови МСР-1 и СРБ одновременно со снижением уровня VEGF в сыворотке и плазме крови сопровождается увеличением количества очаговых изменений вещества головного мозга у больных ХИГМ.
3. Когнитивные нарушения у больных ХИГМ формируются на фоне активации процессов внутрисосудистого воспаления и снижения уровня VEGF в сыворотке и плазме крови.
4. Диагностические диапазоны СРБ и VEGF сыворотки (при пороговом значении 188,8 пг/мл) и плазмы крови (при пороговом значении 82,1 пг/мл) у больных ХИГМ показали высокую чувствительность и специфичность при определении степени структурного повреждения головного мозга (СРБ-0,99/0,99; VEGF сыворотки 0,97/0,98; VEGF плазмы 0,96/0,97) и формирования когнитивных нарушений (СРБ 0,983/0,748; VEGF сыворотки 0,983/0,787; VEGF плазмы 0,99/0,99).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Повышение СРБ, МСР-1 и низкие уровни VEGF сыворотки и плазмы крови являются биомаркерами прогрессирования нарушения эндотелиального гомеостаза, системы ангиогенеза, а также церебральной микроангиопатии, что необходимо учитывать при определении индивидуальной терапевтической тактики пациентов.
2. Исследование VEGF сыворотки и плазмы крови в динамике у пациентов с ХИГМ, получающих препараты, стимулирующие ангиогенез, позволит контролировать эффективность их назначения и определять сроки применения.

3. При повышении СРБ и снижении VEGF сыворотки и плазмы крови необходимо проведение тестирования для возможного выявления когнитивных нарушений и своевременного назначения соответствующей терапии.

Список сокращений

АД – артериальное давление
AUC – (Area Under Curve) – площадь под ROC – кривой в долях от единицы
ДЛП – дислиппротеинемия
ДУ – дискриминационный уровень
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИЛ-1-RA – рецепторный антагонист интерлейкина 1
ИЛ 8 – интерлейкин 8 (IL-8)
ИИ – ишемический инсульт
ИФА – иммуноферментный анализ
КА – коронарный атеросклероз
КН – когнитивные нарушения
КФК – креатинфосфокиназа
ЛВП – липопротеины высокой плотности
ЛНП – липопротеины низкой плотности
ЛП(а) – липопротеин (а)
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МФ – макрофаг
МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
МСР-1 - моноцитарный хемотаксический протеин -1
ММП – матриксная металлопротеиназа
NO – оксид азота
СРБ - С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СКТ – спиральная компьютерная томография
ТГ-триглицериды
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга
ФНО α – фактор некроза опухоли альфа
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
ХС – холестерин
ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭПК – эндотелиальные прогениторные клетки
ЭК – эндотелиальная клетка
ЭТ-1 – эндотелин 1

Список литературы

1. Абраменко, Ю.В. Сравнительная характеристика нейропсихологических расстройств у мужчин и женщин пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга / Ю.В. Абраменко, Т.А. Слюсарь, В.Н. Абрамова // Тверской медицинский журнал. – 2015. – № 6. – С. 1-7.
2. Абрамова, Н.Н. Магнитно-резонансная томография в диагностике цереброваскулярных заболеваний / Н.Н. Абрамова. – Москва, 1998. – 112 с.
3. Ангиогенез: (литературный обзор) / И.С. Васильев, С.А. Васильев, И.А. Абушкин [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. –2017. – Т. 1, № 1. – С. 36-45.
4. Ангиогенез как адаптивный механизм при ишемии / М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгин, Н.Н. Дремина [и др.] // Бюллетень ВСНЦ. – 2013. – № 5 – С. 192-195.
5. Антипенко, Е.А. Хроническая ишемия головного мозга. Современное представление проблемы / Е.А. Антипенко, А.В. Густов // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 38-43.
6. Араблинский, А.В. Церебральные микрокровоизлияния при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях / А.В. Араблинский, Т.А. Макотрова, О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 7-2. – С. 45-51.
7. Астроциты и их роль в патологии центральной нервной системы / Л.Р. Горбачева, И.А. Помыткин, А.М. Сурин [и др.] // Российский педиатрический журнал.–2018. – Т. 21, № 1. – С. 46-53.
8. Боголепова, А.Н. Коморбидность когнитивных и аффективных нарушений у больных с хронической ишемией мозга // Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта. – Москва, 2017. –С. 46-49.

9. Вельков, В.В. С-реактивный белок в лабораторной¹ диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – № 2. – С. 37-48.
10. Возможности применения нейрометаболической терапии у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / А.А. Тяжелников, З.Х. Осмаева, П.Р. Камчатнов [и др.] // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 9. – С.108–112.
11. Возможности терапии ранних проявлений хронической ишемии мозга: результаты программы «ПРОФИЛЬ» / Г.Р. Табеева, Е.Ю. Калимеева, Н.Н. Коберская [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 36-41.
12. Воробьева, О.В. Хроническая ишемия головного мозга: от патогенеза к терапии (рекомендации неврологу амбулаторного звена) / О.В. Воробьева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 5. – С. 26-31.
13. Воробьева, О.В. Цереброваскулярная болезнь, ассоциированная с метаболическим синдромом: подходы к профилактике и терапии / О.В. Воробьева // Неврология и ревматология: прил. к журн. Consilium Medicum. – 2018. – № 1. – С. 16-20.
14. Гавриленко, Т.И. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение / Т.И. Гавриленко, Н.А. Рыжкова, А.Н. Пархоменко // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 87-95.
15. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика : учеб.пособие / А.Н. Герасимов. – Москва : Мед.информ. агентство, 2007. – 480 с.
16. Гулевская, Т.С. Артериальная гипертония и патология белого вещества головного мозга / Т.С. Гулевская, И.Г. Людковская // Архив патологии – 1992. – № 2. – С. 53-59.
17. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – Москва : Медицина, 2001. – 326 с.

18. Гусев, Е.И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга / Е.И. Гусев, А.С. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 4-8.
19. Дамулин, И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия / И.В. Дамулин // Справочник поликлинического врача. – 2002. – № 3. – С. 21-25.
20. Дамулин, И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте : дис. ... д-ра мед.наук. – Москва, 1997. – 259 с.
21. Захарова, Е.М. Роль лейкоареоза в развитии цереброваскулярных заболеваний / Е.М. Захарова // СТМ. – 2010. – № 1. – С. 81-83.
22. Значение молекулярных маркеров в диагностике сосудистой патологии / Н.Б. Захарова, В.В. Никитина, Т.Г. Каменских [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 9. – С. 9-10.
23. Иммунологические аспекты развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и определение роли факторов риска в их форсировании / И.М. Фуштей, С.Л. Подсевахина, О.В. Ткаченко [и др.] // Внутренняя медицина. – 2000. – № 4. – С. 48-56.
24. Касаткин, Д.С. Нейроваскулярная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротективных препаратов / Д.С. Касаткин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 10. – С. 103-108.
25. Клиническое значение асимптомных инфарктов при цереброваскулярных заболеваниях и их связь с когнитивными нарушениями / Р. Р. Жетишев, П.Р. Камчатнов, Н.А. Михайлова [и др.] // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2014. – Т. XLVI, № 2. – С. 8-12.
26. Ключева, Е.Г. Цереброваскулярные заболевания. Головная боль : учеб.пособие. Ч. I / Е.Г. Ключева, М.В. Александров, Е.Б. Панина. – Санкт-Петербург: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечников, 2015. – 47 с.

27. Коваль, С.Н. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальных гипертензий / С.Н. Коваль, И.А. Снегурская, О.В. Мысниченко // Артериальная гипертензия. – Киев, 2012. – № 4 – С. 85-93.
28. Комбинированная терапия дисциркуляторной энцефалопатии / П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, С.А. Воловец [и др.] // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 8. – С. 686-692.
29. Кулеш, А.А. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики / А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 13-22.
30. Кухтина, Н.Б. Моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) как фактор воспаления при атерогенезе. Разработка пептидного ингибитора MCP-1 : автореф. ... канд. мед.наук. – Москва, 2009. – 26 с.
31. Кухтина, Н.Б. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и интиме артерий у больных ИБС / Н.Б. Кухтина, Т.И. Арефьева, А.М. Арефьева // Терапевтический архив. – 2008. – № 4. – С. 63-69.
32. Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин. – Москва, 2012. – 255 с.
33. Левин, О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / О.С. Левин, Н.А. Юнищенко // Consilium medicum. – 2007. – № 8. – С. 47-52.
34. Левин, О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: от патогенеза к лечению / О.С. Левин // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 8-15.
35. Левин, О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении / О.С. Левин // Consilium medicum. – 2006. – № 8. – С. 72-79.

36. Левин, О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечения / О.С. Левин. – Москва, 2012. – 24 с.
37. Левин, О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии : дис. ... канд. мед.наук. – Москва, 1996. – 142 с.
38. Левин, О.С. Сосудистые факторы риска болезни Альцгеймера / О.С. Левин, Н.А. Трусова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. Т. 113. – № 7-2. – С. 3-12.
39. Левин, О.С. Эффективность нафтидрофурила у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова, Н.Н. Васенина // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2018. – № 1. – С. 29-34.
40. Левин, Я.И. Депрессия и сон / Я.И. Левин // Лечащий врач.– 2008. – № 8. – С. 29-32.
41. Людковская, И.Г. К морфологии и патогенезу изменений белого вещества головного мозга при артериальной гипертензии / И.Г. Людковская, Т.С. Гулевская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1988. – Т. 88, № 7. – С. 25-32.
42. Магнитно-резонансная томография в диагностике хронической недостаточности мозгового кровообращения (обзор литературы) / Е.В. Аверкиева, А.В. Воронцов, В.П. Владимирова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2003. – № 3. – С. 40-48.
43. Максимова, М.Ю. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте / М.Ю. Максимова, Л.В. Комелькова, Ф.Р. Охтова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 2. – С. 15-20.
44. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10 пересмотр. Т. 1, ч. 2. Всемирная организация здравоохранения. – Москва : Медицина, 1995. – 633 с.

45. Менделевич, Е. Г. Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинико-нейровизуализационные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия / Е. Г. Менделевич // РМЖ. – 2016. – № 7. – С. 424-428.
46. Молекулы-маркеры активации глии при нейровоспалении: новые возможности для фармакотерапии нейродегенерации / Н.А. Малиновская, С.В. Прокопенко, Ю.К. Комлева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 5. – С. 5-15.
47. Молекулярные маркеры повреждения эндотелия у пациентов с болезнью Паркинсона / Н.С. Макаров, С.В. Спиридонова, В.В. Никитина В.В. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 3. – С. 61-65.
48. Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и фактор роста эндотелия сосудов как показатель активности внутрисосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической ишемией головного мозга / Н.Б. Захарова, В.В. Никитина, Т.В. Степанова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 9. – С. 50-51.
49. МРТ-оценка лейкоареоза и церебральных микрокровоизлияний при цереброваскулярных заболеваниях и болезни Альцгеймера / А.В. Араблинский, Т.А. Макотрова, Н.А. Трусова [и др.] // Медицинский алфавит. Диагностическая радиология. – 2012. – № 4. – С. 10-12.
50. Мусихина, Н.А. Особенности дисфункции эндотелия и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца / Н.А. Мусихина, Л.И. Гапон, Т.И. Петелина // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 414-424.
51. Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции / В.В. Фатеева, О.В. Колоколов, Н.Б. Захарова [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 5. – С. 1-6.

52. Неврология : национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1040 с.
53. Нейровизуализационные маркёры церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии / А.В. Араблинский, Т.А. Макотрова, Н.А. Трусова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 24-34.
54. Нейроиммуноэндокринные аспекты хронического воспаления в генезе сердечно-сосудистой патологии у людей пожилого возраста / К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий, П.Н. Зезюлин [и др.] // Геронтология. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 3-23.
55. Никитина, В.В. Значение МСР-1 как предиктора сосудистых нарушений / В.В. Никитина, Н.Б. Захарова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 786-790.
56. Очаговые изменения головного мозга при дисциркуляторной энцефалопатии (МРТ – патоморфологические сопоставления) / Т.Н. Трофимова, Н.А. Беляков, Н.И. Ананьева [и др.] // Медицинская визуализация. – 2007. – № 1. – С. 89-96.
57. Парсамян, Р.Р. Клинико-диагностическое значение факторов воспаления в патогенезе атеросклеротической хронической ишемии головного мозга : дис. ... канд. мед. наук / Р.Р. Парсамян. – Саратов, 2007. – 195 с.
58. Парфенов, В.А. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина / В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 4-9.
59. Парфенов, В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства / В.А. Парфенов. – Москва : ИМА-ПРЕСС, 2017. – 128 с.

60. Парфенов, В.А. Современные аспекты диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга. Применение нафтидофурила / В.А. Парфенов // Медицинский совет. – 2015. – № 18. – С.11-16.
61. Петрищев, Н.Н.,. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция /под ред. Н.Н. Петрищева. – Санкт-Петербург : Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 4-37.
62. Полонецкий, О.Л. Дисфункция эндотелия и атеросклероз / О.Л. Полонецкий, Л.З. Полонецкий // Медицинские новости. – 2012. – № 6. – С. 6-11.
63. Полякова, Т.А. Церебральные микрокровоизлияния при цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваниях с когнитивными нарушениями / Т.А.Полякова, О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 6-2. – С. 19-27.
64. Путилина, М.В. Хроническая ишемия головного мозга. Важность симптоматической терапии в повышении качества жизни больных / М.В. Путилина // Справочник поликлинического врача. – 2012. – № 4. – С. 71-75.
65. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2003. – 305 с.
66. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В.П. Чехонин, С.А. Шеин, А.А. Корчагина А.А. [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, №2. – С. 23-34.
67. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 т. Т. I. Основы геронтологии. Общая гериатрия. / под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 454 с.
68. Семке, Г.В. Связь структурных изменений мозга с клиническими формами хронической цереброваскулярной патологии у больных

- артериальной гипертонией / Г.В. Семке, В.Ф. Мордовин, Н.Л. Афанасьева // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 1-1. – С. 44-47.
69. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в РФ / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – № 1. – С. 4-10.
70. Трусова, Н.А. Дисциркуляторная энцефалопатия - LETZTE WIESE отечественной неврологии / Н.А. Трусова, Н.О. Левина, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – № 2. – С. 11-17.
71. Усманова, Д.Д. Участие нейротрофического белка S100 и основного белка миелина в патогенезе развития хронической ишемии мозга / Д.Д. Усманова, Е.Н. Маджидова // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 1. – С. 60-63.
72. Фатеева, В.В. Маркёры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга / В.В. Фатеева, О.В. Воробьёва // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 4. – С. 106-110.
73. Фатеева, В.В. Патогенез эндотелиальной дисфункции при церебральном атеросклерозе и способы её коррекции / В.В. Фатеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – № 12. – С. 67-70.
74. Холин А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы / А.В. Холин. – Санкт-Петербург, 1999. – 191 с.
75. Хроническая ишемия головного мозга - от правильной диагностики к оптимальной терапии / С.Н. Выговская, М.Б. Нувахова, А.Ю. Дорогинина [и др.] // РМЖ. – 2015. – № 12. – С. 664-668.

- 76.Чернявская, Т.К. Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертонией / Т.К. Чернявская // Лечебное дело. – 2013. – № 2. – С. 118-130.
- 77.Черток, В.М. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза / В.М. Черток, А.Г. Черток, В.Г. Зенкина // Цитология. – 2017. – Т.59, №4. – С. 243-258.
- 78.Чуканова, Е.И. Контраверсии в неврологии: дисциркуляторная энцефалопатия / Е.И. Чуканова // Лечение заболеваний нервной системы. – 2014. –№ 2. – С. 38-43.
- 79.Чуканова, Е.И. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения / Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова // Фарматека. – 2014. – № 13. – С. 14-19.
- 80.Чуканова, Е.И. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции / Е.И. Чуканова, Б.Э. Ходжамжаров, А.С. Чуканова // РМЖ. – 2012. – Т.20, № 10. – С. 517-521.
- 81.Чуканова, Е.И. Недостаточность мозгового кровообращения. Клинико-патогенетические и социально-экономические аспекты / Е.И. Чуканова. – Москва : КДМЖ, 2011. – 180 с.
- 82.Шахпаронова, Н. В. Антиоксидантная терапия при цереброваскулярных заболеваниях / Н.В. Шахпаронова, А.С. Кадыков // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 26. – С. 1570-1572.
- 83.Шмидт, Е.В. Сосудистые заболевания нервной системы / Е.В. Шмидт ; под ред. Е.В. Шмидт. – Москва : Медицина, 1975. – 180 с.
- 84.Шмырев, В. И. Ведение пациентов с хронической ишемией головного мозга / В.И. Шмырев, А.С. Васильев // РМЖ. – 2014. – Т. 22, № 11. – С. 802-807.
- 85.Шутеева, Т.В. Современные подходы к вопросам коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с ХИМ / Т.В. Шутеева // РМЖ. – 2017. – Т. 25, №21. – С.1507-1510.

86. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме / К.М. Джиджихия, В.К. Синявцева, З.М. Джиджихия [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 261-262.
87. Эндотелиальная дисфункция и её основные маркеры / Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4-15.
88. Эндотелиальная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.И. Верюгина, А.Ш. Чимагомедова, И.М. Старовойтова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 6-2. – С. 73-80.
89. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции / А.И. Федин, Е.П. Старых, М.В. Путилина [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 5. – С. 15-21.
90. Яхно, Н.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия / Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин, В.В. Захаров. – Москва, 2000. – 194 с.
91. Яхно, Н.Н. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, А.Б. Локшина, В.В. Захаров // Неврологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 30-35.
92. Яхно, Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 2. – С. 13-17.
93. Яхно, Н.Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщ. 2. Когнитивные нарушения / Н.Н. Яхно, О.С. Левин, И.В. Дамулин // Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6, № 3. – С. 10-19.

94. 3D neurovascular microfluidic model consisting of neurons, astrocytes and cerebral endothelial cells as a blood-brain barrier / G. Adriani, Ma D., A. Pavesi [et al.] // *Lab. Chip.* – 2017. – Vol. 17, № 3. – P. 448-459.
95. A brain-region-specific neural pathway regulating germinal matrix angiogenesis / S. Ma, D. Santhosh, T.P. Kumar, [et al.] // *Dev. Cell.* – 2017. – 41, № 4. – P. 366-381.
96. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT / L.O. Wahlund, F. Barkhof, F. Fazekas [et al.] // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32, № 6. – P. 1318-1322.
97. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / S.Verma, C.H. Wang, S.H. Li [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, № 8. – P. 913-919.
98. Age, hypertension and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and disability in the elderly) study / A.M. Basile, L. Pantoni, G. Pracucci [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2006. – Vol. 21, № 5/6. – P. 315-322.
99. Ahluwalia, A. Critical role of hypoxia sensor - HIF-1 α in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing / A. Ahluwalia, A.S. Tarnawski // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 90-97.
100. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes / J. de Lemos, D. Morrow, M. Sabatine [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 5. – P. 690-695.
101. Association of aortic stiffness with cognition and brain aging in young and middle-aged adults: the Framingham third generation cohort study / M.P. Pase, J.J. Himali, J.F. Mitchel [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 67, № 3. – P. 513-519.

102. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease / A.T. Argaw, L. Asp, J.Zhang[et al.] // J.Clin. Invest.– 2012. – Vol.122, № 7. – P. 2454-2468.
103. Banks, R.E. Release of the angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets: significance for VEGF measurements and cancer biology /R.E. Banks, M.A. Forbes, S.E. Kinsey [et al.] // Br. J. Cancer. – 1998. –Vol. 77, № 6. – P. 956-964.
104. Blood-brain barrier disruption in CCL2 transgenic mice during pertussis toxin-induced brain inflammation / A.E. Schellenberg, R. Buist, M.R. Del Bigio [et al.] // J. Fluids Barriers CNS. – 2012. – Vol. 9, № 1. – P.10.
105. Bone marrow monocyte lineage cells adhere on injured endothelium in a monocyte chemoattractant protein-1-dependent manner and accelerate reendothelialization as endothelial progenitor cells / S. Fujiyama, K. Amano, K. Uehira [et al.] // Circ Res. – 2003. – Vol. 93, № 10. – P. 980-989.
106. Bonifati, D. M. Role of complement in neurodegeneration and neuroinflammation / D.M. Bonifati, U. Kishore // Molecular. Immunology. – 2007. – Vol. 44, № 5. – P. 999-1010.
107. Bozoyan, L. Astrocytes control the development of the migration-promoting vasculature scaffold in the postnatal brain via VEGF signaling / L. Bozoyan, J. Khlghatyan, A. Saghatelyan // J. Neurosci. –2012. – Vol. 32, № 5. – P. 1687-1704.
108. Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: neurovascular injury and angiogenic recovery after stroke / K. Arai, G. Jin , D. Navaratna [et al.] // FEBS J. – 2009. – Vol. 276, №17. – P. 4644-4652.
109. Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: regulation, molecular and cellular communication at the neurovascular interface / H.S. Lee, J. Han, H.J. Bai [et al.] // FEBS Journal. – 2009. – Vol. 276, № 17. – P. 4622-4635.

110. Brain arteriosclerosis and hemodynamic disturbance may induce leukoencephalopathy / H. Yamauchi, H. Fukuyama, Y. Nagahama [et al.] // *Neurology*. – 1999. – Vol. 53, № 8. – P. 1833-1838.
111. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study / H. Jokinen, J. Lipsanen, R. Schmidt [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78, № 22. – P. 1785-1792.
112. Brain magnetic resonance imaging in the evaluation of lacunar stroke / J. Rothrock, P. Lyden, J. Hesselink [et al.] // *Stroke*. – 1987. – Vol. 18, № 4. – P. 781-786.
113. Cantelmo, A.R. Endothelial metabolism driving angiogenesis: emerging concepts and principles / A.R. Cantelmo, A. Brajic, P. Carmeliet // *Cancer. J.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 244-249.
114. Capoccia, B.J. Recruitment of the inflammatory subset of monocytes to sites of ischemia induces angiogenesis in a monocyte chemoattractant protein-1-dependent fashion / B.J. Capoccia, A.D. Gregory, D.C. Link // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 84, № 3. – P.760-768.
115. Carmeliet, P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis / P. Carmeliet, R.K. Jain // *Nature*. – 2011. – Vol. 473, №7347. – P. 298-307.
116. CCL2 binding is CCR2 independent in primary adult human astrocytes / A. Fouillet, J. Mawson, O. Suliman [et al.] // *Brain Res.* – 2012. – № 1437. – P.115-126.
117. CCL2 upregulation triggers hypoxic preconditioning-induced protection from stroke / A. M. Stowe, B. K. Wacker, P. D. Cravens [et al.] // *J. Neuroinflammation*. – 2012. – № 9. – P. 33.
118. Cell behaviors and dynamics during angiogenesis / C. Betz, A. Lenard , H.G. Belting [et al.] // *Development*. – 2016.–№ 143. – P.2249-2260.
119. Cerebral Cortical Microinfarcts at 7Tesla MRI in Patients with Early Alzheimer's Disease / S.J. van Veluw, S.M. Heringa, H.J. Kuijf [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.* – 2014. – Vol. 39, № 1. – P. 163-167.

120. Cerebral endothelial derived vascular endothelial growth factor promotes the migration but not the proliferation of oligodendrocyte precursor cells in vitro / K. Hayakawa, J.H. Seo, L.D. Pham [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2012. – Vol. 513, № 1. – P. 42-46.
121. Cerebral Microbleeds Are Predictive of Mortality in the Elderly / I. Altmann-Schneider, S. Trompet, A. Craen [et al.] // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42, № 3. – P. 638-644.
122. Cerebral microbleeds: a guide to the detection and interpretation / S.M. Greenberg, M.W. Vernooij, C. Cordonnier C. [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 1654-1674.
123. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions / E.E. Smith, J.A. Schneider, J.M. Wardlaw [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2012. – Vol. 11, № 3. – P. 272-282.
124. Cerebral stroke injury: The role of cytokines and brain inflammation / A. Siniscalchi, L. Gallelli, G. Malferrari [et al.] // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 25, № 2. – P. 131-137.
125. Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory / L. Cooper, T. Woodard, S. Sigurdsson S. [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 67, № 1. – P. 176-182.
126. Challa, V. The value of magnetic resonance Imaging in the Detection of Type II Hemorrhagic Lakunes / V. Challa, D. Moody // *Stroke.* – 1989. – Vol. 20, № 6. – P. 822-825.
127. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort / D. Inzitari, G. Pracucci, A. Poggesi [et al.] // *BMJ.* – 2009. – № 339. – P. 279-282.
128. Characteristics of cognitive impairment and the resting state functional MRI in patients with leukoaraiosis / Q. Li, L.Q. Zhao, F.Y. Hu FY [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2017. – Vol. 97, № 45. – P. 3529-3533.

129. Chemokine CCL2 modulation of neuronal excitability and synaptic transmission in rat hippocampal slices / Y. Zhou, H.Tang, J. Liu [et al.] // *J. Neurochem.* – 2011. – Vol. 116, № 3. – P. 406-414.
130. Chemokines and chemokine receptors in the brain: implication in neuroendocrine regulation / C. Callewaere, G. Banisadr, W. Rostene [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* –2007. – Vol. 38, № 3. – P. 355-363.
131. Chimowitz, M.I. Periventricular lesions on MRI.Facts and theories./ M.I. Chimowitz, I.A. Awad, A.J. Furlan // *Stroke.* –1989. – Vol. 20, № 7. – P. 963-967.
132. Chronic CRP-exposure inhibits VEGF-induced endothelial cell migration / C. Schneeweis, M. Gräfe, A.Bungenstock [et al.] // *J Atheroscler. Thromb.* – 2010. – Vol. 17, № 2. – P. 203-212.
133. Clinical significance of plasma VEGF value in ischemic stroke – Research for biomarkers in ischemic stroke (REBIOS) study / R. Matsuo, T. Ago, M. [et al.] // *BMC Neurol.* – 2013. – № 13. – P. 32.
134. Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoaraiosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals / H. Koga, Y. Takashima, R. Murakawa [et al.] // *J. of Stroke and Cerebrovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 18, № 1. – P. 32-37.
135. Conde, J. R. Microglia in the aging brain / J.R. Conde, W.J. Streit // *J. of Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2006. –Vol. 65, № 3. – P. 199-203.
136. Covert neurological symptoms associated with silent infarcts from midlife to older age: the Atherosclerosis Risk in Communities study / B.G. Windham, M.E. Griswold, D. Shibata [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43, № 5. – P. 1218-1223.
137. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function / Y. Wu, A. L. Potempa, E.D. Kebir [et al.] // *Biological Chemistry.* – 2015. – Vol. 396, № 11. – P. 1181-1197.
138. C-reactive protein induces expression of matrix metalloproteinase-9: a possible link between inflammation and plaque rupture / G. Cimmino, M.

- Ragni, P. Cirillo [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168, № 2. – P. 981-986.
139. C-Reactive Protein is Related to Memory and Medial Temporal Brain Volume in Older Adults Brain / B.M. Bettcher, R. Wilhelm, T. Rigby [et al.] // *Behav. Immun.* – 2012. – Vol. 26, №1. – P. 103-108.
140. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, L. Pennells [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, № 14. – P. 1310-1320.
141. Debette, S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis / S. Debette, H. Markus // *BMJ.* – 2010. – № 341. – P. c3666.
142. Deep white matter infarction: Correlation on MR imaging and histopathologic findings / V.G. Marshall, W.G. Bradley, C.E. Marshall [et al.] // *Radiology.* – 1988. – Vol. 167, № 2. – P. 517-422.
143. Delayed VEGF treatment enhances angiogenesis and recovery after neonatal focal rodent stroke / M. Dzierżko, N. Derugin, M.F. Wendland [et al.] // *Transl. Stroke Res.* – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 189–200.
144. Dementia with leukoaraiosis: clinical differentiation by temporoparietalhypometabolism on (18) FDG_PET imaging / M.F. Mendez, W. Ottowitz, C.V. Brown [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* –1999. – Vol. 10, № 6. – P. 518-525.
145. Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: from mutually exclusive to interaction / A.G. van Norden, E.J. van Dijk, K.F. de Laat [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1822, № 3. – P. 340-349.
146. Dirnagl, U. Pathobiology of injury after stroke: The neurovascular unit and beyond / U. Dirnagl // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2012.–№ 1268.– P. 21-25.
147. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy / J.R. Thiele, J.

- Habersberger, D. Braig [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130, № 1. – P. 35-50.
148. Early exercise improves cerebral blood flow through increased angiogenesis in experimental stroke rat model / J. Zhang, H. Yu, N. Zhou [et al.] // *J. Neuroeng. Rehabil.* – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 43-45.
149. Early VEGF inhibition attenuates blood-brain barrier disruption in ischemic rat brains by regulating the expression of MMPs / H.T. Zhang, P. Zhang, Y. Gao [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 57-64.
150. Effect of combination therapy with neuroprotective and vasoprotective agents on cerebral ischemia / J. Yang, B. Yang, B. Xiu [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2018. – Vol. 45, № 3. – P. 325-331.
151. Effects of the chemokine CCL2 on blood-brain barrier permeability during ischemia-reperfusion injury / O.B. Dimitrijevic, S.M. Stamatovic, R.F. Keep [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2006. – Vol. 26, № 6. – P. 797-810.
152. Effects of vascular endothelial growth factor in ischemic stroke // Y. Ma, A. Zechariah, Y. Qu [et al.] // *J. Neurosci. Res.* – 2012. – Vol. 90, № 10. – P. 1873-1882.
153. Elali, A. Receptor Activation Enhances Blood-Brain Barrier Integrity in the Ischemic Brain and Increases the Abundance of ATPBinding Cassette Transporters ABCB1 and ABCC1 on Brain Capillary Cells / A. Elali, D. Hermann, X. Liver // *Brain Pathol.* – 2011. – Vol. 22, № 2. – P. 175-187.
154. Elevated expression of VEGF-c and its receptors, VEGFR-2 and VEGFR-3, in patients with mesial temporal lobe epilepsy / F.J. Sun, Y.J. Wei, S. Li [et al.] // *Neurosci.* – 2016. – Vol. 59, № 2. – P. 241-250.
155. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance // J. Hung, B.M. McQuillan, C.M. Chapman [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25, № 6. – P. 1268-1273.

156. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension / A.M. Zeiher, H. Drexler [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 92, № 2. – P. 652-662.
157. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men / A.M. MacLulich, J.M. Wardlaw, K.J. Ferguson [et al.] // *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 75, № 11. – P. 1519-1523.
158. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease / F.N. Doubal, A.M. MacLulich, K.J. Ferguson [et al.] // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41, № 3. – P. 450-454.
159. Establishment of a Human Blood-Brain Barrier Co-culture Model Mimicking the Neurovascular Unit Using Induced Pluri- and Multipotent Stem Cells / A. Appelt-Menzel, A.Cubukova, K. Gunther [et al.] // *Stem. Cell Reports.* – 2017. – Vol. 8, № 4. – P.894-906.
160. Expression of beta-chemokines and chemokine receptors in human fetal astrocyte and microglial co-cultures: potential role of chemokines in the developing CNS / P. Rezaie, G. Trillo-Pazos, I.P. Everall [et al.] // *Glia.* – 2002. – 37, № 1. – P. 64-75.
161. Expression of multiple functional chemokine receptors and monocyte chemoattractant protein-1 in human neurons / C.M. Coughlan, C.M. McManus, M. Sharron [et al.] // *Neuroscience.* – 2000. – Vol. 97, № 3. – P. 591-600.
162. Ferrara, N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor / N. Ferrara // *J. Mol. Med.* –1999. – Vol. 77, № 7. – P. 527-543.
163. Ferrara, N. The biology of vascular endothelial growth factor / N. Ferrara, T. Davis-Smyth // *Endocr. Rev.* – 1997. – Vol. 18, № 1. – P. 4-10.

164. FLAIR histogram segmentation for measurement of leukoaraiosis volume / C.R. Jack, P.C. O'Brien, D.W. Rettman [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2001. – Vol. 14, № 6. – P. 668-676.
165. Freitas, S. Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / S. Freitas, M.R. Simoes, L. Alves // *Alzheimer Disease & Associated Disorders.* – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 37-43.
166. Functional transformation of C-reactive protein by hydrogen peroxide / S.K. Singh, A. Thirumalai, A. Pathak [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2017. – Vol. 292, № 8. – P. 3129-3136.
167. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging / P. Toth, S. Tarantini, A. Csiszar [et al.] // *J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2017. – Vol. 312, № 1. – P. 1-20.
168. Geiseler, S.J. The Janus Face of VEGF in stroke / S.J. Geiseler, C. Morland // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 1362
169. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman K. [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380, № 9859 – P. 2095-2128.
170. Graff-Radford, J. Vascular Cognitive Impairment / J. Graff-Radford // *Neurology.* – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 147-164.
171. Gregoire, S.M. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds / S.M. Gregoire, U.J. Chaudhary, M.M. Brown // *Neurology.* – 2009. – Vol. 73, № 21. – P. 1759-1766.
172. Hachinski, V. Leukoaraiosis: An ancient term for a new problem / V. Hachinski, P. Potter, H. Merskey // *Canad. J. Neurol. Sci.* –1986. – Vol. 13, № 4, Spec. Suppl. – P. 533-534.

173. Hachinski, V. Leukoaraiosis / V. Hachinski, P. Potter, H. Merskey // Arch. Neurol. – 1987. – Vol. 44, № 1. – P. 21-23.
174. Hafler, L.F. T-cells in multiple sclerosis and inflammatory central nervous system diseases / L.F. Hafler, H.L. Weiner // Immunol. Rev. – 1987. – № 100. – P. 307-332.
175. Herbert, S.P. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis / S.P. Herbert, D.Y. Stainier // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2011. – Vol. 12, № 9. – P. 551-564.
176. Hermann, D. Promoting brain remodeling and plasticity for stroke recovery: Therapeutic potential, caveats and consequences for clinical translation / D. Hermann, M. Chopp // Lancet Neurol. – 2012. – Vol. 11, № 4. – P. 369-380.
177. HIF-1 α contributes to hypoxia adaptation of the naked mole rat / B. Xiao, S. Wang, G. Yang [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 66. – P. 109941-109951.
178. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? / O. Yousuf, B.D. Mohanty, S.S. Martin, P.H. Joshi [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, № 5. – P. 397-408.
179. Hirohata, M. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy / M. Hirohata, M. Yoshita, C. Ishida // Eur. J. Neurol. – 2010. – Vol. 17, № 6. – P. 823-829.
180. Hsuchou, H. Blood-Borne Metabolic Factors in Obesity Exacerbate Injury-Induced Gliosis / H. Hsuchou, A.J. Kastin, W. Pan W // J. Mol. Neurosci. – 2012. – 47, № 2. – P. 267-277.
181. Human astrocytes: Secretome profiles of cytokines and chemokines / S.S. Choi, H.J. Lee, I. [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, №4. – P. 923-925.
182. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF1) is involved in the regulation of hypoxia-stimulated expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-

- 1/CCL2) and MCP-5 (Ccl12) in astrocytes / J. Mojsilovic-Petrovic, D. Callaghan, H. Cui [et al.] // *J. Neuroinflammation*. – 2007. – № 4. – P. 12.
183. Iadecola, C. The neurovascular unit coming of age: A journey through neurovascular coupling in health and disease / C. Iadecola // *Neuron*. – 2017. – Vol. 96, № 1. – P.17-42.
184. Iadecola, C. The pathobiology of vascular dementia / C. Iadecola // *Neuron*. – 2013. – Vol. 80, № 4. – P. 844-866.
185. IL-17 induces reactive astrocytes and up-regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) through JAK/STAT signaling / T. You, Y. Bi, J. Li [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – № 7. – P. 41779.
186. Increased Number of Microinfarcts in Alzheimer Disease at 7-T MR Imaging / S. van Rooden, J.D. Goos, A.M. van Opstal [et al.] // *Radiology*. – 2014. – Vol. 270, № 1. – P. 205-211.
187. Ischemic neurons activate astrocytes to disrupt endothelial barrier via increasing VEGF expression / Y.N. Li, R. Pan, X.J. Qin [et al.] // *J. Neurochem.* – 2014. – Vol. 129, № 1. – P. 120-129.
188. Jain, R.K. Molecular regulation of vessel maturation / R.K. Jain // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9, № 6. – P. 685-693.
189. James, J.M. Neurovascular development uses VEGF-A signaling to regulate blood vessel ingression into the neural tube / J.M. James, C. Gewolb, V.L. Bautch // *Development*. – 2009. – Vol. 136, № 5. –P. 833-841.
190. Jialal, I. Inhibition of endothelial nitric oxide synthase by C-reactive protein: clinical relevance / I. Jialal, S. Verma, S. Devaraj // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55, № 2. – P. 206-208.
191. Kloppenborg, R.P. Cerebral small-vessel disease and progression of brain atrophy: the SMART-MR study / R.P. Kloppenborg, P.J. Nederkoorn, A.M. Grool // *Neurology*. – 2012. – 13. – Vol. 79, № 20. – P. 2029-2036.

192. Kloppenborg, R.P. Imaging of small cerebral blood vessels using 7-Tesla MRI / R.P. Kloppenborg, J.J. Zwanenburg, P.R. Luijten // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2011. – № 155. – P. 120-127.
193. Koch, S. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors / S. Koch, L. Claesson-Welsh // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2012. – Vol. 2, № 7. – a006502.
194. Kushner, I. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? / I. Kushner, A.R. Sehgal // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162, № 8. – P. 867-869.
195. Kwee, R.M. Virchow-Robin spaces at MR imaging / R.M. Kwee, T.C. Kwee // *Radiographics.* – 2007. – Vol. 27, № 4. – P. 1071-1086.
196. Lacunar Infarcts, but Not Perivascular Spaces, Are Predictors of Cognitive Decline in Cerebral Small-Vessel Disease / P. Benjamin, S. Trippier, A.J. Lawrence, C. Lambert [et al.] // *Stroke.* – 2018. – Vol. 49, № 3. – P. 586-593.
197. Leukoaraiosis in asymptomatic adult offspring of individuals with Alzheimer's disease / J.A. Coffman, M.W. Torello, R.A. Bornstein [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 27, № 11. – P. 1244-1248.
198. Liman, T. New Vessels after Stroke: Postischemic Neovascularization and Regeneration / T. Liman, M. Endres // *Cerebrovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 33, № 5. – P. 492-499.
199. Limitations of collateral flow after occlusion of a single cortical penetrating arteriole / N. Nishimura, N.L. Rosidi, C. Iadecola [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2010. – Vol. 30, № 12. – P. 1914-1927.
200. Long term exposure to the chemokine CCL2 activates the nigrostriatal dopamine system: a novel mechanism for the control of dopamine release / A. Guyon, D. Skrzydelski, I. de Giry [et al.] // *Neuroscience.* – 2009. – Vol. 162, № 4. – P. 1072-1080.

201. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease / K.F. de Laat, A.M. Tuladhar, A.G.W. van Norden [et al.] // *Brain*. – 2011. – Vol. 134, pt. 1. – P. 73-83.
202. Mackenzie, F. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system / F. Mackenzie, C. Ruhrberg // *Development*. – 2012. – Vol. 139, № 8. – P. 1371-1380.
203. Manoonkitiwongsa, P.S. Critical questions for preclinical trials on safety and efficacy of vascular endothelial growth factor-based therapeutic angiogenesis for ischemic stroke / P.S. Manoonkitiwongsa // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 215-234.
204. Mechanisms contributing to the activity of integrins on leukocytes / N. Hogg, R. Henderson, B. Leitinger [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2002. – № 186. – P. 164-171.
205. Microbleeds and Silent Brain Infarctions Are Differently Associated with Cognitive Dysfunction in Patients with Advanced Periventricular Leukoaraiosis / M. Fang, C. Feng, Xu Y. [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 10, № 10. – P. 1307-1313.
206. Mishra, A. Binaural blood flow control by astrocytes: listening to synapses and the vasculature / A. Mishra // *J. Physiol.* – 2017. – Vol. 595, № 6. – P. 1885-1902.
207. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S.L. Deshmane, S. Kremlev, S. Amini [et al.] // *J. Interferon. Cytokine Res.* – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 313-326.
208. Monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-2 are involved in both excitotoxin-induced neurodegeneration and regeneration / A.N. Kalehua, J.E. Nagel, L.M. Whelchel [et al.] // *Exp. Cell Res.* – 2004. – Vol. 297, № 1. – P. 197-211.
209. Monocyte chemoattractant protein-1 selectively inhibits the acquisition of CD40 ligand-dependent IL-12-producing capacity of monocyte-derived dendritic cells and modulates Th1 immune response / N.

- Omata. M. Yasutomi, A. Yamada [et al.] // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169, № 9. – P. 4861-4866.
210. Monocyte derivatives promote angiogenesis and myocyte survival in a model of myocardial infarction / M. Bouchentouf, P. Paradis, K.A. Forner [et al.] // J. Cell Transplant. – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 369-386.
211. Monocyte transplantation for neural and cardiovascular ischemia repair / P.R. Sanberg, D.H. Park, N. Kuzmin-Nichols [et al.] // J. Cell Mol. Med. – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 553-563.
212. Moran, C. Cerebral small vessel disease: A review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes / C. Moran, T.G. Phan, V.K. Srikanth // Int. J. Stroke. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 36-46.
213. Neale, T. C-reactive protein may predict brain changes / T. Neale, S. Writer // J Neurol. – 2010. – 257(Suppl 1). – 1. – P.163 – 171.
214. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain / Z. Mirzadeh, F.T. Merkle, M. Soriano-Navarro [et al.] // Cell Stem. Cell – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 265-278.
215. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: What is known and where we go from here / M.K. Tobin, J.A. Bonds, R.D. Minshall [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2014. – Vol. 34, № 10. – P. 1573-1584.
216. Neurogenic effect of VEGF is related to increase of astrocytes transdifferentiation into new mature neurons in rat brains after stroke / S.W. Shen, C.L. Duan, X.H. Chen [et al.] // Neuropharmacology. – 2016. – № 108. – P. 451-461.
217. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral perfusion correlates of leukoaraiosis in Alzheimer's disease / S.E. Starkstein, L. Sabe, S. Vazquez [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1997. – Vol. 63, № 1. – P. 66-73.

218. Nonspecific leukoencephalopathy associated with aging / J.Golomb, A. Kluger, J. Gianutsos [et al.] // *Neuroimaging Clin. N. Am.* –1995. – Vol. 5, № 1. – P. 33-44.
219. Oxidized extracellular DNA suppresses nitric oxide production by endothelial NO synthase (eNOS) in human endothelial cells (HUVEC) / S.V. Kostyuk, A.Y. Alekseeva, M.S. Kon'kova [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 157, № 2. – P. 202-206.
220. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities / F. Fazekas, R. Kleinert, H. Offenbacher[et al.] // *Neurology.* – 1993. – Vol. 43, № 9. – P. 1683-1689.
221. Pericytes regulate VEGF-induced endothelial sprouting through VEGFR1 / H.M. Eilken, R. Dieguez-Hurtado, I. Schmidt [et al.] // *Nat. Commun.* – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 1574.
222. Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes / H. Pollock, M. Hutchings, R.O. Weller [et al.] // *J. Anat.* – 1997. – Vol. 191, pt. 3. – P. 337-346.
223. Petersen, R.S. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in Alzheimer's disease / R.S. Petersen, J. Touchon // *E.A.D.C. – A.D.C.S. Joint meeting.* – 2005. – 10. – P. 24 – 32.
224. Plasma MCP-1 and Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Two-year Follow-up Study / W.J. Lee, Y.C. Liao, Y.F. Wang [et al.] // *Scientific Reports.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 1280.
225. Potente, M. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis / M. Potente, H. Gerhardt, P. Carmeliet // *Cell.* – 2011. – Vol. 146, № 6. – P. 873-887.
226. Potente, M. The link between angiogenesis and endothelial metabolism / M. Potente, P. Carmeliet // *Annu. Rev. Physiol.* – 2017. – № 79. – P. 43-66.

227. Potential pathogenic inflammatory mechanism of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus / A.M. Kampoli, D. Tousoulis, A. Briasoulis [et al.] // *Curr. Pharm.* – 2011. – Vol. 17, № 37. – P. 4147-4158.
228. Prospective study of lakunar infarction using magnetic resonance Imaging / M. Hommel, G. Besson, J. Le Bas [et al.] // *Stroke.* – 1990. – Vol. 21, № 4. – P. 546-554.
229. Quaegebeur, A. The neurovascular link in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic implications / A. Quaegebeur, C. Lange, P. Carmeliet // *Neuron.* – 2011. – Vol. 71, № 3. – P. 406-424.
230. Rat astrocytes during anoxia: Secretome profile of cytokines and chemokines / Z.A. Samy, L. Al-Abdullah, M. Turcani [et al.] // *Brain and behavior.* – 2018. – Vol. 8, № 7. – P. 1-12.
231. Reeson, P. Delayed inhibition of VEGF signaling after stroke attenuates blood-brain barrier breakdown and improves functional recovery in a comorbidity-dependent manner / P. Reeson, K.A. Tennant, K. Gerrow // *J. Neurosci.* – 2015. – 35, № 13. – P. 5128-5143.
232. Regulation of VEGF expression in human retinal cells by cytokines: Implications for the role of inflammation in age-related macular degeneration / C.N. Nagineni, V.K. Kommineni, A. William [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2012. – Vol. 227, № 1. – P. 116-126.
233. Reijerkerk, A. Tissue-type plasminogen activator is a regulator of monocyte diapedesis through the brain endothelial barrier / A. Reijerkerk, G. Kooij, S.M. van der Pol [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181, № 5. – P. 3567-3574.
234. Relation of C-reactive protein to coronary plaque characteristics on grayscale, radiofrequency intravascular ultrasound, and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS study) / J.M. Cheng, R.M. Oemrawsingh,

- H.M. Garcia-Garcia [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2014.– Vol. 114, № 10. – P. 1497-1503.
235. Relief of hypoxia by angiogenesis promotes neural stem cell differentiation by targeting glycolysis / C. Lange, G.M. Turrero, I. Decimo [et al.] // *EMBO J.* – 2016. – Vol. 35, № 9. – P. 924-941.
236. Rey, S. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanism of vascularization and vascular remodeling / S. Rey, G.L. Semenza // *Cardiovascular research.* – 2010. – Vol. 86, № 2. – P. 236-242.
237. Risk factors for lacune subtypes in the atherosclerosis risk in communities (aric) study / D. Bezerra, A. Sharrett, K. Matsushita [et al.] // *Neurology.* – 2012. – Vol. 78, № 2. – P. 102-108.
238. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system / C.R. De Almodovar, D. Lambrechts, M. Mazzone [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2009. – Vol. 89, № 2. – P. 607-648.
239. Ruhrberg, C. Neurovascular development and links to disease / C. Ruhrberg, V.L. Bautch // *Cell Mol. Life Sci.* – 2013. – 70, № 10. – P. 1675-1684.
240. Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease / J.C. Baron, H. Yamauchi, M. Fujioka [et al.] // *Cereb. Blood Flow Metab.* – 2014. – Vol. 34, № 1. – P. 2-18.
241. Semiautomated detection of cerebral microbleeds in magnetic resonance images / S.R. Barnes, E.M. Haacke, M. Ayaz [et al.] // *Magn. Reson. Imaging.* – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 844-852.
242. Semple, B.D. Role of chemokines in CNS health and pathology: a focus on the CCL2/CCR2 and CXCL8/CXCR2 networks / B.D. Semple, T. Kossmann, M.C. Morganti-Kossmann // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 459-473.
243. Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function / H. Wersching, T. Duning, H. Lohmann [et al.] // *Neurology.* – 2010. – Vol. 74, № 13. – P. 1022-1029

244. Serum interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and VEGF platelet load in breast cancer patients / I. Benoy, R. Salgado, C. Colpaert C. [et al.] // Clin. Breast. Cancer. – 2002. – Vol. 2, № 4. – P. 311-315.
245. Serum VEGF levels in acute ischaemic strokes are correlated with long-term prognosis / S.C. Lee, K.Y. Lee, Y.J. Kim [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 45-51.
246. Shim, J.W. VEGF Signaling in Neurological Disorders / J.W. Shim, J.R. Madsen // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 275.
247. Shoamanesh, A. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging / A. Shoamanesh, C.S. Kwok, O. Benavente // Cerebrovascul Dis. – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 528-534.
248. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria / Y.C. Zhu, C. Dufouil, C. Tzourio [et al.] // Stroke. – 2011. – Vol. 42, № 4. – P. 1140-1145.
249. Silent stroke: not listened to rather than silent / M. Saini, K. Ikram, S. Hilal [et al.] // Stroke. – 2012. – Vol. 43, № 11. – P. 3102-3104.
250. Simons, M. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signaling / M. Simons, E. Gordon, L. Claesson-Welsh // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2016. – Vol. 17, № 10. – P. 611-625.
251. Sleep disturbance and longitudinal risk of inflammation: Moderating influences of social integration and social isolation in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study / J.C. Hyong, T.E. Seeman, C.I. Kiefe [et al.] // Brain Behav. Immun. – 2015. – № 46. – P. 319-326.
252. Sofroniew, M.V. Astrocytes: biology and pathology / M.V. Sofroniew, H.V. Vinters // Acta Neuropathol. – 2010. – Vol. 119, № 1. – P. 7-35.
253. Sofroniew, M.V. Reactive astrocytes in neural repair and protection / M.V. Sofroniew // Neuroscientist. – 2005. – Vol. 11, № 5. – P. 400-407.

254. Stroke induces gene profile changes associated with neurogenesis and angiogenesis in adult subventricular zone progenitor cells / X.S. Liu, Z.G. Zhang, R.L. Zhang [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2007. – 27, № 3. – P. 564-574.
255. Subjective cognitive complaints relate to white matter hyperintensities and future cognitive decline in patients with cardiovascular disease / A.P. Haley, K.F. Hoth, J. Gunstad [et al.] // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 17, № 11. – P. 976-985.
256. Tam, S.J. Connecting vascular and nervous system development: angiogenesis and the blood-brain barrier / S.J. Tam, R.J. Watts // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2010. – № 33. – P. 379-408.
257. Targeting vascular (endothelial) dysfunction / A. Daiber, S. Steven, A. Webe [et al.] // *British J. Pharm.* – 2017. – Vol. 174, № 12. – P. 1591-1619.
258. Tatsumi, S. Direct comparison of histology of microbleeds with postmortem MR images: a case report / S. Tatsumi, M. Shinohara, T. Yamamoto // *Cerebrovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 26, № 2. – P. 142-146.
259. The age-related white matter changes scale correlates with cognitive impairment / Y. Xiong, V. Mok, A. Wong [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17, № 12. – P. 1451-1456.
260. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns on blood flow / P. Blinder, P.S. Tsai, J.P. Kaufhold [et al.] // *Nat. Neurosc.* – 2013. – Vol. 16, № 7. – P. 889-897.
261. The differences between high and low-dose administration of VEGF to dopaminergic neurons of in vitro and in vivo Parkinson's disease model / T. Yasuhara, T. Shingo, K. Muraoka [et al.] // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 1038, № 1. – P. 1-10.
262. The proatherogenic effects of macrophages are reduced upon formation of a complex between C-reactive protein and lysophosphatidylcholine / M.K. Chang, K. Hartvigsen, J. Ryu [et al.] // *J. Inflamm.* – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 42.

263. The role of monocyte chemoattractant protein MCP1/CCL2 in neuroinflammatory diseases / G. Conductier, N. Blondeau, A. Guyon [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 2010. – Vol. 224, № 1/2. – P. 93-100.
264. The role of VEGF/VEGFR2 signaling in peripheral stimulation-induced cerebral neurovascular regeneration after ischemic stroke in mice / W.L. Li, J.L. Fraser, S.P. Yu [et al.] // *Exp. Brain Res.* – 2011. – Vol. 214, № 4. – P. 503-513.
265. Topological localization of monomeric C-reactive protein determines proinflammatory endothelial cell responses / H.Y. Li, J. Wang, Y.X. Wu [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289, № 20. – P. 14283-14290.
266. Transplanted stem cell-secreted vascular endothelial growth factor effects poststroke recovery, inflammation, and vascular repair / N. Horie, M.P. Pereira, K. Niizuma [et al.] // *Stem. Cells.* – 2011. – Vol. 29, № 2. – P. 274-285.
267. Urinary function in elderly people with and without leukoaraiosis: relation to cognitive and gait function / R. Sakakibara, T. Hattori, T. Uchiyama [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 67, № 5. – P. 658-660.
268. Vascular endothelial growth factor promotes pericyte coverage of brain capillaries, improves cerebral blood flow during subsequent focal cerebral ischemia, and preserves the metabolic penumbra / A. Zechariah, A. ElAli, T.R. Doeppner [et al.] // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44, № 6. – P. 1690-1697.
269. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in hypercholesterolemic patients / J.C. Trape, R. Morales, X. Molina [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2006. – Vol. 66, № 3. – P. 261-267.
270. Vascular endothelial growth factor: A neurovascular target in neurological diseases / C. Lange, E. Storkebaum, C.R. de Almodóvar [et al.] // *Nat. Rev. Neurol.* – 2016. – Vol. 12, № 8. – P. 439-454.

271. Vascular lesions in mixed dementia, vascular dementia, and Alzheimer disease with cerebrovascular disease: the Kurihara Project / K. Meguro, N. Tanaka, M. Nakatsuka [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2012. – Vol. 322, № 1/2. – P. 157-160.
272. VEGF enhance cortical newborn neurons and their neurite development in adult rat brain after cerebral ischemia / Y.Q. Wang, H.R. Cui, S.Z. Yang, S.Z. [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2009. – Vol. 55, № 7. – P. 629-636.
273. VEGF-A and neuropilin 1 (NRP1) shape axon projections in the developing CNS via dual roles in neurons and blood vessels / L. Erskine, U. Francois, L. Denti [et al.] // *Development.* – 2017. – 144, № 13. – P. 2504-2516.
274. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia / Y. Sun, K. Jin, L. Xie [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111, № 12. – P. 1843-1851.
275. Vilahur, G. Biological actions of pentraxins / G. Vilahur, L. Badimon // *Vascul. Pharmacol.* – 2015. – № 73. – P. 38-44.
276. Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature / S. Groeschel, W.K. Chong, R. Surtees [et al.] // *Neuroradiology.* – 2006. – Vol. 48, № 10. – P. 745-754.
277. Vrotsos, E.G. MCP-1 Involvement in Glial Differentiation of Neuroprogenitor Cells through APP Signaling / E.G. Vrotsos, P. E. Kolattukudy, K. Sugaya // *Brain Res. Bull.* – 2009. – Vol. 79, № 2. – P. 97-103.
278. Wardlaw, J. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J. Wardlaw, E. Smith, G. Biessels // *Lancet Neurol.* – 2013. – Vol. 12, № 8. – P. 822-838.

279. Werring, D.J. Cerebral Microbleeds: Detection, Mechanisms, and Clinical Challenges: Executive Summary Future / D.J. Werring // *Neurol.* – 2011. – Vol. 6, № 5. – P. 1-25.
280. Yamauchi, H. Corpus callosum atrophy in patients with leukoaraiosis may indicate global cognitive impairment / H. Yamauchi, H. Fukuyama, H. Shio // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31, № 7. – P. 1515-1520.
281. Yao Y. Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Blood-Brain Barrier / Y. Yao, S. E. Tsirka // *Cell Mol. Life Sci.* – 2014. – Vol. 71, № 4. – P. 683-697.
282. Yao, Y. Truncation of monocyte chemoattractant protein 1 by plasmin promotes blood-brain barrier disruption / Y. Yao, S.E. Tsirka // *J. Cell Sci.* – 2011. – Vol. 124, № 9. – P. 1486-1495.
283. Yoshie, O. Chemokines in immunity / O. Yoshie, T. Imai, H. Nomiyama // *AdvImmunol.* – 2001. – № 78. – P. 57-110.
284. Yung, Y. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease / Y. Yung, G.A. Rosenberg // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42, № 11. – P. 3323-3328.