

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ма-Ван-дэ Алексей Юрьевич

**НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ
ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Фефелова Елена Викторовна

ЧИТА – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1.1 Механизмы регуляции гомеостаза головного мозга в норме и при патологии.....	14
1.1.2 Факторы риска и патогенетические основы ишемического инсульта.....	24
1.1.2.1 Концепция факторов риска развития ишемического инсульта.....	24
1.1.2.2 Патогенетические аспекты развития артериальной гипертензии.....	25
1.1.2.3 Патогенетические аспекты развития атеросклероза.....	30
1.2 Патогенез ишемического инсульта.....	34
1.2.1 Определение и патогенетическая классификация ишемического инсульта	34
1.2.2 Современные представления о патогенезе атеротромботического инсульта.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Общая характеристика исследования.....	41
2.2 Клиническая характеристика исследуемых групп.....	43
2. 3 Методы исследования.....	53
2. 3. 1 Общеклинические методы исследования.....	53
2. 3. 2 Инструментальные методы исследования.....	53
2. 3. 3 Лабораторные методы исследования.....	54
2. 3. 4 Методика статистической обработки полученных данных.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
3.1 Содержание биомаркеров нейрповреждения в крови здоровых лиц, пациентов с гипертонической болезнью и атеротромботическим инсультом...	56
3.2 Содержание биомаркеров, связанных с нейрогенезом в крови здоровых лиц, пациентов с гипертонической болезнью и атеротромботическим инсультом.....	58

3.3 Содержание некоторых белков семейства TNF в крови здоровых лиц, пациентов с гипертонической болезнью и атеротромботическим инсультом ...	60
3.4 Содержание биомаркеров нейровоспаления и белков семейства TNF в крови пациентов с атеротромботическим инсультом в динамике	63
3.4.1 Концентрация биомаркеров нейровоспаления в крови пациентов с атеротромботическим инсультом в динамике.....	64
3.4.2 Показатели некоторых белков семейства TNF в крови пациентов с атеротромботическим инсультом в динамике.....	67
3.5 Корреляционный анализ взаимосвязей исследуемых биомаркеров с уровнем АД и показателем состояния сосудистой стенки.....	68
3.5.1 Взаимосвязь концентрации биомаркеров нейровоспаления, белков семейства TNF, показателей АД и ТИМ у пациентов с гипертонической болезнью.....	69
3.5.2 Взаимосвязь концентрации биомаркеров нейровоспаления, белков семейства TNF, показателей АД и комплекса ТИМ у пациентов с атеротромботическим инсультом в динамике.....	76
3.6 Математическая модель для оценки ранжированного распределения нейровоспалительных молекул и белков семейства TNF, участвующих в патогенезе нейровоспаления при гипертонической болезни.....	81
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	97
ВЫВОДЫ.....	98
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день группа цереброваскулярных заболеваний рассматривается как патологический процесс, связанный с острым и хроническим нарушением перфузии вещества головного мозга. Главной точкой приложения выступает нейроваскулярная единица (НВЕ), функциональное благополучие которой зависит от уровня артериального давления и состояния сосудистой стенки [125]. Изменение адекватного кровоснабжения головного мозга, неминуемо приводит к запуску нейровоспаления. Нейровоспаление – комплекс аутоиммунных реакций, включающий разнонаправленные процессы повреждения и репарации нервной ткани [156]. Опубликованы данные, о том, что нейровоспаление лежит в основе возникновения и течения различных нейродегенеративных и психических заболеваний, что определяет высокую медико-социальную значимость проблемы на современном этапе [20].

Артериальная гипертензия (АГ) – значимый, модифицируемый фактор риска развития острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). Несмотря на достаточно широкий спектр антигипертензивных препаратов, число пациентов, контролирующих уровень артериального давления, остаётся низким [27]. Известно, что у пациентов, страдающих АГ, риск развития ОНМК выше на 40% по сравнению со здоровыми людьми [182]. Доказан факт, что при недостигнутом целевом уровне АД и в случае развития острой церебральной ишемии, зона ишемической полутени (пенумбры) меньше, крупноочаговые инфаркты наблюдается чаще, что, в свою очередь, является неблагоприятным прогностическим признаком [74].

Артериальная гипертензия является синдромом гипертонической болезни. Гипертоническая болезнь (ГБ) – хроническое заболевание, характеризующееся повышением АД, при исключении других возможных причин гипертензии (симптоматическая гипертензия). Данный термин введен в 1948 г. Г. Ф. Лангом, в настоящее время активно используется в Российской Федерации и странах СНГ и равнозначен терминологии, используемой за рубежом – эссенциальная и артериальная гипертензия [2].

Этиология гипертонической болезни достоверно неизвестна. На сегодняшний день доминирует мнение о том, что ГБ является мультифакториальным заболеванием, в основе которого, вероятнее всего лежат – генетическая предрасположенность, наличие факторов риска и влияние на организм окружающей среды [84, 133, 184]. Также ГБ всё чаще рассматривается как аутоиммунное заболевание, протекающее совместно с нарушением равновесия прессорных и депрессорных систем регуляции АД: дерегуляция симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), калликреин-кининовой систем (ККС) и эндотелиальная дисфункция [108]. Течение ГБ сопровождается не только повышением АД, но и постоянным повреждающим воздействием на органы мишени: головной мозг, миокард, почки, сетчатка глаза [191]. Вовлечение в патологический процесс сосудистого русла головного мозга, приводит к развитию острой и/или хронической ангиоцеребральной патологии, проявления которой реализуются в виде когнитивного дефицита, расстройства двигательной, координаторной, чувствительной сфер. Вышеуказанные данные, определяют АГ на сегодняшний день как одну из наиболее приоритетных медицинских и социально-экономических проблем [23].

Головной мозг относится к группе забарьерных органов с автономной системой иммунорегуляции. Внимание исследователей на сегодняшний день приковано к изучению различных механизмов, связанных с дисфункцией гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в частности в условиях повышенного АД [71]. Рассмотрение дисфункции ГЭБ невозможно в отрыве от понятия нейроваскулярной единицы (НВЕ). Под термином нейроваскулярная единица

подразумевается следующие структуры: нейрциты, астроциты, перициты, клетки эндотелия и микроглиальный компонент. Указанные составляющие принимают непосредственное участие в регуляции проницаемости ГЭБ. Вне зависимости от первопричины, увеличение пропускной способности ГЭБ, приводит к инвазии иммунокомпетентных клеток из сосудистого русла в вещество головного мозга и запуску локального иммунного ответа [69]. На сегодняшний день повышение проницаемости ГЭБ рассматривается как один из ведущих факторов, приводящих к развитию нейровоспаления [52].

Воспаление в ЦНС пагубно воздействует на нейрциты, провоцируя их дисфункцию и гибель [165]. В исследовании Остроумовой О.Д. с коллегами (2021), АГ рассмотрена в роли основного фактора, приводящего к развитию и прогрессированию когнитивного дефицита. Предполагается, что первопричиной выступает повышенная проницаемость ГЭБ на фоне АГ, что в свою очередь приводит к индукции оксидантного стресса, накоплению активных форм кислорода и гибели нейронов [28].

Структурой, отвечающей за иммунорегуляторные процессы в ЦНС, является микроглия, которая представлена высокодифференцированными макрофагами [111]. Посредством микроглиального комплекса осуществляется регуляция флогистических и антифлогистических процессов в норме и при патологии [65]. На сегодняшний день актуальны работы по изучению различных про- и противовоспалительных агентов, эффекты которых ассоциированы с активностью микроглии. Интерес обусловлен наличием у микроглиального матрикса достаточно варибельного функционала [76, 156].

Дальнейшие исследования, направленные на освещение роли НВЕ, ГЭБ, микроглии и продуцируемых ею различных биомаркеров, являются достаточно обоснованными и своевременными. Понимание и возможность контроля протекающих патологических реакций при нейровоспалении могут стать базисом при разработке принципиально новых подходов своевременной диагностики и персонализированной терапии пациентов с острой и хронической ангиоцеребральной патологией.

Степень разработанности темы исследования

В работе Xin W.Q. с соавторами (2021) показано, что при физиологически нормальных условиях, задача микроглии заключается в поддержании гомеостаза нейроцитов [120]. В опубликованных результатах исследования Stanley E.R. и коллег (2023), микроглиальный матрикс рассматривается как основной модератор иммунологических процессов в ЦНС, при развитии острой и хронической церебральной патологии, в том числе сосудистого генеза. В работе освещён фенотипический антагонизм микроглии, исходя из чего микроглиальный комплекс дифференцируется на провоспалительный (M₁) и противовоспалительный (M₂) фенотипы [65]. В метаанализе Uriarte Huarte O. (2021), отражено, что некоторые опубликованные данные о свойствах микроглии носят противоречивый характер, что в свою очередь порождает различные гипотезы и споры среди учёных, обосновывая актуальность и перспективность дальнейших исследований [112]. В работе Rinalde C. (2021) акцентируется внимание на необходимости изучения роли ГЭБ, НВЕ и оксидантного стресса в патогенезе различных неврологических заболеваний [134]. В современных условиях НВЕ позиционируется как главенствующая фигура в патогенезе острой и хронической ангиocereбральной патологии, где сокрыт новый терапевтический потенциал, о чем было указано в научном труде Wang L. и др. (2021) [125]. О важности и перспективности дальнейшего изучения свойств НВЕ, указывает Liu L.R. (2020), который рассматривал дисфункцию НВЕ при различных заболеваниях ЦНС с позиции иммунологии [91]. Главенствующую роль ГЭБ в поддержании гомеостаза головного мозга осветил Kempuraj D. с соавторами (2024), отдельно акцентируя внимание на связь дисфункции ГЭБ и хронического нейровоспаления [124]. Активно проводятся исследования направленные на изучение влияния различных факторов на состояние НВЕ. Опубликованные данные о роли артериальной гипертензии в развитии нейровоспаления и ассоциированной с ним сосудистой деменции [152]. В исследовании Andjelkovic A.V. (2024) рассмотрен механизм физиологического старения компонентов НВЕ с последующим развитием нейровоспаления с исходом в нейродегенеративный процесс [48]. В обзоре Gong Y.

(2025) НВЕ и ГЭБ позиционируются как возможные точки приложения в терапии различных неврологических заболеваний, что в свою очередь определяет актуальность и перспективность продолжения исследований [147].

Функциональный дуализм микроглии, опосредует продукцию широкого спектра про- и противовоспалительных молекул (цитокины и хемокины) [65]. Роль некоторых биомаркеров в патогенезе нейровоспаления изучена не в полной мере, что является причиной отсутствия консенсуса в научном сообществе об их вкладе в развитие церебрального повреждения. Необходимо отметить, что комплексные научные труды, где параллельно рассматриваются патогенетические аспекты нейровоспаления, у лиц с верифицированным структурным повреждением головного мозга сосудистого генеза и у пациентов из группы риска по сердечно-сосудистой патологии не проводились, либо носят ограниченный характер, что в конечном итоге послужило основной цели и задач выполненного исследования.

Цель исследования

Выявить отдельные механизмы развития нейровоспаления при гипертонической болезни и ишемическом инсульте.

Задачи исследования

1. Определить в сыворотке крови концентрацию биомаркеров нейровоспаления (VILIP-1, sTREM-2, BDNF, TGF- β_1 , β -NGF, IL-18, CX3CL1), и белков семейства фактора некроза опухолей (April, BAFF, LIGHT, TNF- β) при гипертонической болезни и атеротромботическом подтипе ишемического инсульта.
2. В динамике оценить концентрацию биомаркеров нейровоспаления и белков семейства фактора некроза опухолей пациентов при атеротромботическом инсульте с учётом эффективности антигипертензивной терапии.
3. Определить корреляционные взаимосвязи биомаркеров нейровоспаления с уровнем артериального давления и степенью изменения сосудистой стенки у пациентов исследуемых групп.
4. Провести комплексный ранжированный анализ показателей нейровоспаления у лиц с гипертонической болезнью и атеротромботическим инсультом.

Научная новизна исследования

Впервые определены биомаркеры нейровоспаления и некоторые белки семейства фактора некроза опухолей, которые вносят наиболее значимый вклад в патогенез нейровоспалительной реакции при гипертонической болезни.

Впервые установлено, что концентрация биомаркеров нейровоспаления (VILIP-1, BDNF, β -NGF, CX3CL1) и белков семейства фактора некроза опухолей (April, LIGHT, TNF- β) в сыворотке крови при недостигнутом целевом уровне артериального давления сопоставима с показателями пациентов в 1-е сутки атеротромботического инсульта.

Впервые доказано, что достижение целевого уровня артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью приводит к снижению активности, но не купированию нейровоспалительного процесса, который сопровождается повышенной концентрацией биомаркеров нейровоспаления (VILIP-1, sTREM-2, BDNF) и белков семейства фактора некроза опухолей (April, LIGHT) в сыворотке крови.

Впервые показано, что изменение концентрации, ассоциированных с нейровоспалением биомаркеров (sTREM-2, IL-18, TGF- β_1 , CX3CL1) и белков семейства фактора некроза опухолей (April, LIGHT) в крови после развития атеротромботического инсульта не связано со снижением уровня артериального давления до высоких нормальных значений.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные результаты исследования расширяют представления и демонстрируют новые данные о механизмах нейровоспаления при гипертонической болезни и атеротромботическом инсульте.

Представлены новые данные, свидетельствующие о наличии хронического нейровоспаления у лиц с гипертонической болезнью, активность которого выше при недостигнутом целевом уровне артериального давления. В ходе настоящего исследования получены результаты, свидетельствующие об отсутствии зависимости показателей биомаркеров нейровоспаления и белков семейства

фактора некроза опухолей от уровня артериального давления у пациентов с развившимся атеротромботическим инсультом. При комплексном анализе полученных результатов установлено, что в патогенез нейровоспаления на фоне гипертонической болезни наибольший вклад вносят биомаркеры BDNF, IL-18 и sTREM-2.

Полученные результаты о концентрации биомаркеров нейровоспаления и белков семейства фактора некроза опухолей в сыворотке крови здоровых лиц, пациентов с гипертонической болезнью и ишемическим (атеротромботическим) инсультом представлены и зарегистрированы в базах данных (свидетельства о государственной регистрации базы данных № 2025621700, № 2025622059).

Данные, полученные в результате исследования в перспективе могут послужить основой для разработки новых и дополнения уже существующих методик лечения больных с острой и хронической ангиocereбральной патологией.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы РК 030 (18) № AAAA-A16-1163010016-3. Тема исследования запланирована и утверждена на заседании Учёного совета ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России 16.01.2024г., протокол № 5. При выполнении исследования были соблюдены требования Хельсинской декларации Всемирной медицинской организации (редакция 2013г.). Все лица, принявшие участие в исследовании, были ознакомлены с информированным добровольным согласием. Форма информированного добровольного согласия одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 128 от 14.11.2023г.).

Дизайн исследования: обсервационное, продольное, проспективное исследование пациентов с достигнутым ($n=20$) и недостигнутым ($n=20$) целевым уровнем АД при гипертонической болезни; ишемическим атеротромботическим инсультом, развившимся на фоне недостигнутого целевого уровня АД ($n=20$); группы контроля ($n=20$).

Группы исследуемых сопоставимы по возрасту, полу, наличию сопутствующей патологии и принимаемой лекарственной терапии. Лечение пациентов проводилось в соответствии с действующими на момент включения в исследование клиническими рекомендациями: «Артериальная гипертензия у взрослых», «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» [1, 25, 26, 27].

Критерии не включения в исследование: пациенты с ИИ, которым была проведена тромболитическая терапия или тромбоэкстракция; злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, воспалительные заболевания инфекционной и аутоиммунной природы; алкоголизм и наркомания в анамнезе; беременность.

Критерии исключения из исследования: отказ от участия в исследовании, кардиоэмболический, лакунарный, неуточнённый и другой установленной этиологии ИИ в соответствии с патогенетической классификацией TOAST, летальный исход.

Предметом исследования являлись – клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, данные, полученные в результате проведения проточной цитометрии.

Формирование базы данных осуществлялось при помощи программного обеспечения MS Excel 2024 (Microsoft Corporation), статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (Internation Business Machines Corporation, license № Z125-3301-14, США).

Положения, выносимые на защиту

1. Гипертоническая болезнь характеризуется наличием хронического нейровоспалительного процесса, активность которого преобладает у пациентов с недостигнутым целевым уровнем артериального давления.
2. Нормализация уровня артериального давления после развития атеротромботического инсульта не влияет на динамику показателей,

ассоциированных с нейровоспалением – sTREM-2, IL-18, TGF- β ₁, CX3CL1, April, LIGHT.

3. При гипертонической болезни наиболее значимыми биомаркерами, отражающими состояние нейроиммунного статуса, являются BDNF, IL-18 и sTREM-2.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов обеспечивается достаточным объёмом выборки исследуемых, оптимальным количеством проведённых обследований, а также обработкой полученных данных методами статистического анализа, соответствующего поставленным задачам.

Результаты проведённого исследования представлены на III научно-практической конференции «Персонализированная медицина с точки зрения патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики» (г. Чита, 2024); XXXI Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2025» (г. Санкт-Петербург, 2025); XXIV Научной конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (г. Чита, 2025); «III Конгрессе Международного общества клинической физиологии и патологии» (г. Москва, 2025); Международном научном форуме. «Научный диалог: Теория и практика» (г. Москва, 2025); International Science Conference «Global Perspectives in Science, Education and Applied Research» (Delhi, India, 2025); Межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (г. Москва, 2025).

Личный вклад автора в написание диссертации

Автором разработан дизайн диссертационного исследования, определены цели и задачи работы, проведён поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Автором проведён отбор пациентов для включения в исследование, забор биологического материала, анализ, сопоставление и структуризация клинических, лабораторных и инструментальных

данных. Автором проведена статистическая обработка и интерпретация полученных данных, на основании которых сформулированы положения, выносимые на защиту и выводы.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведённого исследования внедрены в учебный процесс при освоении образовательных программ высшего образования на кафедре патологической физиологии, кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Читинская государственная академия» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 статьи в ведущих научных рецензируемых журналах, входящих в список, определённый Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов работ на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования SCOPUS; получено 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных для ЭВМ.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа представлена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 33 отечественных и 158 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 11 рисунками и 25 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1.1 Механизмы регуляции гомеостаза головного мозга в норме и при патологии

Кровоснабжение головного мозга осуществляется благодаря сложной сосудистой системе, которая берёт своё начало из внекраниальных артерий. Высокая метаболическая активность, поддержание гомеостаза, локального иммунитета и адекватного функционирования ГЭБ головного мозга (ГМ), обеспечивается за счёт тесного взаимодействия сосудистой сети и нейроцитов [40]. Совокупность нейронов, астроцитов, перицитов, микроглиального матрикса, эндотелиальных клеток и базальной мембраны образуют нейроваскулярную единицу. Нейроваскулярная единица (НВЕ) достаточно новое понятие в нейробиологии, которое отражает анатомическую и функциональную взаимосвязь между клетками вещества головного мозга и сосудистой сетью [169] (рисунок 1).

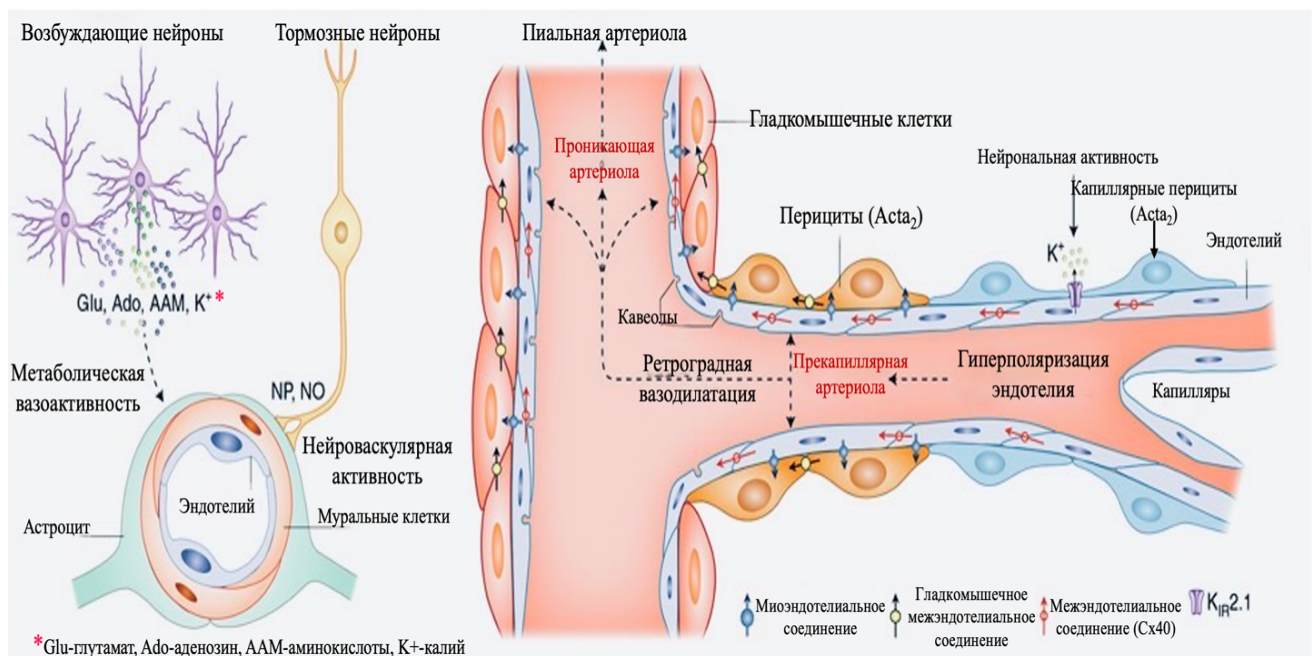


Рисунок 1 – Нейроваскулярная единица [153].

НВЕ помимо транспорта кислорода и глюкозы в вещество головного мозга, ответственна за протеостаз, элиминацию продуктов метаболизма и транспорт иммунологически активных клеток [184]. Регуляция работы НВЕ осуществляется

за счёт вазоактивных веществ – простаноиды, оксид азота, нейромедиаторы, нейропептиды [96, 126, 129]. В исследованиях на лабораторных мышах установлено, что секреция вазоактивных веществ зависит от активирующих и ингибирующих интеронейронов (промежуточные, вставочные). Изменение тонуса сосудистого русла связано с гиперполяризацией эндотелиальных и гладкомышечных клеток, что приводит к истощению запасов внутриклеточного Ca^{2+} и вазодилатации [130].

Астроциты образуют основную клеточную массу нейроглии в ЦНС, составляя около 50% от всех клеток головного мозга [98]. Астроциты плотно прилегают к кровеносным сосудам и обеспечивают поглощение энергетических веществ, а также контролируют состав периневральной жидкости, контактируя с синапсами. Одной из функций астроцитов является накопление везикул гликогена, который в дальнейшем метаболизируясь в лактат, а затем в пируват, используется для синтеза АТФ [37]. Также имеются данные об участии астроцитов в синтезе и обратном захвате нейротрофинов, которые играют основополагающую роль в процессах нейропластичности [49].

Перициты – многофункциональные клетки, локализующиеся на адвентициальной оболочке микрососудистого русла ГМ. Перициты отвечают за контроль взаимодействия между эндотелиальными клетками, астроцитами, нейронами и иммунными клетками, что в совокупности влияет на проницаемость ГЭБ [136]. Установлена роль перицитов в синтезе провоспалительных факторов, которые могут обладать фагоцитарной активностью, приводить к миграции иммунокомпетентных клеток, запускающих нейровоспалительную реакцию, а также в индукции активности матричных металлопротеиназ (ММП), разрушающих миелин [119]. Доказано, что $\text{IL-1}\beta$ активирует NF- κB /p65-сигнальный путь в перицитах, что в свою очередь приводит к синтезу ММП-9 типа. ММП-9 типа повреждает базальную мембрану и разрушает межэндотелиальные соединения и тем самым увеличивает проницаемость ГЭБ [55].

Эндотелий сосудов ГМ – представлен клеточным комплексом, имеющий в своём составе адгезионные, щелевые и плотные контакты, благодаря которым

возможно отграничение вещества ГМ от внутрисосудистого содержимого [173]. Эндотелиальные клетки на сегодняшний день рассматриваются как один из основных ключевых регуляторов мозгового кровотока, транспортной и иммунной функций ГЭБ. Клетки эндотелия находятся в постоянном функциональном контакте с нейронами, астроцитами, микроглией, гладкомышечными клетками (ГМК) и клетками крови [122].

Передача сигналов в эндотелиальных клетках и, как следствие, контроль проницаемости ГЭБ, осуществляется при участии Ca^{2+} . Среди исследователей доминирует мнение, что компоненты цитоскелета и соединительные белки, которые являются основными мишенями при различных патологических процессах, повреждаются эффекторными белками, которые активируются через сигнальные Ca^{2+} -связанные пути [72, 118].

Микроглия – представлена высокодифференцированными макрофагами, которые непосредственно локализуются в веществе головного мозга [111]. Известно, что зарождение предшественников микроглии осуществляется в желточном мешке при эмбриогенезе. В дальнейшем, пройдя этап дифференцировки до макрофагов, последние мигрируют в ЦНС до момента окончательного формирования ГЭБ. После колонизации вещества головного мозга макрофаги дифференцируются в микроглию [81]. При остром и хроническом церебральном повреждении протекающие про- и противовоспалительные процессы контролируются микроглиальным комплексом. На основании дуализма функций микроглию классифицируют на два функциональных фенотипа – провоспалительный (M_1) и противовоспалительный (M_2) [65].

Функционирование микроглии существенным образом зависит от активности гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (CSF)-1 и его рецепторов. Колониестимулирующий рецептор фактора 1 (CSF-1R) или FMS-киназа – трансмембранный белок I типа, экспрессируется клетками миелоидного ряда: моноцитами, макрофагами, клетками глии и остеокластами. Эффекты CSF-1R при активации двойственные. В физиологическом состоянии CSF-1R не обладает провоспалительной активностью, основная его функция заключается в

контроле гомеостаза макрофагов и микроглии. При различных патологических процессах, таких как рассеянный склероз, ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, инфекционные заболевания, эффект CSF-1R противоположный и сопровождается индукцией воспаления и активацией миелоидных клеток [190].

Важную роль в функционировании микроглии играет трансформирующий фактор роста (TGF)- β_1 , отвечающий за процесс созревания клеток микроглиального матрикса и поддержание его гомеостаза, регулируя повышение или снижение её активности [159]. TGF- β_1 – цитокин, входящий в состав обширного семейства белков TGF- β , основная функция которых заключается в контроле клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток [77]. TGF- β_1 принимает участие в регуляции иммунного ответа и репарации повреждённых тканей, его экспрессия в мозговом веществе в большей степени осуществляется астроцитами. TGF- β_1 задействован в процессах синапсообразования, нейропластичности и регуляции работы нейроваскулярных единиц. Так же, как и CSF-1R, TGF- β_1 имеет возможность активировать и деактивировать клеточную пролиферацию. Эффект будет зависеть от типа активированных клеток и места их расположения [174]. На сегодняшний день ведутся научные изыскания, целью которых является определение вклада TGF- β_1 в развитие когнитивной дисфункции при различных неврологических заболеваниях, в том числе при острой ангиocereбральной патологии [146].

Нейротрофины относятся к семейству факторов роста нервной ткани, основными задачами которых являются контроль развития, нейропластичности и выживания нейронов. Активно проводятся исследования, цель которых – изучение вклада нейротрофинов в патогенез ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы [10]. Активность нейротрофинов регулируется благодаря взаимодействию фибриллярного белка тропомиозина с рецепторами фермента киназы. Член семейства фактора роста нервов β -NGF активно взаимодействует с рецепторами тирозинкиназы A (TrkA), BDNF с рецепторами тропомиозинкиназы B (TrkB). Активация рецепторов Trk запускает сигнальные пути, включающие MAPK/ERK (митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K/Akt (фосфатидилинозитол-3

киназа). Основная функция PI3K/Akt заключается в контроле выживаемости нейроцитов за счёт модуляции их активности и внутриклеточного гомеостаза, MAPK/ERK отвечает за деление и дифференцировку новых клеток [104]. B-NGF и BDNF способствуют фосфорилированию синапсина-1, что приводит к высвобождению синаптических везикул [50]. Синапсины относятся к семейству фосфопротеинов, экспрессия которых осуществляется в центральной и периферической нервной системах. Основная функция синапсинов заключается в регуляции роста нейроцитов, развитии синаптических связей, контроле нейропластичности и высвобождения нейромедиаторов путём регуляции работы синаптических везикул [172].

Фракталин (FKN\CX3CL1) – представитель семейства хемокинов, локализуется на мембране нейронов, участвует в процессе активации микроглии через взаимодействие с рецептором CX3CR1 [117]. Установлено, что комплекс FKN-CX3CR1 участвует в нейрогенезе, нейропластичности, синаптической передаче и поддержании мозгового гомеостаза [115]. Известно, что FKN функционирует, с одной стороны, как молекула адгезии, с другой – как растворимый хемоаттрактант после протеолитического высвобождения [137]. FKN и его рецептор постоянно экспрессируются в веществе головного мозга, NK-клетках, CD8-Т-лимфоцитах, моноцитах, дендритных, эндотелиальных и эпителиальных клетках [60].

Активно проводятся отечественные и зарубежные исследования, целью которых является определение роли FKN в патогенезе сосудистых заболеваний нервной системы [78]. Так, Q. Fan с соавторами (2019) в модели болезни Альцгеймера на мышах установил, что снижение накопления β -амилоида в веществе головного мозга связано с активацией домена FKN [167]. В проводимых исследованиях продемонстрировано, что в ЦНС FKN обладает преимущественно нейропротекторными свойствами как при нейротоксичности, вызванной глутаматом, так и при NMDA-индуцированной нейротоксичности в первичных культурах *in vitro* [116]. В эксперименте с моделью ИИ на лабораторных мышах введение FKN приводило к высвобождению аденозина, который при взаимодействии с аденозиновым рецептором 1 типа (A_1R) оказывал

нейропротекторный эффект [113]. В нескольких моделях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что FKN ингибирует воспаление на фоне деструкции нервной ткани [78], а также увеличивает выживаемость нейронов при помощи протеинкиназы [164].

Сложности с определением функциональной значимости FKN обусловлены его возможным участием в развитии ГБ. Доказан весомый вклад в патогенез эссенциальной гипертензии иммунных механизмов. Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, депонируясь в адвентиции сосудистой стенки, а также в периваскулярном пространстве, селезенке и почках, обладают способностью продуцировать провоспалительные цитокины, принимающие непосредственное участие в патогенезе ГБ [29]. Предполагается, что повышение уровня АД может быть индуцировано продукцией FKN микроглией через механизм подавления nNOS сигнального пути [62].

Активное участие в нейровоспалении принимает везикулоподобный белок-1 (VILIP-1). VILIP-1 – нейрональный кальций-сенсорный белок, представлен в дендритах и аксонах. Участвует в нейрогенезе, контроле функциональной активности нейроцитов и их синаптической пластичности [163]. Роль везикулоподобного белка-1 неоднозначна. Так, в исследовании Halbgebauer S.C соавторами (2022) было установлено, что изменение концентрации VILIP-1 в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера может служить достоверным подтверждением наличия заболевания [185]. Активно проводятся исследования, направленные на изучение роли VILIP-1 в развитии когнитивных нарушений у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [34]. Установлено, что VILIP-1 может служить достаточно точным биомаркером ишемического инсульта, выполняя функции нейротоксического фактора. Его роль при данном патологическом процессе недостаточно изучена, перспективным направлением может быть изучение концентрации VILIP-1 в плазме крови с целью прогнозирования исхода острой фазы церебральной ишемии и реабилитационного потенциала пациентов [186].

TREM (миелоидные рецепторы) – достаточно новый тип семейства иммуноглобулинов, принимающий участие во врожденном и адаптивном иммунитете, в том числе в реакциях воспаления, коагуляции, нейропластичности [57]. Синтезируется нейтрофилами, моноцитами и микроглией. В настоящий момент наиболее изучаемыми представителями данного семейства иммуноглобулинов являются TREM-1 и TREM-2 рецепторы, которые экспрессируются на миелоидных клетках 1 типа. Основная активность реализуется в виде двух растворимых форм – sTREM-1 и sTREM-2 [161, 175].

В одном из последних исследований продемонстрирована связь повышенной концентрации sTREM-1 в крови с более тяжёлым течением ишемического инсульта в острый период. Также установлено, что sTREM-1 принимает активное участие в процессе воспаления в очаге инфаркта ГМ. Было выдвинуто предположение о том, что sTREM-1 потенциально может быть использован как биомаркер более тяжёлого течения ишемического инсульта в острый период. В исследовании с участием больных, у которых был диагностирован ИИ, доказано, что высокая концентрация sTREM-1 в крови коррелировала с уровнем провоспалительных цитокинов – TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, INF- γ , с размерами очага мозгового инфаркта и количеством баллов по шкале тяжести инсульта NIHSS [155]. Несмотря на достаточно обширное количество проводимых исследований, оценка зависимости реабилитационного потенциала от показателя sTREM-1 не проводилась [139]. В гораздо меньшей степени освещена роль sTREM-2 в патогенезе нейровоспаления. В исследовании Li. Y.C соавторами (2023) приводятся данные о возможном вкладе sTREM-2 в развитие болезни Альцгеймера [177]. Также опубликованы результаты о роли sTREM-2 в липидном обмене и его повышенной активности в местах наибольшего отложения липопротеинов низкой плотности [41, 94, 180]. Изучается вклад sTREM-2 в различные нейровоспалительные и репаративные процессы в организме [176]. Предполагается, что в нервной системе функции sTREM-2 связаны с фагоцитированием погибших клеток и контролем нейровоспаления в ишемическом очаге [178].

IL-18 – представитель цитокинового ряда, обладающий провоспалительной активностью. Экспрессия в нервной системе осуществляется молодыми нейронами и клетками микроглии. В отсутствии патологического процесса пребывает преимущественно в деактивированном состоянии. При повреждении нервной ткани, активация IL-18 происходит за счёт расщепления неактивной формы – про-IL-18 при участии фермента каспаза-1. Активность IL-18, связана с индукцией механизма пироллиза повреждённых и неповреждённых клеток, что определяет IL-18 как цитотоксический агент. Имеются данные, которые указывают на возможное участие IL-18 в развитии постинсультной депрессии [93].

Одно из ключевых мест в развитии реакций воспаления в том числе и в ЦНС, занимают белки семейства фактора некроза опухолей (ФНО/TNF). TNF – цитокин, описан в 1975 году. Основная функция заключается в координации взаимодействия и контроле иммунных молекул. Установлено, что TNF может участвовать в инициации механизма апоптоза клеток, а также принимает участие в воспалительных процессах напрямую и опосредованно через смежные молекулярно-молекулярные взаимодействия [64]. Семейство TNF обширно и включает на сегодняшний день порядка 19 лигандов. Каждый из лигандов способен связываться с одним или несколькими рецепторами, индуцируя про- и противовоспалительные реакции, репарацию тканей, апоптоз. В литературных источниках описывается возможная взаимосвязь между концентрацией различных лигандов TNF в плазме крови и риском развития сердечно-сосудистых событий [68].

Подавляющее большинство исследований посвящены изучению роли TNF- α в патогенезе острой церебральной ишемии [43]. В проводимых работах с участием людей и лабораторных животных установлено, что увеличение содержания TNF- α может быть прогностически неблагоприятным маркером более тяжёлого течения ИИ [171]. Стоит отметить, что данные о вкладе лимфотоксического фактора- α (LT- α , ранее известный как TNF- β) в механизм развития ишемического инсульта, единичны и не могут в полной мере рассматриваться как объективные данные о его функциональной активности. LT- α – цитокин, отвечающий за пролиферацию

лимфоидной ткани и созревание Т-клеток. По данным литературы, выступает как фактор, усиливающий прогрессирование атеросклероза в большей степени крупных артерий [42].

Достаточно малоизученным остаётся роль молекул BAFF (TNF 13B) и APRIL (TNF 13) при острых сосудистых событиях. Продукция BAFF и APRIL происходит при участии миелоидных клеток, что определяет достаточно схожие сигнальные пути их активации. В то же время схожесть активируемых сигнальных путей противопоставлена различным по функциональным свойствам указанных выше молекул. Точкой приложения BAFF и APRIL являются В-клетки. BAFF – контролирует пролиферацию новых популяций В-лимфоцитов, APRIL – осуществляет контроль их функциональной активности. В большинстве литературных источников BAFF и APRIL упоминаются в контексте аутоиммунных заболеваний, в большей степени ревматологического профиля [138]. Исследования влияния BAFF и APRIL на развитие и течение ИИ немногочисленны, что определяет актуальность дальнейшего изучения их вклада в развитие и течение ангионеврологической патологии.

LIGHT (TNFSF14) – трансмембранный белок, продуцируется Т-лимфоцитами при их активации. Основная функция заключается в синтезе провоспалительных цитокинов через сигнальный путь NF- κ B [103]. Доказана роль LIGHT в патогенезе аутоиммунных воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, рассеянный склероз. Блокирование взаимодействия LIGHT и его рецептора приводило к снижению активности воспаления и более благоприятному прогнозу [187].

Представлены данные о связи повышенной концентрации LIGHT в плазме крови с риском развития сердечно-сосудистых событий и их неблагоприятным исходом. В исследовании Angerfors A. с соавторами (2023) выявлена корреляционная взаимосвязь высокой концентрацией LIGHT в плазме крови с неблагоприятным исходом ишемического инсульта [140]. В другой работе определено, что низкое содержание LIGHT в крови пациентов, перенесших ишемических инсульт, может быть предиктором развития постинсультной

эпилепсии. Механизм развития данного осложнения неизвестен, поэтому в настоящее время проводится дальнейшее рассмотрение проблемы на большой выборке исследуемых [75].

Таким образом, учитывая вышеизложенные данные, можно сделать вывод, что работы, связанные с исследованием различных звеньев патогенеза нейровоспаления и регуляции гомеостаза головного мозга, активно ведутся и являются весьма актуальными. НВЕ и повышение проницаемости ГЭБ на сегодняшний день занимают одну из главенствующих ролей в теории развития нейровоспаления сосудистого генеза (рисунок 2).

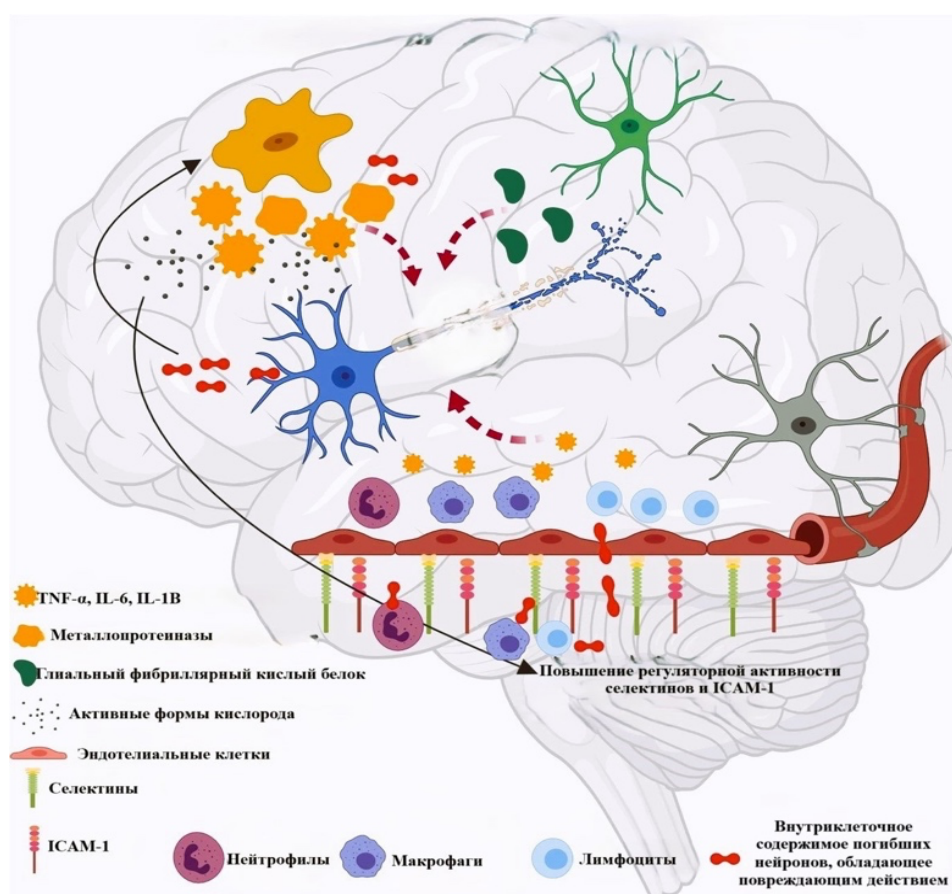


Рисунок 2 – Механизмы нейровоспаления [123].

Нужно отметить, что не смотря на активность проводимых изысканий, большинство аспектов, объясняющих механизмы развития нейровоспаления, остаются неизвестны. Необходимо подчеркнуть, что раскрытие новых точек приложения в патогенезе нейровоспаления может быть использовано с целью ранней персонифицированной профилактики, диагностики и лечении церебральных осложнений сосудистого генеза у лиц, находящихся в группе риска.

1.1.2 Факторы риска и патогенетические основы ишемического инсульта

1.1.2.1 Концепция факторов риска развития ишемического инсульта

Стоит отметить, что факторы риска развития артериальной гипертензии и ишемического инсульта практически идентичны. Американская ассоциация сердца выделяет следующие факторы риска сердечно-сосудистых событий: модифицируемые, немодифицируемые и малоизученные [182].

К немодифицируемым факторам риска относят: возраст, пол, низкая масса тела при рождении, расовая принадлежность, генетические факторы. Модифицируемые факторы риска: артериальная гипертензия, курение, гипергликемия, дислипидемия, изменения гормонального фона, стресс, гиподинамия и избыточный вес, злоупотребление алкоголем, употребление поваренной соли более 5 грамм в сутки. Отдельно выделена группа факторов, влияние которых на риск возникновения мозгового инфаркта менее изучена, но они, по своей сути, являются модифицируемыми: мигрень, метаболический синдром, алкоголизм, наркомания, приступы апноэ во сне, хронически протекающее воспаление аутоиммунного и инфекционного генеза [82, 83, 84, 133, 182].

Артериальная гипертензия выступает одним из ведущих, модифицируемых факторов риска ангиocereбральных осложнений. Артериальной гипертензией страдает четверть населения планеты, что составляет более одного миллиарда человек. Не смотря на достаточно высокую распространённость АГ, осведомлённость населения о наличии заболевания и приверженность к терапии остаётся низкой, что ежегодно в конечном итоге приводит к десяти миллионам смертей во всём мире [85].

Дислипидемия также играет одну из ключевых ролей в генезе острой церебральной ишемии. Определена взаимосвязь между концентрацией холестерина в плазме крови и увеличением содержания липидных включений в атеросклеротической бляшке, что в конечном счёте приводит к её нестабильности,

разрыву, развитию атеротромбоза и сопутствующей эмболии [80]. При сахарном диабете наблюдается повышение концентрации общего холестерина, снижение уровня липопротеинов высокой плотности, повышение уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, что определяет более обширное и ускоренное распространение атеросклеротического процесса с вовлечением артерий крупного калибра [18]. Адекватная коррекция уровня гликемии приводит к нормализации липидограммы, которая схожа с липидограммой пациентов без сахарного диабета [160].

Известно, что заболеваемость инсультом у лиц мужского пола до определённого возраста выше, чем у женщин [67]. Возникающие возрастные различия, вероятно, можно объяснить тем, что представители мужского пола более склонны к наличию вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), отличаются низкой приверженностью к контролю артериального давления и приёму гипотензивной терапии, имеют более неблагоприятные условия труда [17]. Также необходимо учитывать протективное действие женских половых гормонов, которые оказывают благотворное влияние на обменные процессы – метаболизм глюкозы и липидов, регуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [12, 13].

1.1.2.2 Патогенетические аспекты развития артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия характеризуется повышением систолического и/или диастолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и ≥ 90 мм рт. ст. В зависимости от причины возникновения АГ классифицируется на эссенциальную (гипертоническая болезнь) и вторичную гипертензию, которая обусловлена наличием основного заболевания (феохромоцитомы, стеноз почечных артерий, аортальный стеноз и др.). Эссенциальная форма артериальной гипертензии регистрируется в 90% случаев. Несмотря на достаточно изученные механизмы развития, этиология эссенциальной АГ в настоящий момент неизвестна [106]. На современном этапе эссенциальная гипертензия рассматривается как заболевание, представляющее патологический комплекс, включающий дисфункцию прессорных

и депрессорных систем контроля АД: симпато-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), калликренин-кининовой систем (ККС) и эндотелиальной дисфункции [108].

Симпато-адреналовый комплекс представлен гипоталамусом, ретикулярной формацией ствола головного мозга, симпатическими ганглиями и мозговым веществом надпочечников [22]. Главным регулятором сосудистого тонуса со стороны симпато-адреналовой системы выступает медиатор – норадреналин. За счёт воздействия на α - и β -адренорецепторы миокарда увеличивается частота сердечных сокращений и сердечный выброс, при активации α -адренорецепторов ГМК сосудистой стенки провоцируется вазоконстрикция, β -рецепторов – вазодилатация. Преобладание эффекта вазоконстрикции объясняется тем, что количество α -рецепторов в ГМК кратно преобладает над количеством β -адренорецепторов, что нивелирует эффект от стимуляции последних [107]. Длительное преобладание симпатических эффектов ограничивается не только стойким повышением АД, но и поражением органов мишеней: развитие компенсаторной гипертрофии и ремоделирование левых отделов сердца; макро- и микроангиопатия сосудов головного мозга; нефропатия с исходом в хроническую болезнь почек; микроангиопатия сетчатки глаза [191].

РААС – сложноподчинённая пептидергическая система регуляции АД. Основные эффекты связаны с индукцией вазоконстрикции, задержкой натрия и воды в организме, что неминуемо приводит к повышению системного АД. Компоненты РААС подразделяются на циркулирующий и тканевой (сердечный, сосудистый, почечный, мозговой и жировой) тип [95]. Многоступенчатая работа РААС включает синтез ангиотензиногена печенью, который под действием ренина почек расщепляется до ангиотензина I.

Дальнейшее превращение ангиотензина I в ангиотензин II связано с активностью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II взаимодействуя с рецепторами ангиотензина II эндотелия сосудов, активирует высвобождение вазоконстрикторных факторов, таких как эндотелин-1 (ЕТ-1), обладающий мощным сосудосуживающим действием. Отдельно воздействуя на

почки, ангиотензин II увеличивает секрецию альдостерона, функциональная активность которого связана с воздействием на минералокортикоидные рецепторы, что увеличивает задержку натрия и воды в организме, приводя к повышению объёма циркулирующей крови (ОЦК) [35].

ККС – выступает в роли системы, действие которой направлено против вазопрессорных механизмов РААС и симпато-адреналовой системы [149]. Кинины синтезируются из кининогенов тканевыми и плазменными калликреинами. Основная доля калликреина плазмы (фактор Флетчера) продуцируется гепатоцитами. Функция плазменного калликреина заключается в высвобождении брадикинина из высокомолекулярного кининогена (фактор Фицджеральда). Фактор Фицджеральда совместно с фактором свёртывания крови XII (Хагемана) участвует в процессе коагуляции и фибринолиза [39,54].

В исследованиях, проведённых на лабораторных крысах установлено, что тканевой калликреин экспрессируется в поднижнечелюстной слюнной и поджелудочной железах, сердце, сосудах, почках, головном мозге, селезёнке и надпочечниках. В плазме крови обнаруживается преимущественно в неактивном состоянии [46, 88].

Роль кининов в патогенезе ГБ на сегодняшний день не установлена. Наиболее вероятна гипотеза, что вазодепрессорная активность ККС связана с активностью высвобожденного брадикинина в отношении микроциркуляторного русла и ингибацией АПФ [47, 58].

Ведущая задача эндотелия заключается в контроле регуляции кровотока посредством модерации вазодилатации. Также эндотелиальные клетки представляют собой барьер, который отграничивает кровь от вокруг расположенных тканей, тем самым препятствуя запуску провоспалительных и протромботических процессов [51]. Основными вазоактивными медиаторами, продуцируемыми эндотелием, являются оксид азота (NO), обеспечивающий вазодилатационный эффект, и ET-1, отвечающий за вазоконстрикцию [146].

Высвобождение NO из эндотелия провоцируется различными сдвигами, связанными с изменением нормального кровотока, либо синтезом

нейрогуморальных медиаторов. Вазодилатирующие свойства NO связаны с его возможностью уменьшать концентрацию внутриклеточного кальция, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Так же оксид азота обладает антиатерогенными свойствами, снижая агрегацию и адгезию тромбоцитов, активность пролиферации ГМК и проницаемость сосудов [44]. Физиологическое старение, дислипидемия, гипергликемия, воздействие внешних факторов, таких как курение, оказывают повреждающее действие на эндотелиальные клетки, что приводит к снижению их функциональной активности и, как следствие депрессии, синтеза NO, усилению вазоконстрикции [183]. В исследовании Sueta D. с соавторами (2017) было продемонстрировано, что приём препарата ингибитора мультикиназы – левантимеба при карциноме щитовидной железы провоцирует АГ. Механизм развития АГ был связан с блокировкой фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводило к эндотелиальной дисфункции, снижению концентрации NO в крови, что в конечном итоге приводило к развитию АГ [100].

Помимо NO, эндотелий продуцирует и другие медиаторы вазодилатации – эйкозатетраеновые факторы, оксид углерода, сероводород, натрийуретический С и К-пептид. Точкой приложения молекул выступают K^+ -зависимые каналы гладкомышечных клеток. Активация каналов приводит к повышенному поступлению калия в ГМК, что ведёт к их гиперполяризации и провоцирует вазорелаксацию [157].

ЕТ-1 – мощнейший эндогенный вазоконстриктор. Активация эндотелиновых рецепторов ЕТА и ЕТВ приводит к повышению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и поддержанию потенциала действия ГМК, усиливая вазоконстрикцию [134]. Провоцирующими факторами высвобождения ЕТ-1 является гипоксия – CO_2 , факторы роста, тромбин, $TNF-\alpha$, IL-1, норадреналин, ангиотензин – II, вазопрессин и брадикинин [146].

Также необходимо отметить, что на сегодняшний день активно проводятся исследования по изучению роли иммунитета и связанного с ним воспаления в патогенезе артериальной гипертензии. Доказана роль дендритных клеток, $CD4^+$,

$С8^+$, Т- и В-лимфоцитов, системы комплимента в развитии артериальной гипертензии. Установлено, что гипергликемия и повышение уровня хлорида натрия в крови способствуют продукции провоспалительных цитокинов $IL-1\beta$, $IL1\alpha$ и $IL-6$ и каспазы-1 макрофагами, что в конечном итоге приводит к развитию хронического воспаления, затрагивающего различные органы мишени, которые участвуют в регуляции уровня системного артериального давления [189].

Таким образом, патогенез артериальной гипертензии представлен комплексом систем с нарушенной физиологической регуляцией, включающий симпато-адреналовую систему, РААС, КСС, эндотелиальную дисфункцию и иммунитет. Особенностью данного патологического состояния является взаимодействие различных биологически активных веществ через общие сигнальные пути и их взаимодополнение, что приводит к нарушению баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих систем, срыву адаптационных механизмов и развитию АГ (рисунок 3).

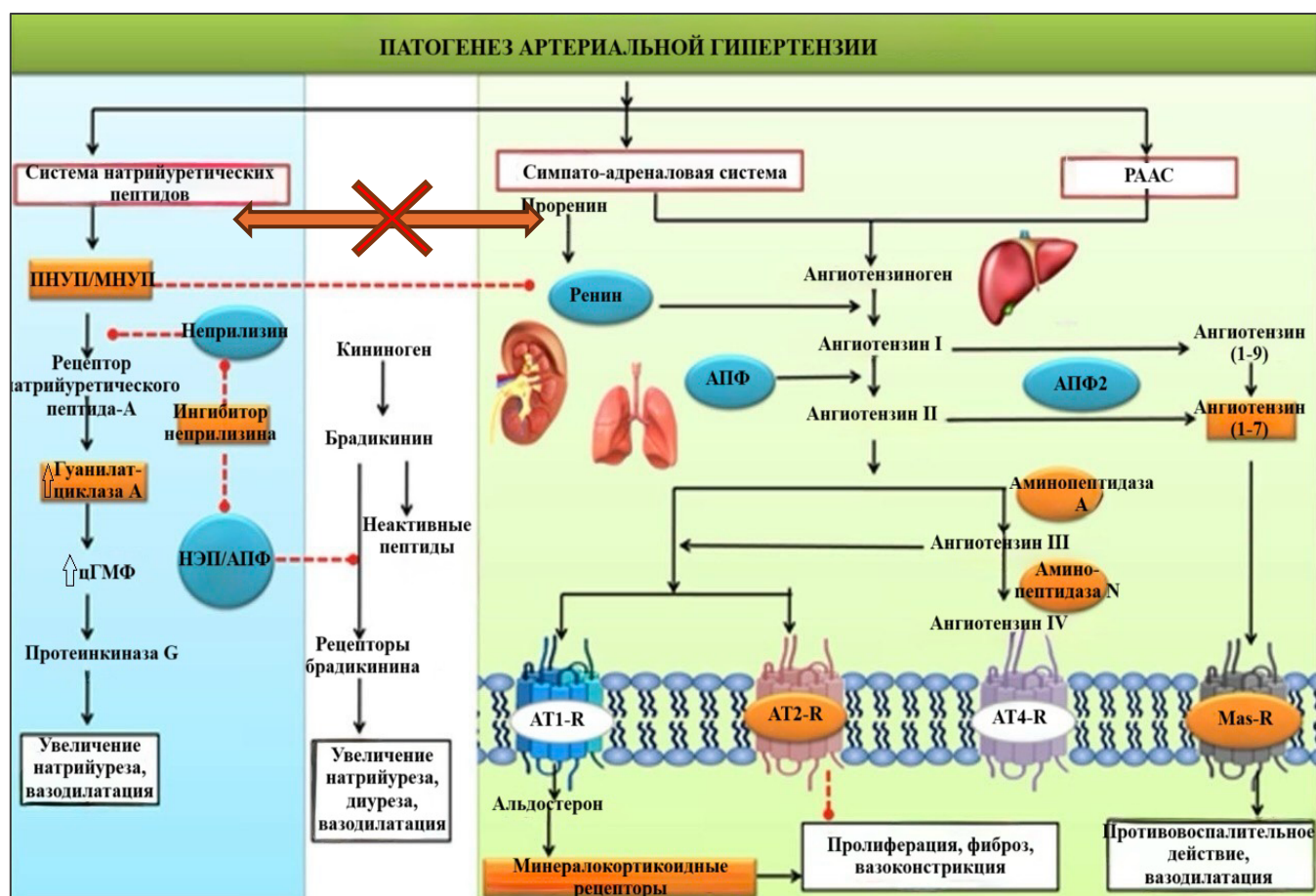


Рисунок 3 – Патогенез артериальной гипертензии [128].

1.1.2.3 Патогенетические аспекты развития атеросклероза

Атеросклероз – хроническое прогрессирующее заболевание сосудистой стенки артерий, сопровождающееся формированием атероматозных бляшек, что в свою очередь приводит к нарушению гемодинамики в различных органах и тканях [24]. Данный термин используется с 1901г., когда врач-патологоанатом Ф. Маршан в ходе своих исследований выделил атеросклероз как отдельное заболевание [33].

В развитии атеросклеротической болезни прослеживается дуализм двух патологических состояний – дислипидемия и повреждение сосудистой стенки. Начало заболевания характеризуется образованием липидных полосок за счёт инфильтрации интимы сосуда липидами. Инфильтрированная липидами интима является входными воротами для моноцитов, которые в дальнейшем трансформируются в макрофаги. Макрофаги, имея рецепторы к липопротеинам низкой плотности, фагоцитируют последние и образуют пенистые клетки. Пенистые клетки – достаточно нестабильные образования со склонностью к апоптозу и разрушению, сопровождающимся выбросом биологически активных веществ, способных стимулировать рост гладкомышечных клеток и их миграцию в субэндотелиальный слой. Продолжающаяся миграция и пролиферация фенотипически изменённых гладкомышечных клеток приводит к взбуханию эндотелиальной стенки в просвет сосуда, которая морфологически является атеросклеротической бляшкой. В дальнейшем за счёт активности макрофагов индуцируется пролиферация фибробластов, ответственных за уплотнение и склероз бляшки через механизм включения в её состав коллагеновых и эластических волокон. В последующем сформированная атеросклеротическая бляшка аккумулирует в своём теле соли кальция, продолжается процесс проникновения в её толщу липидов, изменяется локальный ламинарный кровоток, что приводит к её постоянной травматизации. Конечная стадия этого процесса связана с формированием нестабильной, легко ранимой покрышки, покрывающей бляшку. Её разрыв приводит к высвобождению тканевого фактора, запуску процесса коагуляции и атеротромбоза [25].

На сегодняшний день атеросклероз рассматривают с позиции хронического воспалительного заболевания, компонентами которого являются липиды, сосудистая стенка, иммунитет и тромбоз [101]. Учитывая тот факт, что механизм атерогенеза связан с воспалением, его развитие схоже с комплексом процессов, протекающих при обычной реакции воспаления с участием эндотелиальных и гладкомышечных клеток, макрофагов, тромбоцитов, Т- и В-клеток [102].

Впервые предположение о том, что атеросклероз протекает по воспалительному варианту, принадлежит Р. Россу (1999), описавшему процесс проникновения циркулирующих в крови моноцитов в липидную полосу [150]. Проводимые исследования в области патогенеза атеросклероза доказывают, что антигены, запускающие воспалительную реакцию представлены эпитопами, образованными липопротеинами низкой плотности, окисленными в толще сосудистых стенок [132].

Дисфункция эндотелия приводит к увеличению концентрации эндотелиальных факторов, что в настоящий момент связывают с развитием и прогрессированием атеросклероза [61]. Эндотелиальные клетки являются продуцентами различных вазоактивных веществ: эндотелин-1 (ЕТ-1), оксид азота (NO), простациклин, ангиотензин-2 (Ang II), молекула адгезии сосудов-1 (VCAM-1), молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста тромбоцитов. Вышеуказанные молекулы участвуют в контроле вазодилатации, агрегации тромбоцитов и миграции моноцитов [79].

Гладкомышечные клетки (ГМК) задействованы на всех стадиях развития атеросклероза и имеют различные фенотипы. При поглощении липидов гладкомышечными клетками происходит их переключение на провоспалительный фенотип с формированием макрофагоподобных и пенистых клеток. Модифицированные ГМК способны продуцировать компоненты внеклеточного матрикса (эластичные волокна, коллаген, протеогликаны), цитокины (MCP-1, IL-1 β , IL-6), которые в свою очередь осуществляют регуляцию деятельности близлежащих клеток, высвобождают вазоактивные молекулы и индуцируют процесс кальцификации сосудов [70]. Роль ГМК в патогенезе атеросклероза

двойственная: с одной стороны, синтез компонентов межклеточного матрикса способствует стабилизации фиброзной покрышки, с другой – провоспалительный фенотип поддерживает хроническое воспаление в теле бляшки за счёт продукции цитокинов. Помимо этого, необходимо отметить роль фибробластов в атерогенезе. Фибробласты – клеточная основа соединительной ткани, синтезирующий коллаген [99]. Активированные фибробласты взаимодействуют с внеклеточным матриксом и ГМК, регулируя их функциональную активность. Модулируя работу внеклеточного матрикса, фибробласты участвуют в поддержании структурной целостности атероматозной бляшки, предотвращая её разрыв [89].

В свою очередь тромбоциты участвуют не только в активации тромбообразования при надрыве нестабильной атеросклеротической бляшки. Функциональная активность тромбоцитов включает контроль инфильтрации иммунокомпетентных клеток в стенку сосуда, связывание липопротеинов низкой плотности и формирование пенистых клеток из макрофагов [105].

Макрофаги поддерживают местное воспаление в области атеросклеротической бляшки и создают благоприятные условия для её разрыва за счёт продукции хемокинов, цитокинов и различных ферментов, разрушающих белковый матрикс покрышки [97]. Так же, как и гладкомышечные клетки, макрофаги могут иметь разные фенотипы. M_1 (провоспалительные) – имеющие классический путь активации и M_2 (противовоспалительные) – активированные по альтернативному пути. Помимо вышеуказанных основных фенотипов макрофагов, выделяют – M_{hem} , M_{ox} и M_4 типы. M_{hem} – экспрессирует CD163 и гем-зависимый фактор активации транскрипции – 1 (ATF-1). ATF-1 активирует экспрессию гемоксигеназы-1 и рецептора X печени β (LXR- β). LXR- β отвечает за индукцию генов, связанных с механизмом утилизации холестерина. Также M_{hem} , ответственен за продукцию IL-10, апопротеина E (APO-E), повышенную резистентность бляшки к кровоизлияниям и очистку гемоглобина через фагоцитоз эритроцитов. M_{ox} макрофаги активно секретируют IL-1 β и активные формы кислорода, что обуславливает их проатерогенные свойства. M_4 – фенотип также относится к проатерогенным макрофагам за счёт продукции IL-6 и TNF- α [36].

T- и B-лимфоциты являются основой клеточного иммунитета. T-клетки, а именно T-helper (Th), выделяют большинство цитокинов: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-22, IL-35, TNF- α , INF- γ , TGF- β . В проводимых исследованиях не в полной мере установлена патогенетическая роль T- и B-клеток в развитии атеросклероза, и полученные результаты в отношении их активности спорны, так как установлены их про- и антиатерогенные функции [45, 151] (рисунок 4).

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что роль иммунитета в патогенезе атеросклероза достаточно сложна и требует дальнейшего исследования. Многие описанные механизмы играют двойственную роль, имеют смежные пути развития на различных уровнях и стадиях заболевания.

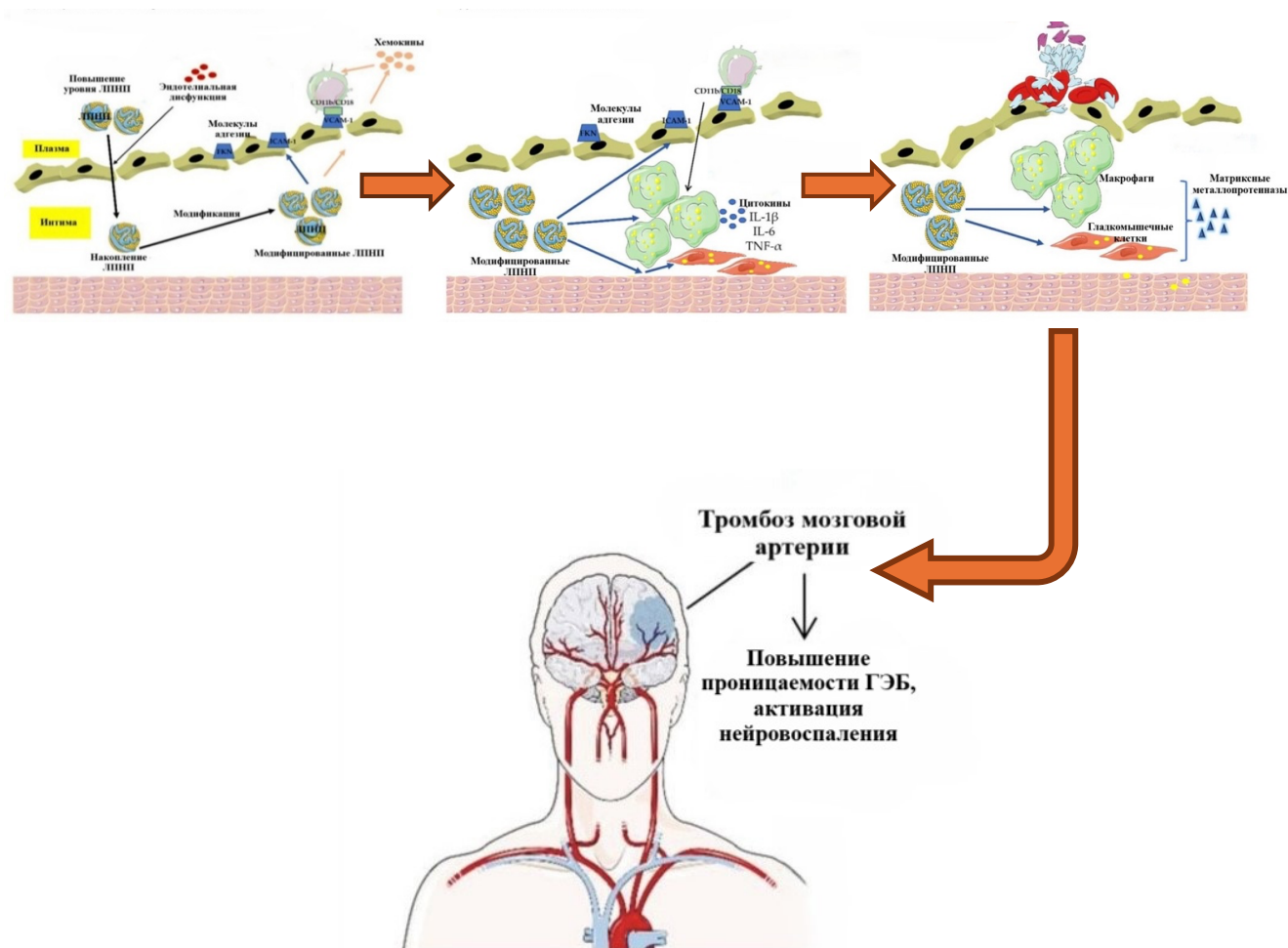


Рисунок 4 – Стадии развития атеросклероза [127].

1.2 Патогенез ишемического инсульта

1.2.1 Определение и патогенетическая классификация ишемического инсульта

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – клинический синдромокомплекс, который может включать один или несколько критериев: внезапное возникновение очаговой неврологической симптоматики, общемозгового и менингеального синдромов, сохраняющихся в течении 24 часов и более, либо приводящих к летальному исходу в ближайший период времени. Также критерием установления диагноза выступает наличие очаговых изменений в веществе головного мозга, выявленных по данным нейровизуализации [8]. Термин ОНМК является «рабочим» диагнозом и используется на догоспитальном или раннем госпитальном этапе, до момента проведения магнитно-резонансной или компьютерной томографии, с целью верификации типа инсульта [19]. Одним из вариантов инсульта является ишемический инсульт (ИИ). Ишемический инсульт – острое жизнеугрожающее состояние, обусловленное фокальной ишемией вещества головного мозга, с последующей гибелью нейронов (инфаркт) [8].

Патогенетическая классификация ишемического инсульта

Классификация ИИ осуществляется по патогенетическому принципу и включает следующие подтипы: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, другой и неустановленной этиологии (криптогенный) ИИ [56, 73, 148].

Атеротромботический инсульт. Причиной развития атеротромботического подтипа ишемического инсульта (АИИ) является атеросклероз и артериальная гипертензия. В большей степени в патологический процесс вовлекаются интракраниальные артерии и артерии брахиоцефального ствола [142]. Диагноз правомочен, если по результатам проведённой ангиовизуализации выявлен стеноз артерии более 50% или её полная окклюзия [179]. Известно, что на долю ИИ по

атеротромботическому подтипу приходится от 30 до 50% случаев всех случаев развития инфаркта головного мозга [142]. У большинства пациентов предвестниками атеротромботического инсульта могут быть одиночные или повторные транзиторные ишемические атаки (ТИА). Доказано, что у 10–15 % лиц, перенёсших ТИА, ишемический инсульт развивался в следующие 48 часов, у 10 % в течение 3 месяцев, у 20 % в течение года [80].

Кардиоэмболический инсульт. Основной причиной возникновения кардиоэмболического подтипа ИИ выступает эмболия, источником которой выступают сформировавшиеся на клапанном аппарате или в левых полостях сердца тромбы [179]. Фибрилляция предсердий (ФП) занимает ведущую роль среди всех причин кардиоэмболического ИИ. Помимо резкого возникновения очаговой неврологической симптоматики, инсульт по кардиоэмболическому подтипу клинически характеризуется более грубой выраженностью неврологического дефицита [8]. Вероятно, вышеуказанная особенность связана с более низкими адаптивными способностями мозгового кровотока в условиях резкого ограничения перфузии вещества ГМ. У пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ компенсаторные возможности выше ввиду постепенного прогрессирования атеросклероза церебральных артерий, активацией коллатерального кровотока [32]. Ишемический инсульт на фоне ФП характеризуется более высокими показателями летальности и низкими показателями восстановления в постинсультном периоде [181].

Лакунарный инсульт. Обусловлен малыми очагами инфаркта головного мозга, возникающими вследствие окклюзии перфорирующих артерий малого калибра. Клиническая картина при данном подтипе неспецифична, иногда сопровождается «лакунарными» синдромами (изолированные монопарезы, чувствительные нарушения). При проведении нейровизуализации лакунарный инсульт определяется как малый очаг инфаркта до 20 мм. [53]. Исходы лакунарного инсульта более благоприятны и характеризуются хорошим прогнозом восстановления, летальность низкая [188]. В то же время установлено, что у пациентов после одного или нескольких перенесенных лакунарных инсультов

достаточно часто развиваются когнитивные нарушения вплоть до деменции, что связано с поражением стратегически важных зон ГМ [5].

Другие причины ишемического инсульта. К данному подтипу ИИ относят острое нарушение мозгового кровообращения, которое возникло как осложнение основного заболевания – диссекция сонной артерии, артериопатии различного генеза, мигрень (мигренозный инфаркт), гематологическая патология (тромбофилия, антифосфолипидный синдром) и др. [162].

Инсульт неуточнённой этиологии. Данный подтип ИИ подразделяется на 3 субподтипа: неустановленной этиологии – при невозможности проведения полного обследования пациента; неизвестной этиологии (криптогенный) – после полного и всестороннего обследования причина не установлена; эмболия из неустановленного источника – наличие очага инфаркта мозга, который не подходит под критерии лакунарного ИИ, нет выявленных достоверных источников эмболии и проведено полное обследование пациента [179].

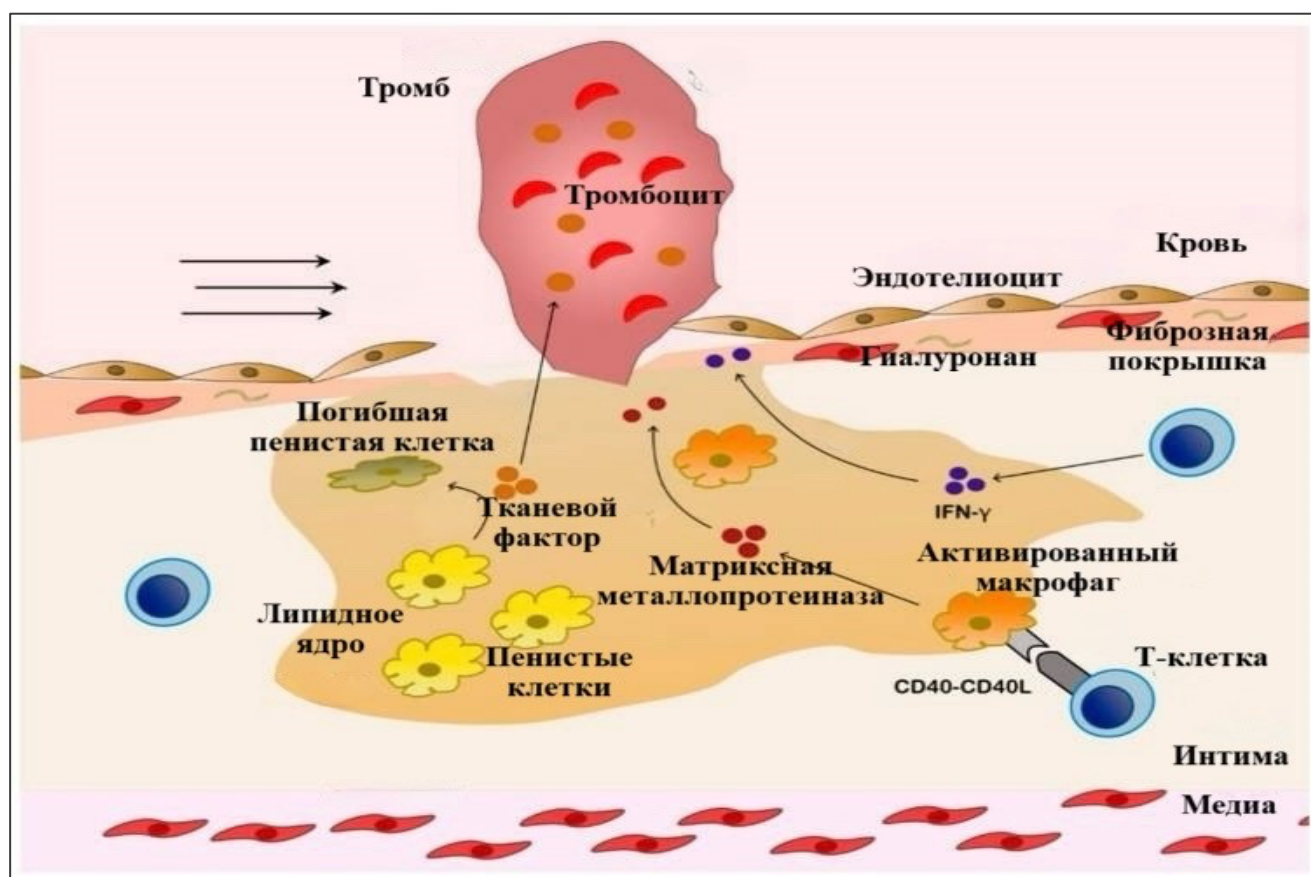
1.2.2 Современные представления о патогенезе атеротромботического инсульта

Базисом развития атеротромботического подтипа ИИ является атеросклероз и артериальная гипертензия. Наибольшей нагрузке во время гемодинамического удара на фоне резкого повышения артериального давления подвергаются края атеросклеротической покрышки, где её стенки наиболее тонкие. Механическое воздействие на атеросклеротическую бляшку является определяющим фактором её дестабилизации и надрыва [66].

Нестабильность покрышки обусловлена миграцией активных макрофагов и Th-клеток 1 типа в её коллагеновую оболочку, индуцируя секрецию INF- γ и TNF. Лиганд семейства TNF – CD40L, связываясь с рецепторами CD40 на макрофагах, увеличивает продукцию матриксных металлопротеиназ (ММП) – коллагеназы, ММП-1, ММП-8, ММП-13, способных разрушать пептидные связи покрышки. Продуцентом металлопротеиназы выступают повреждённые, фенотипически изменённые ГМК [63]. Параллельная продукция INF- γ оказывает подавляющее

действие на восстановительные процессы фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки за счёт снижения пролиферативной активности ГМК.

Помимо продукции ММП, активированные CD40-рецепторы несут ответственность за экспрессию тканевого фактора из погибших пенистых клеток, который в дальнейшем депонируется в липидном ядре. При разрушении липидного ядра, тканевой фактор попадая в кровоток, запускает внешний путь коагуляции и активацию тромбоцитов, что приводит к образованию тромба [154]. Тромбоэмболия заинтересованного сосудистого бассейна провоцирует резкое снижение кровотока в НВЕ, развитию острой гипоксии и клеточного голодания, что даёт старт началу патологических реакций в веществе головного мозга. Нейроциты наиболее чувствительны к метаболическим нарушениям, в сравнении с глиальными и эндотелиальными клетками, поэтому во время остро возникшей церебральной ишемии они страдают в первую очередь [90]. (рисунок 5)



В проведённых исследованиях установлено, что деструкция мозговой ткани связана не только с прямым повреждением нейроцитов в условиях острой

гипоксии, но и одновременным запуском окислительного стресса и комплексом иммунных реакций [135]. Гипоксия изменяет активность эндотелия, что в свою очередь приводит к высвобождению ET-1, ICAM-1, селектинов, активации тромбоцитов, системы комплемента и запуску коагуляции. Совокупность вышеизложенных процессов приводит к прогрессированию тромбоза микроциркуляторного русла, утяжелению гипоксии и окислительного стресса, формируя тем самым «патологический порочный круг». Сочетанное воздействие окислительного стресса и активация провоспалительных медиаторов планомерно приводит к увеличению проницаемости ГЭБ.

Повышение проницаемости ГЭБ способствует миграции и инфильтрации в нервную ткань нейтрофилов, макрофагов и других иммунологически активных клеток. Их активация сопровождается выбросом протеолитических ферментов, цитокинов, активатора агрегации тромбоцитов, гистамина, глутамата и других молекул, что ведёт к дальнейшему повреждению нейроцитов и усилению проницаемости ГЭБ [87].

По причине пониженного поступления глюкозы и кислорода нарушается окислительное фосфорилирование и синтез АТФ в клетках. В условиях дефицита АТФ развивается дисфункция Na^+ и K^+ - АТФазного насоса, что приводит к выраженной аноксической деполяризации нейронов, на фоне чего открываются Ca^{2+} -каналы и высвобождается глутамат, оказывающий повреждающее действие на нервные клетки [86]. На фоне повышения содержания Ca^{2+} в клетке образуются активные формы кислорода (АФК), что приводит к деполяризации митохондрий, высвобождению цитохрома и гибели нейронов [92]. АФК также индуцирует активацию митоген-активированных киназ (МАРК) и транскрипционного фактора (NK-kB) – сигнальных путей, ответственных за апоптоз при участии каспаз [145]. За счёт выхода внутриклеточного содержимого, миграции иммунных клеток активируются процессы нейровоспаления, нейродегенерации и нейрорепарации [59, 143]. Учитывая ограниченные метаболические и протективные способности нейронов головного мозга, последовательность вышеописанных реакций неотвратимо приводит к повреждению нервной клетки и её гибели через

механизмы эксайтотоксичности, энергетического истощения, перегрузки ионами кальция. Внутриклеточное содержимое погибших нейронов нарушает функционирование неповреждённых клеток, которые с целью сохранения своей целостности замедляют все обменные процессы и находятся в состоянии гибернации. Совокупность функционально неактивных, но структурно неизменённых нейронов определяется термином – ишемической полутени или пенумбры [168] (рисунок 6).

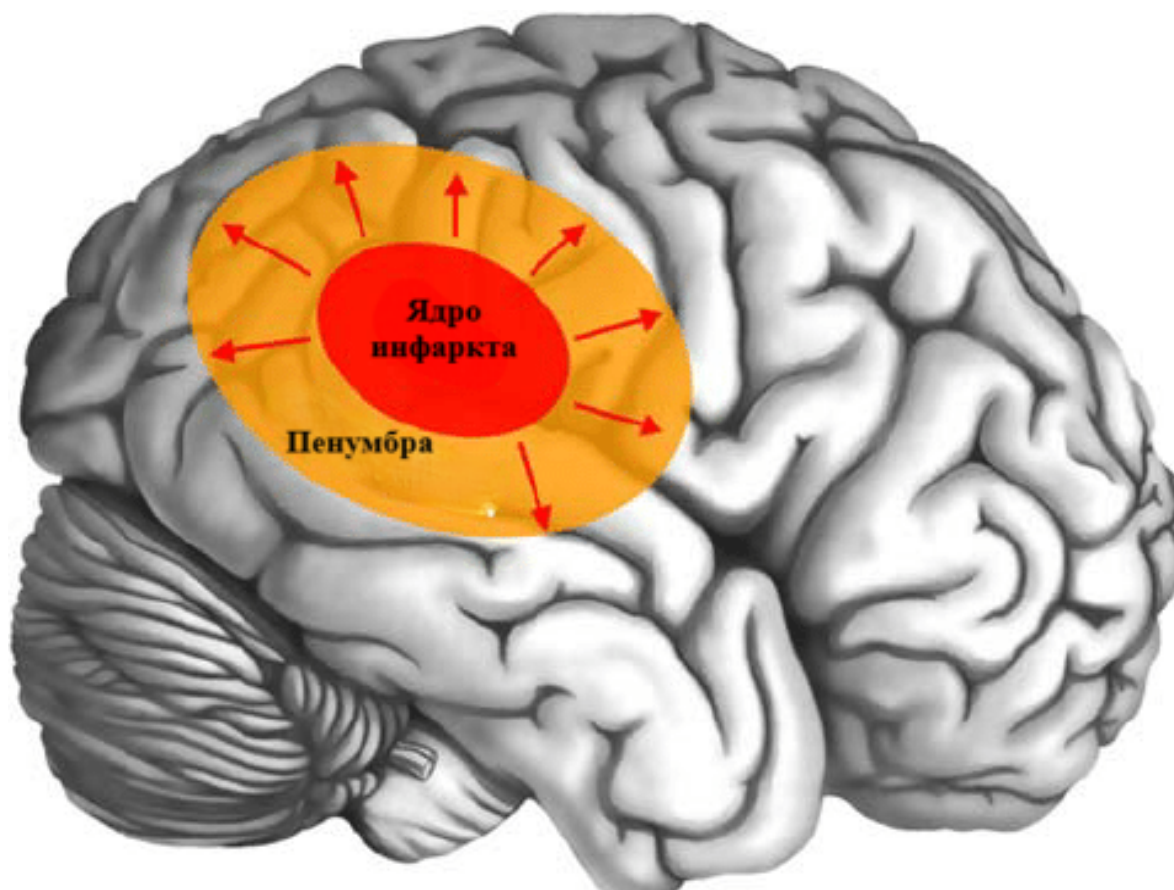


Рисунок 6 – Схематичное представление о пенумбре при ишемическом инсульте [38].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что система метаболической и иммунологической регуляции головного мозга, представлена комплексом компонентов, включающих сосудистое русло и различные клетки вещества головного мозга. Основой поддержания гомеостаза ГМ выступает контроль проницаемости ГЭБ и функционирование НВЕ.

Сосудистая стенка является одной из составляющих НВЕ, играет ключевую роль в поддержании функционального и морфологического благополучия ГМ. Артериальная гипертензия и атеросклероз, заболевания, течение которых

сопровождается повреждающим воздействием на сосудистую стенку артерий, в том числе ГМ, что определяет их весомый вклад в развитие острых (мозговой инфаркт) и хронических цереброваскулярных осложнений.

Проводимые исследование в отношении вклада дисфункции НВЕ в патогенез нейровоспаления на сегодняшний день являются новой вехой в истории нейробиологии. Изучение различных патогенетических аспектов, связанных с дисфункцией НВЕ достаточно сложны ввиду широкого спектра её функциональных возможностей, и большого количества факторов, оказывающих своё негативное влияние. В тоже время потенциал, скрытый в решении задачи, направленной на возможность коррекции проницаемости сосудистой стенки, что в свою очередь может влиять на процесс нейровоспаления в веществе головного мозга, диктует необходимость и целесообразность дальнейшего продолжения исследований.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

При работе с исследуемыми лицами соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской организации (редакция 2013г.). Все лица, принявшие участие в исследовании, были ознакомлены с информированным добровольным согласием. Форма информированного добровольного согласия одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 128 от 14.11.2023г.).

В исследовании приняли участие 80 человек. Анализ мощности выборки исследуемых групп проведён при помощи независимого и парного Т-тестов, результаты которых позволяют считать объём выборки групп ($n=20$) достаточным при мощности 80% и уровне значимости 0,05. Общеклиническое обследование участников исследования осуществлено на базах Государственного автономного учреждения здравоохранения «Клинический медицинский центр г. Читы», Государственного автономного учреждения здравоохранения «Забайкальская краевая клиническая больница», Государственного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 1». Проведён сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, физикальное обследование с подробным исследованием неврологического статуса, анализ медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях и историй болезни.

В **группу контроля** вошли лица, прошедшие диспансеризацию, по результатам которой исследуемые были признаны здоровыми ($n=20$). Клинические группы: **1 группа** – пациенты, состоящие на диспансерном учёте с диагнозом гипертоническая болезнь II-III стадии, достигнутым целевым уровнем артериального давления, 3-4 степенью риска развития ССО ($n=20$). **2 группа** – пациенты с диагнозом гипертоническая болезнь II-III стадии, недостигнутым целевым уровнем артериального давления, 3-4 степенью риска развития ССО

(n=20). **3 группа** – пациенты с верифицированным диагнозом атеротромботический инсульт (n=20), который развился на фоне гипертонической болезни III стадии, недостигнутым целевым уровнем артериального давления, 4 степенью риска развития ССО [30, 31]. Исходя из опубликованных научных данных о переходе провоспалительного фенотипа микроглии в противовоспалительный на 3-7 сутки от развития острого повреждения головного мозга и в соответствии с поставленными задачами исследования, забор венозной крови у пациентов с острой церебральной ишемией осуществлялся на 1, 3-5 и 9-10 сутки от начала заболевания [121, 114, 131]. Обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с действующими на момент включения в исследование клиническими рекомендациями и протоколами [2, 6, 7, 8].

Критерии не включения в исследование: пациенты с ИИ, которым была проведена тромболитическая терапия или тромбоэкстракция; злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, воспалительные заболевания инфекционной и аутоиммунной природы; алкоголизм и наркомания в анамнезе; беременность.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, кардиоэмболический, лакунарный, неуточнённый и другой установленной этиологии ИИ в соответствии с патогенетической классификацией TOAST, летальный исход. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 7.

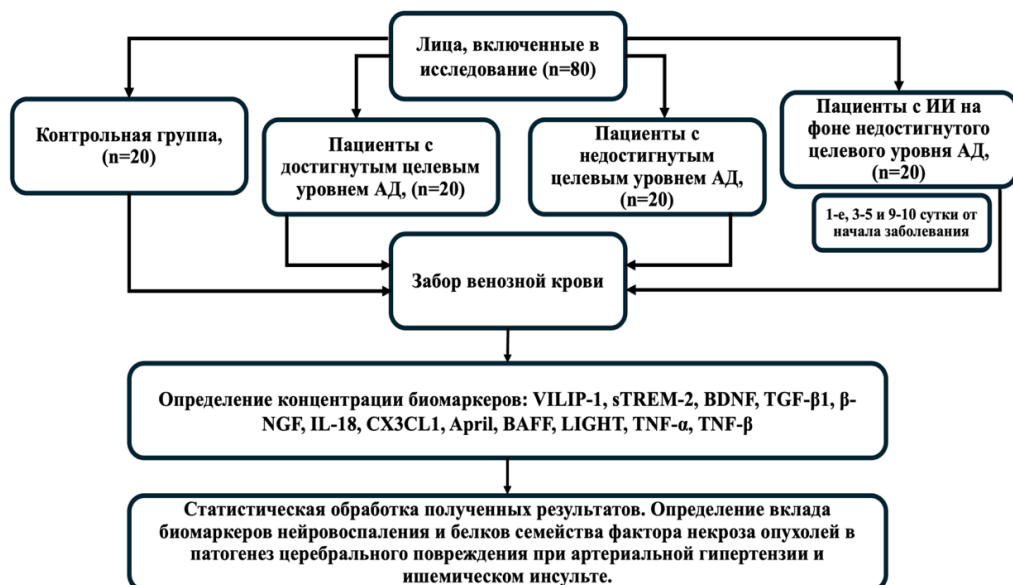


Рисунок 7 – Дизайн исследования

Проведённые лабораторные и инструментальные методы исследования проводились на базах НИИ «Молекулярной медицины Лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии» ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Государственного автономного учреждения здравоохранения «Клинический медицинский центр г. Читы», Государственного автономного учреждения здравоохранения «Забайкальская краевая клиническая больница», Государственного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 1».

2.2 Клиническая характеристика исследуемых групп

Контрольная группа состояла из 20 человек (7 мужчин, 13 женщин), прошедших диспансеризацию и признанных здоровыми. Средний возраст 54,0 [52,0; 58,0] года. Клинические группы составили 60 человек. **1 группа** (10 мужчин, 10 женщин) – лица с диагнозом гипертоническая болезнь II-III стадии, достигнутым целевым уровнем АД, 3-4 степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст 54,5 [50,0; 61,5] года. **2 группа** (8 мужчин, 12 женщин) – лица с гипертонической болезнью II-III стадии, недостигнутым целевым уровнем АД, 3-4 степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст 55,0 [50,5; 58,0] лет. **3 группа** (10 мужчин, 10 женщин) – пациенты с атеротромботическим инсультом, развившимся на фоне гипертонической болезни III стадии, недостигнутого целевого уровня АД, 4 степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст 59,0 [57,0; 60,0] лет. Тромболитическая терапия (ТЛТ) пациентам с ИИ, включённым в исследование, не проводилась. Основным противопоказанием к ТЛТ являлись – выход за пределы терапевтического окна (более 4,5 часов от появления первых симптомов заболевания) – 18 (90%) случаев, малый неврологический дефицит (4 и менее баллов по шкале NIHSS) – 2 (10%) случая. Характеристика пациентов по полу представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов по полу

Параметры исследования	Исследуемые группы				Тестовая статистика		
	Группа контроля, n=20	Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие	Фишера	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
Мужской пол	35,0% (7/20)	50,0% (10/20)	40,0% (8/20)	50,0% (10/20)	$\chi^2=1,38$, df=3, p=0,071.	$F_{к-1}=0,96$, $p_{к-1}=0,52$; $F_{к-2}=0,33$, $p_{к-2}=0,75$;	$F_{1-2}=0,64$, $p_{1-2}=0,54$; $F_{1-3}=0,00$
Женский пол	65,0% (13/20)	50,0% (10/20)	60,0% (12/20)	50,0% (10/20)		$F_{к-3}=0,96$, $p_{к-3}=0,52$.	$p_{1-3}=1,00$; $F_{2-3}=0,64$, $p_{2-3}=0,54$.

Примечание – n-количество пациентов (абсолютные значения); p-уровень статистической значимости; p_{1-2} -между пациентами с контролируемой и неконтролируемой АГ; p_{1-3} -между пациентами с контролируемой АГ и АИИ в 1-е сутки заболевания; p_{2-3} -между пациентами с неконтролируемой АГ и АИИ.

Средний стаж гипертонической болезни составил 11,0 [6,0; 15,0] лет. При анализе сопутствующей патологии установлено, что ИБС встречалась с одинаковой частотой в 1, 2 и 3 группах ($p>0,05$). Ранее перенесённый ИМ в анамнезе преобладал у 3 группы исследуемых ($p_{1-3}=0,09$, $p_{2-3}=0,01$). Характеристика пациентов по наличию сопутствующей патологии представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов по наличию сопутствующей патологии

Параметры исследования	Исследуемые группы				Тестовая статистика		
	Группа контроля, n=20	Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие	Фишера	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
ИБС	0,0% (0/20)	30,0% (6/20)	35,0% (7/20)	45,0% (9/20)	$\chi^2=16,24$, df=3, p=0,001.	$F_{к-1}=2,30$, $p_{к-1}=0,01$; $F_{к-2}=2,60$, $p_{к-2}=0,00$; $F_{к-3}=3,32$, $p_{к-3}=0,00$.	$F_{1-2}=0,34$, $p_{1-2}=0,75$; $F_{1-3}=0,99$, $p_{1-3}=0,51$; $F_{2-3}=0,65$, $p_{2-3}=0,23$.
ИМ в анамнезе	0,0% (0/20)	5,0% (1/20)	0,0% (0/20)	30,0% (6/20)	$\chi^2=15,10$, df=3, p=0,002.	$F_{к-1}=0,10$, $p_{к-1}=0,01$; $F_{к-2}=0,10$, $p_{к-2}=1,00$; $F_{к-3}=2,33$, $p_{к-3}=0,01$.	$F_{1-2}=0,10$, $p_{1-2}=0,50$; $F_{1-3}=2,24$, $p_{1-3}=0,09$; $F_{2-3}=2,33$, $p_{2-3}=0,01$.

Продолжение таблицы 2

Параметры исследования	Исследуемые группы				Тестовая статистика		
	Группа контроля, n=20	Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие	Фишера	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
ХСН	0,0% (0/20)	40,0% (8/20)	25,0% (5/20)	60,0% (12/20)	$\chi^2=23,03$, $df=3$, $p<0,001$.	$F_{к-1}=3,00$, $p_{к-1}<0,001$; $F_{к-2}=2,00$, $p_{к-2}=0,02$; $F_{к-3}=4,30$, $p_{к-3}<0,001$.	$F_{1-2}=1,09$, $p_{1-2}=0,33$; $F_{1-3}=1,30$, $p_{1-3}=1,00$; $F_{2-3}=2,30$, $p_{2-3}=0,50$.
ХБП	0,0% (0/20)	20,0% (4/20)	35,0% (7/20)	15,0% (3/20)	$\chi^2=11,37$, $df=3$, $p=0,01$.	$F_{к-1}=1,61$, $p_{к-1}<0,001$; $F_{к-2}=2,70$, $p_{к-2}<0,001$; $F_{к-3}=1,20$, $p_{к-3}<0,001$.	$F_{1-2}=1,07$, $p_{1-2}=0,38$; $F_{1-3}=0,42$, $p_{1-3}=0,70$; $F_{2-3}=1,50$, $p_{2-3}=0,16$.

Примечание – n-количество пациентов (абсолютные значения); p-уровень статистической значимости; p_{1-2} -между пациентами с контролируемой и неконтролируемой АГ; p_{1-3} -между пациентами с контролируемой АГ и АИИ в 1-е сутки заболевания; p_{2-3} -между пациентами с неконтролируемой АГ и АИИ.

Всем пациентам с гипертонической болезнью на амбулаторном этапе назначалась антигипертензивная терапия лекарственными препаратами из следующих групп: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики (тиазидоподобные и антагонисты альдостерона), β -адреноблокаторы. Подбор лекарственной терапии осуществлялся на основании актуальных на момент проведения исследования клинических рекомендаций и с учётом индивидуальных особенностей пациентов: наличие аллергических реакций, ишемическая болезнь сердца и перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек [2, 6]. Помимо антигипертензивной терапии пациентам назначались препараты из группы дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота) и в 100% случаев ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Необходимо отметить, что пациентам с ишемическим инсультом, при поступлении

в стационар проводилась коррекция ранее назначенной лекарственной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями [2, 6, 7, 8]. Данные о назначаемой лекарственной терапии представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика принимаемой лекарственной терапии

Группы препаратов		Исследуемые группы				Тестовая статистика		
		Группа контроля, n=20	Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие	Фишера	
		к	1	2	3		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента		0,0% (0/20)	80,0% (16/20)	75,0% (15/20)	60,0% (12/20)	$\chi^2=41,00$, df=3, p<0,001.	$F_{k-1}=5,57$, $p_{k-1}<0,001$; $F_{k-2}=5,20$, $p_{k-2}<0,001$; $F_{k-3}=4,18$, $p_{k-3}<0,001$.	$F_{1-2}=0,38$, $p_{1-2}=0,72$; $F_{1-3}=1,40$, $p_{1-3}=0,30$; $F_{2-3}=1,02$, $p_{2-3}=0,34$.
Блокаторы рецепторов ангиотензина II		0,0% (0/20)	20,0% (4/20)	25,0% (5/20)	40,0% (8/20)	$\chi^2=13,30$, df=3, p=0,004.	$F_{k-1}=0,51$, $p_{k-1}=0,19$; $F_{k-2}=1,90$, $p_{k-2}=0,10$; $F_{k-3}=2,91$, $p_{k-3}=0,02$.	$F_{1-2}=0,38$, $p_{1-2}=0,73$; $F_{1-3}=1,40$, $p_{1-3}=0,19$; $F_{2-3}=1,02$, $p_{2-3}=0,34$.
Блокаторы медленных кальциевых каналов		0,0% (0/20)	0,0% (0/20)	40,0% (2/20)	50,0% (4/20)	$\chi^2=9,60$, df=3, p=0,02.	$F_{k-1}=0,00$, $p_{k-1}=1,00$; $F_{k-2}=0,61$, $p_{k-2}=0,62$; $F_{k-3}=1,51$, $p_{k-3}=0,19$.	$F_{1-2}=0,61$, $p_{1-2}=0,62$; $F_{1-3}=1,51$, $p_{1-3}=0,19$; $F_{2-3}=0,90$, $p_{2-3}=0,66$.
Диуретики	Тиазидо-подобные	0,0% (0/20)	60,0% (12/20)	80,0% (16/20)	100,0% (20/20)	$\chi^2=43,10$, df=3, p<0,001.	$F_{k-1}=4,20$, $p_{k-1}<0,001$; $F_{k-2}=5,60$, $p_{k-2}<0,001$; $F_{k-3}=7,08$, $p_{k-3}<0,001$.	$F_{1-2}=1,40$, $p_{1-2}=0,30$; $F_{1-3}=2,91$, $p_{1-3}=0,01$; $F_{2-3}=1,51$, $p_{2-3}=0,19$.
	Антагонисты альдостерона	0,0% (0/20)	40,0% (8/20)	25,0% (5/20)	60,0% (12/20)	$\chi^2=23,00$, df=3, p<0,001.	$F_{k-1}=2,91$, $p_{k-1}=0,02$; $F_{k-2}=1,90$, $p_{k-2}=0,10$; $F_{k-3}=4,18$, $p_{k-3}<0,001$.	$F_{1-2}=1,02$, $p_{1-2}=0,34$; $F_{1-3}=1,27$, $p_{1-3}=0,23$; $F_{2-3}=2,29$, $p_{2-3}=0,03$.

Продолжение таблицы 3

Группы препаратов	Исследуемые группы				Тестовая статистика		
	Группа контроля, n=20	Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Хи-квадрат Пирсона с поправкой	Фишера	
	к	1	2	3	на правдоподобие	Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
β -адреноблокаторы	0,0% (0/20)	25,0% (5/20)	85,0% (17/20)	35,0% (16/20)	$\chi^2=51,30$, $df=3$, $p<0,001$.	$F_{k-1}=1,90$, $p_{k-1}=0,10$; $F_{k-2}=6,00$, $p_{k-2}<0,001$; $F_{k-3}=5,60$, $p_{k-3}<0,001$.	$F_{1-2}=4,11$, $p_{1-2}<0,001$; $F_{1-3}=3,70$, $p_{1-3}<0,001$; $F_{2-3}=0,42$, $p_{2-3}=0,70$.
Дезагреганты	0,0% (0/20)	35,0% (7/20)	80,0% (16/20)	100,0% (20/20)	$\chi^2=64,50$, $df=3$, $p<0,001$.	$F_{k-1}=2,60$, $p_{k-1}=0,04$; $F_{k-2}=5,60$, $p_{k-2}<0,001$; $F_{k-3}=7,08$, $p_{k-3}<0,001$.	$F_{1-2}=3,00$, $p_{1-2}=0,005$; $F_{1-3}=4,51$, $p_{1-3}<0,001$; $F_{2-3}=1,51$, $p_{2-3}=0,19$.
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	0,0% (0/20)	100,0% (20/20)	100,0% (20/20)	100,0% (20/20)	$\chi^2=90,00$, $df=3$, $p<0,001$.	$F_{k-1}=7,08$, $p_{k-1}<0,001$; $F_{k-2}=7,08$, $p_{k-2}<0,001$; $F_{k-3}=7,08$, $p_{k-3}<0,001$.	$F_{1-2}=0,00$, $p_{1-2}=1,00$; $F_{1-3}=0,00$, $p_{1-3}=1,00$; $F_{2-3}=0,00$, $p_{2-3}=1,00$.

Примечание – n-количество пациентов (абсолютные значения); p-уровень статистической значимости; p_{1-2} -между пациентами с контролируемой и неконтролируемой АГ; p_{1-3} -между пациентами с контролируемой АГ и АИИ в 1-е сутки заболевания; p_{2-3} -между пациентами с неконтролируемой АГ и АИИ.

По данным липидограммы содержание общего холестерина в венозной крови 2 группы обследуемых было на 0,96 [0,72; 1,27] ммоль/л выше, чем в контрольной группе ($p=0,001$). Показатель уровня ЛПВП в 1 группе превышал показатель 3 на 0,27 [0,27; 0,30] ммоль/л ($p=0,001$). Во 2 группе уровень ЛПВП был выше, чем в 3 группе на 0,46 [0,45; 0,80] ммоль/л ($p<0,001$). Концентрация ЛПНП в 3 группе пациентов выше на 1,09 [0,73; 1,99] ммоль/л, чем в группе контроля ($p<0,001$). Коэффициент атерогенности (КА) второй группы превышал показатель КА группы контроля и 1 группы на 1,67 [0,58; 1,71] ($p<0,001$), и 1,45 [1,41; 2,54] ($p<0,001$), соответственно. Данные с результатами исследования липидного профиля представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели липидного профиля исследуемых групп

Параметры исследования	Группа контроля, n=20	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Краскела-Уоллиса, df=3	Манна-Уитни	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
ОХ, ммоль/л	4,15 [3,64; 4,64]	4,55 [4,12; 4,88]	5,11 [4,36; 5,91]	4,64 [3,64; 5,79]	H=11,55, p=0,009.	U _{к-1} =123,5, p _{к-1} =0,038; U_{к-2}=76,0, p_{к-2}=0,001; U _{к-3} =138,5, p _{к-3} =0,096.	U ₁₋₂ =132,0, p ₁₋₂ =0,066; U ₁₋₃ =187,0, p ₁₋₃ =0,725; U ₂₋₃ =157,5, p ₂₋₃ =0,25.
ЛПВП, ммоль/л	1,31 [1,13; 1,72]	1,48 [1,31; 1,63]	1,67 [1,31; 1,81]	1,21 [1,01; 1,36]	H=17,35, p=0,001.	U _{к-1} =146,0, p _{к-1} =0,144; U _{к-2} =132,0, p _{к-2} =0,066; U _{к-3} =139,5, p _{к-3} =0,102.	U ₁₋₂ =135,5, p ₁₋₂ =0,081; U₁₋₃=74,0, p₁₋₃=0,001; U₂₋₃=69,0, p₂₋₃<0,001.
ЛПНП, ммоль/л	2,28 [1,88; 2,42]	2,78 [2,02; 3,13]	2,54 [1,80; 3,54]	3,37 [2,61; 4,41]	H=16,08, p=0,001.	U _{к-1} =124,0, p _{к-1} =0,04; U _{к-2} =144,0, p _{к-2} =0,13; U_{к-3}=52,0, p_{к-3}<0,001.	U ₁₋₂ =195,0, p ₁₋₂ =0,892; U ₁₋₃ =112,5, p ₁₋₃ =0,018; U ₂₋₃ =127,5, p ₂₋₃ =0,05.
КА	1,88 [1,50; 2,41]	2,10 [1,58; 2,85]	3,55 [2,99; 4,12]	2,45 [1,81; 3,53]	H=30,59, p<0,001.	U _{к-1} =174,0, p _{к-1} =0,482; U_{к-2}=4,5, p_{к-2}<0,001; U _{к-3} =135,5, p _{к-3} =0,081.	U₁₋₂=32,0, p₁₋₂<0,001; U ₁₋₃ =150,5, p ₁₋₃ =0,181; U ₂₋₃ =103,5, p ₂₋₃ =0,009.

Примечание – n-количество пациентов (абсолютные значения); p-уровень статистической значимости; p₁₋₂-между пациентами с контролируемой и неконтролируемой АГ; p₁₋₃-между пациентами с контролируемой АГ и АИИ в 1-е сутки заболевания; p₂₋₃-между пациентами с неконтролируемой АГ и АИИ.

Отмечается снижение показателя МНО в группе пациентов с недостигнутым целевым уровнем АД, относительно показателя контрольной когорты исследуемых на 0,07 [0,05; 0,12] и относительно значений 1 группы исследуемых на 0,09 [0,05; 0,15], соответственно (p<0,001). Данные с показателями коагулограммы представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели коагулограммы исследуемых

Параметры исследования	Группа контроля, n=20	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Краскела-Уоллиса, df=3	Манна-Уитни	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
АЧТВ, сек	30,25 [28,93; 31,40]	30,65 [29,25; 32,00]	28,90 [26,55; 31,33]	31,70 [28,95; 35,23]	H=6,08, p=0,108.	U _{к-1} =183,0, p _{к-1} =0,645; U _{к-2} =150,0, p _{к-2} =0,176; U _{к-3} =143,5, p _{к-3} =0,126.	U ₁₋₂ =142,5, p ₁₋₂ =0,12; U ₁₋₃ =158,5, p ₁₋₃ =0,261; U ₂₋₃ =124,0, p ₂₋₃ =0,04.
МНО	1,02 [1,00; 1,05]	1,04 [0,98; 1,08]	0,95 [0,93; 1,00]	0,98 [0,95; 1,03]	H=17,14, p=0,001.	U _{к-1} =171,0, p _{к-1} =0,432; U_{к-2}=79,0, p_{к-2}=0,001; U _{к-3} =130,0, p _{к-3} =0,058.	U₁₋₂=68,0, p₁₋₂<0,001; U ₁₋₃ =120,5, p ₁₋₃ =0,031; U ₂₋₃ =152,5, p ₂₋₃ =0,198.

Примечание – n-количество пациентов (абсолютные значения); p-уровень статистической значимости; p₁₋₂-между пациентами с контролируемой и неконтролируемой АГ; p₁₋₃-между пациентами с контролируемой АГ и АИИ в 1-е сутки заболевания; p₂₋₃-между пациентами с неконтролируемой АГ и АИИ.

Всем пациентам перед началом забора венозной крови из кубитальной вены проведено двукратное измерение АД механическим сфигмоманометром на обеих руках. Уровень АД определялся как среднее значение после двукратного измерения.

Несмотря на то, что цифры САД и ДАД в 1 группе не выходят за пределы референсных значений, данные показатели относятся к группе высокого нормального АД в соответствии с классификацией артериальной гипертензии, превышая тем самым показатели группы контроля на 11,5 [10,0; 13,8] и 20,0 [10,0; 20,0] мм рт. ст. соответственно (p<0,001).

Показатели САД и ДАД 2 группы исследуемых выше показателей 1 группы на 50,0 [33,0; 56,2] и 10,0 [0,0; 20,0] мм рт. ст. (p<0,001). При проведении сравнительного анализа 1 и 3 групп установлено, что уровни САД и ДАД в 3 группе выше на 32,0 [24,3; 46,2] (p<0,001) и 5,0 [0,0; 10,0] (p=0,006) мм рт. ст. Значения САД также были повышены на 18,0 [8,7; 35,7] мм рт. ст. при сравнении показателей 2 и 3 групп (p<0,001), при статистически незначимых различиях значения ДАД 5,0

[0,0;10,0] ($p=0,181$). Показатели артериального давления исследуемых групп представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели артериального давления исследуемых в момент забора материала

Параметры исследования	Группа контроля, $n=20$	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		Группа 1, $n=20$	Группа 2, $n=20$	Группа 3, $n=20$	Краскела-Уоллиса, $df=3$	Манна-Уитни	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
САД, мм рт. ст.	118,5 [111,3; 120,0]	130,0 [130,0; 133,8]	180,0 [163,0; 190,0]	162,0 [154,3; 180,0]	$H=65,21$, $p<0,001$.	$U_{к-1}=40,0$, $p_{к-1}<0,001$; $U_{к-2}=0,0$, $p_{к-2}<0,001$; $U_{к-3}=0,0$, $p_{к-3}<0,001$.	$U_{1-2}=0,0$, $p_{1-2}<0,001$; $U_{1-3}=0,0$, $p_{1-3}<0,001$; $U_{2-3}=138,5$, $p_{2-3}<0,001$.
ДАД, мм рт. ст.	70,0 [70,0; 80,0]	90,0 [80,0; 90,0]	100,0 [90,0; 100,0]	95,0 [90,0; 100,0]	$H=47,94$, $p<0,001$.	$U_{к-1}=48,0$, $p_{к-1}<0,001$; $U_{к-2}=0,0$, $p_{к-2}<0,001$; $U_{к-3}=32,0$, $p_{к-3}<0,001$.	$U_{1-2}=42,0$, $p_{1-2}<0,001$; $U_{1-3}=104,0$, $p_{1-3}=0,006$; $U_{2-3}=153,0$, $p_{2-3}=0,181$.

Примечание – n -количество пациентов (абсолютные значения); p -уровень статистической значимости; p_{1-2} -между пациентами с контролируемой и неконтролируемой АГ; p_{1-3} -между пациентами с контролируемой АГ и АИИ в 1-е сутки заболевания; p_{2-3} -между пациентами с неконтролируемой АГ и АИИ.

Оценка неврологического статуса больных с ишемическим инсультом осуществлялась по общепринятой методике. Всем пациентам с ИИ проводилась оценка тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – международная шкала оценки тяжести инсульта), и по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) в день поступления и в день выписки. Средняя величина баллов по шкале NIHSS в день поступления составила 7,5 [1,0; 21,0] баллов, на момент выписки – 6,0 [1,8; 7,0] баллов, что соответствует инсульту средней тяжести. Среднее количество баллов по МШР на момент поступления составило 3,0 [1,0; 5,0] баллов и предполагает наличие умеренных признаков инвалидизации пациентов – необходимость посторонней помощи в быту, нарушение коммуникативных навыков; на момент выписки – 2,0 [1,0; 3,0], что в свою очередь соответствует лёгким признакам инвалидности – пациент способен

справиться с бытовыми нуждами без посторонней помощи, но не может вернуться к прежним условиям труда [14, 180]. В соответствии с клиническими рекомендациями ведения больных с ИИ, пациентам выполнена нейровизуализация [7, 8]. Данные о результатах оценки неврологического статуса, структуре неврологических расстройств и вовлечённости сосудистых бассейнов, выявленные при проведении МРТ головного мозга у пациентов с ишемическим инсультом, представлены в таблицах 7, 8, 9.

Таблица 7 – Структура неврологических расстройств у пациентов с АИИ

Неврологический дефицит		Частота встречаемости (%)
Центральные парезы\параличи		90 (18/20)
Речевые нарушения	Афазия	30 (6/20)
	Дизартрия	45 (9/20)
Дисфагия		20 (4/20)
Нарушение координации движений		35 (7/20)
Когнитивные нарушения		25 (5/20)

Таблица 8 – Сравнительная характеристика показателей шкал NIHSS и Рэнкина пациентов с АИИ в день поступления и на момент выписки

Шкалы, баллы	День поступления, n=20	День выписки, n=20	Оценка значимости динамических показателей
NIHSS	7,5 [5,8; 11,0]	6,0 [1,8; 7,0]	Z=-3,33, p=0,001.
Рэнкина	3,0 [2,8; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	Z=-3,22, p=0,001.

Таблица 9 – Вовлечённые сосудистые бассейны при АИИ

Сосудистый бассейн	Частота встречаемости (%)
ЛСМА	35 (7/20)
ПСМА	25 (5/20)
ВББ	20 (4/20)
Комбинированное поражение	20 (4/20)

Примечание – ЛСМА – левая средняя мозговая артерия, ПСМА – правая средняя мозговая артерия, ВББ – вертебробазилярный бассейн, комбинированное поражение – вовлечение нескольких артерий в пределах одного или разных бассейнов.

При анализе результатов, полученных после проведения исследуемым дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, выявлены изменения толщины интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА) у пациентов с АГ и ИИ. Изменение показателя для левой ОСА составило: 0,5 [0,3; 0,7] мм. для 1 и 2 группы исследуемых, 0,7 [0,5; 0,7] мм. у 3 группы, относительно контрольной ($p<0,001$). Увеличение ТИМ правой ОСА составило 0,5 [0,3; 0,7] мм. для 1 и 2 группы исследуемых, 0,6 [0,4; 0,7] мм. для 3 группы, относительно здоровых лиц ($p<0,001$). Показатели ТИМ исследуемых групп представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Показатели ТИМ исследуемых групп

ТИМ	Группа контроля, n=20	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Краскела -Уоллиса, df=3	Манна-Уитни	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
Левая ОСА, мм	0,6 [0,5; 0,7]	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	1,3 [1,2; 1,5]	H=45,67, p<0,001.	U_{к-1}=0,0, p_{к-1}<0,001; U_{к-2}=0,0, p_{к-2}<0,001; U_{к-3}=0,0, p_{к-3}<0,001.	U₁₋₂=120,5, p₁₋₂=0,012; U₁₋₃=180,0, p₁₋₃=0,005; U₂₋₃=280,5, p₂₋₃=0,210.
Правая ОСА, мм	0,6 [0,5; 0,7]	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	1,2 [1,1; 1,4]	H=48,92, p<0,001.	U_{к-1}=0,0, p_{к-1}<0,001; U_{к-2}=0,0, p_{к-2}<0,001; U_{к-3}=0,0, p_{к-3}<0,001.	U₁₋₂=115,0 p₁₋₂=0,008; U₁₋₃=165,0, p₁₋₃=0,002; U₂₋₃=270,0, p₂₋₃=0,150.

Примечание – n-количество пациентов (абсолютные значения); p-уровень статистической значимости; p₁₋₂-между пациентами с контролируемой и неконтролируемой АГ; p₁₋₃-между пациентами с контролируемой АГ и АИИ в 1-е сутки заболевания; p₂₋₃-между пациентами с неконтролируемой АГ и АИИ.

Общепринятым нормальным показателем ТИМ является значение $\leq 0,9$ мм. [182]. В исследовании Seekircher L. с соавторами (2023) отмечена важность ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий (ДС БЦА) в диагностике атеросклероза и стратификации сердечно-сосудистого риска. Также приводятся данные о том, что ТИМ более 0,9 мм. является неблагоприятным прогностическим

признаком [20]. Опираясь на результаты ДЦ БЦА пациентов с АГ и ИИ, можно сделать вывод, что у пациентов с артериальной гипертензией и ишемическим инсультом, протекает атеросклеротическая болезнь с двусторонним вовлечением артерий брахицефального ствола. Базируясь на данных современной литературы, мы предполагаем наличие схожих патологических изменений в церебральных артериях [110, 144].

2. 3 Методы исследования

2. 3. 1 Общеклинические методы исследования

Согласно данным медицинских карт пациентов, получавших медицинскую помощь в амбулаторных условиях и историй болезни, обследования пациентов проводились в соответствии с актуальными на момент включения в исследование клиническими рекомендациями, утверждёнными Министерством здравоохранения Российской Федерации [2, 6, 7, 8]. В полном объёме проведён сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, физикальное обследование.

2. 3. 2 Инструментальные методы исследования

Всем пациентам с ИИ помимо оценки неврологического статуса проведена нейровизуализация [7, 8]. Диагноз ИИ не вызывал сомнений и был подтверждён в 100% случаев. Нейровизуализационное исследование проведено на высокопольном магнитно-резонансном томографе (МРТ) Toshiba Vantage Titan (Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла.

Для определения наличия изменений сосудистой стенки артерий на фоне атеросклеротической болезни, всем исследуемым проведено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) при помощи ультразвукового аппарата GE Vivid E9 (США). Данный метод является неинвазивным, скрининговым методом обследования, с помощью которого возможно оценить степень атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий и косвенно судить о состоянии церебрального артериального русла [110, 144].

2. 3. 3 Лабораторные методы исследования

Исследования показателей липидного профиля и коагулограммы проведены на следующих базах:

- ГАУЗ «Клинический медицинский центр» города Читы. Биохимический анализатор – Mindray BS-800, анализатор гемостаза – ACL Elite PRO.
- ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» города Читы. Биохимический анализатор – Mindray BS-800, анализатор гемостаза – Sysmex CA-600.
- ГАУЗ «Забайкальская краевая клиническая больница» города Читы. Биохимический анализатор – Mindray BS-800, анализатор гемостаза – Mindray CX-6010.

Проточная цитометрия проведена на базе НИИ «Молекулярной медицины Лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии» ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (и.о. ректора – д.м.н., профессор Н.В. Ларёва). Для определения концентрации молекул нейровоспаления (VILIP-1, sTREM-2, BDNF, TGF- β 1, β -NGF, IL-18, CX3CL1) и белков семейства фактора некроза опухолей (April, BAFF, LIGHT, TNF- β) в сыворотке крови использованы панели для мультиплексного анализа Human Neuroinflammation Panel 1 и Human TNFSF Family Panel 1 (Biolegend, США, кат. № 740795; № 741308).

2. 3. 4 Методика статистической обработки полученных данных

При формировании базы данных использовался MS Excel 2024 (Microsoft Corporation). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license № Z125-3301-14, США). При проведении статистического анализа автор руководствовался принципами Международного комитета редакторов и медицинских журналов (ICMJE), рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) и «Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS» [16].

Для анализа мощности выборки исследуемых групп использовались независимый и парный Т-тесты, результаты которых позволяют считать объём выборки групп ($n=20$) достаточным при мощности 80% и уровне значимости 0,05. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению при помощи критерия Шапиро-Уилка. При распределении признаков, отличных от нормального, полученные данные представлялись в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q_1 ; Q_3]. Сравнение трёх и более независимых групп по одному количественному признаку проводилось с использованием критерия Краскела-Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий попарное сравнение проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (U) с учётом поправки Холма-Бонферрони ($p < 0,0125$), при сравнении 3 групп использовался критерий Фридмана. Номинальные данные описаны с указанием абсолютных и относительных значений. Оценка статистически значимых различий номинальных показателей проведена при помощи построения четырёхпольной таблицы сопряжённости с использованием χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Сравнительный анализ двух зависимых групп (оценка значимости изменений исследуемых параметров в динамике) проводился при помощи критерия Вилкоксона с автоматическим преобразованием в Z (z-score).

Корреляционный анализ проведён с использованием корреляции рангов Спирмена®. Статистически значимым результатами считались показатели при количественной характеристике случайностей менее 0,05. Интерпретация полученных результатов производилась на основании уровня силы связи.

Выявленные корреляционные взаимосвязи использовались для обучения многослойного перцептрона. В качестве функции активации в скрытом и выходном слоях использовался сигмоид, в качестве ошибки – сумма квадратов. Ценность разработанной математической модели определена при помощи ROC-анализа [15].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Содержание биомаркеров нейروповреждения в крови здоровых лиц, пациентов с гипертонической болезнью и атеротромботическим инсультом в 1-е сутки заболевания

Установлено, что концентрация VILIP-1 в сыворотке крови пациентов с достигнутым целевым уровнем АД в 4,3 [4,0; 4,4] раза, недостигнутым целевым уровнем АД – в 3,2 [2,7; 3,2] раза, и пациентов с АИИ – в 3,3 [3,3; 3,7] раза выше, чем в группе здоровых лиц ($p<0,001$). В свою очередь, показатель VILIP-1 в группе пациентов с достигнутым целевым уровнем АД был выше, чем показатели с недостигнутым целевым уровнем АД и атеротромботическим инсультом в 1,4 [1,2; 1,4] раза и в 1,5 [1,2; 1,6] раза, соответственно ($p<0,001$).

Обращает на себя внимание, кратное увеличение биомаркера sTREM-2 в сыворотке крови пациентов 1, 2, 3 групп при сопоставлении с показателем контрольной когорты исследуемых в 6,0 [5,3; 8,9] раза, в 27,1 [20,0; 45,5] раза и в 35,7 [31,1; 67,8] раза ($p<0,001$). В группах пациентов с неконтролируемой АГ и больных с АИИ показатели sTREM-2 выше показателя 1 группы в 4,5 [3,8; 5,1] и в 6,0 [5,8; 7,6] раза, соответственно ($p<0,001$). Наибольшая концентрация sTREM-2 в крови определяется в группе пациентов с атеротромботическим инсультом, превышая показатель 2 группы в 1,3 [0,7; 1,5] раза ($p=0,006$).

Отметим, что концентрация IL-18 1, 2 и 3 групп исследуемых была выше, чем в контрольной группе в 5,6 [3,0; 5,8] раза, в 4,3 [2,0; 4,6] раза, в 7,0 [4,0; 7,3] раза, соответственно ($p<0,001$). Также показатель IL-18 был выше в группе больных с АИИ относительно группы лиц с достигнутым целевым уровнем АД в 1,6 [0,9; 1,7] раза ($p=0,002$). Показатели биомаркеров нейروповреждения исследуемых групп представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Содержание биомаркеров нейроповреждения в крови здоровых лиц, пациентов с гипертонической болезнью и атеротромботическим инсультом в 1-е сутки заболевания, пг/мл

Параметры исследования	Группа контроля, n=20	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Краскела-Уоллиса, df=3	Манна-Уитни	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
VILIP-1	5,72 [5,41; 6,50]	24,77 [21,49; 28,33]	18,08 [17,37; 20,57]	18,88 [17,87; 19,80]	H=56,47, p<0,001.	U_{к-1}=0,0, p_{к-1}<0,001; U_{к-2}=0,0, p_{к-2}<0,001; U_{к-3}=0,0, p_{к-3}<0,001.	U₁₋₂=68,0, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃=38,0, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃=174,5, p₂₋₃=0,490.
sTREM-2	53,42 [43,70; 147,14]	319,21 [233,16; 387,39]	1445,20 [874,48; 1987,24]	1905,68 [1359,88; 2963,08]	H=57,18, p<0,001.	U_{к-1}=0,0, p_{к-1}<0,001; U_{к-2}=0,0, p_{к-2}<0,001; U_{к-3}=0,0, p_{к-3}<0,001.	U₁₋₂=4,0, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃=12,0, p₁₋₃<0,001; U₂₋₃=128,0, p₂₋₃=0,006.
IL-18	23,87 [13,94; 32,92]	133,26 [98,13; 192,01]	103,32 [64,28; 141,06]	167,04 [130,87; 240,39]	H=47,76, p<0,001.	U_{к-1}=9,0, p_{к-1}<0,001; U_{к-2}=14,0, p_{к-2}<0,001; U_{к-3}=0,0, p_{к-3}<0,001.	U₁₋₂=129,0, p₁₋₂=0,055; U₁₋₃=136,0, p₁₋₃=0,083; U₂₋₃=85,0, p₂₋₃=0,002.

Примечание – n-количество пациентов (абсолютные значения); p-уровень статистической значимости; p₁₋₂-между пациентами с контролируемой и неконтролируемой АГ; p₁₋₃-между пациентами с контролируемой АГ и АИИ в 1-е сутки заболевания; p₂₋₃-между пациентами с неконтролируемой АГ и АИИ.

На сегодняшний день, молекулы VILIP-1, sTREM-2 и IL-18 в большей степени позиционируются как биомаркеры, связанные с повреждением нервной ткани, обладающие цитотоксическим действием [93, 178, 186].

Отмечено кратное увеличение концентрации, sTREM-2 и IL-18 в сыворотке крови у пациентов с неконтролируемой гипертензией и АИИ. В свою очередь наибольший уровень sTREM-2 и IL-18 регистрируется именно в 3 группе исследуемых, с верифицированным по данным нейровизуализации структурным повреждением вещества ГМ. VILIP-1 преобладал в 1 группе исследуемых в 4,3 раза в сравнении с группой контроля (p<0,001), но был статистически значимо ниже, чем в группах пациентов с неконтролируемой АГ и АИИ (p<0,001), что вероятно

можно объяснить феноменом его повышенного «потребления», на фоне выраженного изменения церебральной гемодинамики, увеличением проницаемости ГЭБ.

Таким образом, на основании полученных нами результатов, мы предполагаем, что у лиц с контролируемой АГ, наблюдается схожий положительный сдвиг показателей, связанных с нейродеструкцией. Отличие показателей во 2 и 3 группах относительно 1, свидетельствует о различной выраженности нейровоспаления, с наибольшей активностью процесса именно в группах пациентов с неконтролируемой АГ и ишемическим инсультом.

3.2 Содержание биомаркеров, связанных с нейрогенезом в крови здоровых лиц, пациентов с гипертонической болезнью и атеротромботическим инсультом в 1-е сутки заболевания

Определено, что концентрация TGF- β_1 была выше у пациентов с АИИ при сравнении с показателями контрольной группы в 1,4 [0,9; 1,8] раза ($p=0,006$), второй когорты больных – в 2,1 [1,7; 2,8] раза ($p=0,007$).

Уровень BDNF 1 группы в 3,0 [2,9; 5,3] раза, во 2 – в 5,1 [2,6; 5,3] раза и в 3 группе пациентов – в 4,3 [2,4; 4,6] раза, был выше в сравнении с показателем здоровых исследуемых ($p<0,001$). Наблюдается увеличение уровня BDNF у пациентов с недостигнутым целевым уровнем АД в 1,7 [1,4; 1,9] раза и больных с АИИ 1,4 [0,9; 1,6] раза в сравнении с 1 группой исследуемых ($p<0,001$).

В группе пациентов с достигнутым целевым уровнем АД, показатель β -NGF в 1,8 [1,8; 3,3] раза, недостигнутым целевым уровнем АД в 2,8 [1,7; 3,1] раза и у пациентов с церебральной ишемией в 3,2 [1,8; 4,9] раза выше, чем показатель группы контроля ($p<0,001$).

Содержание CX3CL1 в 1, 2 и 3 группах исследуемых было выше, чем в группе контроля в 2,2 [2,1; 2,9] раза, в 1,3 [1,1; 1,5] раза, в 1,4 [1,3; 1,7] раза, соответственно ($p<0,001$). В свою очередь, уровень CX3CL1 в 1 группе был выше показателей 2 и 3 групп в 1,7 [1,6; 1,9] раза и в 1,6 [1,6; 1,7] раза ($p<0,001$). Показатели биомаркеров нейрогенеза представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Содержание биомаркеров, связанных с нейрогенезом в крови здоровых лиц, пациентов с гипертонической болезнью и атеротромботическим инсультом в 1-е сутки заболевания, пг/мл

Параметры исследования	Группа контроля, n=20	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Краскела-Уоллиса, df=3	Манна-Уитни	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
TGF-β_1	28,55 [23,56; 31,67]	44,47 [18,87; 62,62]	18,82 [10,04; 33,03]	40,18 [27,94; 55,86]	H=11,56, p=0,009.	U _{к-1} =144,0, p _{к-1} =0,130; U _{к-2} =132,0, p _{к-2} =0,066; U _{к-3} =99,0, p _{к-3} =0,006.	U ₁₋₂ =125,0, p ₁₋₂ =0,042; U ₁₋₃ =198,0, p ₁₋₃ =0,957; U ₂₋₃ =100,0, p ₂₋₃ =0,007.
BDNF	3075,76 [2333,09; 4443,14]	9336,95 [6673,68; 12383,49]	15837,38 [12376,65; 17141,99]	13322,28 [10809,38; 20368,09]	H=52,48, p<0,001.	U _{к-1} =8,0, p _{к-1} <0,001; U _{к-2} =0,0, p _{к-2} <0,001; U _{к-3} =8,0, p _{к-3} <0,001.	U ₁₋₂ =50,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =86,0, p ₁₋₃ =0,002; U ₂₋₃ =170,0, p ₂₋₃ =0,471.
β-NGF	4,87 [3,62; 6,08]	8,71 [6,56; 20,27]	13,83 [6,25; 19,04]	15,40 [6,38; 29,78]	H=32,67, p<0,001.	U _{к-1} =32,0, p _{к-1} <0,001; U _{к-2} =29,0, p _{к-2} <0,001; U _{к-3} =27,0, p _{к-3} <0,001.	U ₁₋₂ =198,0, p ₁₋₂ =0,957; U ₁₋₃ =181,0, p ₁₋₃ =0,607; U ₂₋₃ =174,5, p ₂₋₃ =0,490.
CX3CL1	6,75 [5,98; 7,03]	14,98 [12,53; 20,15]	9,06 [7,83; 10,35]	9,22 [7,83; 11,98]	H=58,25, p<0,001.	U _{к-1} =0,0, p _{к-1} <0,001; U _{к-2} =6,0, p _{к-2} <0,001; U _{к-3} =0,0, p _{к-3} <0,001.	U ₁₋₂ =40,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =37,0, p ₁₋₃ <0,001; U ₂₋₃ =191,0, p ₂₋₃ =0,808.

Примечание – n-количество пациентов (абсолютные значения); p-уровень статистической значимости; p₁₋₂-между пациентами с контролируемой и неконтролируемой АГ; p₁₋₃-между пациентами с контролируемой АГ и АИИ в 1-е сутки заболевания; p₂₋₃-между пациентами с неконтролируемой АГ и АИИ.

Известно, что TGF- β_1 выступает как один из регуляторов функционального состояния микроглии, поэтому перечень его эффектов довольно обширен: нейрогенез, синапсообразование, клеточная пролиферация и апоптоз, поддержание гомеостаза [77, 159]. Изменение показателя TGF- β_1 именно у пациентов с АИИ, по

нашему мнению, связано с непосредственным структурным повреждением вещества ГМ и активацией воспаления.

Прослеживается планомерное увеличение уровня нейротрофинов (BDNF, β -NGF) в сыворотке крови исследуемых групп. Интересен факт, что уровень β -NGF в сыворотке крови равнозначно повышен у пациентов 1, 2, 3 групп, что может быть обусловлено активацией PI3K/Akt – зависимого пути, отвечающего за выживаемость нейронов в условиях хронически протекающего нейровоспаления. В то же время показатели BDNF 2 и 3 групп преобладают над показателем 1 и контрольной групп ($p < 0,001$). Мы предполагаем, что у пациентов с неконтролируемой АГ и ИИ, на фоне более выраженного изменения показателей артериального давления и при наличии нейродеструкции при церебральной ишемии, преобладает активация сигнального пути MAPK/ERK, отвечающего за клеточную пролиферацию и дифференцировку новой популяции нейроцитов [104].

CX3CL1 (фракталкин) рассматривается как хемокин с цитопротективными и регенеративными свойствами [115]. В условиях нашего исследования, уровень CX3CL1 у пациентов 1, 2, 3 групп был повышен при сравнении с контролем и максимальным увеличением у лиц с контролируемым АД. Обращает на себя внимание снижение концентрации CX3CL1 у пациентов с недостигнутым целевым уровнем артериального давления и АИИ при сравнении с 1 группой исследуемых ($p < 0,001$).

3.3 Содержание некоторых белков семейства TNF в крови здоровых лиц, пациентов с гипертонической болезнью и атеротромботическим инсультом в 1-е сутки заболевания

В группе пациентов с недостигнутым целевым уровнем АД и пациентов с ишемическим инсультом концентрация April была выше в 1,9 [1,8; 2,0] раза ($p = 0,001$) и в 2,0 [1,8; 2,1] раза ($p = 0,002$) в сравнении с группой контроля. Зарегистрировано, что концентрация APRIL в сыворотке крови у 2 группы пациентов в 2,0 [1,8; 3,3] раза ($p < 0,001$), в 3 группе в 3,3 [1,0; 3,4] раза выше

($p=0,001$) относительно показателя пациентов с достигнутым целевым уровнем артериального давления.

Показатели BAFF 2 и 3 групп при сопоставлении с показателями группы контроля были ниже в 2,7 [1,9; 5,3] раза ($p=0,001$) и 5,2 [3,1; 7,3] раза ($p<0,001$), соответственно. В то же время уровень BAFF 1 группы исследуемых превышал показатели 2 группы в 4,2 [2,3; 6,8] раза, 3 группы в 8,1 [3,8; 9,4] раза ($p<0,001$). Выявлено различие показателей BAFF во 2 и 3 группах, где показатель пациентов с неконтролируемой АГ был выше показателя пациентов с АИИ в 1,9 [1,7; 4,1] раза ($p<0,001$).

Концентрация LIGHT в сыворотке крови у лиц с недостигнутым целевым уровнем АД и у пациентов с острой церебральной ишемией в 17,4 [11,7; 25,7] раза и в 23,4 [21,2; 29,3] раза выше, относительно контрольной когорты исследуемых ($p<0,001$). Схожие закономерности определяются при сопоставлении показателей 2 и 3 групп с показателем LIGHT группы пациентов с контролируемой АГ, где показатель 2 группы в 18,2 [12,2; 24,0] раза и 3 группы в 24,6 [22,2; 27,4] раза выше ($p<0,001$).

TNF- β в группе пациентов с контролируемой артериальной гипертензией выше в 2,5 [1,9; 3,0] раза относительно значений группы контроля ($p=0,007$). В группах пациентов с недостигнутым целевым уровнем АД и ишемическим инсультом отмечается кратное снижение показателя TNF- β относительно значений контрольной группы в 3,4 [1,6; 5,9] раза и 3,5 [1,7; 5,9] раза, соответственно ($p<0,001$). Концентрация TNF- β пациентов с достигнутым целевым уровнем АД превышает показатели TNF- β пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией в 8,6 [4,7; 10,9] раза, пациентов с АИИ в 8,8 [4,9; 11,0] раза ($p<0,001$). Полученные результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Содержание молекул TNF в крови исследуемых групп, пг/мл

Параметры исследования	Группа контроля, n=20	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Краскела-Уоллиса, df=3	Манна-Уитни	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
April	2678,64 [1533,87; 3624,38]	1623,26 [942,58; 3554,97]	5176,04 [3083,05; 6441,63]	5308,48 [3219,86; 6678,41]	H=22,50, p<0,001.	$U_{к-1}=160,0$, $p_{к-1}=0,279$; $U_{к-2}=80,0$, $p_{к-2}=0,001$; $U_{к-3}=85,0$, $p_{к-3}=0,002$.	$U_{1-2}=68,0$, $p_{1-2}<0,001$; $U_{1-3}=79,0$, $p_{1-3}=0,001$; $U_{2-3}=193,5$, $p_{2-3}=0,86$.
BAFF	6,81 [3,87; 10,83]	10,58 [4,71; 13,92]	2,52 [2,06; 6,14]	1,31 [1,24; 1,48]	H=46,09, p<0,001.	$U_{к-1}=137,0$, $p_{к-1}=0,088$; $U_{к-2}=75,0$, $p_{к-2}=0,001$; $U_{к-3}=18,0$, $p_{к-3}<0,001$.	$U_{1-2}=51,0$, $p_{1-2}<0,001$; $U_{1-3}=13,0$, $p_{1-3}<0,001$; $U_{2-3}=57,5$, $p_{2-3}<0,001$.
LIGHT	12,79 [11,87; 59,13]	12,20 [11,38; 12,73]	222,34 [139,27; 305,55]	299,84 [252,23; 348,27]	H=50,42, p<0,001.	$U_{к-1}=133,5$, $p_{к-1}=0,072$; $U_{к-2}=20,0$, $p_{к-2}<0,001$; $U_{к-3}=21,0$, $p_{к-3}<0,001$.	$U_{1-2}=16,0$, $p_{1-2}<0,001$; $U_{1-3}=18,0$, $p_{1-3}<0,001$; $U_{2-3}=131,0$, $p_{2-3}=0,062$.
TNF-β	8,82 [3,84; 15,75]	22,15 [11,33; 29,24]	2,58 [2,40; 2,69]	2,52 [2,32; 2,66]	H=53,77, p<0,001.	$U_{к-1}=99,5$, $p_{к-1}=0,007$; $U_{к-2}=30,0$, $p_{к-2}<0,001$; $U_{к-3}=16,0$, $p_{к-3}<0,001$.	$U_{1-2}=9,0$, $p_{1-2}<0,001$; $U_{1-3}=4,0$, $p_{1-3}<0,001$; $U_{2-3}=164,0$, $p_{2-3}=0,33$.

Примечание – n-количество пациентов (абсолютные значения); p-уровень статистической значимости; p_{1-2} -между пациентами с контролируемой и неконтролируемой АГ; p_{1-3} -между пациентами с контролируемой АГ и III в 1-е сутки заболевания; p_{2-3} -между пациентами с неконтролируемой АГ и III.

Прослеживаются определённые закономерности в изменении показателей April, BAFF, LIGHT, TNF-β. Основные эффекты April, BAFF, TNF-β связаны с пролиферацией лимфоидной ткани, созревания новой популяции лимфоцитов и контроле их функциональной активности [42, 138]. Нами выдвинуто предположение, что снижение содержания BAFF и TNF-β связано с их повышенным потреблением на фоне образования нового пула Т и В-лимфоцитов, в свою очередь увеличение содержания регулирующей молекулы April в периферическом русле, возможно объяснить как раз повышающимся количеством

Т и В-клеток. Провоспалительный цитокин LIGHT продуцируется при активации Т-лимфоцитов [103]. Данное утверждение соотносится с нашими результатами, которые свидетельствуют о кратном увеличении содержания LIGHT у пациентов с недостигнутым целевым уровнем АД и ишемическим инсультом, на фоне повышенной активности пролимфоцитарных молекул – April, BAFF и TNF- β .

3.4 Содержание биомаркеров нейровоспаления и белков семейства TNF в крови пациентов с атеротромботическим инсультом в динамике

В соответствии с поставленной задачей исследования, нами был проведён сравнительный анализ концентрации нейровоспалительных молекул и белков семейства TNF у пациентов с атеротромботическим ИИ в динамике на 1-е, 3-5 и 9-10-е сутки от начала заболевания. Перед началом забора венозной крови из кубитальной вены проведено двукратное измерение АД механическим сфигмоманометром на обеих руках. Уровень АД определялся как среднее значение после двукратного измерения. Данные о показателях цифр АД исследуемых групп представлены в таблице 14 в виде Ме [25;75].

Таблица 14 – Показатели уровня АД пациентов с ИИ на 1-е, 3-5 и 9-10 сутки от начала заболевания

Параметры исследования	1-е сутки, n=20	3-5 сутки, n=20	9-10 сутки, n=20	Критерий Фридмана df=2
	1	2	3	
САД, мм рт. ст.	162,0 [154,3; 180,0]	130,0 [120,0; 139,7]	130,0 [120,0; 135,0]	$\chi^2=32,0$, $p<0,001$.
ДАД, мм рт. ст.	95,0 [90,0; 100,0]	80,0 [80,0; 85,2]	80,0 [76,3; 90,0]	$\chi^2=14,2$, $p=0,001$.

У пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом на момент начала заболевания и поступления в профильный стационар зафиксировано повышенное АД, средние показатели которого составляли: САД – 162,0 [154,3; 180,0], ДАД – 95,0 [90,0; 100,0] мм рт. ст., что соответствует II степени АГ. За время нахождения в стационаре пациентам проведена коррекция антигипертензивной

терапии (иАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы медленных кальциевых каналов, β -адреноблокаторы, тиазидоподобные диуретики и агонисты альдостерона) и осуществлялось инфузионное введение раствора сернокислой магнeзии, на фоне чего показатели артериального давления были стабилизированы и соответствовали степени высокого нормального АД при значении САД – 130,0 [120,0; 139,7] и ДАД 80,0 [80,0; 85,2] мм рт. ст. на 3-5 день, 130,0 [120,0; 135,0] и 80,0 [76,3; 90,0] мм рт. ст. на 9-10 день.

3. 4. 1 Концентрация биомаркеров нейровоспаления в крови пациентов с атеротромботическим инсультом в динамике

При оценке показателей в динамике установлено, что концентрация молекул sTREM-2 за всё время наблюдения была повышена. Тенденция к снижению показателя возникла только на 9-10 сутки от начала заболевания и был в 1,4 [0,9; 1,9] раза ниже в сравнении с 3-5 сутками ($p=0,025$). За время наблюдения регистрировалось планомерное снижение концентрации IL-18 в сыворотке крови. Концентрация IL-18 на 3-5 сутки составила 121,5 [98,1; 195,7] пг/мл, что в 1,4 [1,3; 2,4] раза ниже относительно забора материала в первые сутки от развития ишемического инсульта ($p=0,001$). Наименьший показатель определён у пациентов на 9-10 сутки и составил 93,2 [68,4; 114,6] пг/мл, что, в свою очередь, в 1,3 [0,9; 1,4] раза ниже при сравнении с показателем на момент второго забора материала ($p=0,001$) и в 1,8 [1,1; 2,1] раза ниже при сопоставлении с показателем на момент поступления в лечебное учреждение ($p<0,001$). Динамические показатели биомаркеров нейроповреждения у пациентов с атеротромботическим инсультом представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Содержание биомаркеров нейрповреждения пациентов с атеротромботическим инсультом на 1-е, 3-5 и 9-10 сутки от начала заболевания, пг/мл

Параметры исследования	1-е сутки, n=20	3-5 сутки, n=20	9-10 сутки, n=20	Критерий Фридмана df=2	Оценка значимости динамических показателей
	1	2	3		
VILIP-1	18,9 [17,9; 19,8]	18,7 [17,2; 19,6]	18,5 [17,2; 19,9]	$\chi^2=6,1$, p=0,047.	$Z_{1-2}=-1,87$, $p_{1-2}=0,062$. $Z_{1-3}=-0,04$, $p_{1-3}=0,970$. $Z_{2-3}=-1,68$, $p_{2-3}=0,093$.
sTREM-2	1909,4 [1271,7; 2897,4]	2109,2 [1133,0; 2851,7]	1534,9 [1534,9; 3070,0]	$\chi^2=6,3$, p=0,043.	$Z_{1-2}=-0,97$, $p_{1-2}=0,332$. $Z_{1-3}=-1,79$, $p_{1-3}=0,073$. $Z_{2-3}=-2,24$, $p_{2-3}=0,025$.
IL-18	167,0 [130,9; 240,3]	121,5 [98,1; 195,7]	93,2 [68,4; 114,6]	$\chi^2=38,1$, p<0,001.	$Z_{1-2}=-3,29$, $p_{1-2}=0,001$. $Z_{1-3}=-3,92$, $p_{1-3}<0,001$. $Z_{2-3}=-3,92$, $p_{2-3}=0,001$.

Примечание: n-количество пациентов (абсолютные значения); p-уровень статистической значимости; p_{1-2} -между пациентами с АИИ на 1-е и 3-5 сутки от начала заболевания; p_{1-3} -между пациентами с АИИ на 1-е и 9-10 сутки от начала заболевания; p_{2-3} -между пациентами с АИИ на 3-5 и 9-10 сутки от начала заболевания

Не смотря на сохраняющуюся повышенную концентрацию VILIP-1 в сыворотке крови, что свидетельствует о продолжающейся нейротоксической реакции при участии Ca^{2+} -сенсорного белка, уровни sTREM-2 и IL-18 имеют отчётливую тенденцию к снижению, что в свою очередь может указывать на снижение активности процессов в веществе головного мозга, связанных с нейродеструкцией.

Значение показателя TGF- β_1 было вариабельно. После повышения концентрации TGF- β_1 в момент развития ИИ, на 3-5 сутки зарегистрировано снижение в 1,4 [1,0; 1,7] раза ($p=0,013$), с последующим его повторным повышением на 9-10 стуки в 1,5 [1,1; 2,9] раза ($p=0,012$). Уровень CX3CL1 в сыворотке крови за время наблюдения оставался повышен. Отмечен волнообразный эпизод повышения концентрации CX3CL1 на 3-5 сутки

динамического наблюдения в 1,4 [1,3; 1,4] раза в сравнении с 1 сутками от возникновения симптомов ИИ ($p<0,001$) и в 1,3 [1,3; 1,5] раза при сравнении с показателем на 9-10 сутки ($p=0,002$). Динамические показатели биомаркеров, связанных с нейрогенезом, у пациентов с АИИ представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Содержание биомаркеров нейрогенеза пациентов с атеротромботическим инсультом на 1-е, 3-5 и 9-10 сутки от начала заболевания, пг/мл

Параметры исследования	1-е сутки, n=20	3-5 сутки, n=20	9-10 сутки, n=20	Критерий Фридмана df=2	Оценка значимости динамических показателей
BDNF	13322,3 [10809,4; 20368,0]	13206,8 [10442,7; 15063,0]	13337,6 [9620,0; 15350,0]	$\chi^2=3,7$, $p=0,157$.	$Z_{1-2}=-1,94$, $p_{1-2}=0,052$. $Z_{1-3}=-1,58$, $p_{1-3}=0,247$. $Z_{2-3}=-0,30$, $p_{2-3}=0,765$.
TGF-β_1	40,2 [28,0; 55,8]	27,8 [16,1; 55,5]	41,8 [30,1; 62,5]	$\chi^2=8,4$, $p=0,015$.	$Z_{1-2}=-2,48$, $p_{1-2}=0,013$. $Z_{1-3}=-1,27$, $p_{1-3}=0,204$. $Z_{2-3}=-2,50$, $p_{2-3}=0,012$.
B-NGF	15,4 [6,4; 29,7]	13,0 [9,2; 30,7]	17,0 [6,6; 28,0]	$\chi^2=1,1$, $p=0,580$.	$Z_{1-2}=-0,11$, $p_{1-2}=0,911$. $Z_{1-3}=-1,17$, $p_{1-3}=0,243$. $Z_{2-3}=-0,75$, $p_{2-3}=0,455$.
CX3CL1	9,2 [7,9; 11,9]	12,7 [11,1; 15,9]	9,9 [7,4; 12,5]	$\chi^2=21,9$, $p<0,001$.	$Z_{1-2}=-3,88$, $p_{1-2}<0,001$. $Z_{1-3}=-1,20$, $p_{1-3}=0,232$. $Z_{2-3}=-3,14$, $p_{2-3}=0,002$.

Примечание – n-количество пациентов (абсолютные значения); p-уровень статистической значимости; p_{1-2} -между пациентами с ИИ на 1-е и 3-5 сутки от начала заболевания; p_{1-3} -между пациентами с ИИ на 1-е и 9-10 сутки от начала заболевания; p_{2-3} -между пациентами с ИИ на 3-5 и 9-10 сутки от начала заболевания

Снижения концентрации TGF- β_1 на 3-5 сутки от начала заболевания, с одновременным повышением уровня CX3CL1 и тенденцией к снижению провоспалительных маркеров (sTREM-2, IL-18), может свидетельствовать о начале

смены провоспалительного M₁-типа микроглии, на противовоспалительный M₂-тип.

3.4.2 Показатели некоторых белков семейства TNF в крови пациентов с атеротромботическим инсультом в динамике

Наибольшая концентрация April зафиксирована на момент поступления в стационар, далее показатель April демонстрировал быструю динамику снижения и на 3-5, 9-10 сутки его концентрация была в 1,6 [1,2; 2,4] раза ($p<0,001$) и в 3,8 [2,0; 6,6] раза ниже ($p=0,003$), чем в момент 1 забора материала. Схожие изменения претерпевал показатель LIGHT, который аналогично April демонстрирует снижение с 3-5 суток от начала заболевания в 1,7 [1,4; 2,0] раза ($p<0,001$), на 9-10 сутки в 1,9 [1,8; 2,7] раза. Полученные результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Содержание некоторых белков TNF у пациентов с атеротромботическим инсультом на 1-е, 3-5 и 9-10 сутки от начала заболевания, пг/мл

Параметры исследования	1-е сутки, n=20	3-5 сутки, n=20	9-10 сутки, n=20	Критерий Фридмана df=2	Оценка значимости динамических показателей
	1	2	3		
April	5308,5 [3219,9; 6678,4]	3263,5 [1329,4; 5578,2]	1382,1 [486,6; 3301,9]	$\chi^2=28,4$, $p<0,001$.	$Z_{1-2}=-3,66$, $p_{1-2}<0,001$. $Z_{1-3}=-3,85$, $p_{1-3}<0,001$. $Z_{2-3}=-2,94$, $p_{2-3}=0,003$.
BAFF	1,3 [1,3; 1,4]	1,4 [1,3; 3,4]	1,4 [1,3; 2,6]	$\chi^2=3,8$, $p=0,152$.	$Z_{1-2}=-1,17$, $p_{1-2}=0,243$. $Z_{1-3}=-1,61$, $p_{1-3}=0,108$. $Z_{2-3}=-1,55$, $p_{2-3}=0,121$.
LIGHT	299,8 [252,2; 348,3]	174,0 [125,0; 243,0]	157,34 [131,3; 199,0]	$\chi^2=23,1$, $p<0,001$.	$Z_{1-2}=3,71$, $p_{1-2}<0,001$. $Z_{1-3}=3,98$, $p_{1-3}<0,001$. $Z_{2-3}=0,85$, $p_{2-3}=0,395$.

Продолжение таблицы 17

Параметры исследования	1-е сутки, n=20	3-5 сутки, n=20	9-10 сутки, n=20	Критерий Фридмана df=2	Оценка значимости динамических показателей
TNF-β	2,5 [2,4; 2,6]	2,5 [2,4; 2,6]	2,5 [2,4; 3,1]	$\chi^2=0,9$, p=0,638.	Z ₁₋₂ =-0,04, p ₁₋₂ =0,970. Z ₁₋₃ =-1,29, p ₁₋₃ =0,198. Z ₂₋₃ =-1,63, p ₂₋₃ =0,104.

Примечание – n-количество пациентов (абсолютные значения); p-уровень статистической значимости; p₁₋₂-между пациентами с ИИ на 1-е и 3-5 сутки от начала заболевания; p₁₋₃-между пациентами с АИИ на 1-е и 9-10 сутки от начала заболевания; p₂₋₃-между пациентами с АИИ на 3-5 и 9-10 сутки от начала заболевания

За время наблюдения значения BAFF и TNF- β были статичны во времени и снижены. Учитывая, что данные молекулы в большей степени ответственны за пролиферацию лимфоидной ткани и образования новых популяций Т- и В-клеток, мы предполагаем, что у пациентов с АИИ продукция лимфоцитов сохраняется на прежнем уровне. В тоже время показатель April достоверно снижается, что как мы предполагаем связано с его повышенным потреблением образованным новым пулом лимфоцитов. Отмечено достаточно выраженное снижение концентрации LIGHT в сыворотке крови, что в свою очередь может говорить о снижении провоспалительной активности в веществе головного мозга.

3.5 Корреляционный анализ взаимосвязей исследуемых биомаркеров с уровнем АД и показателем состояния сосудистой стенки

Корреляционный анализ проведён с использованием корреляции рангов Спирмена (R). Интерпретация полученных результатов производилась на основании уровня силы связи, где связь менее 0,3 считалась слабой, 0,3-0,7 средней и свыше 0,7 – сильной.

3. 5. 1 Взаимосвязь концентрации биомаркеров нейровоспаления, белков семейства TNF, показателей АД и ТИМ у пациентов с гипертонической болезнью

В группе исследуемых с недостигнутым целевым уровнем АД, выявлены отрицательные, средней силы корреляционные взаимосвязи между показателем САД и концентрацией VILIP-1 ($p=0,043$), BDNF ($p=0,023$), а также между BDNF и ТИМ ОСА ($p=0,018$, $p=0,019$). Отметим, что, в данной группе пациентов прослеживается зависимость основного регулятора микроглии TGF- β_1 от уровня САД ($p=0,009$). Полученные результаты возможно трактовать как усиление активности нейровоспаления с участием нейротоксических и нейропротективных биомаркеров, что отражается на колебании их содержания в крови. Данные корреляционного анализа взаимосвязей биомаркеров нейровоспаления, белков TNF с показателями АД и ТИМ, представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Взаимосвязь концентрации биомаркеров нейровоспаления, белков семейства TNF, показателей АД и комплекса ТИМ у пациентов с недостигнутым целевым уровнем АД

Показатель	САД мм рт. ст.	ДАД мм рт. ст.	ТИМ левой ОСА	ТИМ правой ОСА
VILIP-1	-0,457 p=0,043	-0,352 p=0,128	-0,339 p=0,523	-0,335 p=0,325
sTREM-2	0,213 p=0,368	0,222 p=0,347	-0,152 p=0,168	-0,232 p=0,126
IL-18	0,252 p=0,284	0,023 p=0,922	-0,038 p=0,215	-0,140 p=0,344
BDNF	-0,505 p=0,023	-0,393 p=0,086	-0,321 p=0,018	-0,354 p=0,019
TGF- β_1	-0,567 p=0,009	-0,159 p=0,503	-0,524 p=0,635	-0,519 p=0,982
β -NGF	-0,287 p=0,219	0,032 p=0,892	-0,113 p=0,874	-0,005 p=0,555
CX3CL1	-0,158 p=0,506	0,222 p=0,347	-0,290 p<0,001	-0,223 p<0,001
April	-0,336 p=0,148	-0,125 p=0,599	0,072 p=0,581	0,046 p=0,200

Продолжение таблицы 18

BAFF	0,44 p=0,052	-0,077 p=0,748	0,066 p=0,144	0,116 p=0,149
LIGHT	0,206 p=0,383	0,183 p=0,441	-0,131 p=0,339	-0,299 p=0,610
TNF- β	-0,148 p=0,534	-0,083 p=0,727	-0,226 p=0,783	-0,122 p=0,627

В тоже время, при оценке корреляционных молекулярно-молекулярных взаимосвязей, отмечаются сдвиги, которые, по нашему мнению, связаны с проявлениями повреждения вещества головного мозга в момент выраженного повышения артериального давления. В данном случае, прослеживается определённая закономерность, связанная с наличием положительных корреляционных взаимосвязей показателя активации микроглии TGF- β_1 с основными сателлитами нейрорегенерации и нейропластичности – BDNF (p=0,002), β -NGF (p=0,039), CX3CL1 (p=0,003).

Мы также можем наблюдать изменения, свидетельствующие о наличии воспалительной реакции, что подтверждается созависимостью провоспалительного биомаркера TNF- β , цитотоксического VILIP-1 (p=0,047) и регулятора пролиферации В-лимфоцитов – BAFF (p=0,013). Данные корреляционного анализа молекулярно-молекулярных взаимосвязей биомаркеров нейровоспаления, и белков TNF у пациентов с достигнутым целевым уровнем АД, представлены в таблице 19.

Таким образом у пациентов с неконтролируемой АГ, в момент резкого повышения АД, запускается комплекс реакций, характеризующийся наличием как провоспалительного, так и противовоспалительного компонентов.

Таблица 19 – Молекулярно-молекулярные взаимосвязи показателей пациентов с недостигнутым целевым уровнем АД

	VILIP-1	sTREM-2	IL-18	BDNF	TGF- β_1	β -NGF	CX3CL1	April	BAFF	LIGHT	TNF- β
VILIP-1		-0,039 p=0,870	0,132 p=0,578	0,140 p=0,556	0,428 p=0,060	0,232 p=0,326	0,380 p=0,099	0,145 p=0,541	0,303 p=0,195	0,108 p=0,649	0,448 p=0,047
sTREM-2	-0,039 p=0,870		0,195 p=0,407	-0,174 p=0,460	-0,251 p=0,284	-0,123 p=0,603	-0,138 p=0,559	0,098 p=0,681	0,035 p=0,882	0,952 p=0,654	0,193 p=0,416
IL-18	0,132 p=0,578	0,195 p=0,407		0,217 p=0,358	0,250 p=0,287	0,191 p=0,418	0,149 p=0,530	0,362 p=0,117	0,394 p=0,086	0,259 p=0,270	0,184 p=0,439
BDNF	0,140 p=0,556	-0,174 p=0,460	0,217 p=0,358		0,672 p=0,002	0,244 p=0,299	0,143 p=0,006	0,057 p=0,811	-0,165 p=0,487	-0,108 p=0,649	-0,086 p=0,717
TGF- β_1	0,428 p=0,060	-0,251 p=0,284	0,250 p=0,287	0,672 p=0,002		0,468 p=0,039	0,647 p=0,003	-0,045 p=0,851	-0,070 p=0,769	0,259 p=0,270	0,139 p=0,558
β -NGF	0,232 p=0,326	-0,123 p=0,603	0,191 p=0,418	0,244 p=0,299	0,468 p=0,039		0,284 p=0,224	-0,036 p=0,881	-0,022 p=0,927	0,074 p=0,758	0,248 p=0,291
CX3CL1	0,380 p=0,099	-0,138 p=0,559	0,149 p=0,530	0,143 p=0,547	0,647 p=0,003	0,284 p=0,224		0,014 p=0,957	0,092 p=0,700	0,171 p=0,468	0,016 p=0,947
April	0,145 p=0,541	0,098 p=0,681	-0,362 p=0,117	-0,057 p=0,811	-0,045 p=0,851	-0,036 p=0,881	0,014 p=0,957		-0,394 p=0,086	0,059 p=0,807	0,044 p=0,853
BAFF	0,303 p=0,195	0,035 p=0,882	0,394 p=0,086	-0,165 p=0,487	-0,070 p=0,769	-0,022 p=0,927	0,092 p=0,700	-0,394 p=0,086		-0,065 p=0,786	0,546 p=0,013
LIGHT	0,108 p=0,649	0,952 p=0,654	0,259 p=0,270	-0,108 p=0,649	0,259 p=0,270	0,074 p=0,758	0,171 p=0,468	0,059 p=0,807	-0,065 p=0,786		0,038 p=0,875
TNF- β	0,448 p=0,047	0,193 p=0,416	0,184 p=0,439	-0,086 p=0,717	0,139 p=0,558	0,248 p=0,291	0,016 p=0,947	0,044 p=0,853	0,546 p=0,013	0,038 p=0,875	

В свою очередь, необходимо отметить, что группа исследуемых, у которой были достигнуты целевые показатели уровня артериального давления, характеризуется несколько иной корреляционной картиной. Установлено, что при достигнутом уровне АД показатели САД, ДАД и BDNF демонстрируют среднюю по силе положительную взаимосвязь ($p=0,029$, $p=0,042$). Мы предполагаем, что наличие данной корреляционной взаимосвязи демонстрирует зависимость активности нейрогенеза и связанного с ним показателя BDNF от состояния сосудистой сети на фоне изменения уровня АД.

Так же обращает на себя внимание наличие слабой отрицательной корреляционной связи между уровнем провоспалительного цитокина IL-18 и показателем ТИМ в группе пациентов, у которых был достигнут целевой уровень АД. В исследуемой группе пациентов изменения состояния сосудистой стенки артерий брахиоцефального ствола подтверждено при помощи ультразвукового исследования. Предполагая у пациентов с достигнутым уровнем АД уже начавшийся процесс атерогенеза и рассматривая его развитие и течение с позиции иммунной теории, то отрицательную взаимосвязь концентрации IL-18 и показателя ТИМ, возможно объяснить его утилизацией на фоне хронического воспалительного процесса в стенке артерий. Схожие изменения прослеживаются с показателем BAFF, который умеренно-отрицательно коррелирует с индексом ТИМ, что также возможно объяснить его повышенным потреблением на фоне увеличенного образования В-лимфоцитов, которые в свою очередь являются продуцентами провоспалительных цитокинов, принимающих участие в прогрессировании атеросклеротической болезни [101, 102].

Возможно, что повышение проницаемости ГЭБ на фоне морфологически изменённой сосудистой стенки артерий, приводит к запуску иммунного ответа в веществе головного мозга, что провоцирует снижение уровня нейропротективного CX3CL1. Данные корреляционного анализа взаимосвязей биомаркеров нейровоспаления, белков TNF с показателями АД и ТИМ, представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Взаимосвязь концентрации биомаркеров нейровоспаления, белков семейства TNF, показателей АД и ТИМ у пациентов с достигнутым целевым уровнем АД

Показатель	САД мм рт. ст.	ДАД мм рт. ст.	ТИМ левой ОСА	ТИМ правой ОСА
VILIP-1	-0,321 p=0,168	-0,142 p=0,551	-0,584 p=0,292	-0,482 p=0,441
sTREM-2	-0,256 p=0,276	-0,265 p=0,902	-0,248 p=0,005	-0,183 p=0,011
IL-18	-0,072 p=0,764	-0,072 p=0,365	-0,303 p=0,023	-0,375 p=0,016
BDNF	0,488 p=0,029	0,459 p=0,042	0,604 p=0,939	0,553 p=0,718
TGF- β 1	0,029 p=0,903	0,225 p=0,341	-0,018 p=0,517	-0,086 p=0,790
β -NGF	0,02 p=0,935	-0,136 p=0,566	-0,154 p=0,193	-0,063 p=0,104
CX3CL1	-0,225 p=0,340	-0,187 p=0,431	-0,505 p<0,001	-0,531 p<0,001
April	-0,046 p=0,847	0,326 p=0,160	-0,470 p=0,995	-0,469 p=0,779
BAFF	-0,166 p=0,483	-0,093 p=0,696	-0,645 p=0,007	-0,649 p=0,031
LIGHT	0,241 p=0,305	0,064 p=0,798	-0,002 p=0,294	0,067 p=0,225
TNF- β	0,27 p=0,250	-0,019 p=0,937	0,247 p=0,002	0,284 p=0,002

Нами проведено определение наличия молекулярно-молекулярных взаимосвязей показателей исследуемой группы. Определено, что у пациентов с контролируемой АГ присутствует умеренная по силе, положительная корреляционная связь между показателем β -NGF и показателями VILIP-1 ($p=0,009$), sTREM-2 ($p=0,012$). Возможно предположить, что концентрация β -NGF в сыворотке крови, функционал которого направлен на рост нервной ткани, её нейропластичность и выживаемость зависит от активности VILIP-1, роль которого заключается в элиминации повреждённой миелиновой оболочки. Необходимо принять во внимание отрицательную зависимость показателя провоспалительного IL-18 от уровня β -NGF ($p=0,005$), что в свою очередь может позиционировать последний не только как биомаркер с нейрорегенеративными свойствами, но как и противовоспалительный агент.

BDNF принимает участие в синтезе синапсинов, молекул, регулирующих накопление медиаторов в синаптических везикулах [50]. Снижение показателя BDNF, сопряжено с увеличением уровня нейропротективного CX3CL1 ($p=0,006$). Данный механизм может реализоваться с целью увеличения расходования нейромедиаторов в стрессовых условиях. Увеличение количества высвобожденных нейромедиаторов, повышает метаболическую активность головного мозга. Данные корреляционного анализа молекулярно-молекулярных взаимосвязей биомаркеров нейровоспаления, и белков TNF у пациентов с достигнутым целевым уровнем АД, представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Молекулярно-молекулярные взаимосвязи пациентов с достигнутым целевым уровнем АД

	VILIP-1	sTREM-2	IL-18	BDNF	TGF- β_1	β -NGF	CX3CL1	April	BAFF	LIGHT	TNF- β
VILIP-1		0,386 p=0,093	-0,036 p=0,881	-0,209 p=0,375	0,147 p=0,534	0,579 p=0,009	0,245 p=0,296	0,205 p=0,385	0,402 p=0,080	0,131 p=0,585	-0,329 p=0,156
sTREM-2	0,386 p=0,093		-0,236 p=0,315	0,281 p=0,229	0,179 p=0,449	0,559 p=0,012	0,051 p=0,831	0,368 p=0,111	0,179 p=0,449	0,107 p=0,654	0,105 p=0,658
IL-18	-0,036 p=0,881	-0,236 p=0,315		-0,110 p=0,644	0,120 p=0,612	-0,608 p=0,005	0,027 p=0,911	0,272 p=0,245	0,202 p=0,393	-0,141 p=0,554	-0,374 p=0,105
BDNF	-0,209 p=0,375	0,281 p=0,229	-0,110 p=0,644		0,343 p=0,139	0,063 p=0,792	-0,603 p=0,006	-0,116 p=0,626	-0,191 p=0,418	-0,323 p=0,165	0,153 p=0,517
TGF- β_1	0,147 p=0,534	0,179 p=0,449	0,120 p=0,612	0,343 p=0,139		0,292 p=0,211	0,353 p=0,127	-0,026 p=0,916	0,176 p=0,456	-0,329 p=0,157	-0,403 p=0,079
β -NGF	0,579 p=0,009	0,559 p=0,012	-0,608 p=0,005	0,063 p=0,792	0,292 p=0,211		0,239 p=0,309	0,027 p=0,911	0,005 p=0,987	0,051 p=0,830	-0,165 p=0,484
CX3CL1	0,245 p=0,296	0,051 p=0,831	0,027 p=0,911	-0,603 p=0,006	0,353 p=0,127	0,239 p=0,309		0,198 p=0,400	0,400 p=0,082	0,002 p=0,995	-0,280 p=0,231
April	0,205 p=0,385	0,368 p=0,111	0,272 p=0,245	-0,116 p=0,626	-0,026 p=0,916	0,027 p=0,911	0,198 p=0,400		0,392 p=0,088	0,196 p=0,409	0,229 p=0,331
BAFF	0,402 p=0,080	0,179 p=0,449	0,202 p=0,393	-0,191 p=0,418	0,176 p=0,456	0,005 p=0,987	0,400 p=0,082	0,392 p=0,088		-0,430 p=0,058	0,080 p=0,738
LIGHT	0,131 p=0,585	0,107 p=0,654	-0,141 p=0,554	-0,323 p=0,165	-0,329 p=0,157	0,051 p=0,830	0,002 p=0,995	0,196 p=0,409	-0,430 p=0,058		0,070 p=0,769
TNF- β	-0,329 p=0,156	0,105 p=0,658	-0,374 p=0,105	0,153 p=0,517	-0,403 p=0,079	-0,165 p=0,484	-0,280 p=0,231	0,229 p=0,331	0,080 p=0,738	0,070 p=0,769	

3. 5. 2 Взаимосвязь концентрации биомаркеров нейровоспаления, белков семейства TNF, показателей АД и комплекса ТИМ у пациентов с атеротромботическим инсультом в динамике

При проведении корреляционного анализа показателей группы пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом, забор материала которых проводился в 1-е, 3-5 и 9-10 сутки, нами не были найдены статистически значимые изменения между показателями исследуемых биомаркеров, уровнем АД и показателем комплекса ТИМ. Полученный результат, по нашему мнению, отражает принципиальную разницу в механизмах инициации нейровоспаления на фоне дисфункции нейроваскулярной единицы и повышения проницаемости ГЭБ при артериальной гипертензии, и нейровоспаления, развившегося на фоне острого тромбоза церебральной артерии с развитием комплекса патологических реакций в зоне инфаркта головного мозга и пенумбры. В свою очередь в 1-е, 3-5 и 9-10 сутки АИИ выявлены различные по силе и направленности корреляционные молекулярно-молекулярные взаимосвязи.

В 1-е сутки от начала заболевания преобладают взаимосвязи между провоспалительными агентами. Выявлена положительная взаимосвязь между цитотоксическим VILIP-1 и sTREM-2, который несёт ответственность за элиминацию повреждённого миелина ($p=0,050$). Наличие обратной связи между VILIP-1 и April ($p=0,032$), может указывать на зависимость функциональной активности В-клеток, контроль которой регулирует April от тяжести повреждения нейроцитов, при участии цитотоксического VILIP-1. Среди показателей BAFF и VILIP-1 ($p=0,012$), IL-18 ($p<0,001$), BDNF ($p=0,031$), TGF- β_1 ($p=0,012$) прослеживаются отрицательные корреляции, определяющие достаточно тесные механизмы взаимодействия провоспалительных биомаркеров и молекул ответственных за процессы нейрорегенерации. Мы считаем, что в острейшую стадию ИИ нейровоспалительный процесс, опосредованный участием цитокинов, неуклонно приводит к снижению уровня биомаркеров, функция которых направлена на запуск процессов восстановления повреждённой нервной ткани, по причине их повышенной утилизации в ответ на острое повреждение. Данная

закономерность может свидетельствовать об одномоментном течении двух разнонаправленных процессов – повреждения и регенерации нервной ткани.

На 3-5 сутки от начала заболевания регистрируется молекулярно-молекулярные взаимодействия, которые отличаются от корреляционной картины показателей 1-го (острейшего) дня заболевания. Отметим, что в острую стадию ишемического инсульта выявляется зависимость нейропротективных показателей β -NGF, CX3CL1 от показателя VILIP-1 ($p=0,030$, $p=0,037$), β -NGF от TGF- β_1 ($p=0,007$), а также BDNF и sTREM-2 ($p=0,027$) на фоне сохраняющихся созависимых связей провоспалительных биомаркеров BAFF и IL-18 ($p<0,001$), TNF- β и LIGHT ($p=0,036$). Возможно предположить, что вышеописанные изменения характеризуют процесс смены M_1 - фенотипа микроглии на M_2 , что влечёт за собой запуск преобладания механизмов нейрорепарации над нейродеструкцией.

На 9-10 сутки от начала ишемического инсульта, доминируют взаимосвязи показателя β -NGF с провоспалительными VILIP-1 и LIGHT ($p=0,004$, $p=0,031$). Сохраняется зависимость CX3CL1 и IL-18 ($p=0,025$) и определяется новая связь TNF- β и BAFF ($p=0,015$). На 9-10 день от начала заболевания β -NGF, демонстрирует достаточно высокую степень лабильности, которая зависит от показателей провоспалительных молекул VILIP-1 и LIGHT. Повышенные показатели CX3CL1 поддерживаются благодаря продукции IL-18, а дифференцировка новых популяций В-лимфоцитов ассоциирована с уровнем TNF- β в крови.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что при ишемическом инсульте в различные временные интервалы прослеживаются изменения нейроиммунного статуса, действующие по принципу обратной связи. Наиболее динамичные изменения регистрируются на 3-5 сутки заболевания. Показатели нейроиммунитета при АИИ не сопряжены с уровнем АД, и выраженностью изменений сосудистой стенки, что определено иным пусковым механизмом развития нейровоспаления. Данные корреляционного анализа представлены в таблицах 22, 23, 24.

Таблица 22 – Молекулярно-молекулярные взаимосвязи пациентов с атеротромботическим инсультом в 1-е сутки заболевания

	VILIP-1	sTREM-2	IL-18	BDNF	TGF- β_1	β -NGF	CX3CL1	April	BAFF	LIGHT	TNF- β
VILIP-1		0,444 p=0,050	0,205 p=0,387	0,296 p=0,206	0,342 p=0,140	0,099 p=0,679	0,071 p=0,765	-0,481 p=0,032	-0,548 p=0,012	0,108 p=0,649	-0,349 p=0,131
sTREM-2	0,444 p=0,050		0,090 p=0,705	0,332 p=0,152	0,262 p=0,264	-0,232 p=0,324	-0,059 p=0,807	0,083 p=0,729	-0,267 p=0,256	0,952 p=0,654	-0,386 p=0,093
IL-18	0,205 p=0,387	0,090 p=0,705		0,420 p=0,067	0,405 p=0,078	-0,164 p=0,448	-0,158 p=0,505	0,152 p=0,521	-0,759 p<0,001	0,259 p=0,270	-0,188 p=0,428
BDNF	0,296 p=0,206	0,332 p=0,152	0,420 p=0,067		0,239 p=0,309	-0,208 p=0,378	-0,323 p=0,164	0,245 p=0,296	-0,482 p=0,031	-0,108 p=0,649	-0,151 p=0,526
TGF- β_1	0,342 p=0,140	0,262 p=0,264	0,405 p=0,078	0,239 p=0,309		-0,614 p=0,005	-0,062 p=0,797	-0,062 p=0,797	-0,550 p=0,012	0,259 p=0,270	-0,093 p=0,697
β -NGF	0,099 p=0,679	-0,232 p=0,324	-0,164 p=0,448	-0,208 p=0,378	-0,614 p=0,005		0,394 p=0,087	-0,370 p=0,109	0,136 p=0,569	0,074 p=0,758	-0,182 p=0,441
CX3CL1	0,071 p=0,765	-0,059 p=0,807	-0,158 p=0,505	-0,323 p=0,164	-0,062 p=0,797	0,394 p=0,087		-0,105 p=0,658	0,252 p=0,285	0,171 p=0,468	0,201 p=0,397
April	-0,481 p=0,032	0,083 p=0,729	0,152 p=0,521	0,245 p=0,296	-0,062 p=0,797	-0,370 p=0,109	-0,105 p=0,658		0,220 p=0,352	0,059 p=0,807	-0,057 p=0,810
BAFF	-0,548 p=0,012	-0,267 p=0,256	-0,759 p<0,001	-0,482 p=0,031	-0,550 p=0,012	0,136 p=0,569	0,252 p=0,285	0,220 p=0,352		-0,065 p=0,786	0,427 p=0,061
LIGHT	0,030 p=0,900	-0,286 p=0,221	-0,003 p=0,992	-0,150 p=0,525	-0,033 p=0,891	-0,131 p=0,581	0,266 p=0,256	0,050 p=0,836	0,339 p=0,144		0,471 p=0,036
TNF- β	-0,349 p=0,131	-0,386 p=0,093	-0,188 p=0,428	-0,151 p=0,526	-0,093 p=0,697	-0,182 p=0,441	0,201 p=0,397	-0,057 p=0,810	0,427 p=0,061	0,471 p=0,036	

Таблица 23 – Молекулярно-молекулярные взаимосвязи пациентов с атеротромботическим инсультом на 3-5 сутки заболевания

	VILIP-1	sTREM-2	IL-18	BDNF	TGF- β_1	β -NGF	CX3CL1	April	BAFF	LIGHT	TNF- β
VILIP-1		-0,220 p=0,351	0,140 p=0,555	-0,200 p=0,396	0,113 p=0,635	0,489 p=0,030	0,472 p=0,037	-0,444 p=0,052	-0,032 p=0,895	-0,106 p=0,656	0,305 p=0,190
sTREM-2	-0,220 p=0,351		0,113 p=0,635	0,498 p=0,027	0,191 p=0,418	-0,218 p=0,354	-0,026 p=0,916	-0,060 p=0,802	-0,178 p=0,452	-0,116 p=0,627	-0,419 p=0,066
IL-18	0,140 p=0,555	0,113 p=0,635		0,235 p=0,318	0,226 p=0,337	-0,108 p=0,649	0,508 p=0,024	-0,194 p=0,411	-0,494 p=0,027	-0,613 p=0,004	-0,056 p=0,813
BDNF	-0,200 p=0,396	0,498 p=0,027	0,235 p=0,318		0,227 p=0,334	-0,256 p=0,275	-0,152 p=0,521	0,224 p=0,341	-0,366 p=0,113	-0,136 p=0,567	-0,081 p=0,736
TGF- β_1	0,113 p=0,635	0,191 p=0,418	0,226 p=0,337	0,227 p=0,334		-0,558 p=0,007	0,135 p=0,568	-0,140 p=0,555	-0,111 p=0,642	-0,044 p=0,855	0,165 p=0,488
β -NGF	0,489 p=0,030	-0,218 p=0,354	-0,108 p=0,649	-0,256 p=0,275	-0,558 p=0,007		0,459 p=0,043	-0,242 p=0,302	-0,033 p=0,890	-0,051 p=0,830	0,069 p=0,772
CX3CL1	0,472 p=0,037	-0,026 p=0,916	0,508 p=0,024	-0,152 p=0,521	0,135 p=0,568	0,459 p=0,043		-0,454 p=0,046	-0,140 p=0,556	-0,293 p=0,211	0,275 p=0,241
April	-0,444 p=0,052	-0,060 p=0,802	-0,194 p=0,411	0,224 p=0,341	-0,140 p=0,555	-0,242 p=0,302	-0,454 p=0,046		0,194 p=0,412	0,103 p=0,666	0,020 p=0,932
BAFF	-0,032 p=0,895	-0,178 p=0,452	-0,494 p=0,027	-0,366 p=0,113	-0,111 p=0,642	-0,033 p=0,890	-0,140 p=0,556	0,194 p=0,412		0,706 p<0,001	0,593 p=0,006
LIGHT	-0,106 p=0,656	-0,116 p=0,627	-0,613 p=0,004	-0,136 p=0,567	-0,044 p=0,855	-0,051 p=0,830	-0,293 p=0,211	0,103 p=0,666	0,706 p<0,001		0,329 p=0,156
TNF- β	0,305 p=0,190	-0,419 p=0,066	-0,056 p=0,813	-0,081 p=0,736	0,165 p=0,488	0,069 p=0,772	0,275 p=0,241	0,020 p=0,932	0,593 p=0,006	0,329 p=0,156	

Таблица 24 – Молекулярно-молекулярные взаимосвязи пациентов с атеротромботическим инсультом на 9-10 сутки заболевания

	VILIP-1	sTREM-2	IL-18	BDNF	TGF- β_1	β -NGF	CX3CL1	April	BAFF	LIGHT	TNF- β
VILIP-1		-0,176 p=0,456	0,123 p=0,603	-0,059 p=0,807	0,272 p=0,245	0,627 p=0,004	0,338 p=0,145	-0,006 p=0,982	-0,117 p=0,622	0,020 p=0,937	-0,003 p=0,990
sTREM-2	-0,176 p=0,456		0,065 p=0,787	-0,005 p=0,987	-0,170 p=0,472	-0,180 p=0,445	-0,344 p=0,137	0,406 p=0,077	-0,076 p=0,750	-0,015 p=0,952	-0,440 p=0,052
IL-18	0,123 p=0,603	0,065 p=0,787		0,277 p=0,237	0,299 p=0,199	-0,003 p=0,992	0,500 p=0,025	0,107 p=0,653	-0,167 p=0,481	-0,352 p=0,129	-0,135 p=0,571
BDNF	-0,059 p=0,807	-0,005 p=0,987	0,277 p=0,237		0,268 p=0,253	-0,278 p=0,234	-0,235 p=0,318	0,289 p=0,216	-0,017 p=0,945	-0,105 p=0,658	0,081 p=0,734
TGF- β_1	0,272 p=0,245	-0,170 p=0,472	0,299 p=0,199	0,268 p=0,253		-0,209 p=0,375	0,026 p=0,912	0,039 p=0,871	-0,143 p=0,547	-0,326 p=0,160	0,110 p=0,645
β -NGF	0,627 p=0,004	-0,180 p=0,445	-0,003 p=0,992	-0,278 p=0,234	-0,209 p=0,375		0,382 p=0,096	-0,036 p=0,881	0,129 p=0,598	0,486 p=0,031	0,039 p=0,870
CX3CL1	0,338 p=0,145	-0,344 p=0,137	0,500 p=0,025	-0,235 p=0,318	0,026 p=0,912	0,382 p=0,096		-0,385 p=0,094	0,294 p=0,208	0,084 p=0,724	-0,363 p=0,116
April	-0,006 p=0,982	0,406 p=0,077	0,107 p=0,653	0,289 p=0,216	0,039 p=0,871	-0,036 p=0,881	-0,385 p=0,094		-0,394 p=0,086	0,059 p=0,807	0,044 p=0,853
BAFF	-0,117 p=0,622	-0,076 p=0,750	-0,167 p=0,481	-0,017 p=0,945	-0,143 p=0,547	0,129 p=0,598	0,294 p=0,208	-0,394 p=0,086		0,223 p=0,345	0,534 p=0,015
LIGHT	0,020 p=0,937	-0,015 p=0,952	-0,352 p=0,129	-0,105 p=0,658	-0,326 p=0,160	0,486 p=0,031	0,084 p=0,724	0,059 p=0,807	0,223 p=0,345		0,075 p=0,753
TNF- β	-0,003 p=0,990	-0,440 p=0,052	-0,135 p=0,571	0,081 p=0,734	0,110 p=0,645	0,039 p=0,870	-0,363 p=0,116	0,044 p=0,853	0,534 p=0,015	0,075 p=0,753	

3.6 Математическая модель для оценки ранжированного распределения нейровоспалительных молекул и белков семейства TNF, участвующих в патогенезе нейровоспаления при гипертонической болезни

Полученные в результате корреляционного анализа данные, свидетельствуют о наличии молекулярно-молекулярных взаимосвязей между исследуемыми биомаркерами, показателями АД и выраженностью изменений сосудистой стенки БЦА у пациентов с гипертонической болезнью и атеротромботическим инсультом.

Исходя из полученных результатов, мы сочли целесообразным определить степень значимости показателей sTREM-2, BDNF, TGF- β_1 , β -NGF, IL-18, CX3CL1, LIGHT при развитии нейровоспаления у пациентов с гипертонической болезнью (таблица 25).

Таблица 25 – Показатели чувствительности и специфичности исследуемых биомаркеров

Показатель	Порог	Se	Sp	ROC-AUC	95% ДИ	P
sTREM-2	$\geq 765,54$	1,00	0,60	$0,85 \pm 0,05$	0,75-0,94	<0,001
BDNF	$\geq 17268,33$	0,35	0,90	$0,61 \pm 0,08$	0,45-0,76	0,188
TGF- β_1	$\geq 26,01$	0,85	0,53	$0,63 \pm 0,071$	0,49-0,77	0,110
β -NGF	$\geq 24,26$	0,30	0,90	$0,56 \pm 0,08$	0,40-0,72	0,485
IL-18	$\geq 129,54$	0,80	0,60	$0,72 \pm 0,07$	0,59-0,86	0,005
CX3CL1	$\leq 9,97$	0,65	0,70	$0,69 \pm 0,07$	0,56-0,83	0,016
LIGHT	$\leq 16,06$	1,00	0,70	$0,81 \pm 0,06$	0,70-0,92	<0,001

Примечание – Se – чувствительность, Sp – специфичность, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p – уровень статистической значимости

Несмотря на достаточно высокий уровень статистической значимости и чувствительности показателей sTREM-2 (Se=1,00; Sp=0,60; $p < 0,001$) и LIGHT (Se=1,00; Sp=0,70; $p < 0,001$), их роль в развитии нейровоспаления у лиц с гипертонической болезнью неоднозначна, ввиду их недостаточной специфичности. Необходимо отметить, что биомаркеры IL-18 (Se=0,80; Sp=0,60; $p = 0,005$) и CX3CL1 (Se=0,65; Sp=0,70; $p = 0,016$), являясь статистически значимыми, обладают низкими показателями чувствительности и специфичности при оценке их вклада нейровоспалительный процесс.

Учитывая многовекторность механизма нейровоспаления, наличие различных по силе и направлению корреляционных взаимосвязей, неоднозначную степень чувствительности и специфичности исследуемых биомаркеров, наиболее рациональным методом оценки ранжированного распределения показателей, по нашему мнению, является нейросетевой анализ. Нейросетевой анализ с использованием нескольких слоёв позволяет определить более глубинные связи и закономерности, возникающие между зависимой и независимыми переменными, что определяет его высокие аналитические возможности [16].

Нейросетевой анализ проведён при помощи многослойного персептрона, использован модуль Neural Networks, входящий в состав пакета программ SPSS. При разработке математической модели были использованы показатели нейровоспаления и белков семейства TNF, изменения которых обладали достоверной статистической значимостью и имели различные по степени силы и направленности молекулярно-молекулярные корреляционные взаимосвязи: sTREM-2, BDNF, TGF- β_1 , β -NGF, IL-18, CX3CL1, LIGHT. Выделено 2 группы пациентов: 1 – пациенты с достигнутым и недостигнутым целевым уровнем АД, 2 – пациенты с атеротромботическим ишемическим инсультом, развившимся на фоне недостигнутого целевого уровня АД.

Таким образом, число входных нейронов составило – 7, количество скрытых слоёв – 2. В первом скрытом слое количество распределённых нейронов было равно 5, во втором – 4. Для активации скрытых и выходного слоёв использовался сигмоид. Сигмоидная функция позволяет преобразовывать переменные в диапазон (0;1), что соответствует дизайну исследования. В качестве функции ошибки использовалась сумма квадратов. Архитектура разработанной нейронной сети представлена на рисунке 8.

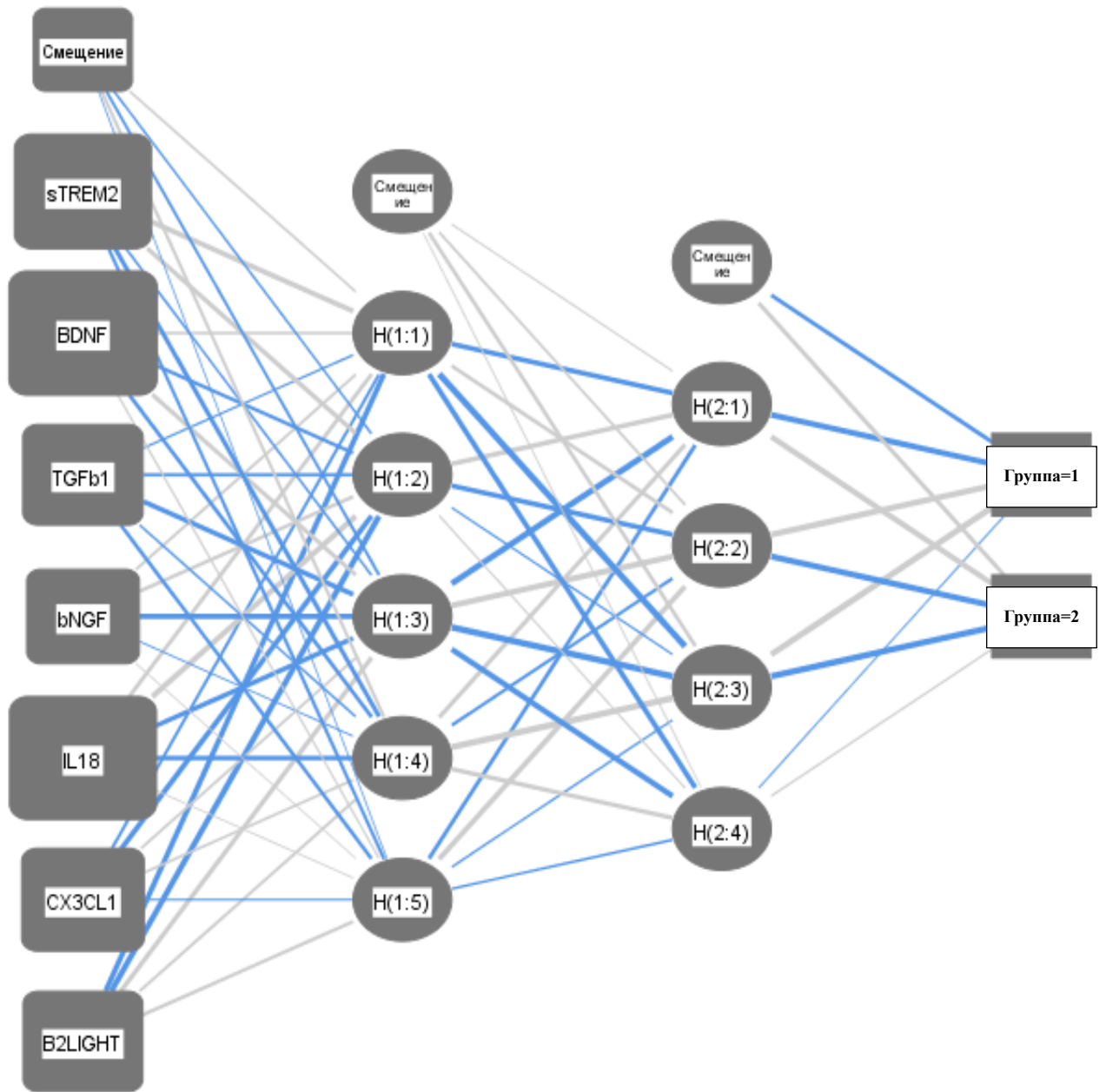


Рисунок 8 – Архитектура многослойного перцепторона, позволяющего определить ранжированное распределение исследуемых биомаркеров, показатели которых изменяются при гипертонической болезни

Распределение независимых переменных по степени важности выглядело следующим образом: BDNF, IL-18, sTREM-2, CX3CL1, TGF- β_1 , LIGHT, β -NGF (рисунок 9).

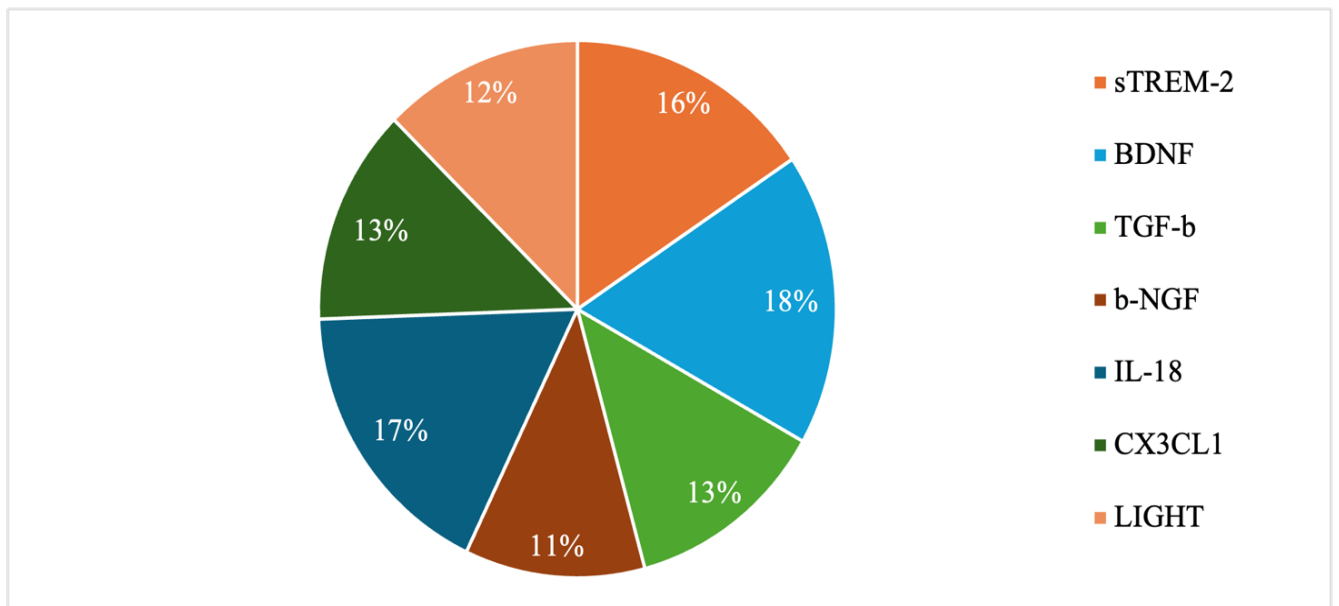


Рисунок 9 – Распределение независимых переменных по степени важности в структуре нейронной сети

Уровень достоверности нейронной сети определён при помощи использования ROC-анализа (рисунок 10).

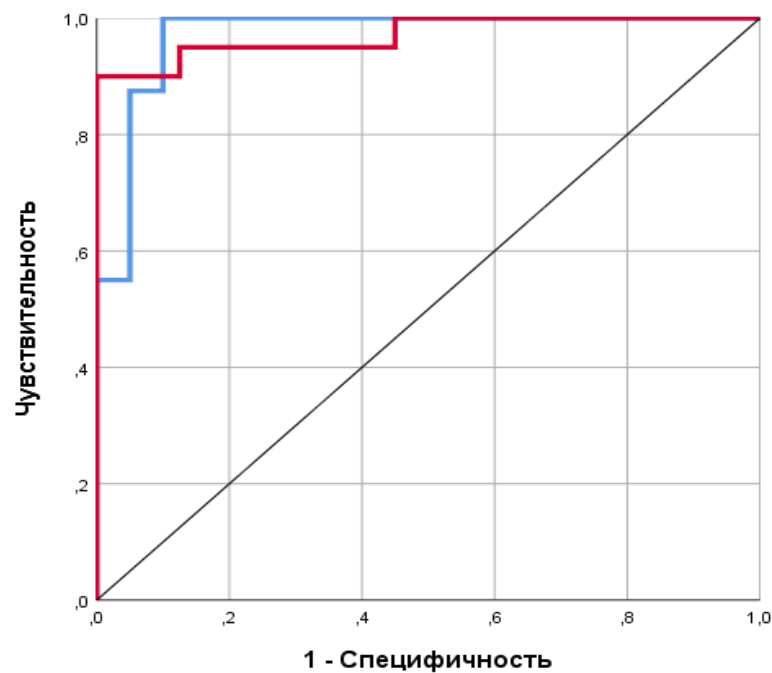


Рисунок 10 – ROC-анализ уровня достоверности нейронной сети, позволяющей определять ранжированное распределение исследуемых биомаркеров, показатели которых изменяются при гипертонической болезни

Нейросетевая модель обладает достаточно высокой степенью достоверности, что подтверждается данными проведённого ROC-анализа. Чувствительность разработанной модели составляет 90%, специфичность – 98%,

процент неверных результатов – 5% ($AUC=0,971\pm0,021$ [95% ДИ 0,946-0,990]; $Ac=0,95$; $Sp=0,98$; $Se=0,9$; $p<0,001$).

Таким образом, нами продемонстрировано различное распределение показателей исследуемых биомаркеров нейровоспаления и белков семейства TNF при развитии нейровоспалительной реакции на фоне течение гипертонической болезни. Наибольший вклад в данном случае вносят BDNF (18%), IL-18 (17%) и sTREM-2 (16%), далее в порядке убывания CX3CL1 (13%), TGF- β_1 (13%), LIGHT (12%), β -NGF (11%).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нейровоспаление на сегодняшний день рассматривается как основной патологический процесс, возникающий в ответ на различные варианты повреждения вещества головного мозга. Головной мозг за счёт функционирования нейроваскулярной единицы и гематоэнцефалического барьера имеет автономную систему ауторегуляции гомеостаза, где основным модулирующим компонентом выступает микроглиальный матрикс. Нами были рассмотрены механизмы развития нейровоспаления на фоне дисфункции сосудистой стенки, которая является базовым компонентом нейроваскулярной единицы и ГЭБ. Гипертоническая болезнь и атеросклероз в нашем исследовании представлены как основные факторы, оказывающие повреждающее воздействие на артериальную стенку, что в конечном итоге приводит к нарушению её морфологии и функциональных свойств.

Повышение проницаемости ГЭБ, влечёт за собой проникновение иммунных клеток из сосудистого русла в вещество головного мозга, что в свою очередь, помимо прямого повреждающего воздействия на нейроны, провоцирует активацию микроглии и запуск патологического каскада реакций [166]. Необходимо отметить, что изменения нейроиммунного статуса при артериальной гипертензии достаточно схожи с комплексом реакций, которые возникают при атеротромботическом инсульте, где индукция нейровоспаления осуществляется в ответ на острую окклюзию артериального сосуда с развитием локальной зоны ишемии, гипоксии и оксидантного стресса. Несмотря на определённую схожесть механизмов церебрального повреждения, протекающих у пациентов с эссенциальной гипертензией и ишемическим инсультом, нами также были выявлены определённые отличия при инициации и реализации нейровоспалительного процесса.

Для установления наличия структурных изменений со стороны сосудистой стенки артерий у пациентов с эссенциальной гипертензией и ишемическим

инсультом был использован инструментальный метод исследования – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Установлено, что у лиц с АГ и ишемическим инсультом, толщина комплекса интима-медиа, превышает допустимый пороговый показатель не более $\leq 0,9$ мм. Руководствуясь актуальными научными данными, было предположено, что изменения, которые выявлены при визуализации БЦА, также могут наблюдаться в интракраниальных артериях [110, 144].

Схожесть механизмов течения нейровоспаления у пациентов гипертонической болезнью и атеротромботическим инсультом, подтверждается наличием однонаправленных сдвигов показателей биомаркеров нейровоспаления и белков семейства фактора некроза опухолей. Следует, отметить, что, исходя из полученных результатов, мы предполагаем наличие различий в активности нейровоспалительного процесса у пациентов с достигнутым и недостигнутым целевым уровнем АД. Основанием для данного предположения послужила различная картина показателей в исследуемых группах пациентов. Показатели, нейровоспаления и белков семейства TNF пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией максимально приближены к значениям показателей пациентов с атеротромботическим инсультом [9, 26, 141]. Вышеописанное предположение согласуется с воззрениями о функциональных особенностях НВЕ и ГЭБ, которые тесно связаны с состоянием сосудистой стенки [96, 126, 129, 130].

Зависимость нейроиммунного статуса от уровня артериального давления подтверждено при помощи корреляционного анализа взаимосвязей, исследуемых клинических и лабораторных показателей. Определено, что уровень нейротрофического BDNF в сыворотке крови сопряжён с показателями артериального давления. Повышение концентрации BDNF вероятнее всего опосредованно увеличением проницаемости сосудистой стенки на фоне повышения АД, что в свою очередь способствует миграции клеток иммунной системы из сосудистого русла в периваскулярное пространство НВЕ и индукции запуска местного иммунного ответа. Также необходимо учитывать не только гемодинамическое повреждающее воздействие на стенку артерий в условиях

повышенного АД, но и отложение липидов в толщу сосудистой стенки, что обуславливает нарушения её морфологической структуры и функциональных свойств. У лиц с артериальной гипертензией определена зависимость провоспалительного показателя IL-18 от состояния комплекса ТИМ БЦА. Определена умеренная по силе, отрицательная обратная взаимосвязь между указанными показателями. Вероятно, данная особенность свидетельствует о том, что, чем больше выраженность атеросклеротического поражения артерий, тем выше уровень потребления IL-18, которые, обладая провоспалительными свойствами, вносят вклад в поддержание хронического воспалительного процесса в сосудистой стенке через механизм пирозиса [93].

Также обращает на себя внимание, что при контролируемом течении АГ уровень β -NGF, отвечающего за рост нервной ткани и нейропластичность, положительно коррелирует с показателями цитотоксического белка VILIP-1 и sTREM-2, ответственного за утилизацию повреждённого миелина [178, 186]. Мы предполагаем, что повреждение нервной ткани при участии VILIP-1, по принципу механизма обратной связи приводит к изменению уровней β -NGF и sTREM-2. В данном случае возникает потребность в элиминации повреждённых нейронов, провоцируя тем самым синтез sTREM-2. Одновременно запускается нейрорепаративный процесс, который прежде всего включает развитие новых синаптических связей, что осуществляется при непосредственном участии регулятора активности синапсов β -NGF. β -NGF также может быть рассмотрен как агент, ингибирующий активность провоспалительных цитокинов, ввиду наличия у него отрицательной корреляционной связи с цитотоксическим IL-18. Судя по всему, активно протекающий синапсогенез, регулируемый β -NGF по принципу обратной связи, может оказывать тормозящее воздействие на синтез IL-18, прекращая тем самым прогрессирование цитолиза нервных клеток. Изменение синтеза CX3CL1 оказывает влияние на одного из участников синтеза синапсов – BDNF. Учитывая, что основная функция BDNF заключается в контроле накопления медиаторов в синаптических везикулах, снижение его образования на фоне увеличения синтеза CX3CL1 может свидетельствовать о запуске механизма

повышенного выброса нейромедиаторов в условиях возникшего стресса, что, в свою очередь, может приводить к двум противоположенным эффектам. Первый связан с усилением нейрометаболической активности головного мозга на фоне повышенной продукции нейромедиаторов, что может рассматриваться как компенсаторный механизм в условиях остро возникшего стресса, который будет направлен на перераспределение энергетических ресурсов в сторону не вовлечённых в патологический процесс участков головного мозга. С другой стороны, усиление расхода нейромедиаторов может привести к истощению их запасов и, как следствие, снизить компенсаторные возможности вещества головного мозга. Уменьшение компенсаторного резерва в большинстве случаев выступает неблагоприятным фактором, усугубляющим течение патологического процесса, способного оказывать негативное влияние на дальнейший восстановительный прогноз.

Изменения показателей молекул нейровоспаления и белков семейства TNF, которые выявлены у пациентов с достигнутым целевым уровнем артериального давления, дают основание предположить, что у пациентов, страдающих эссенциальной гипертензией, несмотря на принимаемую гипотензивную терапию протекает хронический нейровоспалительный процесс.

Неконтролируемая артериальная гипертензия характеризуется более выраженными сдвигами показателей биомаркеров нейровоспаления и белков семейства TNF, которые схожи с показателями пациентов с развившимся ишемическим инсультом на фоне недостигнутого целевого уровня АД. Регистрируются однонаправленные количественные изменения всех исследуемых биомаркеров, кроме молекулы TGF- β_1 . В то же время необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие выраженных количественных сдвигов показателя TGF- β_1 , в группе пациентов с неконтролируемой АГ, выявляется зависимость указанного показателя от уровня систолического артериального давления. TGF- β_1 на сегодняшний день рассматривается как один из участников, влияющих на контроль активности микроглии. Вероятно, что в момент выраженного подъёма артериального давления, на фоне уже протекающего нейровоспалительного

процесса, дополнительная проницаемость сосудистой стенки влечёт за собой повышение миграции макрофагов, нейтрофилов и других заинтересованных клеток в вещество головного мозга из сосуда, входящего в состав НВЕ, что является пусковым фактором активации микроглии через молекулу TGF- β_1 .

Активация микроглиального матрикса подтверждается наличием положительных взаимосвязей между показателем TGF- β_1 и биомаркерами, обладающими нейропротективным эффектом – BDNF, β -NGF и CX3CL1. Одновременно с активацией нейрогенеза у пациентов с неконтролируемой гипертензией, определяются маркеры нейродеструкции – TNF- β , VILIP-1 и BAFF, имеющие созависимые связи [1, 26].

Одновременная регистрация изменений концентрации про- и противовоспалительных показателей, может указывать на течение у пациентов с неконтролируемой АГ двух разнонаправленных процессов, основными паттернами которых выступают нейродеструкция и нейрорепарация.

Нейровоспаление у пациентов с ишемическим инсультом переменный процесс. Определено, что уровень sTREM-2 за всё время наблюдения был повышен, снижение показателя зарегистрировано на 9-10 день от начала заболевания. Полученные данные согласуются с результатами исследования G. Salafia с соавторами (2024), в котором выдвинуто предположение о зависимости показателя sTREM-2 от активности про- и противовоспалительных фенотипов микроглии [158]. Мы предполагаем, что при острой церебральной катастрофе, процесс утилизации погибших клеток ЦНС при участии sTREM-2, наиболее активно на 3-5 сутки от начала заболевания. Кальций-сенсорный белок VILIP-1 демонстрировал стабильно высокие показатели за весь период наблюдения, что характеризует его как наиболее активный повреждающий агент. Провоспалительный IL-18 имел тенденцию к снижению на 9-10 день от начала заболевания, тем самым демонстрируя свою заинтересованность в патогенетическом каскаде реакций, как и sTREM-2 в первые 10 дней от начала заболевания.

Нами предположено, что на 3-5 сутки острого церебрального повреждения осуществляется функциональная замена провоспалительного (M_1) фенотипа микроглии на противовоспалительный (M_2). Данный вывод основан на наличии определённых изменений в показателях биомаркеров, которые регистрируются на 3-5 день заболевания и сохраняются вплоть до 9-10 суток. TGF- β_1 , основной регулятор клеточной пролиферации, созревания клеток микроглии, дифференцировки и апоптоза клеток вещества головного мозга [77, 159]. На 3-5 сутки от начала заболевания, у пациентов зарегистрирован однократный подъём уровня CX3CL1 с параллельным снижением содержания TGF- β_1 в сыворотке крови. Учитывая, что TGF- β_1 является одним из главных факторов, активирующих микроглию и продукцию про- и противовоспалительных биомаркеров, совпадение временных интервалов, сопровождающихся разнонаправленными сдвигами показателей CX3CL1 и TGF- β_1 , достаточно оправдано. Возможно, что именно увеличение продукции хемокина CX3CL1 провоцирует резкое снижение концентрации TGF- β_1 из-за его повышенного расхода. Также отметим, что одновременно с вышеописанными процессами регистрируется снижение концентрации цитотоксических провоспалительных молекул sTREM-2 и IL-18 в сыворотке крови [3, 4].

Концентрация белков семейства TNF в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом также была вариабельна. Выявлены изменения показателей воспалительных биомаркеров в момент развития заболевания – BAFF, APRIL, LIGHT и TNF- β [11].

За период наблюдения установлено, что одновременно со снижением концентрации APRIL, уровень BAFF оставался на стабильно низком уровне. APRIL и BAFF имеют достаточно схожие сигнальные пути, с определёнными точками взаимодействия, но функция их различна. BAFF отвечает за развитие В-клеток на ранних этапах пролиферации, APRIL – за их функциональную активность [32]. Наличие схожих сигнальных путей позволяет нам выдвинуть 2 гипотезы, которые могли бы объяснить феномен наблюдаемых изменений исследуемых показателей при ишемическом инсульте. В первом случае выявленная особенность может быть

связана с тем, что в момент инициации иммунного ответа повышение APRIL обусловлено необходимостью кратного увеличения функциональной активности уже имеющихся зрелых В-лимфоцитов, активность и количество которых оптимальны в нормальных физиологических условиях. Смещение акцента в сторону повышения функциональной активности уже зрелых В-клеток, с использованием общих сигнальных путей, обуславливает снижение активной дифференцировки новых В-лимфоцитов за счёт эффекта «обкрадывания». Данный механизм может быть вариантом рационального и ускоренного иммунного ответа при резком изменении ауторегуляции кровотока в сосудах головного мозга. Вторым вариантом, обосновывающим снижение концентрации BAFF, может быть запуск процесса дифференцировки новых клеток, с целью привлечения их в очаг воспаления, что неминуемо ведёт к его повышенному потреблению, затем и к снижению концентрации APRIL, который утилизируется в процессе контроля активности нового пула В-лимфоцитов.

Неоднозначные результаты получены в отношении LT- α (TNF- β) и LIGHT. Наибольшая концентрация LT- α определяется в группе пациентов с достигнутым целевым уровнем АД при сравнении с показателем группы здоровых исследуемых, пациентов с недостигнутым целевым уровнем АД и церебральной ишемией. Снижение концентрации LT- α при неконтролируемой АГ и ИИ, вероятно, обусловлено его утилизацией на фоне экспрессии IL-8, необходимого для привлечения белых кровяных телец и формирования лейкоцитарного вала в зоне повреждения [78]. Снижение уровня LT- α (TNF- β) также вероятно сказывается на продукции Т-лимфоцитов и, как следствие, синтеза LIGHT [42, 103]. При оценке в динамике показатели LIGHT и LT- α (TNF- β) не имели статистически значимых изменений за время наблюдения, что может свидетельствовать о сохраняющейся степени их участия в нейровоспалительной процессе.

В пользу подтверждения теории об изменении функционального фенотипа микроглии с про- на противовоспалительный вариант, свидетельствуют корреляционные взаимосвязи, которые регистрируются именно на 3-5 день от начала заболевания. В 1-е сутки развития ИИ, в основном преобладают

корреляционные связи между провоспалительными показателями – VILIP-1 и sTREM-2; VILIP-1 и April; BAFF и VILIP-1, IL-18, BDNF, TGF- β_1 .

На 3-5 день от момента развития ИИ выявляются корреляционные связи, в которых принимают участие нейропротективные биомаркеры – β -NGF, CX3CL1, TGF- β_1 , BDNF, взаимодействующие с молекулами sTREM-2 и VILIP-1, при сохраняющихся взаимосвязях провоспалительных BAFF и IL-18, TNF- β и LIGHT. На 9-10 сутки количество межмолекулярных взаимодействий у пациентов с ишемическим инсультом снижается, при условии сохраняющегося взаимодействия регулятора синапсогенеза β -NGF с CX3CL1, провоспалительными VILIP-1, LIGHT и IL-18.

Опубликованы литературные данные о роли VILIP-1 и CX3CL1 как нейротоксических факторов и молекул, принимающих участие в развитии эссенциальной гипертензии [29, 62, 116, 163, 177]. По нашим данным, VILIP-1 возможно позиционировать как биологически активную молекулу с преимущественно цитотоксическими свойствами, непосредственно участвующей в механизмах церебрального повреждения. В то же время, CX3CL1 вероятнее всего выступает как хемокин, обладающий цитопротективными функциями, концентрация которого коррелирует с показателем TGF- β_1 в группе пациентов с неконтролируемой АГ и ишемическим инсультом.

Интересен факт, что несмотря на наличие корреляционных взаимосвязей TGF- β_1 с рядом показателей у пациентов с неконтролируемой АГ, именно при развитии ишемического инсульта изменение концентрации TGF- β_1 в сыворотке крови достигает статистически значимого значения. По этой причине логично предположить, что помимо того, что TGF- β_1 является молекулой, запускающей микроглиальный ответ, она также выступает как сигнализирующий биомаркер острого структурного повреждения вещества головного мозга.

Обращает на себя внимание снижение концентрации sTREM-2 в сыворотке крови у пациентов с достигнутым целевым уровнем АД, относительно группы контроля, и его кратное увеличение при неконтролируемой гипертензии и атеротромботическом инсульте [109]. Мы предполагаем, что повышение

концентрации sTREM-2 в сыворотке крови ассоциировано с повреждением вещества головного мозга и необходимостью утилизации высвободившегося миелина, что подтверждается исследованиями, в которых освещены механизмы утилизации миелина и осколков разрушенных нейроцитов при участии sTREM-2 [20].

Выделив различные корреляционные закономерности между показателями биомаркеров, участвующих в развитии реакции нейровоспаления у пациентов с гипертонической болезнью и атеротромботическим инсультом, нами была предпринята попытка, направленная на определение ранжированного вклада отдельно взятых биомаркеров в патогенез нейровоспалительной реакции у лиц с гипертонической болезнью. В соответствии с поставленной задачей нами были отобраны показатели, продемонстрировавшие наибольшую статистическую значимость при сопоставлении показателей исследуемых групп, а также имеющие различные по силе и направленности корреляционные связи – sTREM-2, BDNF, TGF- β_1 , β -NGF, IL-18, CX3CL1, LIGHT [21].

Использование указанных показателей позволило разработать математическую модель, при помощи которой стало возможным определение ранжированного вклада указанных биомаркеров в патогенез нейровоспаления у лиц с артериальной гипертензией. Разработанная модель обладает достаточно высокой степенью достоверности, что подтверждено при помощи ROC-анализа. Чувствительность разработанной модели составляет 90%, специфичность – 98%, процент неверных результатов – 5% ($AUC=0,971\pm0,021$ [95% ДИ 0,946-0,990]; $Ac=0,95$; $Sp=0,98$; $Se=0,9$; $p<0,001$).

Таким образом, продемонстрировано, что нейровоспаление при гипертонической болезни многогранный механизм, одновременно включающий процессы нейродеструкции и нейрогенеза. Взяв за основу данные о ранжированном распределении изученных показателей в исследуемых группах, мы предполагаем, что при гипертонической болезни наибольшей активностью обладают молекулы BDNF, IL-18 и sTREM-2.

Полученные результаты, освещают новые механизмы нейровоспаления у пациентов с гипертонической болезнью (рисунок 11).

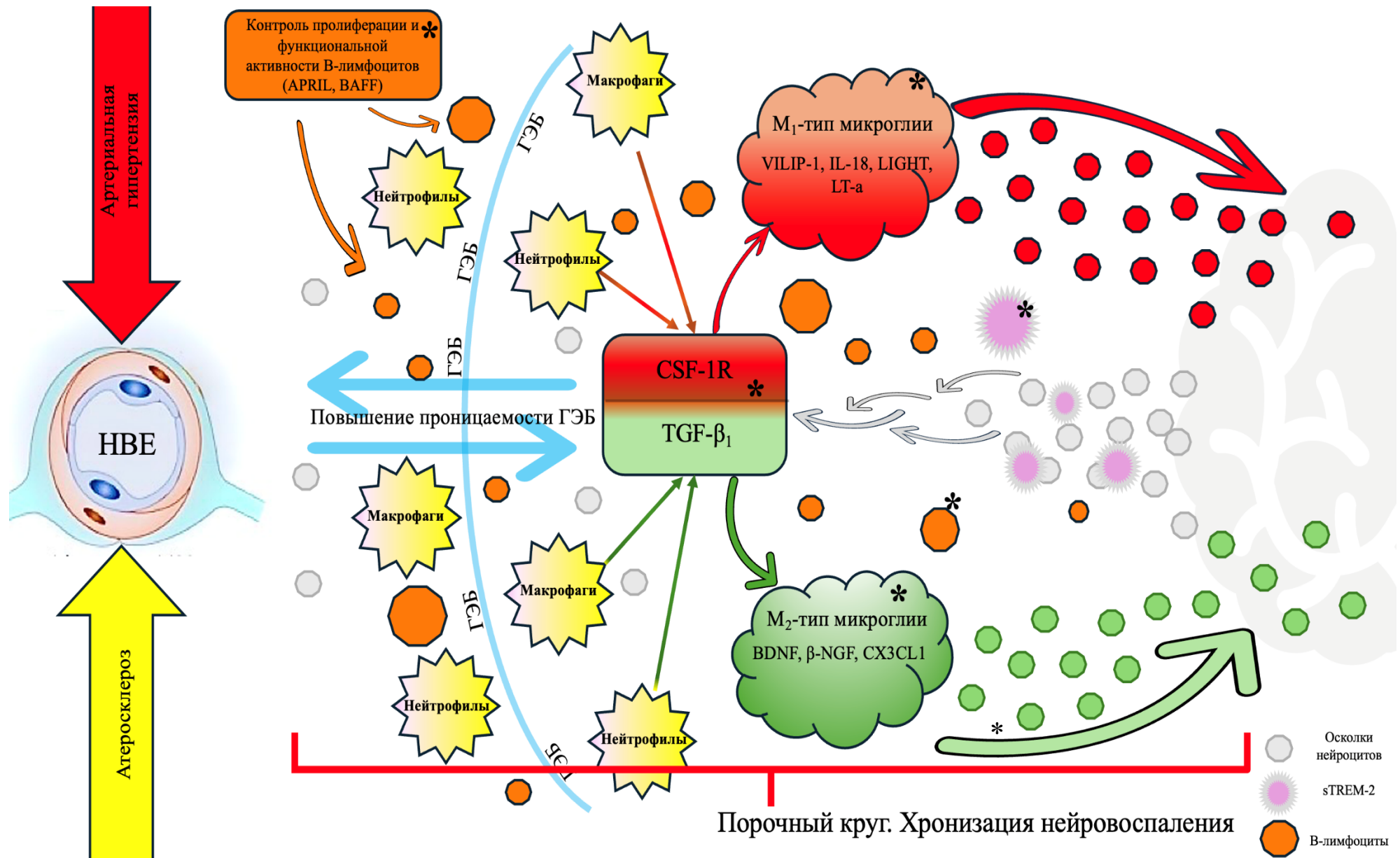


Рисунок 11 – Механизмы нейровоспаления при гипертонической болезни. * - элементы собственного исследования

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структурное изменение состояния сосудистой стенки на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза неминуемо приводит к нарушению её функции. Артериальный сосуд является одним из основных компонентов нейроваскулярной единицы, входящей в состав ГЭБ. Дисциркуляция в патологически изменённых сосудах, принимающих участие в формировании и функционировании нейроваскулярной единицы и ГЭБ, провоцирует снижение адекватных барьерных возможностей головного мозга, что приводит к колонизации его вещества биологически активными агентами из сосудистого русла и активации нейровоспаления.

ВЫВОДЫ

1. Однонаправленный сдвиг показателей нейроиммунного статуса при гипертонической болезни и атеротромботическом инсульте характеризуется повышением концентрации биомаркеров нейровоспаления (VILIP-1, sTREM-2, IL-18, BDNF, β -NGF, CX3CL1) и белков семейства фактора некроза опухолей (April, LIGHT) в сыворотке крови.
2. Активность нейровоспаления при недостигнутом целевом уровне артериального давления выше, характеризуется более выраженными изменениями показателей нейровоспаления и белков семейства фактора некроза опухолей относительно значений пациентов с достигнутым целевым уровнем артериального давления: увеличение sTREM-2 в 4,5 [3,8; 5,1] раза, APRIL в 2,0 [1,8; 3,3] раза, LIGHT в 18,2 [12,2; 24,0] раза, BDNF в 1,7 [1,4; 1,9] раза ($p<0,001$); снижение BAFF в 4,2 [2,3; 6,8] раза, TNF- β в 8,6 [4,7; 10,9] раза, CX3CL1 в 1,7 [1,6; 1,9] раза ($p<0,001$).
3. Коррекция уровня артериального давления у пациентов после развития атеротромботического инсульта не оказывает влияния на изменение концентрации sTREM-2, IL-18, TGF- β_1 , CX3CL1, April, LIGHT в сыворотке крови.
4. Различные по силе созависимые корреляционные связи показателей артериального давления, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий с биомаркерами BDNF, IL-18, sTREM-2, CX3CL1, TGF- β_1 , LIGHT, β -NGF указывают на ассоциацию хронического нейровоспаления при гипертонической болезни с дисфункцией сосудистой стенки артерий.
5. Наиболее активными участниками в каскаде нейровоспалительной реакции, который сопровождает гипертоническую болезнь являются биомаркеры BDNF (18%), IL-18 (18%) и sTREM-2 (16%), в меньшей степени CX3CL1 (13%), TGF- β_1 (13%), LIGHT (12%), β -NGF (11%).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В дальнейшем планируется продолжение исследований, направленных на изучение активности биомаркеров нейровоспаления и белков семейства фактора некроза опухолей у пациентов с другими патогенетическими подтипами ишемического инсульта, в совокупности с анализом и сравнением полученных данных с результатами выполненной работы. Запланировано катамнестическое наблюдение за пациентами, которые приняли участие в исследовании, с целью оценки исходов течения эссенциальной гипертензии со стороны центральной нервной системы и анализа степени восстановления пациентов после перенесенного ишемического инсульта.

Перспективным направлением может быть определение концентрации молекул нейровоспаления и белков семейства фактора некроза опухолей у пациентов с хронической ишемией головного мозга, что может послужить основой для разработки диагностических скрининговых тест-систем.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- Артериальная гипертензия
АД	- Артериальное давление
АИИ	- Атеротромботический ишемический инсульт
АПФ	- Ангиотензин-превращающий фермент
АТФ	- Аденозинтрифосфат
АЧТВ	- Активированное частичное тромбопластиновое время
ГМК	- Гладкомышечные клетки
ГЭБ	- Гемато-энцефалический барьер
ДАД	- Диастолическое артериальное давление
ИБС	- Ишемическая болезнь сердца
ИИ	- Ишемический инсульт
ИМ	- Инфаркт миокарда
КА	- Коэффициент атерогенности
ККС	- Калликренин-кининовая система
ЛПВП	- Липопротеины высокой плотности
ЛПНП	- Липопротеины низкой плотности
ММП	- Металлопротеиназа
МНО	- Международное нормализованное отношение
МРТ	- Магнитно-резонансный томограф
НВЕ	- Нейроваскулярная единица
ОНМК	- Острое нарушение мозгового кровообращения
ОХ	- Общий холестерин
ОЦК	- Объем циркулирующей крови
РААС	- Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	- Систолическое артериальное давление
СД	- Сахарный диабет

ССО	- Сердечно-сосудистые осложнения
ССР	- Сердечно-сосудистый риск
ТИА	- Транзиторная ишемическая атака
ТЛТ	- Тромболитическая терапия
ФНО	- Фактор некроза опухолей
ХБП	- Хроническая болезнь почек
ХСН	- Хроническая сердечная недостаточность
ЦВЗ	- Цереброваскулярное заболевание
ЦНС	- Центральная нервная система
Ang II	- Ангиотензин-2
АРО-Е	- Апопротеин-Е
APRIL	- A proliferation-inducing ligand\лиганд, индуцирующий пролиферацию
ATF-1	- AMP-dependent transcription factor\гем-зависимый фактор активации транскрипции-1
BAFF	- B-cell activating factor\фактор активации В-клеток
BDNF	- Brain-derived neurotrophic factor\нейротрофический фактор роста
CSF-1	- Colony stimulating factor\гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
CSF-1R	- Colony stimulating factor-1\колониестимулирующий рецептор фактора-1
ET-1	- Endothelin-1\эндотелин-1
FKN\CX3CL1	- Fractalkine\фракталкин
ICAM-1	- Intercellular adhesion molecule-1\молекула межклеточной адгезии-1
IL	- Interleukins\интерлейкины
INF- γ	- Interferon- γ \интерферон- γ
LIGHT	- Tumor necrosis factor superfamily member 14\член суперсемейства факторов некроза опухолей 14
LXR- β	- Liver X receptor beta\гемоксигеназа-1 и рецептор X печени β

MAPK	- Mitogen-activated protein kinase\митоген-активированный киназный путь
MCP-1	- Monocyte Chemoattractant Protein-1\моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
NGF	- Nerve growth factor\фактор роста нервов
NIHSS	- The National Institutes of Health Stroke Scale\шкала инсульта Национального института здоровья
NK-kB	- Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells\транскрипционный фактор NF-κB
NO	- Ozone oxide\оксид азота
PI3K/Akt	- Phosphatidylinositol 3'-kinase\фосфатидилинозитол-3 киназный активированный путь
sTREM-1	- Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1\растворимая форма триггерного рецептора-1 типа
sTREM-2	- Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-2\растворимая форма триггерного рецептора-2 типа
TGF-β	- Transforming growth factor-β\трансформирующий фактор роста-β
TNF	- Tumor necrosis factor\фактор некроза опухолей
TNF-α	- Tumor necrosis factor-α\фактор некроза опухолей-α
TNF-β\LT-α	- Tumor necrosis factor-β\Lymphotoxin-α\лимфотоксический фактор-α
TOAST	- Trial of Org in Acute Stroke Treatment
TREM	- Triggering receptor expressed on myeloid cells\триггерные рецепторы, экспрессируемые на миелоидных клетках
TrkB	- Tropomyosin receptor kinase B\тропомиозинкиназа B
VCAM-1	- Vascular cell adhesion protein-1\молекула адгезии сосудов-1
VEGF	- Vascular endothelial growth factor\фактор роста эндотелия сосудов
VILIP-1	- Visinin-like protein-1\визининоподобный белок-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ факторов, влияющих на исходы пациентов с установленным диагнозом ишемический инсульт / Е.В. Бутин, А.Ю. Ма-Ван-дэ, И.Р. Галак [и др.]. / Актуальные проблемы биомедицины – 2025 : материалы XXXI Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, г. Санкт-Петербург, 20-21 марта 2025 г. / ответственный редактор Т.Д. Власов. – Санкт-Петербург : РИЦ ПСПбГМУ, 2025. – С. 28-30. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-00259-031-5.
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2024-6117 // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 6117.
3. Динамические показатели некоторых молекул нейровоспаления у пациентов с ишемическим инсультом / А.Ю. Ма-Ван-дэ, Е.В. Фефелова, Ю.А. Ширшов, В.Д. Ма-Ван-дэ – DOI 10.34660/INF.2025.40.34.043 // Высшая школа: научные исследования : сборник научных статей по итогам работы Межвузовского международного конгресса, г. Москва, 29 мая 2025 г. : в 2 т. Т. 2. – Москва : Инфинити, 2025. – С. 50-55.
4. Динамические показатели фракталкина при ишемическом инсульте / А.Ю. Ма-Ван-дэ, Е.В. Фефелова, Ю.А. Ширшов, В.Д. Ма-Ван-дэ. – DOI 10.29413/ABS.2025-10.1.14 // Acta Biomedica Scientifica. – 2025. – Т. 10, № 1. – С. 136-143.
5. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии / А.А. Кулеш, А.Ю. Емелин, А.Н. Боголепова [и др.]. – DOI 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 4-12.

6. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Артериальная гипертензия у взрослых» : [разработчик: Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество»]. – Москва, 2022. – URL: [https:](https://) (дата обращения: 07.02.2025).
7. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» : [разработчик: Всероссийское общество неврологов ; Национальное общество по изучению инсульта]. – Москва, 2022. – URL: [https:](https://) (дата обращения: 07.02.2025).
8. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» : [разработчик: Всероссийское общество неврологов ; Национальное общество по изучению инсульта]. – Москва, 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/274_2 (дата обращения: 07.02.2025).
9. Количественная характеристика некоторых молекул нейровоспаления у здоровых лиц, пациентов с гипертонической болезнью и острым периодом ишемического инсульта (атеротромботический патогенетический подтип) / А.Ю. Ма-Ван-дэ, Е.В. Фефелова, Ю.А. Ширшов, В.Д. Ма-Ван-дэ. – DOI 10.34660/INF.2025.96.12.081 // Научный диалог : теория и практика : сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума, г. Москва, 22 мая 2025 г. : в 2 т. Т. 2 / ответственный редактор Д.Р. Хисматуллин. – Москва : Инфинити, 2025. – С. 126-133.
10. Ма-Ван-дэ А.Ю. Динамика концентрации молекул нейровоспаления при ишемическом инсульте / А.Ю. Ма-Ван-дэ, Е.В. Фефелова. – DOI 10.52485/19986173_2025_1_72 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2025. – № 1. – С. 72-79. – URL: <https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/342> (дата обращения: 01.05.2025).
11. Ма-Ван-дэ А.Ю. Показатели некоторых молекул TNF и нейровоспаления в острую стадию ишемического инсульта (атеротромботический и

лакунарный подтипы) / А.Ю. Ма-Ван-дэ, Е.В. Фефелова // Персонализированная медицина с точки зрения патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики : III ежегодная научно-практическая конференция с международным участием : сборник статей, 28-30 ноября 2024 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2024. – С. 150-154. – ISBN 978-5-904934-67-5. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана.

12. Ма-Ван-дэ А.Ю. Эпидемиологические аспекты и факторы риска развития ишемического инсульта / А.Ю. Ма-Ван-дэ, Ю.А. Витковский, Ю.А. Ширшов. – DOI 10.52485/19986173_2022_2_41 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2022. – № 2. – С. 41-52. – URL: <https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/155> (дата обращения: 23.01.2025).
13. Максимова М.Ю. Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом / М.Ю. Максимова, А.С. Москвичева, А.О. Чечеткин. – DOI 10.18454/ACEN.2017.3.4 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 29-35.
14. Модифицированная шкала Рэнкин (mRS) – универсальный инструмент оценки независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации / А.А. Шмонин, М.Н. Мальцева, Е.В. Мельникова, Г.Е. Иванова // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 2.1. – С. 8-13.
15. Мудров В.А. Алгоритм применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. / В.А. Мудров. – DOI 10.52485/19986173_2021_1_148 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание : электронное научное издание. – 2020. – № 1. – С. 148-153. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 12.04.2025).
16. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком) : учебное пособие / В.А. Мудров. – Москва : Логосфера, 2022. – 143 с. – ISBN 978-5-98657-088-4.

- 17.Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова [и др.]. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 536 с. – ISBN 978-5-00030-305-4.
- 18.Нарушения углеводного обмена и церебральный атеросклероз у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / К.В. Антонова, Р.Б. Медведев, А.А. Шабалина [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 20-26.
- 19.Неврология : национальное руководство / под редакцией Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1040 с. – ISBN 978-5-97-045173-1.
- 20.Нейровоспаление и невропатология / Р.Г. Есин, Д.Р. Сафина, А.Р. Хакимова, О.Р. Есин. – DOI 10.17116/jnevro2021121041107 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 4. – С. 107-112.
- 21.Нейросетевой анализ как способ оценки некоторых патогенетических аспектов нейровоспаления при гипертонической болезни / А.Ю. Ма-Ван-дэ, Е.В. Фефелова, Ю.А. Ширшов [и др.]. – DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-161-175 // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2025. – Т. 14, № 4. – С. 161-175.
- 22.Низамова Г.Р. Особенности взаимоотношений сегментарных и супрасегментарных отделов вегетативной нервной системы у больных с вегетативными кризами и гипертонической болезнью / Г.Р. Низамова, Н.Р. Хасанов, Д.Р. Хасанова // Практическая медицина. – 2006. – № 16. – С. 31-33.
- 23.Особенности коронарной патологии и её связь с маркерами фиброза миокарда у больных с резистентной гипертензией / В.А. Личикаки, В.Ф. Мордовин, А.Ю. Фальковская [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5394 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 95-100.
- 24.Патогенез атеросклероза / Т.Т. Мельдеханов, С.Р. Есиргепова, Б.Т. Пиржанов [и др.]. – DOI 10.24412/2790-1289-2021-42128 // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2021. – № 4. – С. 21-28.

- 25.Патофизиология : учебник : в 2 т. Т. 2 / В.В. Новицкий, О.И. Уразова, В.П. Пузырев. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – С. 143-173. – ISBN 978-5-9704-3996-8.
- 26.Показатели концентрации молекул фактора роста нервов в периферической крови у пациентов с гипертонической болезнью / А.Ю. Ма-Ван-дэ, Е.В. Фефелова, Ю.А. Ширшов [и др.]. // Vocal function: a dialogue between specialists : 3rd Congress of international society for clinical physiology & pathology (ISCPP2025) : ISCPP2025 Abstracts, Articles & Program Book. – Moscow, 2025. – P. 46-48.
- 27.Приверженность к лечению и её роль в решении проблемы неконтролируемой артериальной гипертензии / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, И.Д. Медведев [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2023-3547 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 3547.
- 28.Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Т.М. Остроумова. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4317 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 4317.
- 29.Роль иммуно-воспалительных механизмов в патогенезе артериальной гипертензии / В.Ф. Мордовин, И.В. Зюбанова, М.А. Манукян [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 1. – С. 21-27.
- 30.Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025621700 Российская Федерация. Динамические показатели молекул нейровоспаления и семейства фактора некроза опухолей у пациентов с ишемическим инсультом (атеротромботический подтип) / А.Ю. Ма-Ван-дэ, Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, Ю.А. Ширшов, А.С. Емельянов ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2025621204 ;

дата поступления 07.04.2025 ; дата государственной регистрации в Реестре баз данных 16.04.2025. – 1 с.

31. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025622059 Российская Федерация / Показатели молекул нейровоспаления и семейства фактора некроза опухолей у пациентов с гипертонической болезнью и здоровых лиц / А.Ю. Ма-Ван-дэ, Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, Ю.А. Ширшов, В.Д. Ма-Ван-дэ ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2025621593 ; дата поступления 25.04.2025 ; дата государственной регистрации в Реестре баз данных 14.05.2025. – 1 с.
32. Тибекина Л.М. Кардиоэмболический инсульт: этиология, патогенез, факторы риска геморрагической трансформации (обзор) / Л.М. Тибекина, М.С. Дорофеева, Ю.А. Щербук // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2014. – № 1. – С. 104-117.
33. Чазов Е.И. История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции // Терапевтический архив. – 1998. – № 9. – С. 9-16.
34. A study on the correlation of cognitive dysfunction after stroke with the levels of vilip-1 and hs-crp in serum / Y. Li, X-Q. Wu, Q. Fan [et al.] // Acta Medica Mediterranea. – 2018. – Vol. 34. – P. 1895-1899.
35. Abdel Ghafar M.T. An overview of the classical and tissue-derived renin-angiotensin-aldosterone system and its genetic polymorphisms in essential hypertension / M.T. Abdel Ghafar. – DOI 10.1016/j.steroids.2020.108701 // Steroids. – 2020. – Vol. 163. – 108701.
36. Activating transcription factor 1 directs Mhem atheroprotective macrophages through coordinated iron handling and foam cell protection / J.J. Boyle, M. Johns, T. Kampfer. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.111.247577 // Circulation Research. – 2012. – Vol. 110, № 1. – P. 20-33.

37. Activation and Role of Astrocytes in Ischemic Stroke / X.Y. Shen, Z.K. Gao, Y. Han [et al.]. – DOI 10.3389/fncel.2021.755955 // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2021. – Vol. 15. – 755955.
38. Acute stroke magnetic resonance imaging: current status and future perspective / S.P. Kloska, M. Wintermark, T. Engelhorn, J.B. Fiebach. – DOI 10.1007/s00234-009-0637-1 // *Neuroradiology*. – 2010. – Vol. 52, № 3. – P. 189-201.
39. Adrenal kallikrein / H. Nolly, G. Saed, O.A. Carretero [et al.]. – DOI 10.1161/01.hyp.21.6.911 // *Hypertension*. – 1993. – Vol. 21. – P. 911-915.
40. Alves de Lima K. Meningeal Immunity and Its Function in Maintenance of the Central Nervous System in Health and Disease / K. Alves de Lima, J. Rustenhoven, J. Kipnis. – DOI 10.1146/annurev-immunol-102319-103410 // *Annual Review of Immunology*. – 2020. – Vol. 38. – P. 597-620.
41. Alzheimer's-associated PLC γ 2 is a signaling node required for both TREM2 function and the inflammatory response in human microglia / B.J. Andreone, L. Przybyla, C. Llapashtica [et al.]. – DOI 10.1038/s41593-020-0650-6 // *Nature Neuroscience*. – 2020. – Vol. 23. – P. 927-938.
42. Association of lymphotoxin-alpha gene polymorphisms (rs909253, rs1800683 and rs2229094) and risk of large-artery atherosclerosis stroke in Iranian population / A. Fasihi, S. Pourhamed, M. Zahedi [et al.]. – DOI 10.1002/jgm.3229 // *Journal of Genetic Medicine*. – 2020. – Vol. 22, № 10. – e3229.
43. Atherothrombosis in Acute Coronary Syndromes-From Mechanistic Insights to Targeted Therapies / C. Khandkar, M.V. Madhavan, J.C. Weaver [et al.]. – DOI 10.3390/cells10040865 // *Cells*. – 2021. – Vol. 10. – 865.
44. Benincasa G. Cardiovascular risk factors and molecular routes underlying endothelial dysfunction: Novel opportunities for primary prevention / G. Benincasa, E. Coscioni, C. Napoli. – DOI 10.1016/j.bcp.2022.115108 // *Biochemical Pharmacology*. – 2022. – Vol. 202. – 115108.
45. Beyond Macrophages and T Cells: B Cells and Immunoglobulins Determine the Fate of the Atherosclerotic Plaque / H. Mangge, F. Prüller, W. Schnedl [et al.]. –

DOI 10.3390/ijms21114082 // International Journal of Molecular Sciences. – 2020.
– Vol. 21, № 11. – 4082.

46. Blood kinins after sympathetic nerve stimulation of the rat submandibular gland / A.G. Scicli, T.B. Írstavik, S.F. Rabito [et al.]. – DOI 10.1161/01.HYP.5.2_Pt_2.I101 // Hypertension. – 1983. – Vol. 5, suppl. I. – P. I-101.
47. Blood kinins, their concentration in normal subjects and in patients with congenital deficiency in plasma prekallikrein and kininogen / A.G. Scicli, T. Mindroiu, G. Scicli, O.A. Carretero // Journal of Laboratory and Clinical Medicine. – 1982. – Vol. 100. – P. 81-93.
48. Blood-Brain Barrier Dysfunction in Normal Aging and Neurodegeneration: Mechanisms, Impact, and Treatments / A.V. Andjelkovic, M. Situ, A.F. Citalan-Madrid [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.122.040578 // Stroke. – 2023. – Vol. 54, № 3. – P. 661-672.
49. Bonvento G. Astrocyte-neuron metabolic cooperation shapes brain activity / G. Bonvento, J.P. Bolanos. – DOI 10.1016/j.cmet.2021.07.006 // Cell Metabolism. – 2021. – Vol. 33, № 8. – P. 1546-1564.
50. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Therapeutics for Brain Injury: The Current Translational Challenges in Preclinical and Clinical Research / S.K. Sims, B. Wilken-Resman, C.J. Smith [et al.]. – DOI 10.1155/2022/3889300 // Neural Plasticity. – 2022. – 3889300.
51. Cahill P.A. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health / P.A. Cahill, E.M. Redmond. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007 // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 248. – P. 97-109.
52. Candelario-Jalil E. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities / E. Candelario-Jalil, R.M. Dijkhuizen, T. Magnus. – DOI 10.1161/STROKEAHA.122.036946 // Stroke. – 2022. – Vol. 53, № 5. – P. 1473-1486.
53. Capsular warning syndrome and its clinical awareness and therapeutic approach: two case reports and a systematic review of the literature / H.R. Martínez, J.A.

- Figuerola-Sanchez, C.A. Arreola-Aldape. – DOI 10.3389/fneur.2023.1177660 // Frontiers in Neurology. – 2023. – Vol. 14. – 1177660.
- 54.Characterization of a kininogenase from rat vascular tissue resembling tissue kallikrein / H. Nolly, A.G. Scicli, G. Scicli, O.A. Carretero. – DOI 10.1161/01.res.56.6.816 // Circulation Research. – 1985. – Vol. 56. – P. 816-821.
- 55.Circulating matrix metalloproteinase-9 level is associated with cerebral white matter hyperintensities in non-stroke individuals / Y. Kim, Y.K. Kim, N.K. Kim [et al.]. – DOI 10.1159/000362876 // European Neurology. – 2014. – Vol. 72. – P. 234-240.
- 56.Classification of subtypes of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P. Adams Jr., B.H. Bendixen, L.J. Kappelle [et al.] // Stroke. – 1993. – Vol. 24. – P. 35-41.
- 57.Colonna M. The biology of TREM receptors / M. Colonna. – DOI 10.1038/s41577-023-00837-1 // Nature Reviews Immunology. – 2023. – Vol. 23, № 9. – P. 580-594.
- 58.Common variation in KLKB1 and essential hypertension risk: Tagging-SNP haplotype analysis in a case-control study / X. Lu, W. Zhao, J. Huang [et al.]. – DOI 10.1007/s00439-007-0340-4 // Human Genetics. – 2007. – Vol. 121. – P. 327-335.
- 59.Comprehensive landscape of immune infiltration and aberrant pathway activation in ischemic stroke / R. Liu, P. Song, X. Gu [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.766724 // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 12. – 766724.
- 60.Concentration and proteolysis of CX3CL1 may regulate the microglial response to CX3CL1 / D. Finneran, Q. Li, M.S. Subbarayan [et al.]. – DOI 10.1002/glia.24269 // Glia. – 2023. – Vol. 71, № 2. – P. 245-258.
- 61.Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice / C. Shao, J. Wang, J. Tian, Y.D. Tang. – DOI 10.1007/978-981-15-2517-9_1 // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2020. – Vol. 1177. – P. 1-36.

62. CX3CR1-microglia mediates neuroinflammation and blood pressure regulation in the nucleus tractus solitarius of fructose-induced hypertensive rats / C.Y. Ho, Y.T. Lin, H.H. Chen [et al.]. – DOI 10.1186/s12974-020-01857-7 // Journal of Neuroinflammation. – 2020. – Vol. 17. – 185.
63. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion / Z.S. Galis, M. Muszynski, G.K. Sukhova. – DOI 10.1161/01.res.75.1.181 // Circulation Research. – 1994. – Vol. 75, № 1. – P. 181-189.
64. Death by TNF: a road to inflammation / G. van Loo, M.J.M. Bertrand // Nature Reviews Immunology. – 2023. – Vol. 23, № 5. – P. 289-303.
65. Differential regulation of microglial states by colony stimulating factors / E.R. Stanley, F. Biundo, Ş. Gökhan, V. Chitu. – DOI 10.3389/fncel.2023.1275935 // Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2023. – Vol. 17. – P. 1275935.
66. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation / G.C. Cheng, H.M. Loree, R.D. Kamm [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.87.4.1179 // Circulation. – 1993. – Vol. 87, № 4. – P. 1179-1187.
67. Effect of Caffeine Consumption on the Risk for Neurological and Psychiatric Disorders: Sex Differences in Human / H.J. Jee, S.G. Lee, K.J. Bormate, Y.S. Jung. – DOI 10.3390/nu12103080 // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 10. – 3080.
68. Effects of tumour necrosis factor on cardiovascular disease and cancer: A two-sample Mendelian randomization study / S. Yuan, P. Carter, M. Bruzelius [et al.]. – DOI 10.1016/j.ebiom.2020.102956 // EBioMedicine. – 2020. – Vol. 59. – 102956.
69. Emerging Roles of Microglia in Blood-Brain Barrier Integrity in Aging and Neurodegeneration // S. Zhang, R. Meng, M. Jiang [et al.]. – DOI 10.2174/1570159X21666230203103910 // Current neuropharmacology. – 2024. – Vol. 22, № 7. – P. 1189-1204.
70. Endoplasmic Reticulum Stress Mediates Vascular Smooth Muscle Cell Calcification via Increased Release of Grp78 (Glucose-Regulated Protein, 78

- kDa)-Loaded Extracellular Vesicles / M. Furmanik, R. van Gorp, M. Whitehead [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.120.315506 // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2021. – Vol. 41, № 2. – P. 898-914.
71. Endothelial C3a receptor mediates vascular inflammation and blood-brain barrier permeability during aging / N.E. Propson, E.R. Roy, A. Litvinchuk [et al.]. – DOI 10.1172/JCI140966 // *The Journal of clinical investigation*. – 2021. – Vol. 131. – e140966.
72. Endothelial calcium dynamics, connexin channels and blood-brain barrier function / M. De Bock, N. Wang, E. Decrock [et al.]. – DOI 10.1016/j.pneurobio.2013.06.001 // *Progress in Neurobiology*. – 2013. – Vol. 108. – P. 1-20.
73. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes. A population-based study / P.L. Kolominsky-Rabas, M. Weber, O. Gefeller [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, № 12. – P. 2735-2740.
74. Evaluating the comorbidities of age and cigarette smoking on stroke outcomes in the context of anti-complement mitigation strategies / C. Couch, A.M. Alawieh, A. Toutonji [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1161051 // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – 1161051.
75. Exploratory study of blood biomarkers in patients with post-stroke epilepsy / L. Abaira, S. López-Maza, M. Quintana [et al.]. – DOI 10.1177/23969873241244584 // *European Stroke Journal*. – 2024. – Vol. 9, № 3. – P. 763-771.
76. Feldman R.A. Microglia orchestrate neuroinflammation / R.A. Feldman. – DOI 10.7554/eLife.81890 // *Elife*. – 2022. – Vol. 11. – e81890.
77. Fluoxetine and Vortioxetine Reverse Depressive-Like Phenotype and Memory Deficits Induced by A β 1-42 Oligomers in Mice: A Key Role of Transforming Growth Factor- β 1 / S.A. Torrisi, F. Geraci, M.R. Tropea [et al.]. – DOI 10.3389/fphar.2019.00693 // *Frontiers in Pharmacology*. – 2019. – Vol. 10. – 693.
78. Fractalkine/CX3CR1 axis is critical for neuroprotection induced by hypoxic postconditioning against cerebral ischemic injury / L. Zhan, M. Qiu, J. Zheng [et

- al.]. – DOI 10.1186/s12964-024-01830-4 // Cell Communication and Signaling. – 2024. – Vol. 22, № 1. – 457.
79. Gao Y. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease / Y. Gao, Z.S. Galis. – DOI 10.1161/ATVBAHA.120.314346 // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2021. – Vol. 41, № 1. – P. 179-185.
80. German C.A. Atherosclerotic cardiovascular disease risk with advanced lipid testing: state of the science / C.A. German, M.D. Shapiro. – DOI 10.15420/ecr.2019.18 // European Cardiology Review. – 2020. – Vol. 15. – e56.
81. Ginhoux F. The mysterious origins of microglia / F. Ginhoux, S. Garel // Nature Neuroscience. – 2018. – Vol. 21. – P. 897-899.
82. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2018 Guidelines for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / W.J. Powers, A.A. Rabinstein, T. Ackerson [et al.]. – DOI 10.1161/STR.0000000000000158 // Stroke. – 2018. – Vol. 49, № 3. – e46-e110.
83. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack / A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. – DOI 10.1161/STR.0000000000000028 // Stroke. – 2014. – Vol. 45, № 7. – P. 2160-2236.
84. Gut Microbiota Dysbiosis in Human Hypertension: A Systematic Review of Observational Studies / Y. Guo, X. Li, Z. Wang, B. Yu. – DOI 10.3389/fcvm.2021.650227 // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – 650227.
85. Hengel F.E. Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag / F.E. Hengel, C. Sommer, U. Wenzel. – DOI 10.1055/a-1577-8663 // Deutsche Medizinische Wochenschrift. – 2022. – Bd. 147, № 7. – S. 414-428.
86. Hu H.J. Disrupted Ionic Homeostasis in Ischemic Stroke and New Therapeutic Targets / H.J. Hu, M. Song. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.011 //

- Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2017. – Vol. 26, № 12. – P. 2706-2719.
87. Immune pathways in etiology, acute phase, and chronic sequelae of ischemic stroke / M. Endres, M.A. Moro, C.H. Nolte [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.121.319994 // Circulation Research. – 2022. – Vol. 130, № 8. – P. 1167-1186.
 88. Immunoreactive glandular kallikrein in rat plasma: A radioimmunoassay for its determination / S.F. Rabito, A.G. Scicli, V. Kher, O.A. Carretero. – DOI 10.1152/ajphe1982.242.4.H602 // American Journal of Physiology. – 1982. – Vol. 242. – P. H602-H610.
 89. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention / P. Kong, Z.Y. Cui, X.F. Huang [et al.]. – DOI 10.1038/s41392-022-00955-7 // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2022. – Vol. 7, № 1. – 131.
 90. Inhibiting peripheral and central MAO-B ameliorates joint inflammation and cognitive impairment in rheumatoid arthritis / W. Won, H.J. Choi, J.Y. Yoo [et al.]. – DOI 10.1038/s12276-022-00830-z // Experimental & Molecular Medicine. – 2022. – Vol. 54, № 8. – P. 1188-1200.
 91. Interaction of Microglia and Astrocytes in the Neurovascular Unit / L.R. Liu, J.C. Liu, J.S. Bao [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2020.01024 // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 1024.
 92. Interaction of Mitochondrial Calcium and ROS in Neurodegeneration / A.Y. Baev, A.Y. Vinokurov, I.N. Novikova [et al.]. – DOI 10.3390/cells11040706 // Cells. – 2022. – Vol. 11, № 4. – 706.
 93. Interleukins and Ischemic Stroke / H. Zhu, S. Hu, Y. Li [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2022.828447 // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – 828447.
 94. Intrahepatic macrophage reprogramming associated with lipid metabolism in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure / B. Peng, H. Li, K. Liu [et al.]. – DOI 10.1186/s12967-023-04294-1 // Journal of Translational Medicine. – 2023. – Vol. 21. – 419.

95. Jin Z.N. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system / Z.N. Jin, Y.X. Wei. – DOI 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020 // Journal of Geriatric Cardiology. – 2016. – Vol. 13, № 4. – P. 333-343.
96. Key Aspects of Neurovascular Control Mediated by Specific Populations of Inhibitory Cortical Interneurons / L. Lee, L. Boorman, E. Glendenning [et al.]. – DOI 10.1093/cercor/bhz251 // Cerebral Cortex. – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 2452-2464.
97. Khoury M.K. Macrophage Biology in Cardiovascular Diseases / M.K. Khoury, H. Yang, B. Liu. – DOI 10.1161/ATVBAHA.120.313584 // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2021. – Vol. 41, № 2. – P. e77-e81.
98. Kim Y. The Role of Astrocytes in the Central Nervous System Focused on BK Channel and Heme Oxygenase Metabolites: A Review / Y. Kim, J. Park, Y.K. Choi. – DOI 10.3390/antiox8050121 // Antioxidants. – 2019. – Vol. 8. – P. 121.
99. Lendahl U. Identification, discrimination and heterogeneity of fibroblasts / U. Lendahl, L. Muhl, C. Betsholtz. – DOI 10.1038/s41467-022-30633-9 // Nature Communications. – 2022. – Vol. 13, № 1. – 3409.
100. Lenvatinib, an oral multi-kinases inhibitor, -associated hypertension: Potential role of vascular endothelial dysfunction / D. Sueta, K. Suyama, A. Sueta [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.039 // Atherosclerosis. – 2017. – Vol. 260. – P. 116-120.
101. Li B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways / B. Li, Y. Xia, B. Hu. – DOI 10.1007/s00018-020-03453-7 // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2020. – Vol. 77, № 14. – P. 2751-2769.
102. Libby P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby. – DOI 10.1038/nature01323 // Nature. – 2002. – Vol. 420 (6917). – P. 868-874.
103. LIGHT, a new member of the TNF superfamily, and lymphotoxin alpha are ligands for herpesvirus entry mediator / D.N. Mauri, R. Ebner, R.I. Montgomery [et al.] // Immunity. – 1998. – Vol. 8. – P. 21-30.

104. Liu D. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy / D. Liu, J. Flory, A. Lin // *Annals of Oncology*. – 2020. – Vol. 31, № 9. – P. 1207-1215.
105. Lordan R. Platelet activation and prothrombotic mediators at the nexus of inflammation and atherosclerosis: Potential role of antiplatelet agents / R. Lordan, A. Tsoupras, I. Zabetakis. – DOI 10.1016/j.blre.2020.100694 // *Blood Reviews*. – 2021. – Vol. 45. – 100694.
106. Ma J. Advances in pathogenesis and treatment of essential hypertension / J. Ma, X. Chen. – DOI 10.3389/fcvm.2022.1003852 // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – 1003852.
107. Mancia G. The autonomic nervous system and hypertension / G. Mancia, G. Grassi. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.114.302524 // *Circulation Research*. – 2014. – Vol. 114, № 11. – P. 1804-1814.
108. Masenga S.K. Hypertensive heart disease: risk factors, complications and mechanisms / S.K. Masenga, A. Kirabo. – DOI 10.3389/fcvm.2023.1205475 // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1205475.
109. Ma-Wan-de A.Yu. Research on factors influencing the outcomes of patients diagnosed with ischaemic stroke / A.Yu. Ma-Wan-de, E.V. Butin / *Медицина завтрашнего дня : материалы XXIV межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, 22-25 апреля 2025 г., г. Чита / ответственный за выпуск Н.А. Макаrchук. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2025. – С. 428. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-71-2.*
110. Maximum plaque height in carotid ultrasound predicts cardiovascular disease outcomes: a population-based validation study of the American society of echocardiography's grade II-III plaque characterization and protocol / A.M. Johri, K.A. Lajkosh, N. Grubic [et al.]. – DOI 10.1007/s10554-020-02144-5 // *International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2021. – Vol. 37, № 5. – P. 1601-1610.

111. Microglia and Central Nervous System-Associated Macrophages-From Origin to Disease Modulation / M. Prinz, T. Masuda, M.A. Wheeler, F.J. Quintana. – DOI 10.1146/annurev-immunol-093019-110159 // Annual Review of Immunology. – 2021. – Vol. 39. – P. 251-277.
112. Microglia in Health and Disease: The Strength to Be Diverse and Reactive / O. Uriarte Huarte, L. Richart, M. Mittelbronn, A. Michelucci. – DOI 10.3389/fncel.2021.660523 // Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2021. – Vol. 15. – P. 660523.
113. Microglia regulate motor neuron plasticity via reciprocal fractalkine/adenosine signaling / A.B. Marciante, A. Tadjalli, K.A. Burrowes [et al.]. – DOI 10.1101/2024.05.07.592939 // bioRxiv: the preprint server for biology. – 2024. – 592939.
114. Microglia/macrophage polarization dynamics in white matter after traumatic brain injury / G. Wang, J. Zhang, X.J. Hu [et al.]. – DOI 10.1038/jcbfm.2013.146 // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2013. – Vol. 33. – P. 1864-1874.
115. Microglia-induced neuroinflammation in hippocampal neurogenesis following traumatic brain injury / S.P. Navabi, F. Badreh, M. Khombi Shooshtari [et al.]. – DOI 10.1016/j.heliyon.2024.e35869 // Heliyon. – 2024. – Vol. 10, № 16. – e35869.
116. Microglial depletion after brain injury prolongs inflammation and impairs brain repair, adult neurogenesis and pro-regenerative signaling / K. Palsamy, J.Y. Chen, K. Skaggs [et al.]. – DOI 10.1002/glia.24444 // Glia. – 2023. – Vol. 71, № 11. – P. 2642-2663.
117. MicroRNA-195 prevents hippocampal microglial/macrophage polarization towards the M1 phenotype induced by chronic brain hypoperfusion through regulating CX3CL1/CX3CR1 signaling / M. Mao, Y. Xu, X.Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1186/s12974-020-01919-w // Journal of Neuroinflammation. – 2020. – Vol. 17, № 1. – 244.

118. Moccia F. Calcium Signaling in Endothelial Colony Forming Cells in Health and Disease / F. Moccia. – DOI 10.1007/978-3-030-12457-1_40 // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2020. – Vol. 1131. – P. 1013-1030.
119. Models of Vascular Cognitive Impairment / Y. Yang, S. Kimura-Ohba, J. Thompson [et al.]. – DOI 10.1007/s12975-016-0486-2 // *Translational Stroke Research*. – 2016. – Vol. 7. – P. 407-414.
120. Modulating poststroke inflammatory mechanisms: Novel aspects of mesenchymal stem cells, extracellular vesicles and microglia / W.Q. Xin, W. Wei, Y.L. Pan [et al.]. – DOI 10.4252/wjsc.v13.i8.1030 // *World Journal of Stem Cells*. – 2021. – Vol. 13, № 8. – P. 1030-1048.
121. Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral haemorrhage / X. Lan, X. Han, Q. Li [et al.]. – DOI 10.1038/nrneurol.2017.69 // *Nature Reviews Neurology*. – 2017. – Vol. 13, № 7. – P. 420-433.
122. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Report of the Stroke Progress Review Group / National Institute of Neurological Disorders and Stroke. – 2002. – URL: https://www.stroke.nih.gov/documents/SPRG_report_042002_508C.pdf (date of access: 29.07.2023).
123. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke / R.L. Jayaraj, S. Azimullah, R. Beiram [et al.]. – DOI 10.1186/s12974-019-1516-2 // *Journal of Neuroinflammation*. – 2019. – Vol. 16. – 142.
124. Neurovascular unit, neuroinflammation and neurodegeneration markers in brain disorders / D. Kempuraj, K.D. Dourvetakis, J. Cohen [et al.]. – DOI 10.3389/fncel.2024.1491952 // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2024. – Vol. 18. – P. 1491952.
125. Neurovascular Unit: A critical role in ischemic stroke / L. Wang, X. Xiong, L. Zhang, J. Shen. – DOI 10.1111/cns.13561 // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2021. – Vol. 27, №1. – P. 7-16.
126. nNOS-expressing interneurons control basal and behaviorally evoked arterial dilation in somatosensory cortex of mice / C.T. Echagarruga, K.W. Gheres,

- J.N. Norwood, P.J. Drew. – DOI 10.7554/eLife.60533 // eLife. – 2020. – Vol. 9. – P. e60533.
127. Novel Therapeutic Approaches to Prevent Atherothrombotic Ischemic Stroke in Patients with Carotid Atherosclerosis / N. Puig, A. Solé, A. Aguilera-Simon [et al.]. – DOI 10.3390/ijms241814325 // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 18. – 14325.
 128. Novel therapeutics for the treatment of hypertension and its associated complications: peptide- and nonpeptide-based strategies / T. Ghatage, S.G. Goyal, A. Dhar, A. Bhat. – DOI 10.1038/s41440-021-00643-z // Hypertension Research. – 2021. – Vol. 44, № 7. – P. 740-755.
 129. Optogenetic assessment of VIP, PV, SOM and NOS inhibitory neuron activity and cerebral blood flow regulation in mouse somato-sensory cortex / M.B. Krawchuk, C.F. Ruff, X. Yang [et al.]. – DOI 10.1177/0271678X19870105 // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2020. – Vol. 40, № 7. – P. 1427-1440.
 130. Organizational hierarchy and structural diversity of microvascular pericytes in adult mouse cortex / R.I. Grant, D.A. Hartmann, R.G. Underly [et al.]. – DOI 10.1177/0271678X17732229 // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2019. – Vol. 39, № 3. – P. 411-425.
 131. Orihuela R. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states / R. Orihuela, C.A. McPherson, G.J. Harry. – DOI 10.1111/bph.13139 // British Journal of Pharmacology. – 2016. – Vol. 173, № 4. – P. 649-665.
 132. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity / Y.I. Miller, S.H. Choi, P. Wiesner [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.110.223875 // Circulation Research. – 2011. – Vol. 108, № 2. – P. 235-248.
 133. Oxidative stress and hypertension / K.K. Griendling, L.L. Camargo, F.J. Rios [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.121.318063 // Circulation Research. – 2021. – Vol. 128. – P. 993-1020.

134. Oxidative Stress and the Neurovascular Unit / C. Rinaldi, L. Donato, S. Alibrandi [et al.]. – DOI 10.3390/life11080767 // *Life*. – 2021. – Vol. 11, № 8. – P. 767.
135. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke / S.E. Khoshnam, W. Winlow, M. Farzaneh [et al.]. – DOI 10.1007/s10072-017-2938-1 // *Neurological Sciences*. – 2017. – Vol. 38. – P. 1167-1186.
136. Pericyte loss leads to circulatory failure and pleiotrophin depletion causing neuron loss / A.M. Nikolakopoulou, A. Montagne, K. Kisler [et al.]. – DOI 10.1038/s41593-019-0434-z // *Nature Neuroscience*. – 2019. – Vol. 22. – P. 1089-1098.
137. Pezeshkian F. An overview of the role of chemokine CX3CL1 (Fractalkine) and CX3C chemokine receptor 1 in systemic sclerosis / F. Pezeshkian, R. Shahriarirad, H. Mahram. – DOI 10.1002/iid3.70034 // *Immunity, Inflammation and Disease*. – 2024. – Vol. 12, № 10. – e70034.
138. Povetacicept, an Enhanced Dual APRIL/BAFF Antagonist That Modulates B Lymphocytes and Pathogenic Autoantibodies for the Treatment of Lupus and Other B Cell-Related Autoimmune Diseases / L.S. Evans, K.E. Lewis, D. DeMonte [et al.]. – DOI 10.1002/ct.42462 // *Arthritis & Rheumatology*. – 2023. – Vol. 75. – P. 1187-1202.
139. Prognostic utility of sTREM-1 in predicting early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke treated without reperfusion therapy / L. Fan, Y. Liu, Z. Wang, X. Mei. – DOI 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107381 // *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. – 2023. – Vol. 32, № 11. – 107381.
140. Proteomic profiling identifies novel inflammation-related plasma proteins associated with ischemic stroke outcome / A. Angerfors, C. Brännmark, C. Lagging [et al.]. – DOI 10.1186/s12974-023-02912-9 // *Journal of Neuroinflammation*. – 2023. – Vol. 20, № 1. – 224.
141. Quantitative characteristics of some proteins of the tumor necrosis factor family in healthy individuals, patients with hypertension and the acute period of ischemic stroke (atherothrombotic pathogenetic subtype) / A.Yu. Ma-Van-de, E.V.

- Fefelova, Yu.A. Shirshov, V.D. Ma-Van-de. – DOI 10.34660/INF.2025.60.47.015 // Global perspectives in science, education and applied research : Proceedings of the International Science Conference, Delhi, May 21, 2025. – Delhi, India : Scientific publishing house Infinity, 2025. – Part 2. – P. 90-97.
142. Race and Ethnic Disparities in Stroke Incidence in the Northern Manhattan Study / H. Gardener, R.L. Sacco, T. Rundek [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.119.028806 // Stroke. – 2020. – Vol. 51, № 4. – P. 1064-1069.
 143. Rana A.K. Targeting glycogen synthase kinase-3 for oxidative stress and neuroinflammation: Opportunities, challenges and future directions for cerebral stroke management / A.K. Rana, D. Singh. – DOI 10.1016/j.neuropharm.2018.07.006 // Neuropharmacology. – 2018. – Vol. 139. – P. 124-136.
 144. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: from the American Society of Echocardiography / A.M. Johri, V. Nambi, T.Z. Naqvi [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2020.04.021 // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2020. – Vol. 33, № 8. – P. 917-933.
 145. Rehni A.K. Ischemic brain injury in diabetes and endoplasmic reticulum stress / A.K. Rehni, S. Cho, K.R. Dave. – DOI 10.1016/j.neuint.2021.105219 // Neurochemical Research. – 2022. – Vol. 152. – 105219.
 146. Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents / S. Genovesi, M. Giussani, A. Orlando [et al.]. – DOI 10.1007/s00467-021-05144-2 // Pediatric Nephrology. – 2022. – Vol. 37. – P. 537-545.
 147. Research developments in the neurovascular unit and the blood-brain barrier (Review) / Y. Gong, M. Wu, Y. Huang [et al.]. – DOI 10.3892/br.2025.1966 // Biomedical Reports. – 2025. – Vol. 22, № 5. – P. 88.
 148. Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification / A.

- Pinto, A. Tuttolomondo, D. Di Raimondo [et al.] // *International Angiology*. – 2006. – Vol. 25. – P. 261-267.
149. Role of Kinins in Hypertension and Heart Failure / S. Hamid, I.A. Rhaleb, K.M. Kassem, N.E. Rhaleb. – DOI 10.3390/ph13110347 // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2020. – Vol. 13, № 11. – 347.
 150. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross. – DOI 10.1056/NEJM199901143400207 // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 340, № 2. – P. 115-126.
 151. Saigusa R. T cell subsets and functions in atherosclerosis / R. Saigusa, H. Winkels, K. Ley. – DOI 10.1038/s41569-020-0352-5 // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Vol. 17, № 7. – P. 387-401.
 152. Santisteban M.M. Hypertension, Neurovascular Dysfunction, and Cognitive Impairment / M.M. Santisteban, C. Iadecola, D. Carnevale. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18085 // *Hypertension*. – 2023. – Vol. 80. – P. 22-34.
 153. Schaeffer S. Revisiting the neurovascular unit / S. Schaeffer, C. Iadecola. – DOI 10.1038/s41593-021-00904-7 // *Nature Neuroscience*. – 2021. – Vol. 24, № 9. – P. 1198-1209.
 154. Schönbeck U. CD40 signaling and plaque instability / U. Schönbeck, P. Libby. – DOI 10.1161/hh2401.101272 // *Circulation Research*. – 2001. – Vol. 89, № 12. – P. 1092-1103.
 155. Serum Levels of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 Associated with the Severity and Outcome of Acute Ischemic Stroke / J.B. Huang, N.C. Chen, C.L. Chen [et al.]. – DOI 10.3390/jcm10010061 // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 61.
 156. Shi F.D. Neuroinflammation across neurological diseases / F.D. Shi, V.W. Yong. – DOI 10.1126/science.adx0043 // *Science*. – 2025. – Vol. 388. – eadx0043.
 157. Siti H.N. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review) / H.N. Siti, Y. Kamisah, J.

- Kamsiah. – DOI 10.1016/j.vph.2015.03.005 // Vascular Pharmacology. – 2015. – Vol. 71. – P. 40-56.
158. Soluble Triggering Receptors Expressed on Myeloid Cells (sTREM) in Acute Ischemic Stroke: A Potential Pathway of sTREM-1 and sTREM-2 Associated with Disease Severity / G. Salafia, A. Carandina, R.M. Sacco [et al.]. – DOI 10.3390/ijms25147611 // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 14. – P. 7611.
 159. Spittau B. The Role of TGF β Signaling in Microglia Maturation and Activation / B. Spittau, N. Dokalis, M. Prinz. – DOI 10.1016/j.it.2020.07.003 // Trends in Immunology. – 2020. – Vol. 41, № 9. – P. 836-848.
 160. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes / P. Singh, Y. Zhang, P. Sharma [et al.]. – DOI 10.14814/phy2.13566 // Physiological Reports. – 2018. – Vol. 6, № 2. – e13566.
 161. sTREM-1 promotes the phagocytic function of microglia to induce hippocampus damage via the PI3K-AKT signaling pathway / L. Lu, X. Liu, J. Fu [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-022-10973-8 // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 7047.
 162. Stroke of Other Determined Etiology: Results From the Nationwide Multicenter Stroke Registry / H. Kim, J.T. Kim, J.S. Lee [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.121.037582 // Stroke. – 2022. – Vol. 53, № 8. – P. 2597-2606.
 163. Synaptic biomarkers in CSF aid in diagnosis, correlate with cognition and predict progression in MCI and Alzheimer's disease / D. Galasko, M. Xiao, D. Xu [et al.]. – DOI 10.1016/j.trci.2019.11.002 // Alzheimer's & Dementia Journal. – 2019. – Vol. 12, № 5. – P. 871-882.
 164. The chemokine fractalkine inhibits Fas-mediated cell death of brain microglia / S.A. Boehme, F.M. Lio, D. Maciejewski-Lenoir [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.165.1.397 // The Journal of Immunology. – 2000. – Vol. 165, № 1. – P. 397-403.

165. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease / C. Wang, S. Zong, X. Cui [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1117172 // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1117172.
166. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health / M. Vaduganathan, G.A. Mensah, J.V. Turco [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2022.11.005 // *J Am Coll Cardiol*. – 2022. – Vol. 80 (25). – P. 2361-2371.
167. The intracellular domain of CX3CL1 regulates adult neurogenesis and Alzheimer's amyloid pathology / F. Qingyuan Fan, G. Manoshi, S. Neeraj [et al.]. – DOI 10.1084/jem.20182238 // *Journal of Experimental Medicine*. – 2019. – Vol. 216, № 8. – P. 1891-1903.
168. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI / G. Schlaug, A. Benfield, A.E. Baird [et al.] // *Neurology*. – 1999. – Vol. 53. – P. 1528-1537.
169. The Neurovascular Unit: Effects of Brain Insults During the Perinatal Period / A.H. Bell, S.L. Miller, M. Castillo-Melendez, A. Malhotra. – DOI 10.3389/fnins.2019.01452 // *Frontiers in Neuroscience*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1452.
170. The relationship between TGF- β 1 and cognitive function in the brain / C. Su, J. Miao, J. Guo. – DOI 10.1016/j.brainresbull.2023.110820 // *Brain Research Bulletin*. – 2023. – Vol. 205. – 110820.
171. The role of platelets in central hubs of inflammation: A literature review / Y. Bo, Q. Lu, B. Li. – DOI 10.1097/MD.00000000000038115 // *Medicine (Baltimore)*. – 2024. – Vol. 103, № 19. – e38115.
172. The synapsins: key actors of synapse function and plasticity / F. Cesca, P. Baldelli, F. Valtorta, F. Benfenati // *Progress in Neurobiology*. – 2010. – Vol. 91. – P. 313-348.
173. Tietz S. Brain barriers: Crosstalk between complex tight junctions and adherens junctions / S. Tietz, B. Engelhardt. – DOI 10.1083/jcb.201412147 // *Journal of Cell Biology*. – 2015. – Vol. 209, № 4. – P. 493-506.

174. Transforming growth factor- β 1 negatively regulates SOCS7 via EGR1 during wound healing / X. Feng, W. Feng, Y. Ji [et al]. – DOI 10.1186/s12964-022-00893-5 // Cell Communication and Signaling. – 2022. – Vol. 20, № 1. – 86.
175. TREM (triggering receptor expressed on myeloid cells)-1 inhibition attenuates neuroinflammation via PKC (protein kinase C) delta/CARD9 (caspase recruitment domain family member 9) signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice / Q. Lu, R. Liu, P. Sherchan [et al.]. – DOI 10.1161/CTPOKEAXA.120.032736 // Stroke. – 2021. – Vol. 52. – P. 2162-2173.
176. TREM2: a new player in the tumor microenvironment / M. Molgora, Y.A. Liu, M. Colonna, M. Cella. – DOI 10.1016/j.smim.2023.101739 // Seminars in Immunology. – 2023. – Vol. 67. – 101739.
177. TREM2: potential therapeutic targeting of microglia for Alzheimer's disease / Y. Li, H. Xu, H. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.biopha.2023.115218 // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2023. – Vol. 165. – 115218.
178. Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) deficiency attenuates phagocytic activities of microglia and exacerbates ischemic damage in experimental stroke / M. Kawabori, R. Kacimi, T. Kauppinen [et al.]. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.2620-14.2015 // Journal of Neuroscience. – 2015. – Vol. 35, № 8. – P. 3384-3396.
179. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W.J. Powers, A.A. Rabinstein, T. Ackerson [et al.]. – DOI 10.1161/STR.0000000000000158 // Stroke. – 2018. – Vol. 49, № 3. – e46-e99.
180. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association / D.O. Kleindorfer, A. Towfighi, S. Chaturvedi [et al.]. – DOI 10.1161/STR.0000000000000375 // Stroke. – 2021. – Vol. 52 (7). – e364-e467.

181. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / I.C. Van Gelder, M. Rienstra, K.V. Bunting [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehae176 // European Heart Journal. – 2024. – Vol. 45, № 36. – P. 3314-3414.
182. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Kreutz, M. Brunström [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0000000000003480 // Journal of Hypertension. – 2023. – Vol. 41, № 12. – P. 1874-2071.
183. Vanhoutte P.M. Nitric Oxide: From Good to Bad / P.M. Vanhoutte. – DOI 10.3400/avd.ra.17-00134 // Annals of Vascular Diseases. – 2018. – Vol. 11. – P. 41-51.
184. Vasomotion as a Driving Force for Paravascular Clearance in the Awake Mouse Brain / S.J. van Veluw, S.S. Hou, M. Calvo-Rodriguez [et al.]. – DOI 10.1016/j.neuron.2019.10.033 // Neuron. – 2020. – Vol. 105, № 3. – P. 549-561.e5.
185. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases / S. Halbgebauer, P. Steinacker, D. Riedel [et al.]. – DOI 10.1186/s13195-022-01122-4 // Alzheimer's Research & Therapy. – 2022. – Vol. 14, № 1. – 175.
186. Visinin-like protein-1 level is associated with short-term functional outcome of acute ischemic stroke: A prospective cohort study / D. Liu, X. Dong, R. Yang [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000019252 // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, № 9. – e19252.
187. Ware C.F. Realigning the LIGHT signaling network to control dysregulated inflammation / C.F. Ware, M. Croft, G.A. Neil. – DOI 10.1084/jem.20220236 // Journal of Experimental Medicine. – 2022. – Vol. 219, № 7. – e20220236.
188. Weather fluctuations: predictive factors in the prevalence of acute coronary syndrome / H. Sharif Nia, Y.H. Chan, E.S. Froelicher [et al.]. – DOI 10.15171/hpp.2019.17 // Health Promotion Perspectives. – 2019. – Vol. 9, № 2. – P. 123-130.

189. Wenzel U.O. Immune mechanisms in arterial hypertension. Recent advances / U.O. Wenzel, H. Ehmke, M. Bode. – DOI 10.1007/s00441-020-03409-0 // Cell and Tissue Research. – 2021. – Vol. 385, № 2. – P. 393-404.
190. Xiang C. Targeting CSF-1R represents an effective strategy in modulating inflammatory diseases / C. Xiang, H. Li, W. Tang // Pharmacological Research. – 2023. – Vol. 187. – 106566.
191. Yamamoto E. Renal denervation in resistant hypertension: a review of clinical trials and future perspectives / E. Yamamoto, D. Sueta, K. Tsujita. – DOI 10.1007/s12928-022-00854-2 // Cardiovasc Interv Ther. – 2022. – Vol. 37, № 3. – P. 450-457.