

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)

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Чита – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Фефелова Елена Викторовна

Официальные оппоненты:

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, г. Санкт-Петербург

Власова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, г. Саранск

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток

Защита диссертации состоится «*8*» *апреля* 2026 года в *9*⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, <http://chitgma.ru>.

Автореферат разослан « » 2026г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.077.01

д.м.н., доцент



Миromanова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Главной точкой приложения при развитии цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) выступает нейроваскулярная единица (НВЕ), благополучие которой зависит от уровня артериального давления (АД) и состояния сосудистой стенки (L. Wang et al., 2021). Изменение адекватного кровоснабжения головного мозга сопровождается запуском нейровоспаления. Нейровоспаление – комплекс реакций, включающий разнонаправленные процессы повреждения и репарации нервной ткани (Shi F.D et al., 2025). Воспаление в центральной нервной системе (ЦНС) провоцирует дисфункцию и гибель нейроцитов (C. Wang et al., 2023).

Микроглия – главный иммунорегулятор в ЦНС, представленный высокодифференцированными макрофагами (M. Prinz et al., 2021). Посредством микроглии осуществляется контроль флогистических и антифлогистических процессов в норме и при патологии (E.R. Stanley et al., 2023).

Работы по исследованию роли НВЕ, гемато-энцефалического (ГЭБ), микроглии при ангиоцеребральной патологии являются достаточно обоснованными. Возможность контроля патологических реакций при нейровоспалении могут стать базисом при разработке новых подходов своевременной диагностики и персонализированной терапии пациентов с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения.

Степень разработанности темы исследования. Xin W.Q. с соавторами (2021) указывает, что при нормальных условиях задача микроглии заключается в поддержании гомеостаза ЦНС. В исследовании Stanley E.R. и коллег (2023) освещён фенотипический антагонизм микроглии, исходя из чего микроглиальный комплекс дифференцируется на провоспалительный и противовоспалительный фенотипы. В метаанализе Uriarte Huarte O. (2021) отражено, что данные о свойствах микроглии носят противоречивый характер, что обосновывает актуальность дальнейших исследований. В работе Rinalde C. (2021) акцентируется внимание на необходимости изучения роли ГЭБ, НВЕ и оксидантного стресса в патогенезе различных неврологических заболеваний. НВЕ позиционируется как главенствующая фигура в патогенезе ЦВЗ, в которой сокрыт терапевтический потенциал, на что указывает Wang L. и др. (2021). Роль ГЭБ в поддержании гомеостаза головного мозга осветил Kempuraj D. с соавторами (2024), отдельно выделяя связь дисфункции ГЭБ и хронического нейровоспаления. В исследовании Andjelkovic A.V. (2024) рассмотрен механизм физиологического старения компонентов НВЕ с последующим развитием нейровоспаления с исходом в нейродегенеративный процесс. 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.

Комплексные научные труды, где параллельно рассматривается нейровоспаление 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 основой 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 ангиоцеребральной патологией.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы РК 030 (18) № АААА-А16-1163010016-3. Тема исследования запланирована и утверждена на заседании Учёного совета ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России 16.01.2024 г., протокол № 5. Исследование выполнено с соблюдением требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской организации (редакция 2013 г.). 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 14.11.2023 г.).

Проведённое исследование являлось обсервационным, продольным, проспективным исследованием пациентов с достигнутым и недостигнутым целевым уровнем АД при гипертонической болезни (ГБ); атеротромботическим ишемическим инсультом (АИИ),

развившимся на фоне недостигнутого целевого уровня АД. В работе использовались клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

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

Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой обследуемых, оптимальным количеством проведенных лабораторных исследований, применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа.

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

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс при реализации 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В исследовании участвовали 80 человек. 1 группа – пациенты, с диагнозом ГБ II-III стадии, достигнутым целевым уровнем АД, 3-4 степенью риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (n=20). 2 группа – с диагнозом ГБ II-III стадии, недостигнутым целевым уровнем АД, 3-4 степенью риска развития ССО (n=20). 3 группа – с диагнозом атеротромботический инсульт (n=20), который развился на фоне ГБ III стадии, недостигнутым целевым уровнем АД, 4 степенью риска развития ССО. Забор венозной крови у пациентов с АИИ осуществлялся на 1, 3-5 и 9-10 сутки от начала заболевания. В группу контроля вошли лица, признанные по результатам диспансеризации здоровыми (n=20).

Критерии невключения в исследование: пациенты с ишемическим инсультом (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. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

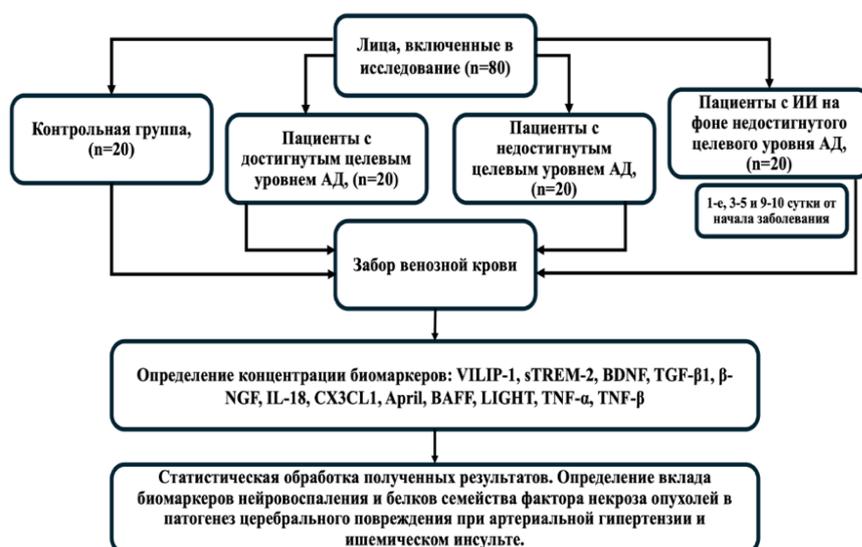


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Общеклиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, физикальное обследование, анализ медицинской документации.

Инструментальные методы исследования: нейровизуализация проведена на магнитно-резонансном томографе Toshiba Vantage Titan (1,5 Тесла). Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий осуществлялось при помощи ультразвукового аппарата GE Vivid E9.

Лабораторные методы исследования: определение показателей липидного профиля – Mindray BS-800, анализаторы гемостаза – ACL Elite PRO, Sysmex CA-600, Mindray CX-6010.

Определение 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 проведено при помощи проточной цитометрии и панелей для мультиплексного анализа Human Neuroinflammation Panel 1 и Human TNFSF Family Panel 1 (Biolegend, США).

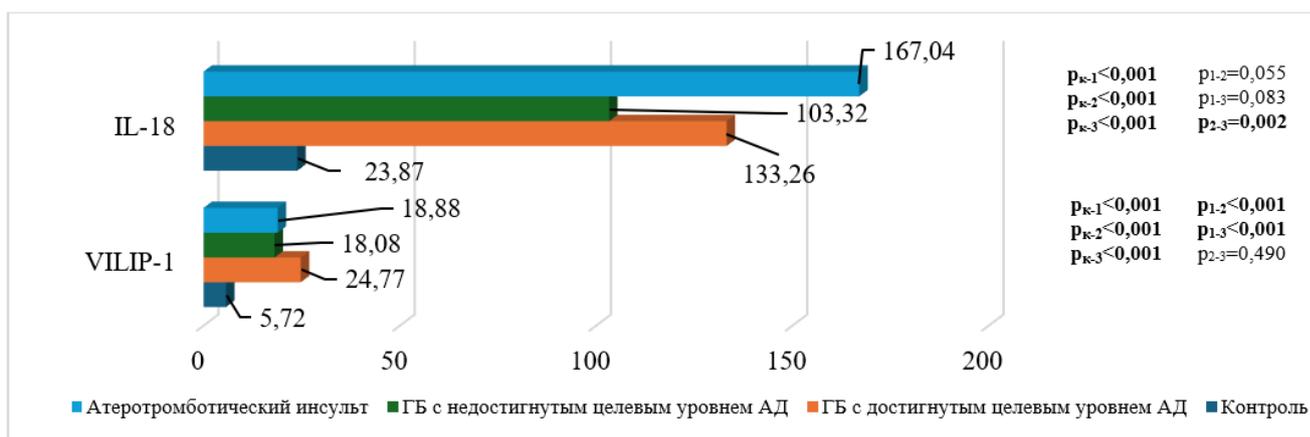
Статистическая обработка данных. Обработка полученных результатов проведена с использованием пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0», критериев Шапиро-Уилка; Краскела-Уоллиса (H); Манна-Уитни (U) с учётом поправки Холма-Бонферрони ($p < 0,0125$); Фридмана; Фишера, Вилкоксона с автоматическим преобразованием в Z (z-score). Корреляционный анализ проведён с использованием корреляции рангов Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

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 ($p < 0,001$). Показатель VILIP-1 в группе пациентов с достигнутым целевым уровнем АД был выше, чем показатели пациентов 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 ($p < 0,001$).

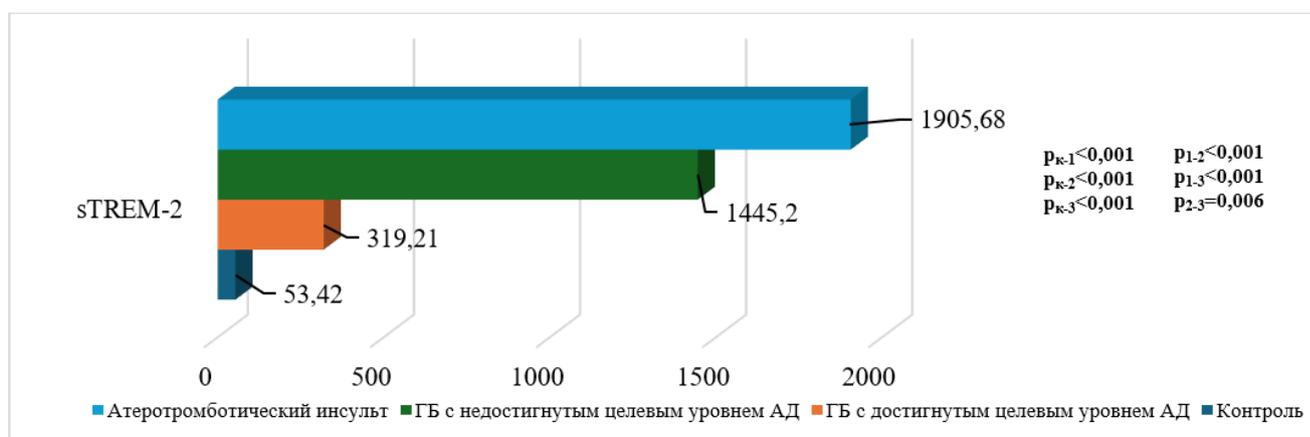
Концентрация IL-18 1, 2 и 3 групп исследуемых была выше, чем у контрольной группы в 5,6 [3,0; 5,8] раза, в 4,3 [2,0; 4,6] раза, в 7,0 [4,0; 7,3] раза, соответственно ($p < 0,001$). Показатель IL-18 был выше в группе больных с АИИ в 1,6 [0,9; 1,7] раза ($p = 0,002$) относительно показателя лиц с достигнутым целевым уровнем АД (рисунок 2).



Примечание – 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.

Рисунок 2 – Показатели IL-18 и VILIP-1 исследуемых групп

Определено увеличение уровня биомаркера sTREM-2 в сыворотке крови пациентов 1, 2, 3 групп при сопоставлении с показателем контрольной группы 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] раз, соответственно ($p < 0,001$). Концентрация sTREM-2 в крови пациентов с АИИ превышает в 1,3 [0,7; 1,5] раза ($p = 0,006$) показатель 2 группы (рисунок 3).



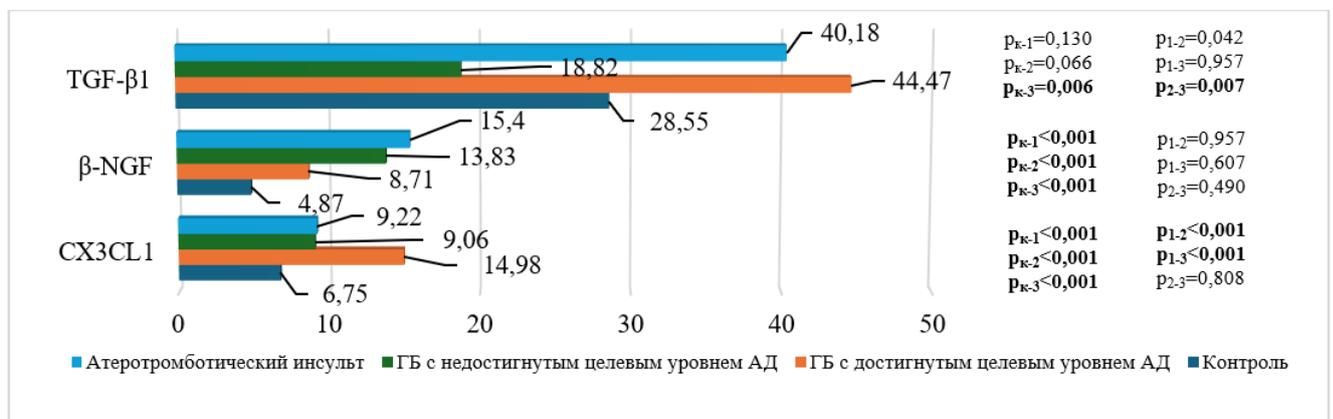
Примечание – p -уровень статистической значимости; p_{1-2} -между пациентами с контролируемой и неконтролируемой АГ; p_{1-3} -между пациентами с контролируемой АГ и АИИ в 1-е сутки заболевания; p_{2-3} -между пациентами с неконтролируемой АГ и АИИ.

Рисунок 3 – Показатель sTREM-2 исследуемых групп

Наибольший уровень sTREM-2 и IL-18 регистрируется в 3 группе исследуемых. VILIP-1 преобладал в 1 группе в 4,3 раза в сравнении с контролем ($p < 0,001$), но был ниже, чем в группах пациентов с неконтролируемой АГ и АИИ ($p < 0,001$). Мы предполагаем, что 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 АИИ.

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

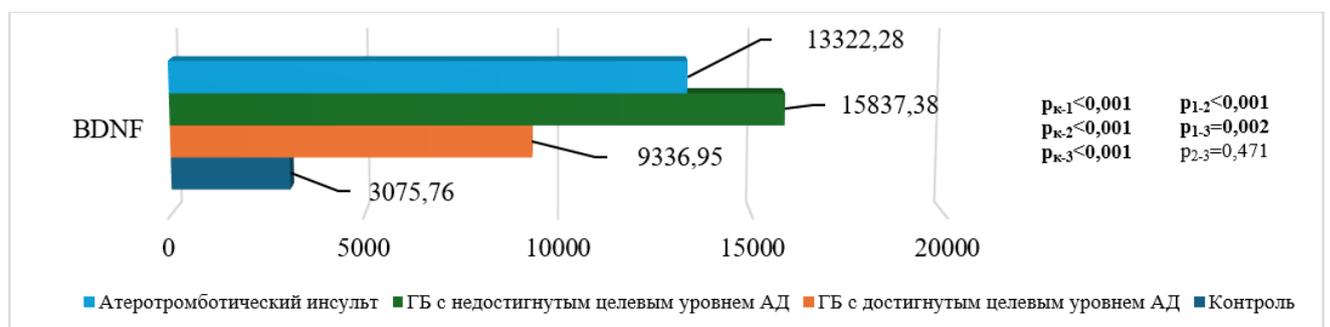
Концентрация TGF- β_1 в крови была выше у пациентов с АИИ при сравнении с показателями контроля в 1,4 [0,9; 1,8] раза ($p=0,006$), второй когорты больных – в 2,1 [1,7; 2,8] раза ($p=0,007$). В группе пациентов с достигнутым целевым уровнем АД, показатель β -NGF в 1,8 [1,8; 3,3] раза, недостигнутым целевым уровнем АД в 2,8 [1,7; 3,1] раза и у пациентов с АИИ в 3,2 [1,8; 4,9] раза выше, чем показатель контроля ($p<0,001$). Содержание CX3CL1 в 1, 2 и 3 группах исследуемых было выше, чем в контрольной группе 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 ($p<0,001$). 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 ($p<0,001$), соответственно (рисунок 4).



Примечание – 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.

Рисунок 4 – Показатели TGF- β_1 , β -NGF и CX3CL1 исследуемых групп

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 контрольной группы ($p<0,001$). 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 ($p<0,001$). Данные представлены на рисунке 5.



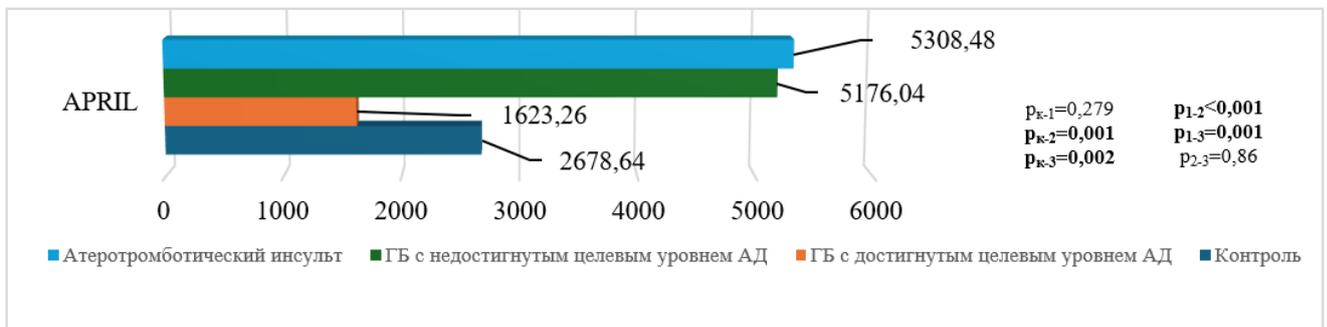
Примечание – p -уровень статистической значимости; p_{1-2} -между пациентами с контролируемой и неконтролируемой АГ; p_{1-3} -между пациентами с контролируемой АГ и АИИ в 1-е сутки заболевания; p_{2-3} -между пациентами с неконтролируемой АГ и АИИ.

Рисунок 5 – Показатель BDNF исследуемых групп

Изменение показателя TGF- β 1 у лиц с АИИ, по нашему мнению, связано со структурным повреждением ГМ. Уровень β -NGF равнозначно повышен во 1, 2, 3 группах, в то же время показатели BDNF 2 и 3 групп преобладают над показателем 1 и контрольной групп ($p < 0,001$). Уровень CX3CL1 пациентов 1, 2, 3 групп повышен относительно контроля с максимальным увеличением у лиц контролирующихся АД.

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

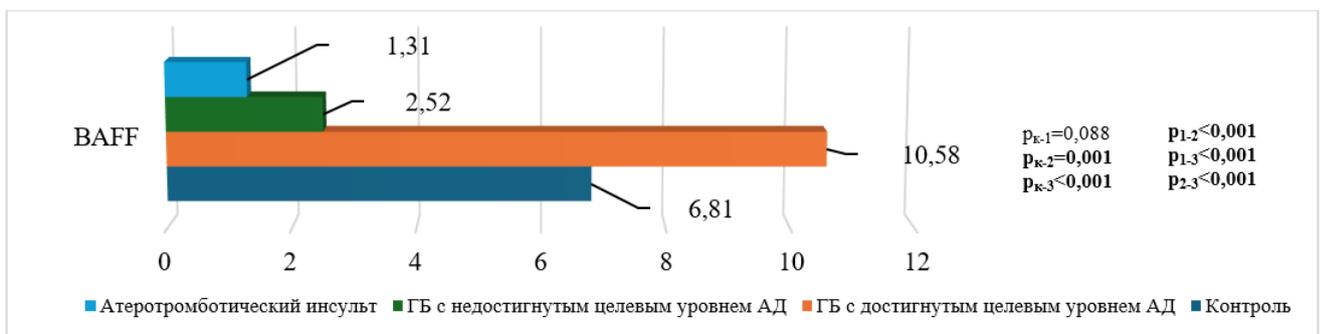
В группе пациентов с недостигнутым целевым уровнем АД и пациентов с АИИ концентрация APRIL была выше в 1,9 [1,8; 2,0] раза ($p = 0,001$) и в 2,0 [1,8; 2,1] раза ($p = 0,002$) в сравнении с группой контроля. Концентрация APRIL в сыворотке крови 2 группы пациентов в 2,0 [1,8; 3,3] раза ($p < 0,001$), в 3 группе в 3,3 [1,0; 3,4] раза выше ($p = 0,001$) относительно показателя 1 группы (рисунок 6).



Примечание – 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.

Рисунок 6 – Показатель APRIL исследуемых групп

Показатели ВАFF 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. Уровень ВАFF 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, что показатель ВАFF пациентов с неконтролируемой АГ был выше в 1,9 [1,7; 4,1] раза ($p < 0,001$) показателя пациентов с АИИ (рисунок 7).



Примечание – 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.

Рисунок 7 – Показатель ВАFF исследуемых групп

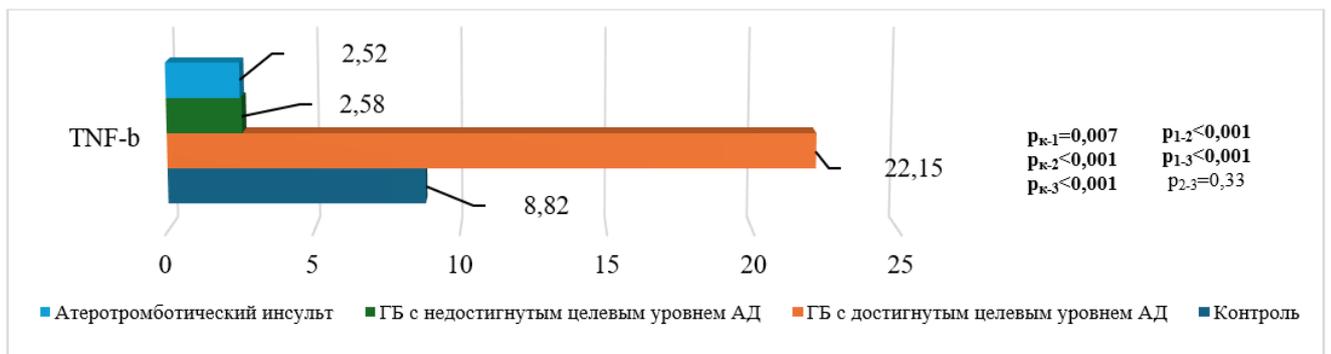
Концентрация LIGHT у лиц с недостигнутым целевым уровнем АД и у пациентов с АИИ в 17,4 [11,7; 25,7] раза и в 23,4 [21,2; 29,3] раза выше относительно контроля ($p < 0,001$). При сопоставлении показателей LIGHT 2 и 3 групп с показателем 1 группы выявлено, что показатель 2 группы в 18,2 [12,2; 24,0] раза и 3 группы в 24,6 [22,2; 27,4] раза выше ($p < 0,001$). Данные представлены на рисунке 8.



Примечание – 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.

Рисунок 8 – Показатель LIGHT исследуемых групп

TNF- β в группе пациентов с контролируемой АГ выше в 2,5 [1,9; 3,0] раза относительно значений контроля ($p = 0,007$). В группах пациентов с недостигнутым целевым уровнем АД и АИИ показатель TNF- β ниже относительно показателя 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 АГ в 8,6 [4,7; 10,9] раза, пациентов с АИИ в 8,8 [4,9; 11,0] раза ($p < 0,001$). Данные представлены на рисунке 9.



Примечание – 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.

Рисунок 9 – Показатель TNF- β исследуемых групп

Предполагаем, 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 повышением количества Т и В-клеток. Возможно, увеличение концентрации провоспалительного цитокина LIGHT связано с продукцией Т-лимфоцитов.

Концентрация биомаркеров нейровоспаления в крови пациентов с атеротромботическим инсультом в динамике

Снижение показателя sTREM-2 зарегистрировано на 9-10 сутки от начала заболевания было в 1,4 [0,9; 1,9] раза ниже в сравнении с 3-5 сутками ($p=0,025$). 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 показателя в первые сутки ($p=0,001$). Наименьший показатель определен 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 в начале заболевания ($p<0,001$). Показатели биомаркеров нейрповреждения у пациентов с атеротромботическим инсультом представлены в таблице 1.

Таблица 1 – 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

После повышения концентрации TGF- β_1 в момент развития АИИ, 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 сутки в 1,5 [1,1; 2,9] раза ($p=0,012$). 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 АИИ ($p<0,001$) и в 1,3 [1,3; 1,5] раза при сравнении с показателем на 9-10 сутки ($p=0,002$). Показатели биомаркеров, связанных с нейрогенезом, у пациентов с АИИ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – 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

Снижение 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 M₁-типа микроглии на M₂-тип.

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

Показатель APRIL демонстрировал активную динамику снижения с 3-5 суток (в 1,6 [1,2; 2,4] раза ($p<0,001$)) и на 9-10 сутки его концентрация была в 3,8 [2,0; 6,6] раза ниже ($p=0,003$), чем в момент первого забора материала. Показатель LIGHT снижался 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 3.

Таблица 3 – 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]	$\chi^2=23,1$, $p<0,001$.	$Z_{1-2}=3,71$, $p_{1-2}<0,001$. $Z_{1-3}=3,98$, $p_{1-3}<0,001$. $Z_{2-3}=0,85$, $p_{2-3}=0,395$.
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-число 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 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

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

Корреляционный анализ проведён с использованием корреляции рангов Спирмена (R), где связь менее 0,3 считалась слабой, 0,3-0,7 средней и свыше 0,7 – сильной.

В группе исследуемых с недостигнутым целевым уровнем АД выявлены отрицательные, средней силы корреляционные взаимосвязи между показателем САД и VILIP-1 ($p=0,043$), BDNF ($p=0,023$), TGF- β_1 ($p=0,009$), а также между BDNF и ТИМ ОСА ($p=0,018$, $p=0,019$). Данные корреляционного анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4 – 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
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

При оценке корреляционных молекулярно-молекулярных взаимосвязей, отмечаются сдвиги, которые, по нашему мнению, связаны с повреждением вещества ГМ в момент выраженного повышения АД. Прослеживаются положительные корреляционные взаимосвязи показателя TGF- β_1 с BDNF ($p=0,002$), β -NGF ($p=0,039$), CX3CL1 ($p=0,003$). Также выявлены корреляционные созависимости между биомаркерами VILIP-1 ($p=0,047$) и BAFF ($p=0,013$) с TNF- β (Таблица 5).

Таблица 5 – Молекулярно-молекулярные взаимосвязи показателей пациентов с недостигнутым целевым уровнем АД

	VILIP-1	BDNF	TGF- β_1	β -NGF	CX3CL1	BAFF	TNF- β
VILIP-1		0,140 $p=0,556$	0,428 $p=0,060$	0,232 $p=0,326$	0,380 $p=0,099$	0,303 $p=0,195$	0,448 $p=0,047$
BDNF	0,140 $p=0,556$		0,672 $p=0,002$	0,244 $p=0,299$	0,143 $p=0,006$	-0,165 $p=0,487$	-0,086 $p=0,717$
TGF- β_1	0,428 $p=0,060$	0,672 $p=0,002$		0,468 $p=0,039$	0,647 $p=0,003$	-0,070 $p=0,769$	0,139 $p=0,558$
β -NGF	0,232 $p=0,326$	0,244 $p=0,299$	0,468 $p=0,039$		0,284 $p=0,224$	-0,022 $p=0,927$	0,248 $p=0,291$
CX3CL1	0,380 $p=0,099$	0,143 $p=0,547$	0,647 $p=0,003$	0,284 $p=0,224$		0,092 $p=0,700$	0,016 $p=0,947$
BAFF	0,303 $p=0,195$	-0,165 $p=0,487$	-0,070 $p=0,769$	-0,022 $p=0,927$	0,092 $p=0,700$		0,546 $p=0,013$
TNF- β	0,448 $p=0,047$	-0,086 $p=0,717$	0,139 $p=0,558$	0,248 $p=0,291$	0,016 $p=0,947$	0,546 $p=0,013$	

При достигнутом уровне АД показатели САД, ДАД и BDNF демонстрируют среднюю по силе положительную взаимосвязь ($p=0,029$, $p=0,042$). Выявлена слабая отрицательная связь между уровнем IL-18 и показателем ТИМ в группе пациентов с достигнутым целевым уровнем АД. Отрицательную взаимосвязь концентрации IL-18 и показателя ТИМ, возможно объяснить его утилизацией на фоне хронического воспалительного процесса в стенке артерий. Показатель BAFF 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, участвующих в прогрессировании атеросклероза. Вероятно, повышение проницаемости ГЭБ на фоне изменений сосудистой стенки артерий, приводит к запуску иммунного ответа в веществе ГМ, что провоцирует снижение уровня нейропротективного CX3CL1 (Таблица 6).

Таблица 6 – 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
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 $p=0,718$
CX3CL1	-0,225 $p=0,340$	-0,187 $p=0,431$	-0,505 $p<0,001$	-0,531 $p<0,001$
BAFF	-0,166 $p=0,483$	-0,093 $p=0,696$	-0,645 $p=0,007$	-0,649 $p=0,031$

Определено, что в группе пациентов с контролируемой АГ присутствует умеренная по силе, положительная корреляционная связь между показателем β -NGF и показателями VILIP-1 ($p=0,009$), sTREM-2 ($p=0,012$). 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. Выявлена сопряжённость изменений показателя BDNF и CX3CL1 ($p=0,006$). Данные корреляционного анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Молекулярно-молекулярные взаимосвязи пациентов с достигнутым целевым уровнем АД

	VILIP-1	sTREM-2	IL-18	BDNF	β -NGF	CX3CL1
VILIP-1		0,386 $p=0,093$	-0,036 $p=0,881$	-0,209 $p=0,375$	0,579 $p=0,009$	0,245 $p=0,296$
sTREM-2	0,386 $p=0,093$		-0,236 $p=0,315$	0,281 $p=0,229$	0,559 $p=0,012$	0,051 $p=0,831$
IL-18	-0,036 $p=0,881$	-0,236 $p=0,315$		-0,110 $p=0,644$	-0,608 $p=0,005$	0,027 $p=0,911$
BDNF	-0,209 $p=0,375$	0,281 $p=0,229$	-0,110 $p=0,644$		0,063 $p=0,792$	-0,603 $p=0,006$
β -NGF	0,579 $p=0,009$	0,559 $p=0,012$	-0,608 $p=0,005$	0,063 $p=0,792$		0,239 $p=0,309$
CX3CL1	0,245 $p=0,296$	0,051 $p=0,831$	0,027 $p=0,911$	-0,603 $p=0,006$	0,239 $p=0,309$	

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

У пациентов с ИИ не выявлены взаимосвязи между показателями исследуемых биомаркеров, уровнем АД и показателем ТИМ, но определяются различные корреляционные молекулярно-молекулярные взаимосвязи.

В 1-е сутки выявлена положительная взаимосвязь между VILIP-1 и sTREM-2 (0,444; $p=0,050$). Наличие обратной связи между VILIP-1 и APRIL (-0,481; $p=0,032$), может указывать на зависимость функциональной активности В-клеток от тяжести повреждения нейроцитов, при участии цитотоксического VILIP-1. Среди показателей BAFF и VILIP-1 (-0,548; $p=0,012$), IL-18 (-0,759; $p<0,001$), BDNF (-0,482; $p=0,031$), TGF- β_1 (-0,550; $p=0,012$); TGF- β_1 и β -NGF (-0,614; $p=0,005$) прослеживаются отрицательные корреляции.

На 3-5 сутки АИИ выявляется зависимость показателей β -NGF 1 (0,489; $p=0,030$), CX3CL1(0,472; $p=0,037$) от показателя VILIP-1, β -NGF от TGF- β_1 (-0,508; $p=0,007$), а также BDNF и sTREM-2 (0,498; $p=0,027$) на фоне сохраняющихся созависимых связей провоспалительных биомаркеров BAFF и IL-18 (-0,494; $p<0,001$), TNF- β и LIGHT (0,593; $p=0,036$).

На 9-10 сутки от начала АИИ доминируют взаимосвязи показателя β -NGF с VILIP-1 (0,627; $p=0,004$) и LIGHT (0,486; $p=0,031$). Сохраняется зависимость CX3CL1 и IL-18 (0,500; $p=0,025$) и

определяется новая связь TNF- β и BAFF (0,534; $p=0,015$). β -NGF демонстрирует взаимосвязь с показателями VILIP-1 (0,627; $p=0,004$) и LIGHT (0,486; $p=0,031$). Повышенные показатели CX3CL1 поддерживаются благодаря продукции IL-18, а дифференцировка новых популяций В-лимфоцитов ассоциирована с уровнем TNF- β в крови.

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

Исходя из полученных результатов, определена значимость показателей sTREM-2, BDNF, TGF- β_1 , β -NGF, IL-18, CX3CL1, LIGHT при нейровоспаления у пациентов с ГБ (Таблица 8).

Таблица 8 – 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	<u>$\leq 0,001$</u>
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	<u>0,005</u>
CX3CL1	$\leq 9,97$	0,65	0,70	0,69 \pm 0,07	0,56-0,83	<u>0,016</u>
LIGHT	$\leq 16,06$	1,00	0,70	0,81 \pm 0,06	0,70-0,92	<u>$\leq 0,001$</u>

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

Несмотря на достаточно высокую чувствительность 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 ГБ 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; $p=0,016$), обладают низкими показателями чувствительности и специфичности.

Учитывая многовекторность 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 проведён при помощи многослойного персептрона. Выделено 2 группы пациентов: 1 – пациенты с достигнутым и недостигнутым целевым уровнем АД, 2 – пациенты с АИИ, развившимся на фоне недостигнутого целевого уровня АД.

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. В качестве функции ошибки использовалась сумма квадратов. Архитектура разработанной нейронной сети представлена на рисунке 10.

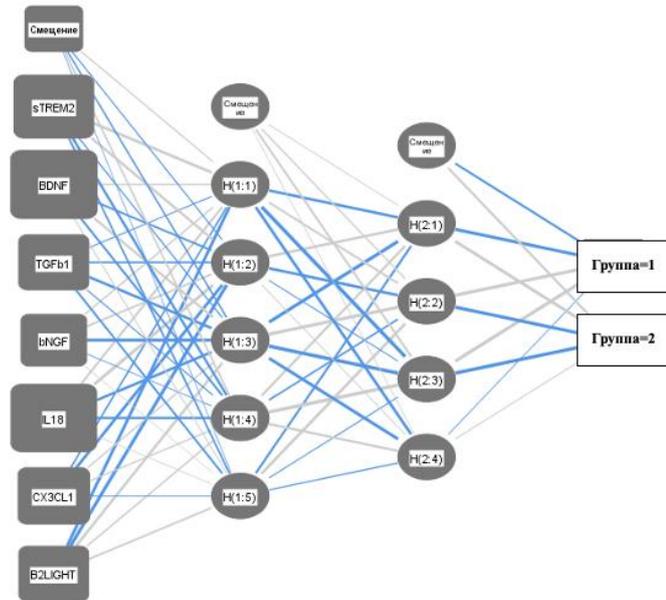


Рисунок 10 – Архитектура разработанной нейронной сети

Распределение независимых переменных по степени важности выглядело следующим образом: BDNF, IL-18, sTREM-2, CX3CL1, TGF- β ₁, LIGHT, β -NGF (рисунок 11). Уровень достоверности нейронной сети определен при помощи использования ROC-анализа (рисунок 12).

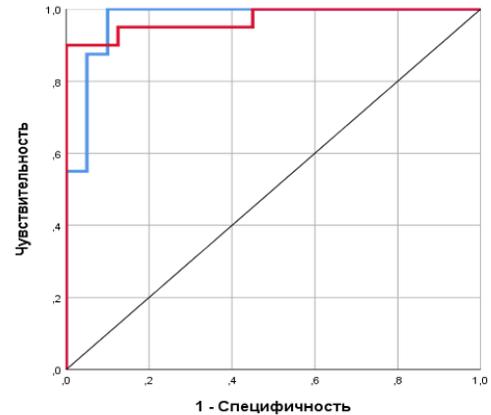
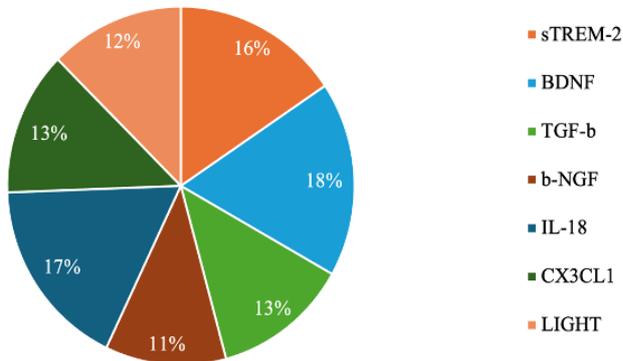
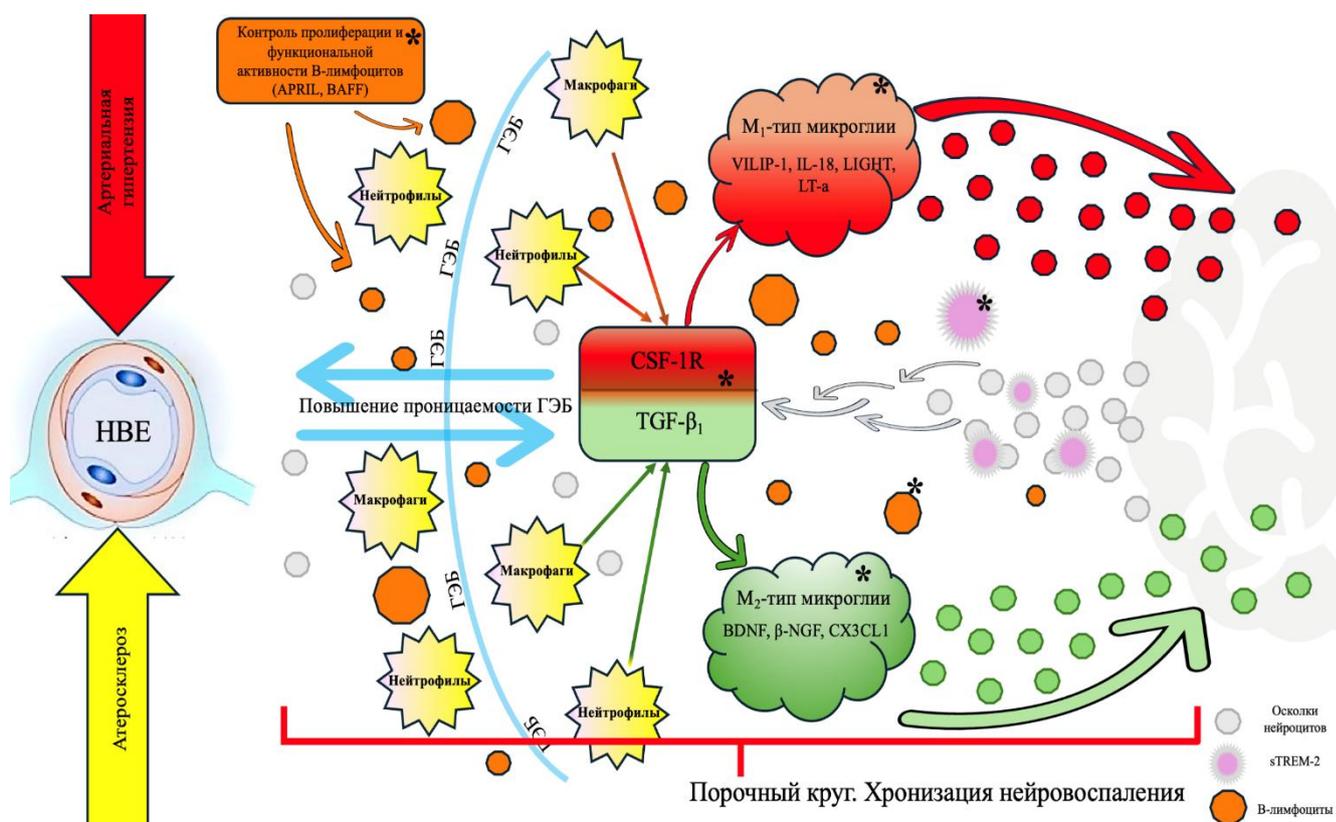


Рисунок 11 – Распределение независимых переменных по степени важности в структуре нейронной сети
Рисунок 12 – ROC-анализ уровня достоверности нейронной сети

Чувствительность разработанной модели составляет 90%, специфичность – 98%, процент неверных результатов – 5% (AUC=0,971±0,021 [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 при развитии нейровоспалительной реакции на фоне течения ГБ. Наибольший вклад в данном случае вносят BDNF, IL-18 и sTREM-2.

Полученные результаты освещают новые механизмы нейровоспаления у пациентов с гипертонической болезнью (рисунок 13).



* - элементы собственного исследования

Рисунок 13 – Механизмы нейровоспаления при гипертонической болезни

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%).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в научных рецензируемых журналах, определённых ВАК

при Минобрнауки России:

1. 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. (Scopus)
2. 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>.
3. 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. (Scopus)

Свидетельства о государственной регистрации баз данных:

1. 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) / Ма-Ван-дэ А.Ю., Фефелова Е.В., Терешков П.П. [и др.] ; 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.

2. 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 / Ма-Ван-дэ А.Ю., Фефелова Е.В., Терешков П.П. [и др.] ; 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.

Публикации в прочих изданиях:

1. Ма-Ван-дэ А.Ю. Показатели некоторых молекул TNF и нейровоспаления в острейшую 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.

2. Анализ факторов, влияющих на исходы пациентов с установленным диагнозом ишемический инсульт / Е.В. Бутин, А.Ю. Ма-Ван-дэ, Е.В. Фефелова [и др.] ; научный руководитель Н.Н. Цыбиков // 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.

3. Butin E.V. Research on factors influencing the outcomes of patients diagnosed with ischaemic stroke / E.V. Butin, A.Yu. Ma-Wan-de ; supervisors N.N. Tsybikov, Y.G. Solovieva // Медицина завтрашнего дня : материалы XXIV научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, 22-25 апреля 2025 г., г. Чита / ответственный за выпуск Н.А. Макачук. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2025. – С. 428. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-71-2.

4. 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, May 12-14, 2025, Moscow. – Moscow, 2025. – P. 46-48.

5. 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.
6. 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.
7. 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.

Список сокращений и условных обозначений

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
ГЭБ	- гемато-энцефалический барьер
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ИИ	- ишемический инсульт
НВЕ	- нейроваскулярная единица
САД	- систолическое артериальное давление
ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
ССР	- сердечно-сосудистый риск
ФНО	- фактор некроза опухолей
ЦВЗ	- цереброваскулярное заболевание
ЦНС	- центральная нервная система
APRIL	- a proliferation-inducing ligand \ лиганд, индуцирующий пролиферацию
BAFF	- b-cell activating factor \ фактор активации В-клеток
BDNF	- brain-derived neurotrophic factor \ нейротрофический фактор роста
CX3CL1	- fractalkine \ фракталкин
IL	- interleukins \ интерлейкины
LIGHT	- tumor necrosis factor superfamily member 14 \ член суперсемейства факторов некроза опухолей 14
NGF	- nerve growth factor \ фактор роста нервов
sTREM-2	- soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-2 \ растворимая форма триггерного рецептора 2 типа
TGF- β	- transforming growth factor-b \ трансформирующий фактор роста- β
TNF	- tumor necrosis factor \ фактор некроза опухолей
TREM	- triggering receptor expressed on myeloid cells \ триггерные рецепторы (миелоидные), экспрессируемые на миелоидных клетках
VILIP-1	- visinin-like protein-1 \ визининоподобный белок-1