

ДАВЫДОВА ЕВГЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА
РАННИХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА
У ВЕТЕРАНОВ СОВРЕМЕННЫХ ВОЙН**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология
(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена на кафедре патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Зурочка
Александр Владимирович

доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ

Альтман
Давид Шурович

Официальные оппоненты:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»

Тотолян
Арег Артемович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

Козлов
Иван Генрихович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гериатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Мякотных
Виктор Степанович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (г. Санкт-Петербург).

Защита состоится «__» _____ 2018 года в 10:00 часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе ИИФ УрО РАН (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106)

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН и на сайте ИИФ УрО РАН – <http://iip.uran.ru>, с авторефератом – на сайте ВАК РФ <http://vak3.ed.gov.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 года

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН
доктор медицинских наук, профессор, ЗДН РФ

И.А. Тузанкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 400–450 тыс. инсультов, в основном ишемических, из которых до 200 тыс. заканчиваются летально, а из выживших пациентов не менее 80 % остаются инвалидами (Живолупов С.А., 2012; Левин О.С., 2016). Хроническая ишемия мозга (ХИМ) в Российской Федерации выявляется более чем у 700 человек на 100 тыс. населения, из них до 30 % составляют лица трудоспособного возраста (Антипенко Е.А., 2016). ХИМ является фоном, на котором чаще развивается острая церебральная сосудистая патология с тенденцией к увеличению числа острых цереброваскулярных расстройств среди лиц среднего и молодого возраста (Асташкин Е.И., 2015; Антипенко Е.А., 2016).

Механизмы прогрессирования хронической ишемии мозга следует рассматривать с позиций нейроиммунного взаимодействия, имеющего ключевое значение в дисрегуляции системной и церебральной гемодинамики, прогрессировании атеросклероза, нарушении функции эндотелия, изменении проницаемости гематоэнцефалического барьера, утрате иммунной привилегии центральной нервной системы (ЦНС) и развитии органоспецифического повреждения тканей мозга. Представляет интерес анализ механизмов развития и прогрессирования ранних форм ХИМ у ветеранов современных войн, перенесших тяжелый психоэмоциональный стресс, который относится к потенциально модифицируемым факторам риска и разрешающим факторам клинической манифестации ранних форм ХИМ. Хронический психоэмоциональный стресс обуславливает соматизацию психовегетативных расстройств в виде различных клинических эквивалентов соматической патологии и становится пусковым фактором астенодепрессивных и субдепрессивных состояний любого генеза (Александровский Ю.А., 2007; Аведисова А.С., 2009; Сукиасян С.Г., 2013).

По мнению ряда авторов, одним из механизмов развития постстрессовых расстройств является нарушение нейроиммунного взаимодействия (De Kloet E. R., 2003; Algra S.O., 2013). Исследователи полагают, что при ХИМ переход функциональных изменений в органические осуществляется при включении ряда нейрофизиологических механизмов, в том числе серотонин- и дофаминергических систем мозга, участвующих в процессах психонейроиммуномодуляции (Девойно Л.В. и соавт., 2005; Марилов В.В., 2006). Активно обсуждается роль сигнальных путей и их компонентов в функционировании нервной ткани при хроническом стрессе, церебральной ишемии, нейродегенеративных заболеваниях (Chu H.X., et al., 2014).

В связи с тесной структурно-функциональной связью нервной и иммунной систем для понимания механизмов развития и прогрессирования ХИМ, необходим детальный и углубленный анализ изменений иммунного профиля и факторов его регуляции. Важным аспектом проблемы ХИМ является превентивная терапия ранних

форм хронической ишемии мозга для предупреждения прогрессии функциональных дизрегуляторных изменений в тяжелую соматическую патологию. В этом отношении внимание привлекают фармакологические препараты, применяемые в терапии ХИМ, с потенциальным иммуностропным действием, например, производные адамантана.

Цель исследования – определить роль иммунных механизмов в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга и оценить иммуностропные эффекты адамантилбромфениламина у ветеранов современных войн.

Задачи исследования:

1. Провести клиничко-анамнестическое, нейропсихологическое обследование контингента, инструментальное исследование церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности мозга у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга.

2. Исследовать популяционный и субпопуляционный спектр Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, процессы позитивной и негативной активации, апоптоза, пролиферации иммуноцитов у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга.

3. Оценить роль стрессовых гормонов, цитокинов и нитроксидергических процессов в регуляции гомеостаза у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии головного мозга.

4. Выявить функциональные и морфологические изменения моноцитов и эндотелиоцитов у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга.

5. Определить концентрацию аутоиммунных нейроспецифических антител к NR2-субъединице NMDA- рецептора к глутамату и маркеров нейродегенеративных процессов и их роль в прогрессировании хронической ишемии мозга от начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга до первой стадии дисциркуляторной энцефалопатии.

6. Оценить вклад иммунных факторов в патогенез и дать модельные характеристики ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн.

7. Проанализировать иммуностропные эффекты адамантилбромфениламина при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга у ветеранов современных войн.

Методология и методы исследования. Выполнено открытое проспективное нерандомизированное исследование иммунных механизмов патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов военных действий в Афганистане на базе ГБУЗ «Челябинский клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн» и кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в 2010–2017 гг. С учетом критериев включения и исключения обследовано 250 военнослужащих, в т.ч. 220 ветеранов – участников современных войн (ветераны боевых действий

в Афганистане) и 30 здоровых военнослужащих, не участвовавших в военных действиях, без признаков ранних форм ХИМ. Получение биологического материала для исследования (клетки крови) произведено с учетом положений Хельсинской Декларации ВМА (2000) и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999). Критериями отбора группы контроля, помимо указанных, являлись: отсутствие хронических, аутоиммунных, аллергических и иммунодефицитных заболеваний, приема гормональных, иммуностропных и анаболических препаратов, наличие информированного согласия на использование биологического материала в научных целях. Организация исследования одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 4 от 25.04.2014 и № 5 от 26.05.2017).

Для достижения цели и решения поставленных задач использованы клинико-анамнестические, нейропсихологические, инструментальные, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора.

Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе наблюдений, полноте и широте литературного обзора, использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с применением программ Statistica v. 8.0 for Windows и IBM SPSS Statistics 19, глубоком и аргументированном анализе полученных результатов. Достоверность результатов подтверждена актом проверки первичной документации от 13.06.2017.

Основные положения диссертации представлены на научно-практической конференции, посвященной 69-летию Челябинской областной клинической больницы (Челябинск, 2007); 2-м Чешско-Российском медицинском форуме «Инновационные технологии в медицине» (Челябинск, 2008); III Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (Санкт-Петербург, 2011); Межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные технологии в терапии хронического болевого синдрома у участников боевых действий» (Самара, 2014); VIII, IX, X, XI Всероссийских конференциях с международным участием «Иммунологические чтения в Челябинске» (Челябинск, 2013, 2014, 2015, 2016); XIV, XVI Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2011, 2017).

Планирование научной работы, постановка цели и задач проводились совместно с научными консультантами – Александром Владимировичем Зурочкой, д.м.н., профессором, и Давидом Шуровичем Альтманом, д.м.н., доцентом, заслуженным врачом РФ. Часть исследований выполнена совместно с сотрудниками ГБУЗ «Челябинский клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн»: зав. отделением функциональной диагностики, к.м.н. В.В. Королевой, врачом

биохимической лаборатории к.б.н. Э.Х. Рахматулиной, отбор пациентов для исследования проводился совместно с психотерапевтом Центра психосоматической реабилитации Е.А. Карповой. Проточная цитометрия клеток крови осуществлялась совместно с д.м.н. В.А. Зурочкой. Выбор методов исследования, научно-информационный поиск, анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной научной литературы, анализ и интерпретация полученных данных, статистическая обработка, подготовка научных публикаций, написание и оформление рукописи, внедрение результатов диссертационной работы в клиническую практику учреждений здравоохранения выполнены лично автором.

Положения, выносимые на защиту:

1. Дизрегуляторные нейроиммунные изменения, выявленные у ветеранов с ранними формами хронической ишемии мозга, проявляются в виде полиморфных астеновегетативных, когнитивных, болевых, эмоциональных, диссомнических расстройств, обусловлены психоэмоциональной перегрузкой лимбико-ретикулярного комплекса и системными сосудистыми изменениями.

2. Иммунные, метаболические, тромбогенные, сосудистые факторы способствуют прогрессии хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн, изменения иммунного профиля отражают формирование аутоиммунизации и атерогенеза.

3. Развитие органоспецифического аутоиммунного поражения центральной нервной системы и появление очаговой неврологической симптоматики при дисциркуляторной энцефалопатии 1 стадии являются следствием повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера в условиях дисфункции эндотелия мультифакторного генеза и выхода нейроспецифических белков в системный кровоток.

4. Иммуотропные эффекты адамантилбромфениламина при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга у ветеранов современных войн заключаются в восстановлении клеточного баланса иммуноцитов в крови, комитогенном, пролиферативном и антиапоптогенном действии на иммунные клетки.

Научная новизна работы. Впервые показано, что формирование начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) происходит не только на фоне системной сосудистой патологии, но и под влиянием стресс-индуцированной дизрегуляторной нейроиммунной эфферентации, сопровождаемой изменениями в иммунном статусе в виде перераспределительных изменений иммуноцитов, усиления апоптоза, экспрессии маркеров клеточного обновления в иммуноцитах. Впервые установлена роль психоэмоционального военного стресса в качестве триггера клинической манифестации начальных проявлений нарушения кровоснабжения мозга с наличием полиморфных астеновегетативных, эмоциональных, когнитивных, болевых, диссомнических расстройств, связанных с психоэмоциональной перегрузкой лимбико-ретикулярного комплекса, системными сосудистыми и нейроиммунными изменениями. Применение факторного анализа позволило определить вклад факторов иммунной

системы (абсолютные значения общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических, НК-клеток, В-лимфоцитов, В2 (CD19⁺CD5⁻) - субпопуляции, Т-лимфоцитов с маркерами активации Т-хелперов неактивированных и активированных, Т-регуляторных клеток) и показателей, отражающих наличие психоэмоционального стресса (кортизол, тревожность личностная и реактивная) в формировании нейроиммунных проявлений при ранних формах хронической ишемии мозга.

Показано, что прогрессирование начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга сопровождается вовлечением в патологический процесс сосудов каротидного бассейна с нарастанием когнитивного дефицита и снижением качества жизни и мотивации достижения при дисциркуляторной энцефалопатии 1 стадии (ДЭП-1). Впервые установлено, что прогрессирование ХИМ до стадии ДЭП-1 сопровождается повышением в крови общей популяции Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических клеток, активированных Т-хелперов, лимфоцитов с маркерами ранней позитивной активации, В- и В2 (CD19⁺CD5⁻) - лимфоцитов, минорной В1 (CD19⁺CD5⁺) - субпопуляции, снижением – Т-регуляторных клеток, неактивированных Т-лимфоцитов, снижением уровня TGF- β с параллельным ростом в крови уровня IL-17, что в целом отражает наличие аутоиммунной направленности иммунного ответа. Продемонстрировано изменение цитокин- и нитроксидазических процессов регуляции гомеостаза в виде повышения провоспалительного потенциала крови, уровня конечных дериватов оксида азота, нитротирозина, снижения факторов нейропротекции, индукции IL-2 опосредованной активации пролиферативной активности Т-лимфоцитов со смещением баланса иммунного ответа в сторону Th1-клеток. Показана роль моноцитов в прогрессировании системной сосудистой патологии в виде атерогенных изменений сосудов, связанная с увеличением их абсолютного количества, повышением адгезивной, пролиферативной, МТТ-редуцирующей активности. Впервые доказано ключевое значение эндотелиальной дисфункции мультифакторного генеза (иммунного, метаболического, сосудистого, тромбогенного) и матриксной металлопротеиназы -9 в повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Показано, что повреждение ГЭБ сопровождается выходом в кровоток нейроспецифических белков NSE, BNP, белка S100 β и появлением в крови аутоантител к NR2-субъединице NMDA рецептора к глутамату, что приводит к формированию зон нейронной дегенерации и появлению очаговой неврологической симптоматики при ДЭП-1. На основе полученных данных и применения дискриминантного анализа создана модель распознавания образа пациента для объективизации диагностики ранних форм хронической ишемии мозга. Впервые установлены иммуотропные эффекты адамантилбромфениламина при лечении астенических проявлений при НПКМ в виде восстановления клеточного баланса иммуноцитов в крови за счет реализации комитогенного, пролиферативного и антиапоптогенного эффектов.

Теоретическая и практическая значимость работы. В ходе проведенного исследования установлены иммунные механизмы патогенеза ранних форм хронической

ишемии мозга, доказана триггерная роль психоэмоционального стресса в качестве пускового фактора клинической манифестации начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга, показана роль эфферентных нейроиммунных дисрегуляторных взаимодействий, проявляющихся миграционными изменениями отдельных популяций иммуноцитов, активацией лимфопоэза, усилением апоптоза иммуноцитов, активацией функциональной активности моноцитов. Показано, что прогрессирование ранних форм ХИМ до стадии ДЭП-1 связано с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, выходом в кровоток нейроспецифических белков и увеличением степени иммунного присутствия на территории ЦНС с реализацией органоспецифического аутоиммунного ответа в отношении ЦНС. Доказана роль эндотелиальной дисфункции мультифакторного генеза (иммунного, метаболического, сосудистого, тромбогенного) в повреждении ГЭБ.

Показано, что применение адамантилбромфениламина в лечении астении при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга приводит к реализации психостимулирующего, анксиолитического, вегетотропного, антигипотимического, вазотропного, актопротекторного эффектов с редукцией основной психопатологической и соматоневрологической симптоматики. Установлены иммуностропные эффекты препарата в виде нормализации баланса иммунных клеток за счет реализации комитогенного, пролиферативного и антиапоптогенного действия. Нейроиммуностропное действие адамантилбромфениламина, установленная безопасность его применения и практически полное отсутствие побочных эффектов, высокая комплаентность к терапии позволяют рекомендовать его в виде моно- или комплексной терапии ранних форм ХИМ.

Полученные результаты могут быть использованы в практической работе неврологов, врачей общей практики, терапевтов, клинических иммунологов, а также в преподавании соответствующих разделов на теоретических и клинических кафедрах медицинских вузов.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в клиническую практику неврологического отделения ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», практику отделения неврологии ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн», в учебный процесс кафедр патологической физиологии и нервных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, научно-практическую деятельность лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 34 научные работы, из них 23 статьи и 2 тезисов в рецензируемых научных изданиях, кроме того, изданы 1 монография и 1 учебное пособие. Общий объем публикаций – 19,5 печатных листа, авторский вклад 87,69 %.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 346 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и

методы», главы собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 313 источников, из них 132 отечественных и 181 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 18 рисунками, 102 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований. Проведено исследование иммунных механизмов патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов афганской войны на основе комплексного клинико-функционального и иммунологического обследования ветеранов, находящихся под наблюдением и получающих лечение в ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн». Обследовано 250 военнослужащих в возрасте от 30 до 55 лет, из них ветеранов – участников боевых действий в Афганистане (УБДА) с ранними формами хронической ишемии мозга 220 человек: 125 мужчин с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга, 95 мужчин – с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии, а также 30 мужчин – условно здоровых военнослужащих, не участвовавших в военных действиях и не имеющих неврологической патологии, которые составили контрольную группу. Таким образом, было сформировано 3 группы: группа 1 – 125 пациентов с НПНКМ, средний возраст ($47,2 \pm 4,4$) года; группа 2 – 95 человек с ДЭП-1, средний возраст ($49,1 \pm 4,2$) года; группа 3 – 30 человек, контрольная группа, средний возраст ($46,3 \pm 2,62$) года (*этапы исследования представлены на рисунке 1*).

Критериями включения в исследование являлись: 1) подтвержденный факт непосредственного участия в боевых действиях; 2) мужской пол; 3) добровольное информированное согласие на участие в исследовании; 4) наличие верифицированных ранних форм хронической ишемии мозга (НПНКМ, ДЭП-1).

При отборе пациентов во всех группах использовались следующие критерии исключения: диагноз «посттравматическое стрессовое расстройство»; тяжелые ранения и черепно-мозговые травмы в анамнезе; заболевания сердца; хронические неспецифические заболевания легких, почек, желудочно-кишечного тракта в стадии обострения; заболевания системы крови; онкологические заболевания; эндокринная патология; гипертоническая болезнь III степени, а также варианты кризового течения артериальной гипертензии (АГ); уровень стенозирования магистральных артерий головы (МАГ) не более 30 %; нейроинфекции и их последствия; иммунодефицитные состояния и лимфопролиферативные заболевания, аутоиммунная патология.

Верификацию диагноза ранних форм хронической ишемии мозга проводили в соответствии с клинической классификацией Е.В. Шмидта и соавт. (1985), Национальным руководством по неврологии (2009) и МКБ-10. Критериями верификации диагноза НПНКМ служили жалобы больных астенического характера, результаты клинико-anamnestического, неврологического и инструментального обследования.



Рисунок 1 – Этапы исследования

Примечание: УБДА – участники боевых действий в Афганистане, НПНКМ – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, ДЭП-1 – дисциркуляторная энцефалопатия 1 стадии.

Как известно, для больных с НПНКМ характерным является наличие на протяжении трех последних месяцев не реже одного раза в неделю двух-трех следующих жалоб: на головную боль, головокружение, шум в ушах, снижение памяти и работоспособности. Жалобы у обследованных пациентов возникали при обстоятельствах, требующих усиленного кровоснабжения мозга (во время напряженной умственной деятельности, в условиях гипоксии и переутомления), нарастали при продолжении работы и уменьшались после отдыха. При неврологическом обследовании у ветеранов с НПНКМ отсутствовали симптомы очагового поражения нервной системы. При инструментальном исследовании пре- и интрацеребрального кровотока были выявлены характерные признаки хронической ишемии мозга.

Пациенты с ДЭП-1, кроме жалоб астенического характера, аналогичных жалобам ветеранов с НПНКМ, перечисленным выше, обнаруживали признаки нарастания когнитивного дефицита в виде снижения памяти, внимания, сложности переключения с одного вида деятельности на другой. Объективно ветераны с ДЭП-1 имели мелкоочаговую неврологическую симптоматику, включающую не менее трех микросимптомов, указывающих на вовлеченность различных отделов ЦНС.

Методы исследования представлены в *таблице 1*.

Таблица 1 – Методы исследования, использованные в работе

Клинические методы исследования	
Клинико-anamnestический метод	<ul style="list-style-type: none"> - демографические данные; - служебные данные; - социально-экономический статус; - оценка факторов риска хронической ишемии мозга; - характер сопутствующей патологии
Неврологическое обследование	- согласно общепринятой методике (А.А. Скоромец, 2007); жалобы унифицировали согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья ВОЗ (2001)
Нейропсихологическое тестирование: 1) оценка психоэмоционального статуса	<ul style="list-style-type: none"> - определение личностной и реактивной тревожности (Spielberger C. D. et al., 1983); - опросник оценки самочувствия, активности, настроения (Доскин В.А. и соавт., 1973); - оценка тревоги и депрессии (Госпитальная шкала тревоги и депрессии); - оценка выраженности астении (шкала астенического состояния Майковой Л.Д., Чертовой Т.Г.)
2) оценка когнитивных функций	<ul style="list-style-type: none"> - краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination); - проба Шульте (Белова А.Н., 2004); - исследование мотивации достижения (опросник А. Мехрабиана)
Функциональные методы исследования	
Биомикроскопия бульбарной конъюнктивы	с помощью щелевой лампы фирмы К. Цейсс SLR 100 (Германия), количественный учет проводили по шкале С.А. Селезнева и соавт. (1985)
Церебральная доплерография магистральных артерий головы и шеи	параметры кровотока по наружной и внутренней сонной артерии с цветным картированием доплеровского спектра (аппарат Smart-lite, Rimed, Израиль)
Транскраниальная доплерография	параметры кровотока в сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейна, виллизиева круга (аппарат Smart-lite, Rimed, Израиль)
Компьютерная электроэнцефалография	электроэнцефалограф «Нейрон-Спектр-3» (Нейрософт, Россия); анализ параметров ЭЭГ по Жирмунской Е.А., 1984)
Лабораторные методы исследования	
Биохимические методы	
Определение уровня сывороточных липидов	общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности (биохимический анализатор ФП-901М, Labsystems, Финляндия), липопротеины низкой и очень низкой плотности, коэффициент атерогенности по Friedwald W.T. et al., (1975)

Определение конечных стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке и супернатанте культуры моноцитов	метод Н.Л. Емченко и соавт. (1994) в модификации Э.Н. Коробейниковой (2002)
Определение нитротирозина	тест-система для иммуноферментного анализа NBT Nitrotyrosine ELISA, ЗАО «БиоХимМак»
Определение высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP)	тест-система для иммуноферментного анализа hsCRP ELISA, Biomerica (USA), ЗАО «БиоХимМак»
Оценка гемостаза	уровень фибриногена, антитромбина и время эуглобулинового фибринолиза (Баркаган З.С., Момот А. П., 1999)
Оценка маркеров дисфункции эндотелия	- циркулирующие десквамированные эндотелиоциты, кл/100мкл (J. Hladovec (1978) в модификации Р.И. Воробьева (2005)); - методом твердофазного иммуноферментного анализа: эндотелин-1, фмоль/мл (BioMedica (Австрия), ЗАО «БиоХимМак»); трансформирующий ростовой фактор – β , пг/мл (BCM, ЗАО «БиоХимМак»); васкулоэндотелиальный фактор роста, пг/мл (eBioscience, BenderMedSystems, ЗАО «БиоХимМак»)
Определение уровней стрессовых гормонов	- уровень АКТГ (тест-системой фирмы DSL (ЗАО «БиоХимМак»), уровень кортизола («Вектор-Бест» (Новосибирск). Учет результатов проводили на планшетном фотометре Multiscan plus при соответствующей длине волны
Определение маркеров нейродегенерации и деструкции ГЭБ	- методом твердофазного иммуноферментного анализа: мозговой Na-уретический пептид (Biomedica Slovakia, фмоль/мл); белок S100 β (CanAg Diagnostics; нг/л); матриксная металлопротеиназа-9 (R&D Systems; нг/мл); нейронспецифическая енолаза (NSE) (CanAg Diagnostics; μ /L). Учет результатов проводили при соответствующей длине волны на планшетном спектрофотометре Multiscan Plus (Финляндия)
Иммунологические методы:	
Количественное определение лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов, показателей красной крови	на гематологическом анализаторе Coulter LH 500 (Beckman Coulter (США)) с применением калибровочных частиц Flow – Count Fluorespheres фирмы Beckman Coulter (США)
Количественное определение популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов	на лазерном проточном цитометре Epics™ XL™ и Cytomicx FC 500 фирмы Beckman Coulter (США) с использованием гомогенного гейтирования по показателям светорассеяния. Определение CD95 ⁺ -лимфоцитов на цитометре FACSCalibur (BD), полученные данные анализировали в рамках программы CellQuest
Цитофлуориметрическая оценка апоптоза и пролиферации лимфоцитов	на цитометре FACSCalibur (BD) в окраске лимфоцитов пропидиум йодидом

Морфологическое определение апоптоза лимфоцитов	методом суправитальной окраски клеток ядерным флюоресцирующим красителем Hoechst 33342, учет на микроскопе ЛЮОММ-АИ1
Определение экспрессии маркеров клеточного обновления (Vcl-2)	на цитометре EPICS XL производства Beckman Coulter (США) с использованием моноклональных антител (анти-Vcl-2, меченных FITC) линии Caltag Bectan Coulter
Определение активности каспаз	набор для флуориметрического определения протеазной активности каспазы 3/FLICE и каспазы 8/FLICE (ЗАО «БиоХимМак», производитель Biosource). Учет результатов на флуориметре «VersaFluor», Bio-Rad
Оценка функциональной активности моноцитов крови	<ul style="list-style-type: none"> - выделение и определение жизнеспособности мононуклеаров по методу А. Воуиm (1968); - морфологическая и спектрофотометрическая оценка адгезии (Маянский А.Н., 1993); - оценка бактерицидности согласно спонтанному и индуцированному МТТ-тесту (Berridge M.V., 2005); - оценка пролиферативной активности моноцитов с использованием витального красителя AlamarBlue® (Invitrogen, США) на флуориметре VersaFluor (Bio-Rad), в относительных единицах флюоресценции.
Определение уровня про- и противовоспалительных и регуляторных цитокинов, детекция количества антител к субъединице NR2 рецептора NMDA в сыворотке	- методом твердофазного ИФА: TNF- α , IL-12, IL-4, IL-17, IFN- γ с помощью тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск); количество IL-2 (пг/мл) - тест система ProCon (Санкт-Петербург), IL-8 9пг/мл) тест-система ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург), IL-1 β (пг/мл) тест-система Cytimmune (Финляндия). Антитела к субъединице NR2 рецептора NMDA (нг/мл) тест-системой CIS Biotech, Inc. Gold Dot NR2 Antibody Test. Учет результатов производили на спектрофотометре Multiscan Plus (Финляндия) при соответствующей длине волны

Примечание: МТТ краситель – 3-4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтетразолия бромид, NMDA (N-метил-D-аспартат) – рецептор к глутамату

Статистические методы. Статистическую обработку результатов проводили на ПК под управлением операционной системы Windows XP с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 8.0 for Windows и IBM SPSS Statistics 19 с применением методов параметрической и непараметрической статистики (О.И. Реброва. 2002). Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Методы лечения. Методом случайной выборки из группы ветеранов с НПНКМ были отобраны 30 человек. На протяжении 14 дней ветераны с НПНКМ, включенные в исследование, амбулаторно получали монотерапию адамантилбромфениламином в дозе 50 мг, 2 раза в день. Курсовая доза составила 1,4 г.

Анкетирование, оценку клинического и нейропсихологического статуса, инструментальные исследования проводили с фиксированной периодичностью регистрации состояния до начала терапии, на 7 и 14-е сутки приема препарата; забор венозной крови для иммунологического исследования проводили до лечения и на 14-е сутки приема препарата. Контрольная группа состояла из 30 мужчин-военнослужащих того же возраста, условно здоровых, без проявлений НПНКМ.

Оценку эффективности проводимого лечения проводили согласно шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI) (Spearing M. K. et al., 1997); оценку побочного действия лекарственного препарата проводили согласно шкале оценки побочного действия (UKU side-effect rating scale) (Lingjaerde O., 1987)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническую картину у ветеранов современных войн при НПНКМ, помимо полиморфных жалоб преимущественно астенического характера, составляли эмоциональные, вегетативные, когнитивные, болевые и диссомнические расстройства. Явления астении появлялись на фоне психоэмоциональных перегрузок, воспоминаний о событиях войны, при психическом или физическом перенапряжении. Предполагаемый генез астенических проявлений у ветеранов современных войн с НПНКМ состоит в психоэмоциональной перегрузке лимбико-ретикулярного комплекса, регулирующего адаптивное поведение в ответ на любые виды стресса. В первую очередь при астении происходят изменения активности ретикулярной формации ствола мозга, обеспечивающей поддержание уровня внимания, восприятия, сна и бодрствования, мышечной активности, вегетативной регуляции (Котова О. В., 2016). При нарастании явлений хронической ишемии мозга в виде ДЭП-1 параллельно с эмоциональными расстройствами нарастали явления когнитивного дефицита, преимущественно нейродинамического типа: снижение памяти, внимания, быстрая истощаемость. Жалобы носили более постоянный характер, преимущественно не связанный с интеллектуальной активностью, эмоциональными переживаниями. Нейропсихологическое тестирование показало высокие значения показателей личностной и реактивной тревожности, более низкие показатели «самочувствия», «активности», «настроения», снижение мотивации достижения у ветеранов с ранними формами ХИМ в сравнении со здоровыми военнослужащими, в целом отражающие более низкое качество жизни. На стадии ДЭП-1 имела место клинически выраженная тревога с максимальными значениями среднего балла с присоединением рассеянной очаговой неврологической микросимптоматики, указывающей на вовлеченность

различных отделов головного мозга, в виде спектра глазодвигательных расстройств, двигательных нарушений, наличия патологических рефлексов и недостаточности черепных нервов.

Инструментальная доплерографическая оценка прецеребрального кровотока магистральных сосудов головы и шеи: общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), экстракраниального отдела позвоночной артерии (ПА) – показала повышение линейной скорости кровотока (ЛСК) и величины пульсативного индекса в ОСА при НПНКМ в сравнении с контрольной группой и пациентами с ДЭП 1 стадии на фоне нормальных показателей скорости кровотока по ВСА, что отражает наличие вазоконстрикторных реакций в системе общих и наружных сонных артерий и начальных сегментах позвоночных артерий. При ДЭП-1, напротив, регистрировалось значимое снижение ЛСК в ОСА и на уровне тенденции – в ВСА с обеих сторон в сравнении с НПНКМ, при этом только во внутренних сонных артериях определялись нормальные параметры пульсативного индекса, характеризующего эластичность сосудов, что свидетельствует о сохранности миогенной ауторегуляции тонуса артерий прецеребрального уровня. При прогрессировании процесса повышается проницаемость сосудистой стенки мелких сосудов головного мозга, микроциркуляторного русла, происходит их пропитывание плазмой, отмечаются некробиотические изменения с разрушением структурных компонентов матрикса базальной мембраны, происходит ремоделинг церебральной сосудистой трассы. Снижение скоростных параметров кровотока на стадии ДЭП-1, вероятно, связано с затруднением сброса крови в мелкие артериолы и венозную сеть.

Транскраниальная доплерография интрацеребральных сосудов показала снижение линейных скоростей кровотока в вертебробазиллярном бассейне по задней мозговой артерии (ЗМА), правой позвоночной артерии (ППА), левой позвоночной артерии (ЛПА) и основной артерии (ОА) при НПНКМ, по позвоночным артериям и ОА при ДЭП-1 в сравнении с контрольной группой. Прогрессирование нарушений церебральной гемодинамики при ДЭП-1 характеризовалось дополнительным вовлечением каротидного бассейна со снижением скоростных показателей и индекса резистивности по средней мозговой артерии (СМА) в сравнении с НПНКМ и контрольной группой, ростом микроэмболических сигналов, затруднением венозного оттока, снижением анатомического, миогенного и метаболического резерва ауторегуляции церебрального кровотока и ростом числа гипоперфузированных сосудов по СМА, ППА, ЛПА и ОА при всех ранних формах ХИМ, что способствовало развитию гипоксических и метаболических изменений в мозговой ткани.

Характер биоэлектрической активности мозга отличался от варианта нормы в 98 % случаев НПНКМ и у 100 % больных с ДЭП-1. При НПНКМ зафиксировано преобладание гипер- и десинхронизация альфа-активности и дезорганизация ритмов с наличием небольших пароксизмальных вспышек, что на фоне отсутствия микроповреждений мозга и при наличии различного рода вегетативных и

нейрогуморальных дисфункций находит свое отражение в разнообразных изменениях церебральной нейродинамики, а отсюда и формирование патологических паттернов электроэнцефалограммы. При прогрессировании НПНКМ на стадии ДЭП-1 отмечено преобладание уплощенного и замедленного типа активности с нарушением зональных распределений и продвижение в сторону теменных и теменно-лобных областей. Оценка микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы ветеранов с ранними формами ХИМ показала наличие выраженных периваскулярных дистрофических изменений в виде мутного фона, липоидоза, пигментных пятен и микрогеморрагий, нарушений морфоархитектоники микрососудов конъюнктивы, значимо чаще на стадии ДЭП-1, в виде неравномерности калибра и извитости как артериол, так и веноулярно-капиллярного звена, что свидетельствовало о спастико-атонических явлениях микроциркуляторного русла (МЦР) с нарастанием числа аневризм венозного и капиллярного русла, явлениями редукции артериального русла и изменениями артериовенозного соотношения в сторону увеличения венозного присутствия, что отражает наличие застойных явлений МЦР.

Анализ иммунных механизмов патогенеза ранних форм хронической ишемии мозга показал, что в качестве пусковых патогенетических факторов развития начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга у ветеранов современных войн имеет значение, прежде всего, перманентный психоэмоциональный стресс, который является не только одним из факторов риска, но и триггером клинической манифестации НПНКМ посредством инициации классической стресс-системы, сложного нейроиммунного эндокринного регуляторного комплекса, помогающего координировать гомеостаз в условиях стресса, основным результатом работы которого является показанное нами значимое в сравнении с контрольной группой увеличение выброса АКТГ и кортизола в кровь (группа с НПНКМ: кортизол – $(620 \pm 9,3)$ нмоль/мл, АКТГ – $(49,8 \pm 2,3)$ пг/мл; контрольная группа: кортизол – $(212,7 \pm 3,1)$ нмоль/мл, АКТГ – $(27,3 \pm 3,1)$ пг/мл), способствующее адаптации органов и тканей в условиях стресса (Пшенникова М.Г., 2001) и являющееся отражением накопления «аллостатического груза» как своеобразной «платы за адаптацию» (McEwen В., 2002). Совокупное воздействие факторов риска ХИМ способствовало дизрегуляции и истощению адаптационных резервов лимбико-ретикулярного комплекса за счет снижения энергообеспечения нейронов в условиях повышенной потребности, что на фоне нарушений церебральной гемодинамики приводило к формированию астенических проявлений, составляющих ядро клинической картины НПНКМ. В то же время активация стресс-индуцирующих и стресс-лимитирующих систем мозга закономерно отражается на функционировании иммунной системы, составляющей вместе с нервной и эндокринной системами единый нейроиммуноэндокринный комплекс, формирующий весомую часть аллостатического груза (Felten D., 2002; McEwen В., 2002).

Стресс-индуцированные эфферентные влияния ЦНС меняют характер нервной регуляции иммунных реакций организма, что проявляется, согласно нашим

исследованиям, в виде перераспределительных изменений содержания отдельных популяций иммуноцитов, как врожденного (снижение относительного числа лимфоцитов, моноцитов, базофилов), так и адаптивного компартмента иммунной системы (снижение процентного содержания популяции Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), активированных Т-хелперов (CD4⁺CD25⁺CD127⁺) и неактивированных Т-хелперов (CD4⁺CD25⁻CD127⁺)), роста в циркуляции абсолютного числа моноцитов, лимфоцитов, общей популяции Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов с маркерами ранней позитивной активации (CD3⁺CD25⁺) (таблица 2); интенсификации процессов апоптоза лимфоцитов (повышение в циркуляции лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза, числа CD95⁺-позитивных клеток, активация внутриклеточных каспаз 3 и 8) (таблица 3), при этом нами было показано, что популяция В-лимфоцитов имела большее количество клеток, экспрессирующих антиапоптогенный белок bcl-2, что, в целом, позитивно отражается на ее выживаемости (таблица 4).

Таблица 2 – Количественная оценка субпопуляционного спектра Т-лимфоцитов и активационных маркеров у ветеранов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (M ± m)

Параметры	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 125	p
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,19 ± 0,07	2,76 ± 0,08	< 0,01
Лимфоциты, %	32,54 ± 0,7	28,47 ± 0,48	< 0,01
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,72 ± 0,02	0,86 ± 0,02	< 0,01
Моноциты, %	9,44 ± 0,73	8,44 ± 0,65	
Базофилы, %	0,55 ± 0,01	0,42 ± 0,03	< 0,01
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻), 10 ⁹ /л	1661,14 ± 42,54	2058,84 ± 63,26	< 0,01
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	38,86 ± 0,59	35,24 ± 0,38	< 0,01
НК лимфоциты, %	6,63 ± 0,05	7,72 ± 0,06	< 0,01
НК лимфоциты, 10 ⁹ /л	234,41 ± 7,49	268,94 ± 6,97	< 0,01
CD3 ⁺ CD25 ⁺ лимфоциты, %	10,01 ± 0,32	10,54 ± 0,19	
CD3 ⁺ CD25 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л	86,91 ± 2,72	238,43 ± 7,81	< 0,01
Т-хелперы неактивированные (CD4 ⁺ CD25 ⁻ CD127 ⁺), %	90,45 ± 0,97	76,94 ± 0,57	< 0,01
Т-хелперы активированные (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺), %	2,34 ± 0,05	2,00 ± 0,05	< 0,01

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни, НПКМ – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга

Кроме этого, нами выявлено усиление флоггенного потенциала крови в виде роста в кровотоке уровней провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF-α), повышения уровня острофазных белков (высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP))

(рисунок 2); усиления функциональной активности моноцитов крови в условиях гиперлипопротеидемии (ГЛП), которая имела место более чем у 86 % пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга, что проявлялось в виде секреторной (тенденция роста уровня дериватов оксида азота в сыворотке и спонтанной суммарной продукции конечных метаболитов оксида азота (NOx) в культуре моноцитов, повышение концентрации нитротирозина) (рисунок 3), адгезивной

Таблица 3 – Показатели негативной активации и апоптоза лимфоцитов у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга и контрольной группы (M ± m)

Параметры		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 125	p
Апоптоз лимфоцитов, верифицированный в окраске Hoechst 33342	%	4,3 ± 0,2	5,7 ± 0,2	0,02
	10 ⁹ /л	0,12 ± 0,04	0,39 ± 0,1	0,03
Активность каспазы 3, ОЕФ		95,8 ± 2,9	110,1 ± 2,5	0,01
Активность каспазы 8, ОЕФ		264,79 ± 29,5	351,5 ± 36,8	
Апоптоз (гиподиплоидный пик)	%	3,1 ± 0,2	5,8 ± 0,3	< 0,01
	10 ⁹ /л	0,02 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,01
Фаза митоза/пролиферации (S+G2+M)	%	3,7 ± 0,2	3,6 ± 0,2	
	10 ⁹ /л	0,04 ± 0,1	0,12 ± 0,01	< 0,01
CD95 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л		219,5 ± 11,0	318,1 ± 18,7	< 0,01
Соотношение CD25 ⁺ /CD95 ⁺ лимфоцитов		0,4 ± 0,02	0,86 ± 0,1	< 0,01
FasL, пг/мл		0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01	

Примечание: p – показатель значимости различия между группами по критерию Манна – Уитни, НПКМ – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, ОЕФ - относительные единицы флуоресценции

Таблица 4 – Количество лимфоцитов, экспрессирующих Vcl-2, в крови пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (M ± m)

Показатели		Группа 1. Контрольная n = 30	Группа 2. Ветераны с НПКМ n = 125	p
Vcl-2 ⁺ лимфоциты	%	14,09 ± 0,39	18,9 ± 0,39	< 0,01
	10 ⁹ /л	0,28 ± 0,004	0,37 ± 0,01	< 0,01
Vcl-2 ⁺ CD19 ⁺ лимфоциты	%	0,95 ± 0,03	1,65 ± 0,12	< 0,01
	10 ⁹ /л	0,02 ± 0,08	0,05 ± 0,01	< 0,01
Vcl-2 ⁺ CD3 ⁺ лимфоциты	%	4,47 ± 0,2	5,22 ± 0,41	
	10 ⁹ /л	0,74 ± 0,08	0,84 ± 0,12	

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни, НПКМ – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, Vcl-2- антиапоптогенный белок, маркер клеточного обновления

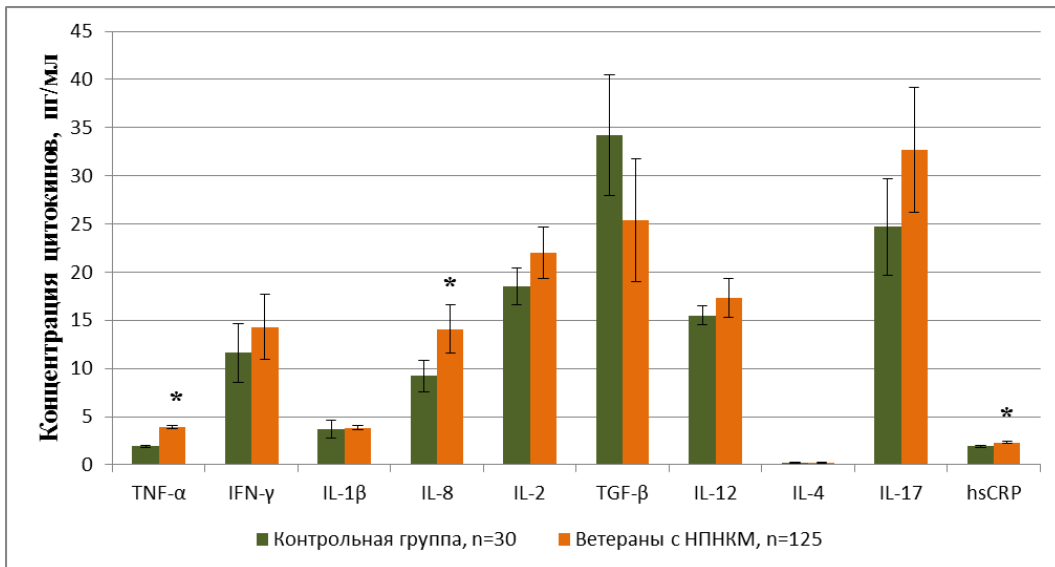


Рисунок 2 – Концентрации провоспалительных, противовоспалительных, регуляторных цитокинов (пг/мл) и высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP, мг/л) у ветеранов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга и в контрольной группе

Примечание: * – достоверные различия между группами.

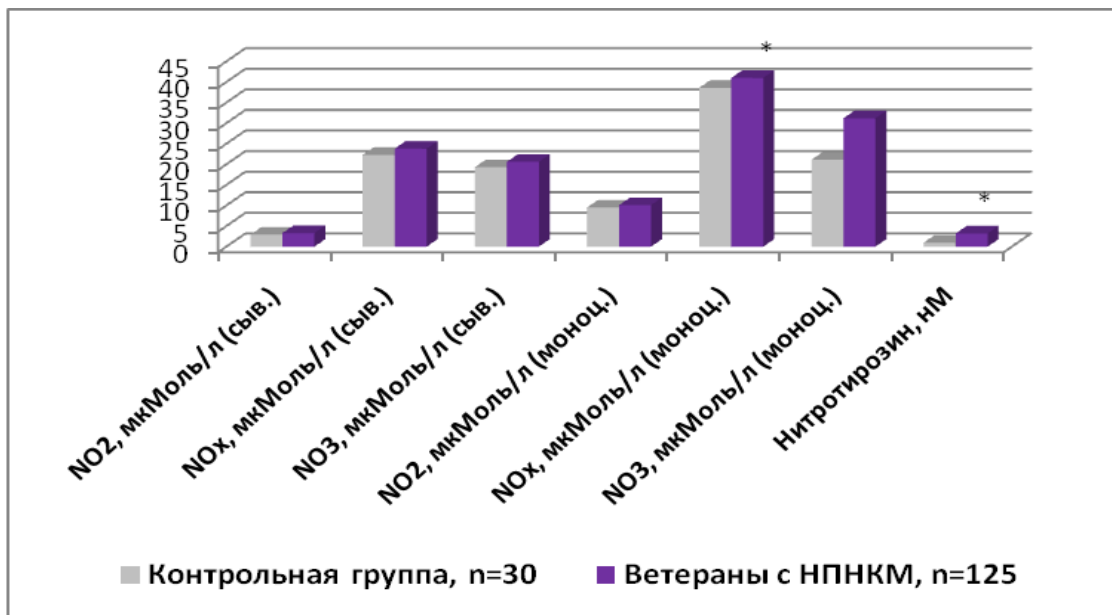


Рисунок 3 – Показатели нитроксидагических процессов при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга

Примечание: * – достоверные различия между группами; NO₂ – нитриты, NO_x – суммарная продукция конечных стабильных метаболитов азота, NO₃ – нитраты.

В то же время следует учитывать, что формирование НПНКМ у ветеранов происходит на фоне системной сосудистой патологии, обусловленной развитием атеросклероза и артериальной гипертензии, с формированием на этом фоне установленных нами функциональных (дисбаланс вазоактивных факторов относительно контрольной группы: соотношение нитриты, мкмоль/л, и эндотелин-1, фмоль/л (NO₂/ЭТ-1), в группе пациентов с НПНКМ было в 2 раза ниже, чем в контрольной группе, что отражает усиление вазоконстрикторных влияний при

формировании ХИМ) (рисунк 3), рост уровня эндотелина-1 при НПНКМ – ($2,1 \pm 0,12$) фмоль/мл против ($1,23 \pm 0,1$) фмоль/мл в контрольной группе) и морфологических (увеличение в кровотоке количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ): ($3,8 \pm 0,7$) клеток / 100 мкл) изменений эндотелия сосудов, в том числе церебральных, сопровождающихся повышением тромбогенного риска в виде удлинения времени эуглобулинового фибринолиза – ($266,8 \pm 5,9$) мин.

Таблица 5 – Показатели функциональной активности моноцитов периферической крови при нормо- и гиперлипидемии у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга ($M \pm m$)

Параметры	Ветераны с НПНКМ с гиперлипидемией n = 77	Ветераны с НПНКМ с нормолипидемией n = 10	p
Моноциты, $10^9/л$	$0,94 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,04$	0,01
Процент адгезии моноцитов на пластик (визуальная оценка)	$67,3 \pm 2,79$	$64,4 \pm 3,5$	
Адгезивная активность, ОЕФ	$0,381 \pm 0,04$	$0,145 \pm 0,04$	0,02
Пролиферативная активность моноцитов, AlamarBlue тест, ОЕФ	12560 ± 479	11345 ± 562	0,01

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни, ОЕФ – относительные единицы флуоресценции

Нами показано, что атеросклеротические и/или гипертонические изменения церебрального сосудистого русла при НПНКМ характеризуются преобладанием констрикторных реакций, преимущественно в вертебробазилярном бассейне, снижением скоростных параметров кровотока, изменением ауторегуляции интракраниальных сосудов, нарушением микроциркуляции в пиаальном звене сосудистой церебральной трассы, ростом микроэмболий, что способствует прогрессированию хронической ишемии мозга.

Известно, что при атеросклеротическом или ином стенозе сосуда на 60 % начинаются значимые сокращения кровотока в соответствующей области мозга. Ряд литературных источников указывает, что воздействие хронической вазоконстрикции приводит к повышению адгезивности сосудистой стенки, обусловленному увеличением экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) на эндотелиоцитах, снижению ее тромборезистентности в виде инверсии отрицательного заряда эндотелия, снижению синтеза простаглицина и октадекадиеновой кислоты, способных угнетать активность тромбоцитов, снижению синтеза тканевого активатора плазминогена (Бэр М., 2011), повышению секреции вазоконстриктора эндотелина-1, активации матриксных металлопротеиназ (ММП-5, 9), что, в конечном итоге, приводит к структурным изменениям артериол, обозначаемым как ремоделинг сосудов.

Применение корреляционного анализа по Спирмену и многомерных исследующих методов показало сопряженность иммунных изменений с проявлениями

психоэмоционального стресса, нарушениями церебральной гемодинамики, изменениями липидного профиля сыворотки крови, показателями тромбогенного риска у ветеранов с НПНКМ, что подтверждается наличием корреляционных связей, как положительных, так и отрицательных, преимущественно средней силы, между показателями, отражающими наличие стресса у ветеранов с НПНКМ, и иммунными параметрами. Применение факторного анализа показало, что состав компонентов первой подсистемы с максимальным вкладом в общую дисперсию (17,1 %) включает параметры иммунной системы, имеющие высокие факторные нагрузки: абсолютные значения общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических, натуральных киллеров, В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов с маркерами ранней и поздней активации, В₂-субпопуляции В-лимфоцитов, Т-хелперов неактивированных (CD4⁺CD127⁺CD25⁻), Т-хелперов активированных (CD4⁺CD127⁺CD25⁺), Т-регуляторных (CD4⁺CD127⁻CD25⁺), имеющих факторные нагрузки (ФН) 0,84; 0,90; 0,77; 0,90; 0,94; 0,91; 0,96; 0,81; 0,73; 0,74; 0,76 соответственно; и показатели нейропсихологического тестирования, отражающие наличие стресса у обследуемого контингента (опросник HADS: тревога; уровень кортизола; показатель личностной и реактивной тревожности), с соответствующими факторными нагрузками – 0,74; 0,81; 0,96; 0,80, следовательно, можно предположить, что наблюдаемые нами иммунные изменения обусловлены преимущественно влиянием стресса.

Кроме того, наличие в плазме крови ветеранов с НПНКМ атерогенных фракций липидов приводит к их проникновению в интиму сосудов, накоплению и модификации в окисленные формы. Широко освещенные в современной литературе данные об активации иммунокомпетентных клеток при атеросклеротических процессах согласуются с результатами наших исследований, свидетельствующих об активации системы мононуклеарных фагоцитов в условиях дислипидемии ИВ типа в виде повышения адгезивной, пролиферативной, бактерицидной активности клеток, увеличения продукции нитроксида азота, накопления в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF α), хемотаксических факторов (IL-8), острофазных белков (высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP)), маркеров нитрозативного стресса (нитротирозин), совокупно участвующих в прогрессировании системной сосудистой патологии. При этом показанное нами усиление апоптоза лимфоцитов, с одной стороны, может быть обусловлено эффектами кортизола в условиях хронического психоэмоционального стресса, с другой – возможно, воздействием модифицированных оксистеролов, активно проникающих в мембрану клетки при атероматозе. При развитии атеросклеротической патологии существенно меняется также взаимодействие макрофагов с тромбоцитами. Тромбоциты в результате контакта с поврежденными эндотелиоцитами освобождают локально из α -гранул Р-селектины, способствующие аккумуляции моноцитов в области повреждения.

Таким образом, проведенные нами исследования показали наличие у ветеранов с НПНКМ тесных взаимосвязей между показателями психоэмоционального стресса,

изменениями иммунного статуса, параметрами церебральной гемодинамики, показателями липидограммы, гемостаза, вазоактивными факторами и морфофункциональным состоянием сосудистого эндотелия, которые вносят существенный вклад в развитие ранних форм хронической ишемии мозга. Схематично патогенез начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга представлен на *рисунке 4*.

Рассмотрение иммунных механизмов патогенеза прогрессирования начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга до стадии ДЭП-1 прежде всего должно строиться на постулатах о наличии привилегированного положения тканей ЦНС по отношению к факторам иммунной системы. В норме в ЦНС отсутствуют клетки, которые необходимы для реализации адаптивного иммунного ответа: во-первых, гематоэнцефалический барьер сводит к минимуму миграцию иммунных клеток и макромолекул, во-вторых, в ЦНС не происходит синтеза и секреции хемокинов и цитокинов для привлечения и активации иммунных клеток. Кроме этого, часть молекул адгезии отсутствует на эндотелии сосудов ЦНС.

Наконец, экспрессия молекул HLA на астроцитах и клетках глии очень низкая, что предотвращает презентацию антигенов Т-лимфоцитам соответствующей специфичности. Отсутствуют доказательства миграции В-лимфоцитов на территорию ЦНС с запуском реакций антителообразования. В свою очередь, функционирование ГЭБ зависит от целостности его клеточного матрикса, состоящего из эндотелиальных клеток, базальной пластины и астроцитов.

Полагаем, что повышение проницаемости ГЭБ имеет ключевое значение при прогрессировании НПНКМ и многофакторный генез, при этом важнейшими факторами являются установленная нами у ветеранов с ДЭП-1 дислипидемия ИБ типа, которая имеет место уже при НПНКМ и включает повышение в кровотоке наиболее атерогенных фракций липопротеидов: ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП – с активацией системы мононуклеаров, участвующих в атерогенезе; повышение тромбогенного риска в виде роста уровня фибриногена, антитромбина, увеличения времени эуглобулинового фибринолиза; наличие микроэмболических сигналов в пиаальном русле, более выраженное при ДЭП-1; повышение в крови уровней маркеров эндотелиальной дисфункции (оксид азота, эндотелин-1 с преобладанием констрикторных влияний, васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF)); наличие маркеров оксидативного (нитрозативного) стресса (Nt); повышение уровня эндотелиемии, свидетельствующей о нарастании морфологических изменений сосудистой стенки и маркеров деструкции ГЭБ (матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9)) (*таблица 6*).

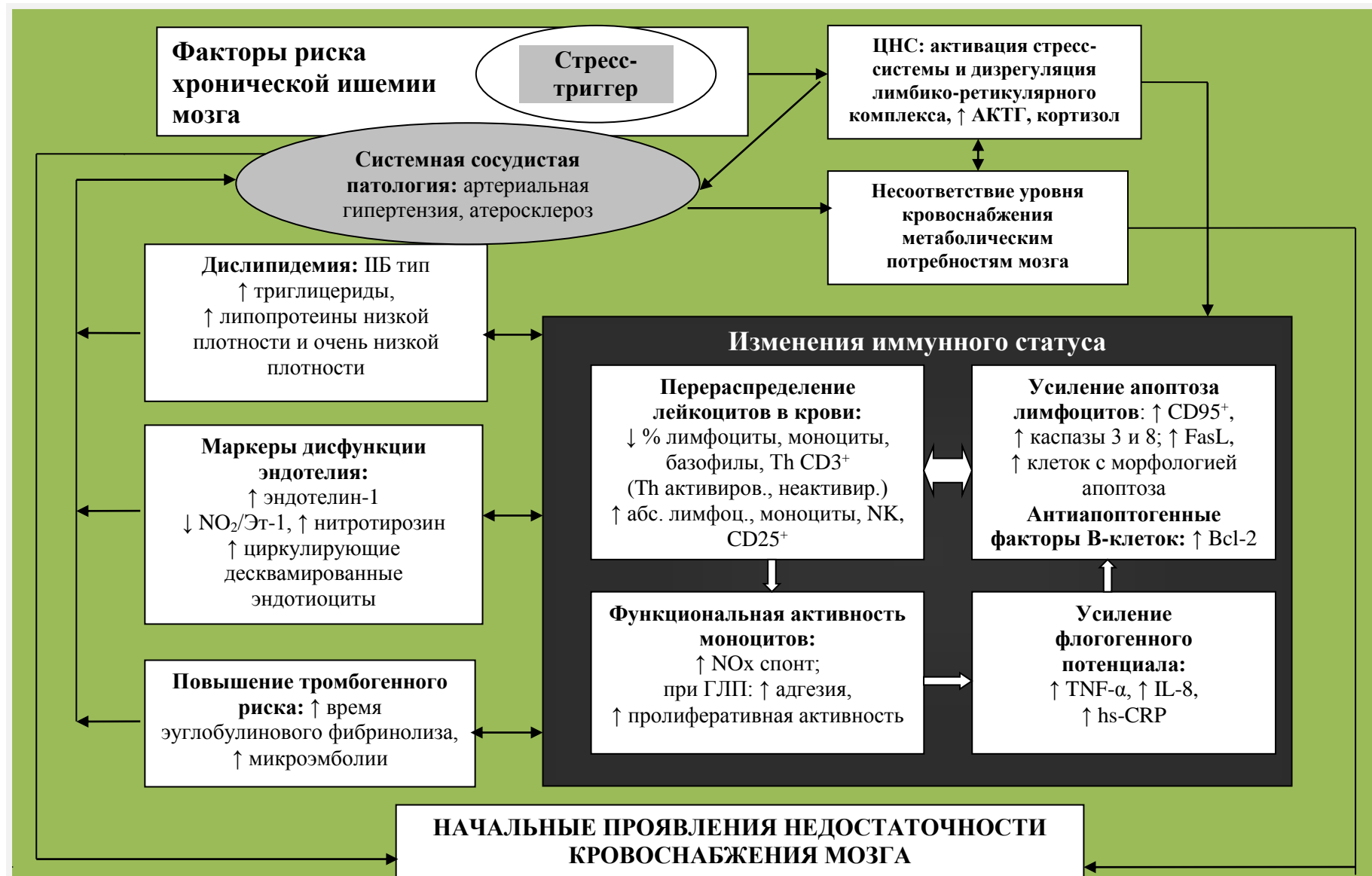


Рисунок 4 – Патогенез начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга

Примечание: NO₂-нитриты, TNF-α, IL-8 – провоспалительные цитокины, hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок.

В данной ситуации создаются условия для повреждения нормального ГЭБ с ремоделингом матрикса и нарушением сигнальных процессов во входящих в его состав клеток, что приводит к повышению проницаемости ГЭБ, увеличению степени иммунного присутствия на территории ЦНС и потере иммунной толерантности. Главную роль в повреждающих ГЭБ процессах играют протеазы-катепсины, активаторы плазминогена и матриксные металлопротеиназы (ММР) (Бэр М., 2011). Протеолитическое разрушение базальной мембраны преимущественно ММР-2, 9 обеспечивает возможность иммиграции лейкоцитов и способствует развитию вазогенного отека. При хронической ишемии мозга, помимо ММР, интенсивно экспрессируется тканевый активатор плазминогена (tPA), который в свою очередь индуцирует ММР-9, повреждая ГЭБ, а также усиливает NMDA-опосредованные эффекты кальция с последующим эксайтотоксическим повреждением нейронов, способствуя расщеплению NR2-субъединицы NMDA рецептора.

Эксайтотоксическое действие глутамата является причиной гибели нейронов и ведущим фактором патогенеза сосудистых нейродегенеративных заболеваний (Дубинина Е.Е., 2006).

Существующие представления о процессах ауторегуляции кровоснабжения мозга постулируют, что первый этап регуляции мозгового кровотока осуществляется на уровне магистральных сосудов головы, на втором этапе, когда изменения артериального давления более значительны, а механизмы реакции магистральных сосудов несовершенны подключаются пиальные артерии.

При формировании ранних форм ХИМ изменение регуляции мозговой гемодинамики связано с колебаниями системного кровяного давления и несоответствием между метаболической потребностью мозговой ткани и ее кровоснабжением. Кроме того, имеет значение редукция мозгового кровотока при атеросклеротическом изменении сосудистых стенок, образовании атероматозных бляшек, снижающих объем поступления крови, что требует повышения кровяного давления для адекватной перфузии пораженных регионов.

Хроническая артериальная гипертензия со временем может изменять порог ауторегуляции, обеспечивая относительное постоянство мозгового кровотока в новых условиях, что мы отчетливо наблюдали на стадии ДЭП-1.

Прямые доказательства прогрессирования хронической ишемии мозга на стадии ДЭП-1 получены нами в результате проведения комплексной ультразвуковой и транскраниальной доплерографии в виде дополнительного вовлечения в патологический процесс в сравнении с НПНКМ сосудов каротидного бассейна, в сравнении с НПНКМ сосудов каротидного бассейна, увеличения числа сосудов с гипоперфузией при относительной нормализации скоростных характеристик и тонуса пиальных сосудов, что на фоне выраженного снижения диапазона ауторегуляции сосудистого тонуса приводило к формированию нового гемодинамического паттерна церебральной регуляции, и, несмотря на появление морфологических изменений в мозговой ткани, клинически проявляющихся рассеянной неврологической

микросимптоматикой, сопровождалось снижением количества жалоб астенического характера.

Таблица 6 – Уровень конечных стабильных метаболитов оксида азота и маркеров дисфункции эндотелия в сыворотке крови пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга в сравнении с контрольной группой ($M \pm m$)

Показатели		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 87	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 62	Р
Сыворотка крови	NO ₂ , мкМоль/л	2,9 ± 0,2	3,3 ± 0,18	4,7 ± 0,30	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
	NO _x , мкМоль/л	22,3 ± 0,79	23,8 ± 0,9	29,8 ± 1,4	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
	NO ₃ , мкМоль/л	19,3 ± 0,7	20,6 ± 0,9	25,1 ± 1,4	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
Супернатант культуры моноцитов	NO ₂ , мкМоль/л	9,5 ± 0,44	10,1 ± 0,52	11,2 ± 0,4	< 0,01 ₁₋₃ 0,02 ₂₋₃
	NO _x , мкМоль/л	38,6 ± 0,8	41,0 ± 0,7	51,7 ± 2,2	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
	NO ₃ , мкМоль/л	29,1 ± 3,9	31,2 ± 3,03	40,5 ± 2,1	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
Эндотелин-1, фмоль/мл		1,7 ± 0,1	2,9 ± 0,62	4,8 ± 1,29	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃ 0,02 ₁₋₂
NO ₂ /ЭТ-1		2,66 ± 0,35	1,21 ± 0,8	1,09 ± 0,13	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
VEGF, пг/мл		30,6 ± 5,6	37,8 ± 6,4	66,9 ± 8,3	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
ЦДЭ, клеток / 100 мкл		2,4 ± 0,4	3,8 ± 0,7	6,2 ± 1,2	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₃
Нитротирозин, нМ		0,97 ± 0,01	3,2 ± 0,02	4,6 ± 0,03	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
ММР-9, нг/мл		0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,09	3,7 ± 1,1	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃

Примечание: р – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни, ЭТ-1 – эндотелин-1, ЦДЭ – циркулирующие десквамированные эндотелиоциты, VEGF- васкулоэндотелиальный фактор роста, ММР-9 – матриксная метталлопротеиназа -9, NO₂ – нитриты, NO_x – суммарная продукция конечных стабильных метаболитов азота, NO₃ – нитраты.

Микроскопическое исследование бульбарной конъюнктивы выявило, что для стадии ДЭП-1 характерны спастико-атонические проявления в капиллярно-венулярном звене, дополнительное формирование сосудистых клубочков и аневризм, замедление, прерывистый, ретроградный кровоток вплоть до его остановки с развитием сладж-

феномена в капиллярах и венах, что в целом свидетельствует о несостоятельности микроциркуляторного русла головного мозга вследствие его начинающейся редукции, а также о нарушении реологических свойств крови.

Данные ЭЭГ отражают факт нарушения церебральной гемодинамики и представляют несомненный интерес в силу того, что именно глубокие ветви задних мозговых артерий снабжают заднюю часть гипоталамической области, а вовлечение в патологический процесс сосудов каротидного бассейна закономерно сопровождается прогрессированием когнитивного дефицита у ветеранов с ДЭП-1. Так, при ДЭП-1 отмечено нарушение качественных и количественных характеристик альфа-активности, преобладание уплощенного и замедленного типа активности, нарушение зональных распределений и их продвижение в сторону теменно-лобных областей. Нарушение стенки капилляров ГЭБ, повышение ее проницаемости, микроочаговые поражения головного мозга при прогрессировании хронической ишемии мозга сопровождаются нейродинамическими расстройствами в виде изменения распространения процессов возбуждения в системах корковых нейронов, что находит отражение в изменении нормальной картины биопотенциалов мозга.

В то же время через поврежденный ГЭБ нейроспецифические белки, компоненты синаптических структур, рецепторных комплексов обеспечивают себе перманентное поступление в системный кровоток, что зафиксировано нами в виде повышения в крови уровня следующих НСБ: NSE, BNP, белка S100 β , MMP-9, а также роста количества специфических аутоантител к субъединице NR2-рецептора к глутамату (*таблица 7*). В этих условиях претерпевают существенные изменения врожденные и приобретенные иммунные ответы в ЦНС и на периферии. При увеличении степени иммунной аутоагрессии в отношении мозговых антигенов ЦНС устанавливает врожденный иммунный ответ на территории головного мозга с одной стороны и приобретенный адаптивный иммунный ответ – на периферии.

ЦНС производит цитокиновые сигналы, которые привлекают Т-лимфоциты и моноциты через измененный ГЭБ, активируют локально глиальные макрофаги и позволяют презентировать антигены нейроспецифических белков, как на территории ЦНС, так и на периферии.

Литературные данные указывают, что нейроны играют центральную роль в контроле иммунного ответа ЦНС. Неповрежденные, электрически активные нейроны ограничивают индукцию иммунологически релевантных генов. В свою очередь, структурное поражение нейронов приводит к формированию зон нейронной дегенерации, где даже слабые провоспалительные сигналы стимулируют высвобождение хемокинов, усиливают экспрессию молекул адгезии, выработку растворимых воспалительных медиаторов и экспрессию на мембранах астроцитов и глиальных клеток молекул главного комплекса гистосовместимости, которые требуются для формирования врожденного и приобретенного иммунного ответа в ЦНС.

Таблица 7 – Иммунобиохимические маркеры проницаемости ГЭБ и аутосенсibilизации при ранних формах ХИМ (M ± m)

Показатель	Группа 1 Контрольная n = 17	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 44	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 40	p
BNP, фмоль/мл	4,3 ± 0,4	3,2 ± 0,2	6,3 ± 0,5	< 0,01 ₂₋₃ 0,04 ₁₋₃
NSE, μ/L	9,8 ± 0,3	10,3 ± 0,3	13,9 ± 0,7	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
S100β, нг/л	79,7 ± 0,9	81,1 ± 1,8	94,1 ± 3,1	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
АТ к NR2 субъединице NMDA рецептора к глутамату, нг/мл	0,98 ± 0,04	1,0 ± 0,02	1,54 ± 0,04	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни, НПКМ - начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, ДЭП-1-дисциркуляторная энцефалопатия 1 стадии, BNP – мозговой натрий-уретический пептид, NSE – нейронспецифическая енолаза, S100β- астроглиальный белок, NMDA рецептор к глутамату – N-метил D-аспарат

Параллельно у ветеранов современных войн с ДЭП-1 в иммунной системе происходят события, вызванные совокупным возмущающим воздействием факторов риска, хронического психоэмоционального стресса, сопровождающиеся изменением деятельности единого регуляторного гомеостатического нейроиммуноэндокринного комплекса, приводящего к нейроиммунной дисрегуляции ЦНС, с одной стороны, с другой, нарастающие явления аутоиммунизации антигенами мозговой ткани приводят к развитию активного органоспецифического аутоиммунного процесса. Выявленные нами изменения иммунного статуса в условиях прогрессирования хронической ишемии мозга сводятся к следующему: повышению флогогенного потенциала крови (TNF-α, IL-8, IFN-γ, hs-CRP, IL-17); росту уровня регуляторных цитокинов (IL-2, IL-12); снижению количества нейропротективных и иммуносупрессивных факторов (TGF-β) (рисунки 5), активации функциональной активности (нитроксидазная функция, адгезия, АВ-пролиферация, МТТ-редуцирующая способность) моноцитов в условиях ГЛП (таблица 8); активации антителогенеза в виде повышения в кровотоке уровня общей популяции В, В2-лимфоцитов и минорной субпопуляции В1-лимфоцитов, уровня В-лимфоцитов, экспрессирующих антиапоптозный белок – Bcl-2 (таблица 9).

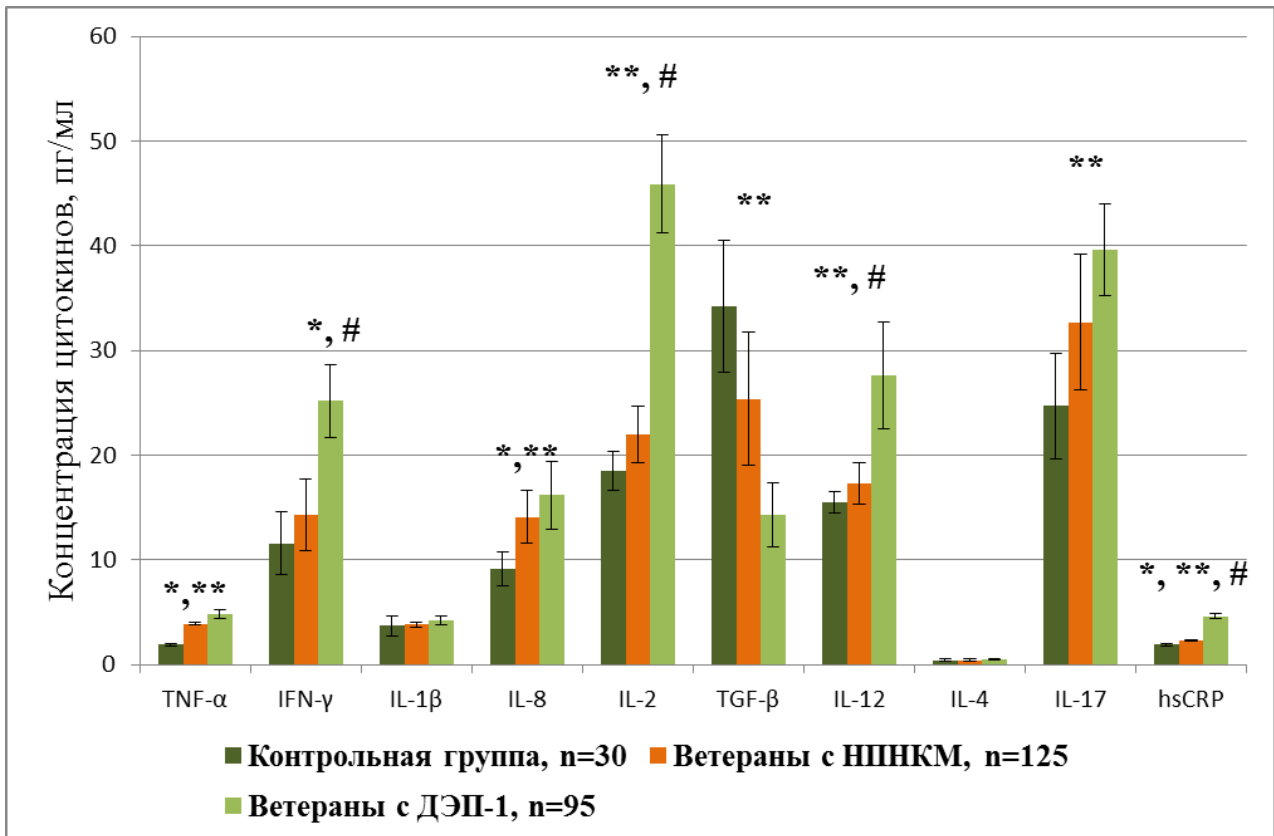


Рисунок 5 – Уровни цитокинов и высокочувствительного С-реактивного белка в группах ветеранов с ранними формами хронической ишемии мозга в сравнении с контрольной группой

Примечание: *-значимые различия ($p < 0,05$) между контрольной группой и ветеранами с НПКМ, ** - значимые различия между контрольной группой и ветеранами с ДЭП-1, # - значимые различия между ветеранами с НПКМ и ДЭП-1.

При ДЭП-1 установлено снижение контроля за аутоиммунными процессами [снижение уровня Treg, Th-неактивированных ($CD4^+CD25^-CD127^+$)] (таблица 11), что, в конечном счете, приводит к нарастанию уровня аутоантител к мозговым антигенам, как на периферии, так и на территории ЦНС, и прогрессивному органическому поражению нервной ткани, что клинически манифестирует появлением очаговой неврологической симптоматики.

Таким образом, основными факторами патогенеза ДЭП-1 являются следующие: с одной стороны, совокупное воздействие факторов риска и нейроиммунная дисрегуляция ЦНС, с другой – нарастание системной сосудистой патологии, приводящее к повышению проницаемости ГЭБ, увеличению степени иммунного присутствия на территории ЦНС, что закономерно отражается на функционировании иммунной системы с формированием аутоиммунного профиля иммунного ответа в виде снижения уровня Т-регуляторных клеток, уровня TGF-β, повышения концентрации IL-17, численности в кровотоке субпопуляции $B1(CD19^+CD5^+)$ - лимфоцитов и аутоантител к NR2-субъединице NMDA рецептора к глутамату.

Таблица 8 – Показатели функционального состояния моноцитов периферической крови при гиперлипидемии у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии (n = 62) (M ± m)

Параметры	Ветераны с ДЭП-1 с нормолипидемией n = 4	Ветераны с ДЭП-1 с гиперлипидемией n = 58	p
Моноциты, %	9,08 ± 1,23	11,13 ± 2,23	
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,87 ± 0,03	0,96 ± 0,1	0,02
Адгезивная активность, ОЕФ	0,197 ± 0,03	0,389 ± 1,5	< 0,01
Пролиферативная активность мононуклеаров, АВ-тест, ОЕФ	12654 ± 554	14280 ± 678	< 0,01
Спонтанная МТТ-активность	0,026 ± 0,04	0,14 ± 0,01	< 0,01
Индукцированная МТТ-активность	0,34 ± 0,07	0,46 ± 0,06	

Примечание: АВ-тест – AlamarBlue тест; МТТ – 3-4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтетразолия бромид.

Таблица 9 – Содержание В-лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови у пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга (M ± m)

Параметры	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
В-лимфоциты (CD19 ⁺), %	11,82 ± 0,30	12,39 ± 0,19	17,13 ± 0,29	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
В-лимфоциты (CD19 ⁺), 10 ⁹ /л	316,32 ± 10,41	350,20 ± 12,04	386,39 ± 15,36	< 0,01 ₁₋₃
В1-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁺), %	0,42 ± 0,03	0,49 ± 0,01	2,3 ± 0,03	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
В1-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁺), 10 ⁹ /л	17,51 ± 1,14	17,53 ± 0,71	33,02 ± 1,43	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
В2-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁻), %	8,11 ± 0,37	8,83 ± 0,20	10,08 ± 0,46	0,02 ₁₋₃
В2-лимфоциты (CD19 ⁺ CD5 ⁻), 10 ⁹ /л	141,19 ± 9,02	163,56 ± 6,81	270,14 ± 17,25	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
В-лимфоциты активированные (CD20 ⁺ CD23 ⁺), %	4,20 ± 0,19	4,92 ± 0,13	5,13 ± 0,13	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂
В-лимфоциты активированные (CD20 ⁺ CD23 ⁺), 10 ⁹ /л	114,28 ± 7,74	138,78 ± 6,70	145,45 ± 5,73	< 0,01 ₁₋₃
Коэффициент соотношения В1 и Т-рег. отн., %	0,19 ± 0,01	0,36 ± 0,15	1,2 ± 0,02	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
Коэффициент соотношения В1 и Т-рег. абс., у. е.	0,37 ± 0,02	0,66 ± 0,26	0,80 ± 0,02	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃

Vcl-2 ⁺ лимфоциты	%	14,09 ± 0,39	18,9 ± 0,39	20,7 ± 0,27	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
	10 ⁹ /л	0,28 ± 0,004	0,37 ± 0,01	0,46 ± 0,02	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
Vcl-2 ⁺ CD19 ⁺ лимфоциты	%	0,95 ± 0,03	1,65 ± 0,12	2,4 ± 0,21	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
	10 ⁹ /л	0,02 ± 0,08	0,05 ± 0,01	0,17 ± 0,02	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₂

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Таблица 10 – Особенности негативной активации и апоптоза лимфоцитов у пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга в сравнении с контрольной группой (M ± m)

Параметры		Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
Апоптоз лимфоцитов, верифицированный в окраске Ноеchst 33342	%	4,3 ± 0,2	5,7 ± 0,2	5,2 ± 0,2	0,02 ₁₋₂ 0,01 ₁₋₃
	10 ⁹ /л	0,12 ± 0,04	0,39 ± 0,1	0,10 ± 0,01	0,03 ₁₋₂ 0,03 ₁₋₂
Активность каспазы 3, ОЕФ		95,8 ± 2,9	110,1 ± 2,5	98,3 ± 3,4	0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₂₋₃
Активность каспазы 8, ОЕФ		264,7 ± 29,5	351,5 ± 36,8	356,5 ± 30,6	0,04 ₁₋₃
Апоптоз (гиподиплоидный пик)	%	3,1 ± 0,2	5,8 ± 0,3	4,4 ± 0,3	< 0,01 ₁₋₂ 0,01 ₃₋₂
	10 ⁹ /л	0,02 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,18 ± 0,02	0,01 ₂₋₁ < 0,01 ₁₋₃
Фаза митоза (пролиферация) (S+G2+M)	%	3,7 ± 0,2	3,6 ± 0,2	4,3 ± 0,3	
	10 ⁹ /л	0,04 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,3 ± 0,03	< 0,01 ₁₋₃ 0,01 ₁₋₂
Индекс пролиферации/апоптоза		0,71 ± 0,1	0,96 ± 0,2	3,56 ± 0,4	< 0,01 ₃₋₂ 0,04 ₃₋₁
АВ-тест, ОЕФ		12085,5 ± 197,3	11350,2 ± 926,2	13389,2 ± 574,2	0,02 ₃₋₂ 0,01 ₃₋₁
CD95 ⁺ лимфоциты, %		15,2 ± 0,46	14,9 ± 0,3	19,2 ± 0,5	0,03 ₁₋₃
CD95 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л		219,5 ± 11,0	318,1 ± 18,7	444,6 ± 35,1	0,05 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂
Соотношение CD25 ⁺ /CD95 ⁺ лимфоцитов		0,4 ± 0,02	0,86 ± 0,1	0,88 ± 0,14	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂
Fas L, пг/мл		0,21 ± 0,01	0,21 ± 0,01	1,26 ± 0,9	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни, ОЕФ – относительные единицы флуоресценции

Таблица 11 – Показатели субпопуляционного спектра Т- лимфоцитов, активационных маркеров у ветеранов с ранними формами хронической ишемии мозга в сравнении с контрольной группой (M ± m)

Параметры	Группа 1 Контрольная n = 30	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 125	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 95	p
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻), 10 ⁹ /л	1661,14 ± 42,54	2058,84 ± 63,26	2344,59 ± 85,71	< 0,01 ₃₋₂ < 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	38,86 ± 0,59	35,24 ± 0,38	34,47 ± 0,34	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	27,82 ± 0,73	26,56 ± 0,58	34,36 ± 0,31	< 0,01 ₃₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺), 10 ⁹ /л	516,48 ± 16,70	550,21 ± 19,40	820,61 ± 30,41	< 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₃
NK лимфоциты, %	6,63 ± 0,05	7,72 ± 0,06	7,78 ± 0,05	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
NK лимфоциты, 10 ⁹ /л	234,41 ± 7,49	268,94 ± 6,97	237,72 ± 9,24	< 0,01 ₁₋₂
CD25 ⁺ лимфоциты, %	10,01 ± 0,32	10,54 ± 0,19	15,88 ± 0,17	< 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₃
CD25 ⁺ лимфоциты, 10 ⁹ /л	86,91 ± 2,72	238,43 ± 7,81	501,87 ± 19,2	< 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₁₋₂
Т- регуляторные лимфоциты (CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ⁻), %	2,28 ± 0,02	2,54 ± 0,11	1,93 ± 0,03	< 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₃
Т-регуляторные лимфоциты (CD45R0 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ⁻), 10 ⁹ /л	47,69 ± 1,65	49,89 ± 2,81	41,47 ± 0,61	< 0,01 ₁₋₃ 0,04 ₂₋₃
Т-хелперы неактивированные (CD4 ⁺ CD25 ⁻ CD127 ⁺), %	90,45 ± 0,97	76,94 ± 0,57	76,02 ± 0,97	< 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Т-хелперы неактивированные (CD4 ⁺ CD25 ⁻ CD127 ⁺), 10 ⁹ /л	1605,4 ± 59,98	1868,5 ± 63,97	1461,8 ± 51,55	< 0,01 ₂₋₃
Т-хелперы активированные (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺), %	2,34 ± 0,05	2,00 ± 0,05	2,57 ± 0,03	< 0,01 ₂₋₃ < 0,01 ₁₋₂ < 0,01 ₁₋₃
Т-хелперы активированные (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁺), 10 ⁹ /л	50,04 ± 1,02	52,56 ± 2,14	55,40 ± 1,15	< 0,01 ₁₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Интегральная схема патогенеза ДЭП-1 представлена графически на *рисунке 6*.

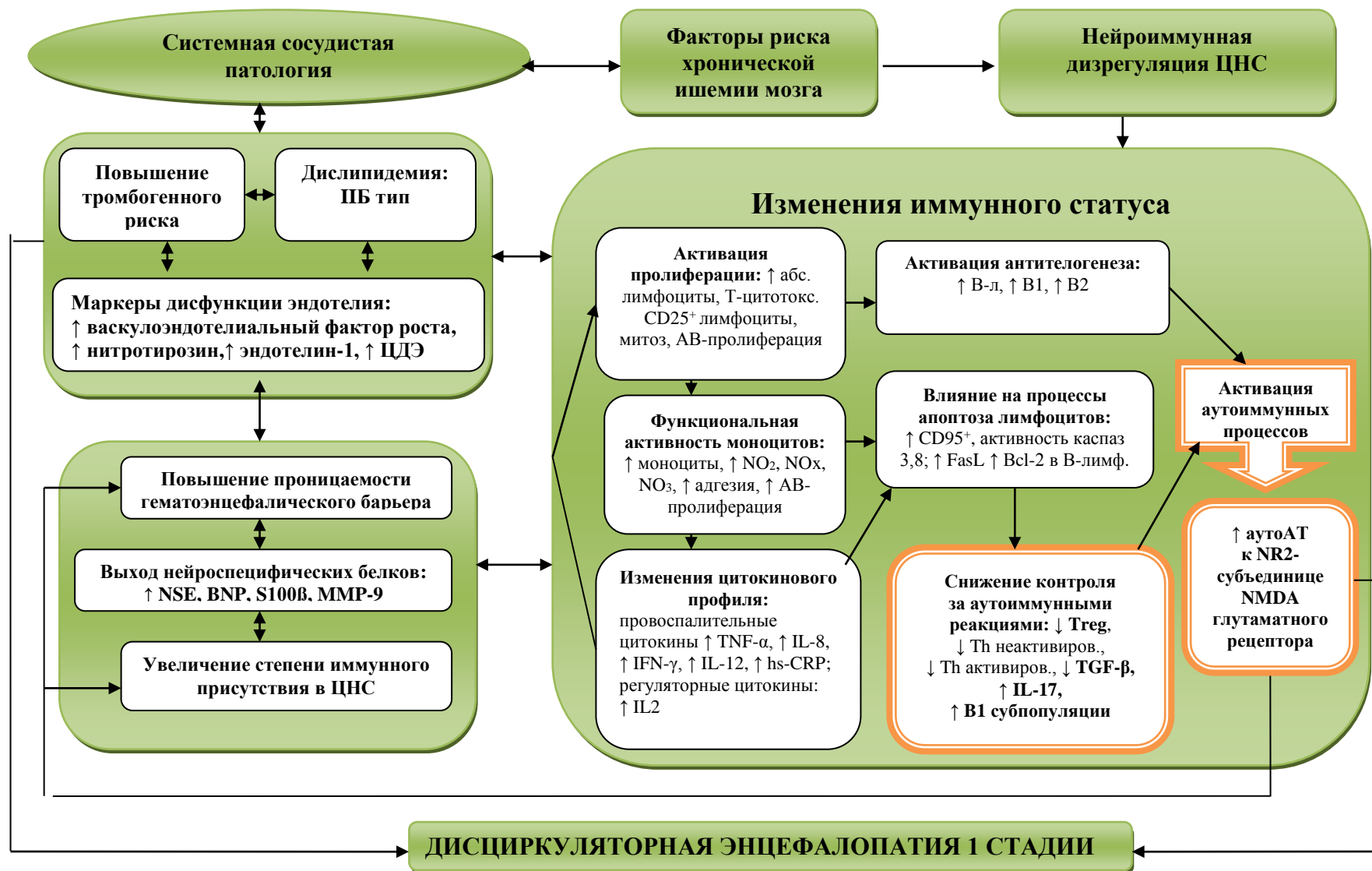


Рисунок 6 – Патогенез дисциркуляторной энцефалопатии 1 стадии

Примечание: ЦДЭ-циркулирующие десквамированные лимфоциты, NSE-нейроспецифическая енолаза, BNP – мозговой натрийуретический пептид, S100β – астроглиальный белок, MMP-9-матриксная металлопротеиназа-9.

Одной из задач исследования явилось изучение иммунотропных эффектов адамантилбромфениламина, применяемого для лечения астенических расстройств при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга. Наиболее перспективным направлением превентивной терапии ранних форм хронической ишемии мозга является применение антиастенических препаратов с различной фармакологической направленностью действия, влияющих на основные звенья патогенеза.

Адамантилбромфениламин является одним из наиболее эффективных современных препаратов для коррекции астении, обладает сочетанным психостимулирующим, актопротекторным, анксиолитическим и иммуномодулирующим действием. Основное антиастеническое действие препарата обусловлено усилением биосинтеза и выброса дофамина из пресинаптических терминалей нейронов, блокадой его обратного захвата и влиянием на ГАМК-бензодиазепиновый-хлорионоформный рецепторный комплекс, устраняющий снижение бензодиазепиновой рецепции, развивающейся при стрессе (Аведисова А.С., 2009). Известен его анксиолитический эффект, реализуемый посредством восстановления функциональной способности ГАМК_A-бензодиазепинового рецепторного комплекса и ингибирования экспрессии GAT 1,3-мембраносвязанных белков-переносчиков ГАМК, осуществляющих ее обратный захват (Незнамов Г.Г., 2005). Ряд исследований отражает его иммунотропное и актопротекторное действие (Вахитова Ю.В. и соавт., 2004, 2006).

Преимущественно психогенный механизм астенических проявлений у ветеранов современных войн с НПНКМ, а также установленные нами изменения гемореологических, биохимических и иммунных параметров привели к необходимости выбора препарата, сочетающего в себе различные фармакологические эффекты.

Терапевтическое действие адамантилбромфениламина отмечено уже на 7-е сутки и более выражено на 14-е сутки приема препарата – в виде редукции симптомов тревоги, эмоциональной лабильности, раздражительности, уменьшения числа пациентов с явлениями головной боли. Более отчетливо психостимулирующее и анксиолитическое действие адамантилбромфениламина проявилось на 14-е сутки приема препарата: значительно уменьшилось количество пациентов, отмечающих явления слабости, апатии, быстрой физической и умственной утомляемости. На 7-е сутки приема препарата установлено его антигипотимическое действие в виде повышения способности ситуационного контроля за своими поступками, оживления позитивной мимики, снижения частоты эпизодов смены настроения; положительный гипнотический эффект (улучшение качества процессов засыпания, пробуждения, ночного сна) с пиком выраженности к окончанию курсового приема. Гипнотическое действие препарата может быть обусловлено повышением экспрессии генов регуляторного нейропептида гипокретина (орексина), участвующего в интеграции

метаболических, эмоциональных и циркадианных регуляторных сигналов системы «сон – бодрствование» (Булатова Г.Р. и соавт., 2015; Ковальзон В.М., 2016).

Вегетотропное действие препарата к концу курса лечения проявлялось в виде редукции явлений головной боли, снижения жалоб на затуманенное зрение, головокружение, проявления гиперестезии, потливость. Положительно изменилась работоспособность ветеранов, рассматриваемая как проявление актопротекторного эффекта препарата. Однако нами не установлено отчетливого положительного влияния на когнитивные функции пациентов и проявления метеозависимости. Нейропсихологическое тестирование, проводимое на 7-е сутки, показало статистически значимое повышение показателей «активности», субклинически выраженная тревога у части ветеранов с НПКМ, согласно опроснику HADS, и реактивная тревожность нивелированы до показателей нормы, к 14-му дню дополнительно значимо увеличились показатели «самочувствия», «настроения» (опросник САН) с редукцией показателя личностной тревожности. Показатель среднего балла визуально-аналоговой шкалы астенического состояния (ШАС) на 14-е сутки показал отсутствие признаков астении.

Можно предполагать, что сочетание психостимулирующего, анксиолитического, вегетотропного и других эффектов препарата в совокупности дает выраженный кумулятивный антиастенический эффект, на что указывают показатели терапевтической эффективности по шкале общего клинического впечатления (CGI), согласно которым после курсового приема адамантилбромфениламина «большое» и «очень большое» улучшение достигнуто у 26 пациентов (86,6 %).

Наличие иммунотропного действия у адамантилбромфениламина, показанное в ряде литературных источников, побудило к более глубокому анализу системного иммунотропного действия препарата. Цитометрическое определение основных популяций и субпопуляций выявило повышение в системной циркуляции числа лейкоцитов, Т-хелперов, Т-НК лимфоцитов, отмечено нормализующее действие препарата в отношении содержания общего числа Т-лимфоцитов, числа Т-цитотоксических клеток после курсового приема препарата. Механизмы врожденной защиты являются наиболее чувствительными к любому виду стресса, при этом рост популяции НК-лимфоцитов до значений контрольной группы после приема курса препарата отражает его позитивное действие на механизмы врожденной защиты. Изучение активационных процессов показало снижение в циркуляции относительного и абсолютного количества CD25⁺-позитивных лимфоцитов практически до показателей нормы. Однако литературные данные указывают на наличие комитогенного эффекта адамантилбромфениламина, сопряженного с активацией конечных эффекторов МАП-киназного каскада – протеинкиназ ERK1/2 в культуре интактных, нестимулированных Т-клеток (Вахитова Ю.В., 2006).

Абсолютное количество Т-регуляторных лимфоцитов достоверно увеличилось после приема адамантилбромфениламина, что может свидетельствовать об усилении

супрессорного влияния на механизмы аутоиммунной агрессии, однако при НПНКМ не происходит значительных изменений проницаемости ГЭБ, поэтому данный эффект отражает лишь события, происходящие на периферии. Применение адамантилбромфениламина при ДЭП 1 стадии, вероятно, позволило бы контролировать уровень аутоиммунного реагирования в отношении аутоантигенов мозговой ткани. В то же время относительное и абсолютное количество неактивированных (фенотип $CD4^+CD25^-CD127^+$) и активированных (фенотип $CD4^+CD25^+CD127^+$) Т-хелперов после лечения значимо не изменилось. Отмечено влияние адамантилбромфениламина и на процессы апоптоза, значимо снизились значения следующих показателей: количество клеток с показателями апоптоза, верифицированного в окраске Hoechst 33342, количество лимфоцитов с маркерами готовности к апоптозу ($CD95^+$), активность каспазы 3 и 8, что наряду со снижением числа $CD95^+$ -лимфоцитов, уровня проапоптогенного цитокина (TNF- α) и его растворимого лиганда (FasL) может лежать в основе антиапоптогенного, противовоспалительного и иммунопротекторного эффекта препарата. Антиапоптогенные свойства адамантилбромфениламина показаны в экспериментальном исследовании и связаны с его способностью снижать чувствительность Т-лимфоцитов к Fas-индуцированному апоптозу (Вахитова Ю. В. и соавт., 2004).

Действие адамантилбромфениламина направлено как на пути регуляции внутриклеточного кальция, так и пути снижения интенсивности внешнего сигналинга на активность ключевой исполнительной каспазы 3. В свою очередь, каспаза 3 имеет большое значение в условиях ишемии головного мозга, и ее фармакологическое ингибирование является нейропротективным механизмом, следовательно, данный нейропротективный эффект адамантилбромфениламина может быть использован при лечении хронической ишемии мозга, а также острых эпизодов цереброваскулярных заболеваний.

Характер изменения цитокинергической регуляции на фоне приема препарата показал выраженное снижение провоспалительного потенциала сыворотки крови в виде достоверного уменьшения уровня высокомолекулярного С-реактивного белка (hs-CRP): до лечения – $(2,2 \pm 0,09)$; на 14-е сутки курса – $(0,89 \pm 0,1)$; в группе контроля – $(1,1 \pm 0,08)$, $p < 0,01_{1-2, 1-3}$; хемокинов (IL-8): до лечения – $(9,3 \pm 0,49)$ пг/мл; на 14-е сутки – $(7,4 \pm 0,5)$ пг/мл; в группе контроля – $(8,4 \pm 0,24)$ пг/мл, $p < 0,01_{1-2}$; провоспалительного TNF- α после окончания курса терапии. Напротив, уровень регуляторного IL-2 значимо вырос после курсового лечения адамантилбромфениламином.

В процессе лечения изменились также параметры функционального состояния моноцитов, кислородзависимых механизмов бактерицидности, пролиферативной активности клеток: отмечена тенденция к снижению адгезии мононуклеаров, показателей МТТ-активности, что отражает уменьшение интенсивности спонтанной и

индуцированной внутриклеточной продукции активных форм кислорода и является следствием снижения флогенного профиля сыворотки крови. Изучение пролиферативной активности мононуклеаров после приема препарата показало достоверное увеличение показателя флуоресценции и метаболической активности (ОЕФ), что свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале клеток, отражает комитогенную способность адамантилбромфениламина и, вероятно, лежит в основе актопротекторного эффекта. Пролиферативное действие препарата может быть обусловлено, во-первых, его антиапоптогенным действием, во-вторых, снижением провоспалительного профиля крови, а также ростом в циркуляции IL-2, выполняющего роль росткового фактора для Т-лимфоцитов. В эксперименте показано, что адамантилбромфениламин при однократном внутривенном введении в дозе 50 мг/кг в клетках головного мозга крыс фосфорилирует мембранные белки и активирует протеинкиназы, цАМФ⁻, Ca²⁺- и МАП-киназных сигнальных каскадов (Вахитова Ю. В. и соавт., 2006) и может играть особую роль в реализации механизмов ишемической толерантности (Бэр М., 2011). Нами установлено наличие вазотропного действия препарата в виде снижения концентрации конечных стабильных метаболитов оксида азота, уровня нитротирозина до показателей контрольной группы, что способствовало системной вазорелаксации и редукции окислительного клеточного стресса. Уровень эндотелина-1 после лечения снизился в 1,7 раза, что также позитивно отражалось на показателях церебральной гемодинамики. После курсового приема препарата скоростные показатели по левой общей сонной артерии (ЛОСА) не претерпели значимых изменений, а по правой общей сонной артерии (ПОСА) снизились до показателей нормы, также и индекс Гослинга, отражающий упруго-эластические свойства прецеребральных сосудов, после лечения показал оптимальные результаты, сравнимые с контрольной группой здоровых военнослужащих. Отмечена нормализация скоростных показателей после приема адамантилбромфениламина по позвоночной артерии (внутричерепная часть). Параметры линейной скорости кровотока в задней мозговой и основной артериях, зарегистрированные до и после лечения, не отличались от возрастной нормы и в сравнении с показателями контрольной группы. Нормализацию гемодинамических нарушений в вертебробазилярном бассейне на фоне приема препарата можно связывать с наличием вазотропного и актопротекторного эффектов, проявляющихся в виде нормализации баланса вазоактивных факторов, сосудистого тонуса прецеребральных и интрацеребральных магистралей.

В целом, механизм действия адамантилбромфениламина на показатели астении в виде реализации психостимулирующего, анксиолитического, антигипотимического, гипнотического, вегетотропного, вазотропного эффектов препарата, а также прямое и опосредованное действие на показатели иммунной системы с учетом собственных исследований (на рисунке окрашено сиреневым цветом) и данных литературы (не выделено цветом) представлен *на рисунке 7*.

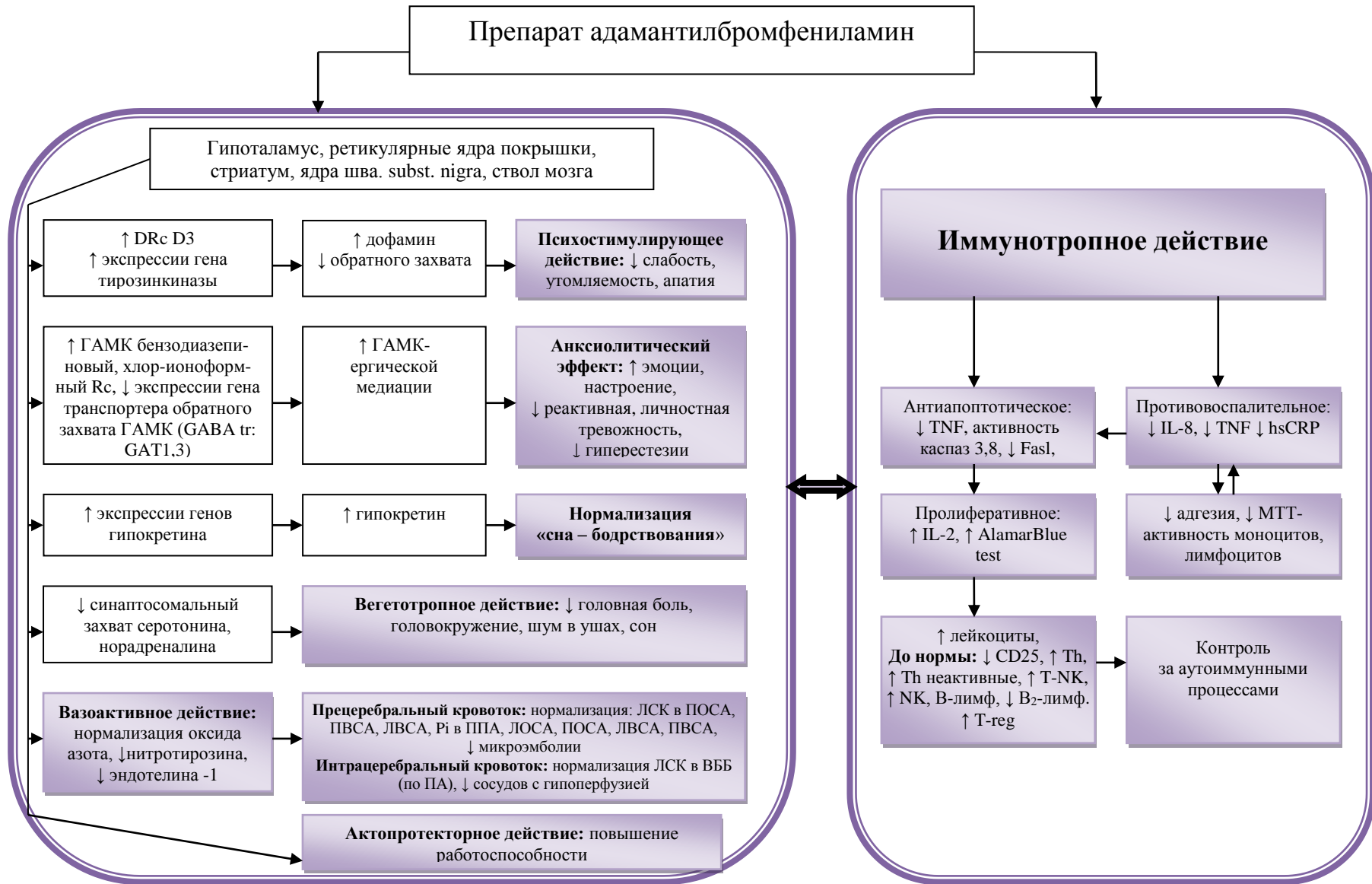


Рисунок 7 – Механизм действия адамантилбромфениламина

Примечание: ЛСК-линейная скорость кровотока, ПОСА-правая общая сонная артерия, ПВСА –правая внутренняя сонная артерия, ППА-правая позвоночная артерия, ЛОСА-левая общая сонная артерия, ЛВСА-левая внутренняя сонная артерия, ВББ-вертебро-базиллярный бассейн, ГАМК-гамма аминокислота

ВЫВОДЫ

1. Дизрегуляторные нейроиммунные изменения, выявленные у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга, проявляются в виде полиморфных астенических, эмоциональных, вегетативных, когнитивных, болевых, диссомнических расстройств, связанных с психоэмоциональной перегрузкой лимбико-ретикулярного комплекса, кортизолемией и системными сосудистыми изменениями; прогрессирование хронической ишемии мозга сопровождается нарастанием когнитивного дефицита, снижением качества жизни и мотивации достижения.

2. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга характеризуются редуцированием церебральной гемодинамики в вертебробазилярном бассейне с нарушением ауторегуляции сосудистого тонуса, изменениями микрогемодинамики периферического звена; прогрессирование процесса сопровождается вовлечением сосудов каротидного бассейна, формированием нового церебрального гемодинамического паттерна регуляции, изменением электроэнцефалограммы в виде замедления альфа-ритма, нарушения зональных распределений до теменно-лобных областей.

3. При начальных проявлениях недостаточности мозгового кровотока выявлены перераспределительные изменения в кровотоке количества лимфоцитов, абсолютный Т-лимфоцитоз и моноцитоз, рост NK и CD25⁺ позитивных лимфоцитов, снижение Th активированных и неактивированных, усиление апоптоза лимфоцитов, экспрессия в В-лимфоцитах маркеров клеточного обновления; формирование ДЭП 1 стадии сопровождается повышением в крови уровней CD3⁺CD8⁺, CD4⁺CD25⁺CD127⁺, CD3⁺CD25⁻ лимфоцитов, В- и В2-лимфоцитов, минорной В1-субпопуляции, снижением – Т-регуляторных клеток и неактивированных Т-хелперов, что отражает наличие аутоиммунной направленности иммунного ответа.

4. Изменение цитокин- и нитроксидергической регуляции гомеостаза при ранних формах хронической ишемии мозга проявляется повышением в крови уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8, IL-1, IFN- γ), белков острой фазы (hsCRP, фибриногена), регуляторных цитокинов (IL-2, IL-12), снижением факторов нейропротекции (TGF- β), индукцией IL-2 опосредованной пролиферативной способности Т-лимфоцитов с изменением функционального баланса иммунных клеток в сторону Th1-лимфоцитов, повышением уровня конечных дериватов оксида азота и нитротирозина.

5. Формирование эндотелиальной дисфункции при ранних формах хронической ишемии мозга сопровождается активацией моноцитов в виде

усиления адгезивной, пролиферативной и секреторной способности клеток, функциональными и морфологическими изменениями эндотелиоцитов (повышением в крови уровня васкулоэндотелиального фактора роста, эндотелина-1, количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов).

6. При дисциркуляторной энцефалопатии первой стадии ключевым механизмом повреждения гематоэнцефалического барьера является дисфункция эндотелия мультифакторного генеза; наличие в системном кровотоке нейроспецифических белков (NSE, BNP, белка S100 β) свидетельствует о повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера; появление в крови аутоантител к NR2-субъединице NMDA рецептора к глутамату демонстрирует развитие органоспецифического аутоиммунного процесса в отношении тканей центральной нервной системы, ассоциированного с наличием очаговой неврологической симптоматики.

7. В формирование нейроиммунных дизрегуляторных изменений при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга вносят весомый вклад факторы, отражающие наличие хронического психоэмоционального стресса (факторная нагрузка кортизола = 0,81, тревожности личностной = 0,96, реактивной = 0,80), в патогенезе прогрессирования хронической ишемии мозга более значимы изменения функционального состояния церебральной сосудистой трассы (скоростные параметры кровотока по левой общей сонной артерии факторная нагрузка = 0,78, правой общей сонной артерии = 0,90, уровня эндотелина-1 = 0,81 и степени повреждения гематоэнцефалического барьера (факторная нагрузка уровня нитротирозина = 0,7, астроглиального белка S100 β = 0,81).

8. При использовании препарата адамантилбромфениламина выявлены достоверные изменения клеточного состава в виде восстановления количества общей популяции Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-NK клеток, Т-регуляторных лимфоцитов, NK-клеток, CD3⁺CD25⁺-лимфоцитов за счет комитогенного, пролиферативного и антиапоптогенного действия препарата; снижение функциональной активности мононуклеаров и уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови отражает противовоспалительные свойства препарата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно создание базы данных ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга в учреждениях, оказывающих

медицинскую помощь военнослужащим и лицам, пострадавшим от военных действий, госпиталях для ветеранов войн Минобороны России для проведения ежегодной диспансеризации и комплекса превентивных мероприятий по предупреждению прогрессии заболевания в более тяжелые клинические формы.

2. С целью мониторинга прогрессирования начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга у ветеранов современных войн необходимо проводить ежегодное определение маркеров нейродегенерации, T-регуляторных лимфоцитов и уровня нейроспецифических антител (к NR2-субъединице NMDA рецептора к глутамату).

3. Выявленные нейроиммунотропные эффекты адамантилбромфениламина, позволяют применять его в терапии ранних форм хронической ишемии мозга в разовой дозе 50 мг (курсовой дозе 1,4 г), 2 раза в день в течение 14 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рецензируемых ВАК

1. Аларминовский профиль крови при ранних формах хронических цереброваскулярных заболеваний / Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова**, В.А. Светлакова, Э.Х. Рахматулина // Вестник уральской медицинской академической науки. 2011. № 2/1 (35). С. 130–131 (РИНЦ – 0,146).

2. Альтман, Д.Ш. Влияние антиастенического препарата Ладастен на функциональное состояние фагоцитов у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова** // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8 (17), № 2 (1). С. 39–42 (РИНЦ – 0,447).

3. Альтман, Д.Ш. Иммунотропное действие Ладастена в коррекции астенических расстройств у ветеранов Афганистана с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга / Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова** // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7 (16), № 2-3 (1). С. 21–23 (РИНЦ – 0,447).

4. Альтман, Д.Ш. К вопросу о роли аутоиммунных механизмов в прогрессии ранних форм хронической ишемии мозга / Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова** // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7 (16), № 2-3 (1). С. 18–20 (РИНЦ – 0,447).

5. Альтман, Д.Ш. Роль оксидативного стресса в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов Афганистана / Д.Ш. Альтман,

Е.В. Давыдова // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8 (17), № 2 (1). С. 43–46 (РИНЦ – 0,447).

6. Альтман, Д.Ш. Роль стресс-лимитирующей нитроксидазной системы в патогенезе ранних форм хронической ишемии мозга у ветеранов Афганистана / Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова**, Н.Г. Кочеткова // Российский иммунологический журнал. 2012. Т. 6 (14), № 3 (1). С. 46–49 (РИНЦ – 0,447).

7. Альтман, Д.Ш. Сосудистые когнитивные расстройства и биохимические маркеры повреждения нервной ткани при хронической ишемии головного мозга у ветеранов современных боевых конфликтов / Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова**, В. А. Светлакова // Вестник уральской медицинской академической науки. 2012. № 2 (39). С. 77–78 (РИНЦ – 0,146).

8. Альтман, Д.Ш. Характеристика гомеостатических систем при хронической ишемии мозга у ветеранов Афганистана / Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова** // Российский иммунологический журнал. 2012. Т. 6 (14), № 3 (1). С. 44–46 (РИНЦ – 0,447).

9. Василенко, Т.М. Изменения мозгового кровотока и психометрических показателей у ветеранов с ранними формами хронической ишемии мозга / Т.М. Василенко, **Е.В. Давыдова** // Саратовский научно-медицинский журнал. 2015. Т. 11, № 3. С. 293–296 (РИНЦ – 0,379).

10. **Давыдова, Е.В.** Влияние Ладастена на состояние эндотелия и центральной гемодинамики при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга у ветеранов современных войн / **Е.В. Давыдова** // Омский научный вестник. 2015. № 2 (114). С. 39–43 (РИНЦ – 0,158).

11. **Давыдова, Е.В.** Клинико-иммунологическая эффективность производного адамантана в терапии астенических расстройств при ранних формах хронической ишемии мозга / **Е.В. Давыдова**, А.В. Зурочка // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, № 4. С. 441–452 (РИНЦ – 0,441).

12. **Давыдова, Е.В.** Определение аутоантител к субъединице NR2 глутаматного рецептора NMDA у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / **Е.В. Давыдова** // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10 (19), № 3. С. 241–243 (РИНЦ – 0,447).

13. **Давыдова, Е.В.** Показатели функциональной активности моноцитов при ранних формах хронической ишемии мозга в условиях гиперлипидемии / **Е. В. Давыдова** // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), № 2 (1). С. 226–228 (РИНЦ – 0,447).

14. **Давыдова, Е.В.** Роль оксида азота в формировании ранних форм хронической ишемии мозга, ассоциированных с артериальной гипертензией /

Е. В. Давыдова // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), № 2 (2). С. 14–16 (РИНЦ – 0,447).

15. **Давыдова, Е.В.** Функциональная характеристика эндотелия при ранних формах хронической ишемии мозга у ветеранов Афганистана / **Е. В. Давыдова** // Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10 (19), № 3. С. 237–240 (РИНЦ – 0,447).

16. Зурочка, А.В. Интенсивность процессов апоптоза и пролиферации лимфоцитов в условиях дислипидемии при ранних формах хронической ишемии мозга / А.В. Зурочка, Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова** // Медицинская иммунология. 2014. Т. 16, № 1. С. 27–34 (РИНЦ – 0,411).

17. Зурочка, А.В. Функциональная характеристика моноцитов в условиях дислипидемии у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга / А.В. Зурочка, Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова** // Вестник уральской медицинской академической науки. 2013. № 2 (44). С. 43–46 (РИНЦ – 0,146).

18. Зурочка, А.В. Цитокиновый контроль регуляции гематоэнцефалического барьера и уровни нейронспецифических маркеров повреждения нервной ткани у пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга / А.В. Зурочка, Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова** // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7 (16), № 4. С. 451–455 (РИНЦ – 0,447).

19. Зурочка, А.В. Цитометрический анализ субпопуляционного спектра Т-лимфоцитов при ранних формах хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн / А.В. Зурочка, **Е.В. Давыдова** // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 1. С. 33–38 (РИНЦ – 0,441).

20. Липидный профиль сыворотки крови, показатели перекисного окисления липидов и состояние нитроксидергической системы ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова**, Н. Г. Кочеткова, В. А. Светлакова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного Центра СО РАМН. 2012. № 3 (85), Ч. 2. С. 19–22 (РИНЦ – 0,189).

21. Строева, В.С. Иммунный статус при артериальной гипертензии, ассоциированной с ранними формами хронической ишемии мозга / В.С. Строева, **Е.В. Давыдова**, Т. М. Василенко // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), № 3 (1). С. 220–222 (РИНЦ – 0,447).

22. Темпы биологического старения и маркеры аллостаза у ветеранов афганского конфликта с ранними формами хронической ишемии мозга / Д.Ш. Альтман, Н.Г. Кочеткова, А.В. Зурочка, **Е.В. Давыдова** // Бюллетень

Восточно-Сибирского научного Центра СО РАМН. 2012. № 3 (85), Ч. 2. С. 15–18 (РИНЦ – 0,189).

23. Церебральные микроциркуляторные расстройства и показатели гемостаза у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Л.В. Кривохижина, Д.Ш. Альтман, А.В. Зурочка, **Е.В. Давыдова**, Е.Н. Ермолаева // Омский научный вестник. 2013. № 1 (118). С. 65–67. (Серия «Ресурсы Земли. Человек») (РИНЦ – 0,158).

Тезисы, опубликованные в изданиях рецензируемых ВАК

24. Предикторы повреждения нервной ткани при ранних формах цереброваскулярной патологии / Д.Ш. Альтман, А.В. Зурочка, **Е.В. Давыдова**, В.А. Светлакова // Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии : III Междунар. симпозиум : тез. докл. Санкт-Петербург, 2011. С. 79.

25. Сравнительная характеристика уровня цитокинов у больных с ранними формами хронических цереброваскулярных заболеваний / В.А. Светлакова, **Е.В. Давыдова**, А.В. Зурочка, Д.Ш. Альтман // Медицинская иммунология. 2011. Т. 13, № 4-5. С. 499–500. (Дни иммунологии в Санкт-Петербурге : Материалы XIV Всерос. науч. Форума с междунар. участием им. В. И. Иоффе) (РИНЦ – 0,411).

Монографии и учебные пособия:

26. Альтман, Д.Ш. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения в ранних стадиях у ветеранов современных войн / Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова**. Челябинск : Изд-во ЧелГМА, 2012. 343 с.

27. Альтман, Д.Ш. Методические рекомендации по организации и оказанию лечебно-реабилитационной помощи ветеранам современных боевых действий с ранними формами хронической ишемии мозга: учеб. пособие / Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова**, А.В. Зурочка. Челябинск, 2012. 32 с.

Публикации в других изданиях

28. Альтман, Д.Ш. Показатели перекисного окисления липидов и оксида азота у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова** // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии. Организация медицинской помощи ветеранам войн : межрегионал. сб. науч. работ. Челябинск, 2014. Т. 5. С. 10–13.

29. Альтман, Д.Ш. Психометрические и психологические особенности ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии /

Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова** // Сборник научно-практических статей, посвященный 80-летию ФКУЗ «МСЧ МВД России по Челябинской области». Челябинск, 2013. С. 183–186.

30. Альтман, Д.Ш. Расстройства церебральной микроциркуляции и гемостаза у ветеранов современных войн с ранними формами хронической ишемии мозга / Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова** // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии. Организация медицинской помощи ветеранам войн : межрегионал. сб. науч. работ. Челябинск, 2014. Т. 5. С. 13–17.

31. Альтман, Д. Ш. Характеристика нейроиммунных нарушений у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова** // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии. Организация медицинской помощи ветеранам войн : межрегионал. сб. науч. работ. Челябинск, 2014. Т. 5. С. 17–20.

32. Влияние Ладастена на иммунную систему при лечении астенических расстройств у ветеранов Афганистана с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга / Д.Ш. Альтман, **Е.В. Давыдова**, Н.Г. Кочеткова, А.В. Зурочка // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии. Организация медицинской помощи ветеранам войн : межрегионал. сб. науч. работ. Челябинск, 2014. Т. 5. С. 21–23.

33. **Давыдова, Е.В.** Процессы нитроксидергической регуляции у пациентов с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) и дисциркуляторной энцефалопатией 1 степени (ДЭП-1) / **Е.В. Давыдова**, Е.Р. Звенияцковская // Актуальные проблемы практической медицины : материалы науч.-практ. конф., посв. 69-летию Челяб. обл. клин. больницы. Челябинск, 2007. С. 281–282.

34. Признаки аллостаза у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией в отдаленные сроки после перенесенного психоэмоционального стресса войны / С.Н. Теплова, Д.Ш. Альтман, Е.Р. Звенияцковская, Е.А. Чухарева, **Е.В. Давыдова** // Инновационные технологии в медицине: 2-й Чешско-Российский мед. Форум : сб. материалов. Челябинск, 2008. С. 77–80.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АТ – антитромбин

ВСА – внутренняя сонная артерия

ГАМК – гаммааминомасляная кислота

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДЭП-1 – дисциркуляторная энцефалопатия 1 стадии
ЗМА – задняя мозговая артерия
ИМТ – индекс массы тела
ЛОСА – левая общая сонная артерия
ЛПА – левая позвоночная артерия
ЛСК – линейная скорость кровотока
МАГ – магистральные артерии головы
ММР-9 – матриксная металлопротеиназа-9
МТТ – 3-[4,5-диметилтиазолил-2-ел]-2,5-дифенилтетразолиум бромид
МЦР – микроциркуляторное русло
НПНКМ – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга
ОА – основная артерия
ОСА – общая сонная артерия
ПА – позвоночная артерия
ПОСА – правая общая сонная артерия
ППА – правая позвоночная артерия
СМА – средняя мозговая артерия
УБДА – участники боевых действий в Афганистане
ФГ – фибриноген
ФН – факторная нагрузка
ХИМ – хроническая ишемия мозга
ЦДЭ – циркулирующие десквамированные эндотелиоциты
ЦНС – центральная нервная система
ЭГФ – эуглобулиновый фибринолиз
ЭТ-1 – эндотелин-1
ЭЭГ – электроэнцефалограмма
BNP – мозговой натрий-уретический пептид
hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок
IL-12 – интерлейкин-12
IL-17 – интерлейкин-17
IL-1 β – интерлейкин-1-бета
IL-2 – интерлейкин-2
IL-4 – интерлейкин-4
IL-8 – интерлейкин-8
INF γ – интерферон γ
NK – натуральные киллеры
NSE – нейроспецифическая енолаза
TGF- β – трансформирующий фактор – бета
VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста
VCAM – молекула адгезии сосудистого эндотелия

Давыдова Евгения Валерьевна

**ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА
РАННИХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА
У ВETERАНОВ СОВРЕМЕННЫХ ВОЙН**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология
(медицинские науки)

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени доктора медицинских наук