

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



Мухамадеева Наиля Рифхатовна

**Ангиопротективный эффект ишемического прекондиционирования при  
лечении фокусированным ультразвуком пациентов с экстрапиримидной  
недостаточностью**

3.1.20. Кардиология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Загидуллин Науфаль Шамилевич

Уфа – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                                        | 4  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....                                                                                                      | 13 |
| 1.1. Артериальная гипертензия и экстрапирамидные нарушения<br>клинико-эпидемиологические взаимосвязи .....                           | 13 |
| 1.2. Применение фокусированного ультразвука под контролем<br>магнитно-резонансной томографии .....                                   | 17 |
| 1.2.1. Физические принципы технологии фокусированного ультразвука<br>под контролем магнитно-резонансной томографии.....              | 17 |
| 1.2.2. Применение фокусированного ультразвука под контролем<br>магнитно-резонансной томографии .....                                 | 19 |
| 1.3. Возможности дистантного ишемического preconditionирования<br>при органопротекции .....                                          | 25 |
| 1.4. Сывороточные биомаркеры эндотелиальной дисфункции,<br>сосудистого воспаления и тканевого повреждения.....                       | 30 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                       | 36 |
| 2.1. Объем и дизайн исследования .....                                                                                               | 36 |
| 2.2. Клинико-лабораторные методы исследования .....                                                                                  | 40 |
| 2.2.1. Методы клинического исследования .....                                                                                        | 40 |
| 2.2.2. Методы лабораторного исследования .....                                                                                       | 40 |
| 2.3. Методика проведения дистантного ишемического preconditionирования<br>и имитации ишемического preconditionирования .....         | 42 |
| 2.4. Методика неинвазивной термоабляции с помощью фокусированного<br>ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии ..... | 43 |
| 2.5. Статистические методы.....                                                                                                      | 43 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....                                                                                    | 46 |
| 3.1. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов .....                                                                    | 46 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2. Ангиопротективное влияние дистантного ишемического<br>прекондиционирования плечевой артерии на уровень артериального давления<br>у пациентов с экстрапирамидными нарушениями при лечении<br>фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной<br>томографии..... | 53 |
| 3.2.1. Влияние дистантного ишемического preconditionирования плечевой<br>артерии на артериальное давление у пациентов с гипертонической болезнью .....                                                                                                                             | 56 |
| 3.3. Влияние дистантного ишемического preconditionирования<br>на динамику сывороточных биомаркеров при лечении<br>фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной<br>томографии у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью .....                               | 58 |
| 3.4. Влияние дистантного ишемического preconditionирования<br>плечевой артерии у пациентов с экстрапирамидными нарушениями<br>на размеры очагов вазогенного отека и некроза в мишенях терапии<br>фокусированным ультразвуком .....                                                 | 68 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....                                                                                                                                                                                                                                   | 75 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                                                                                                                                                                                                                                                                   | 90 |
| ВЫВОДЫ .....                                                                                                                                                                                                                                                                       | 92 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                                                                                                                                                                                                                                                     | 93 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....                                                                                                                                                                                                                                      | 94 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                                                                                                                                                                                                             | 97 |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

В кардиологической практике особую сложность представляют пациенты с коморбидной патологией, в том числе, при сочетании сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний. Артериальная гипертензия (АГ) является основной причиной преждевременной смертности в мире: по данным Всемирной организации здравоохранения (2023), 1,28 миллиарда взрослых в возрасте 30–79 лет страдают АГ, при этом 46% взрослых не знают о наличии у них повышенного артериального давления (АД), и лишь 21% пациентов контролируют его уровень [215]. В Российской Федерации распространенность АГ достигает 72,1% среди взрослого населения [34].

У больных с экстрапирамидной недостаточностью (болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор) выявляются значительные нарушения регуляции АД, обусловленные дисфункцией автономной нервной системы [172]. К ее проявлениям относятся ортостатическая гипотензия, гипертензия в положении лежа и повышенная вариабельность АД. Перечисленные нарушения существенно ухудшают прогноз и повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда и инсульт [139]. Результаты исследований последних лет подтверждают корреляцию между сердечно-сосудистыми и нейродегенеративными заболеваниями: установлено, что АГ увеличивает риск развития болезни Паркинсона в 1,9 раза [69], а наличие болезни Паркинсона ассоциировано с различными формами вегетативной дисфункции у 38–58% пациентов [57].

Проведение современных нейрохирургических вмешательств, включая фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ), у этой категории пациентов сопровождается значительными гемодинамическими рисками. Для периоперационного периода характерна нестабильность АД, обусловленная стрессом, отменой дофаминергических

препаратов и болевым синдромом, что определяет необходимость разработки эффективных методов кардио- и ангиопротекции [113]. Особую актуальность эта проблема приобретает в связи с активным внедрением метода МР-ФУЗ в клиническую практику и расширением показаний к его применению.

Перспективным направлением в решении данной проблемы представляется применение дистантного ишемического preconditionирования (ДИП) – неинвазивной методики, доказавшей свою эффективность в снижении кардиоваскулярных рисков при различных медицинских вмешательствах [89]. Феномен ишемического preconditionирования, впервые описанный С.Е. Murry с соавт. в 1986 году [147], заключается в способности кратковременных эпизодов ишемии и реперфузии в одной ткани или органе повышать устойчивость к повреждающему воздействию длительной ишемии в другом органе [59, 149]. В отличие от фармакологических методов, ДИП не требует введения дополнительных лекарственных средств, не взаимодействует с нейротропными препаратами и не создает риска кумулятивного гипотензивного эффекта, что делает его особенно привлекательным для пациентов с коморбидной патологией.

Механизмы протективного действия ДИП включают сложные эндотелиальные и нейрогуморальные пути, опосредованные высвобождением вазоактивных веществ и активацией сенсорных нервов [152]. Установлено, что протективные эффекты ДИП реализуются через двухфазную модель с ранней (через 2–3 часа) и отсроченной (через 24–48 часов) фазой [55, 127]. Способность ДИП модулировать сосудистый тонус и оказывать антигипертензивное действие представляет особую ценность для пациентов с вегетативной дисфункцией [198]. Существенную роль в реализации ангиопротективных эффектов ДИП играет эндотелий-зависимая вазодилатация, опосредованная оксидом азота, эндотелий-зависимыми факторами гиперполяризации и простаглицлином [159, 187].

Для объективной оценки эффективности ДИП важное значение имеет мониторинг биомаркеров, отражающих состояние эндотелиальной функции и клеточных механизмов защиты. Эндотелин-1 и молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) являются надежными маркерами эндотелиальной дисфункции

и активации [41, 210]. Уровень липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2) служит маркером сосудистого воспаления и предиктором нестабильности атеросклеротических бляшек [111]. В свою очередь, убиквитин характеризует процессы протеосомной деградации и клеточного стресса [204, 207]. Белок, содержащий трипартитный мотив 72 (TRIM72), преимущественно экспрессируемый в сердечной и скелетных мышцах, играет ключевую роль в регуляции восстановления клеточных мембран при острых повреждениях и рассматривается как перспективный биомаркер ишемической болезни сердца [186]. Кальцийсвязывающий белок S100B, хотя и экспрессируется в астроцитах, является также маркером повреждения гематоэнцефалического барьера и сосудистой проницаемости, что имеет прямое отношение к оценке ангиопротекции [152].

МР-ФУЗ нашел широкое применение в лечении экстрапирамидных нарушений, таких как эссенциальный тремор и болезнь Паркинсона. Метод позволяет выполнять точную неинвазивную термоабляцию глубоких церебральных структур [133, 134]. Тем не менее, выполнение МР-ФУЗ у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, особенно при нарушениях регуляции АД, требует внедрения дополнительных методов периоперационной защиты для минимизации гемодинамических рисков и профилактики сосудистых осложнений [158].

Несмотря на накопленные доказательства ангиопротективных свойств ДИП, остаются недостаточно изученными его эффекты у пациентов с экстрапирамидными нарушениями в условиях проведения МР-ФУЗ. Отсутствуют данные о влиянии ДИП на АД и профиль эндотелиотропных биомаркеров в этой специфической клинической ситуации, что определило цель настоящего исследования.

## **Степень разработанности темы исследования**

Артериальная гипертензия остается одним из наиболее значимых факторов риска периоперационных осложнений. У пациентов с экстрапирамидной недостаточностью, отмечается высокая вариабельность АД, что обуславливает риск нестабильной гемодинамики во время оперативных вмешательств [71, 138]. В ряде отечественных и зарубежных работ методика ДИП продемонстрировала антигипертензивные и эндотелиопротективные свойства [187, 198]. Однако, эти исследования проводились либо при кардиохирургических вмешательствах, либо на здоровых добровольцах. Данные об антигипертензивных и ангиопротективных эффектах ДИП при проведении процедуры МР-ФУЗ отсутствуют. Не изучалось влияние ДИП на периоперационные колебания АД, биомаркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, VCAM-1), сосудистой проницаемости (S100B) и вазогенного отека.

## **Цели и задачи исследования**

Изучение ангиопротективного и антигипертензивного эффектов дистантного ишемического прекондиционирования плечевой артерии, а также его влияния на эндотелиотропные биомаркеры у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью при лечении МР-ФУЗ.

1. Изучить сердечно-сосудистую коморбидность и сердечно-сосудистые риски, а также другие клинические характеристики пациентов с экстрапирамидной недостаточностью, получивших лечение МР-ФУЗ.

2. Оценить влияние дистантного ишемического прекондиционирования плечевой артерии на уровень артериального давления у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью при лечении МР-ФУЗ в периоперационном периоде.

3. Исследовать динамику биомаркеров эндотелиальной дисфункции (VCAM-1 и эндотелин-1), сосудистого воспаления (LpPLA2), клеточного

повреждения и сосудистой проницаемости (S100B), репарации сосудистой клеточной стенки (TRIM72) и протеосомной деградации (убиквитин) в сыворотке крови у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью после проведения МР-ФУЗ.

4. Оценить ангиопротективное влияние дистантного ишемического preconditionирования плечевой артерии на динамику сывороточных биомаркеров эндотелина-1, VCAM-1, LpPLA2, S100B, TRIM72 и убиквитина у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью при лечении МР-ФУЗ.

5. Оценить влияние дистантного ишемического preconditionирования плечевой артерии на размеры вазогенного отека как маркера сосудистой проницаемости в зоне термического повреждения у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью при лечении МР-ФУЗ.

### **Научная новизна**

Установлено, что в структуре коморбидного фона пациентов с экстрапирамидной недостаточностью при лечении методом МР-ФУЗ, преобладают гипертоническая болезнь (50,6%) и ишемическая болезнь сердца (9,9%), причем у большинства (68,3%) пациентов с АГ установлен высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск.

Впервые было проведено ДИП плечевой артерии у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью при лечении методом МР-ФУЗ. Показано ангиопротективное влияние ДИП плечевой артерии на динамику АД: ДИП, проведенное за час до процедуры, эффективно контролирует АД, снижая его уровень в послеоперационном периоде по сравнению с группой имитации. У пациентов с гипертонической болезнью гипотензивный эффект ДИП выражен сильнее, чем у пациентов без нее.

Показано влияние МР-ФУЗ на профиль сывороточных маркеров: нарастание уровня биомаркеров эндотелиальной активации (VCAM-1),

сосудистой проницаемости и повреждения нервной ткани (S100B) и репарации сосудистой клеточной стенки (TRIM72).

Установлено ангиопротективное действие ДИП плечевой артерии на уровень эндотелина-1, VCAM-1, LpPLA2, S100B, TRIM72, Ub в сыворотке крови у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью при лечении методом МР-ФУЗ. Показано, что применение ДИП в сравнении с имитацией значительно снижает уровень сывороточных биомаркеров эндотелиальной активации (VCAM-1), протеолитического стресса (убиквитин) и сосудистой проницаемости и повреждения нервной ткани (S100B) после процедуры МР-ФУЗ. Установлено, что ДИП нивелирует интраоперационное повышение уровня белка TRIM72 – маркера репарации сосудистой клеточной стенки.

Впервые исследован ангиопротективный эффект ДИП на предплечье по данным магнитно-резонансной томографии: показано значимое снижение размеров вазогенного отека как маркера сосудистой проницаемости при абляции паллидоталамического тракта.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Показана возможность использования ДИП плечевой артерии при МР-ФУЗ для предотвращения повышения АД во время процедуры и после, уменьшения эндотелиальной дисфункции и ограничения вазогенного отека у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью.

Показана возможность использования биомаркеров эндотелиальной дисфункции и активации (эндотелин-1, VCAM-1), сосудистой проницаемости и повреждения (S100B), репарации сосудистой клеточной стенки (TRIM72), протеолитического стресса (убиквитина) как предикторов эффективности и безопасности ангиопротективной терапии при МР-ФУЗ.

## **Методология и методы исследования**

Проведено слепое проспективное рандомизированное исследование 81 пациента с экстрапирамидной недостаточностью, направленных на лечение МР-ФУЗ на базе Международного медицинского центра им. Бузаева В.С. (г. Уфа) в период с 2022 г. по 2025 г. Пациенты, которым за 1 час до процедуры выполнялось ДИП плечевой артерии (n=42), сопоставлялись с пациентами, у которых проводилась имитация ДИП (n=39). Оценивались и сравнивались динамика артериального давления, уровни сывороточных биомаркеров (эндотелин-1, VCAM-1, Lp-PLA2, S100B, TRIM72, убиквитин) и размеры вазогенного отека по данным магнитно-резонансной томографии. Статистический анализ выполнен с использованием критерия Манна-Уитни, Вилкоксона и DiD-регрессии.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Применение ДИП плечевой артерии по сравнению с его имитацией оказывает ангиопротективный эффект, стабилизируя артериальное давление при лечении МР-ФУЗ у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью. У пациентов с гипертонической болезнью гипотензивный эффект был более выраженным.

2. Дистантное ишемическое прекондиционирование плечевой артерии по сравнению с его имитацией при лечении МР-ФУЗ у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью ассоциируется со снижением уровней биомаркеров эндотелиальной активации (VCAM-1) и протеолитического стресса (убиквитин), что подтверждает его ангиопротективный эффект.

3. Дистантное ишемическое прекондиционирование плечевой артерии уменьшает размер вазогенного отека как маркера сосудистой проницаемости в зоне термического повреждения паллидоталамического тракта при лечении МР-ФУЗ у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа «Ангиопротективный эффект ишемического прекондиционирования при лечении фокусированным ультразвуком пациентов с экстрапирамидной недостаточностью» соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Положения выносимые на защиту, результаты и выводы диссертации соответствуют области исследования специальности и следующим пунктам паспорта кардиологии: 5, 10, 14, 18.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Ключевые результаты диссертации были доложены на XIII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2023), VII съезде Российского научного общества интервенционных кардиоангиологов (Москва, 2024), IV Евразийском конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (Уфа, 2024), 89-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2024), научно-практической конференции «Ангioneврология» (Москва, 2025), Конгрессе Американского Колледжа Кардиологов (США, 2025), Форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Кардиология на стыке Европы и Азии» с международным участием (Самара, 2025).

### **Личный вклад автора**

Диссертантом выполнены изучение и обработка медицинской документации пациентов с экстрапирамидными двигательными нарушениями, направленных в Международный медицинский центр имени Бузаева В.С. (г. Уфа) для лечения МР-ФУЗ. Автором самостоятельно проводился кардиологический отбор пациентов на госпитализацию, анализ результатов предварительного

амбулаторного обследования, физикальный осмотр пациентов, измерение и регистрация показателей, пери- и интраоперационный контроль АД, дистантное ишемическое preconditionирование и его имитацию, а также интерпретация уровней сывороточных биомаркеров (эндотелин-1, VCAM-1, LpPLA2, S100B, TRIM72, убиквитин) до и после МР-ФУЗ. Автором осуществлялось наблюдение за пациентами в раннем послеоперационном периоде, включая оценку данных размеров вазогенного отека по результатам МРТ через 2 и 24 часа после вмешательства. Лично соискателем проводились анализ и систематизация полученных данных, их статистическая обработка, а также написание и подготовка текста диссертации и основных публикаций по результатам работы.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования опубликовано 8 печатных работ в том числе 3 научных статьи напечатаны в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международных базах Web of Science, Scopus, 4 публикации в сборниках трудов международных и всероссийских научно-практических конференций (из них 1 зарубежная конференция).

### **Структура и объем диссертации**

Объем диссертационного исследования составляет 121 страницу печатного текста. По своей структуре работа включает введение, обзор литературы, главу с результатами собственных исследований, обсуждение, заключение в виде выводов, практических рекомендаций и список литературы. Библиографический указатель насчитывает 222 источника, из которых - 39 отечественные, а 183 - зарубежные. Текст работы содержит 23 таблицы и 8 рисунков.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Артериальная гипертензия и экстрапирамидные нарушения:

#### клинико-эпидемиологические взаимосвязи

Артериальная гипертензия (АГ) - основная причина преждевременной смерти во всем мире [220]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (2023), 1,28 миллиарда взрослых в возрасте 30–79 лет страдают АГ, большинство (две трети) проживают в странах с низким и средним уровнем дохода, причем 46% взрослых не знают о наличии у них повышенного АД. Менее половины взрослых (42%) с АГ получают антигипертензивную терапию, и лишь 21% пациентов контролирует уровень артериального давления [220].

Крупное исследование, посвященное оценке распространенности АГ в российской популяции (эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ), выполненное в соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (American College of Cardiology/American Heart Association, АСС/АНА) по диагностике и лечению АГ от 2017 года [40], показало наличие АГ у 72,1% (14853) обследованных. Данное эпидемиологическое исследование было выполнялось в 12 регионах РФ, различных по климатическим характеристикам, общее количество обследованных составило 20652 жителя РФ в возрасте 25-64 лет. Согласно американским рекомендациям, АГ 1-й степени определяется при уровне систолического артериального давления (САД) 130-139 мм. рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) 80-89 мм. рт. ст., АГ 2-й степени при АД $\geq$ 140/90 мм. рт. ст. и/или при наличии антигипертензивной терапии. Были установлены различия в показателях у мужчин и женщин – АГ диагностированы у 6059 (77,6%) мужчин и у 8794 (68,7%) женщин [38]. Анализ распространенности АГ у тех же обследованных в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов от 2013 г. и 2018 г., в которых пороговым значением при АГ

является уровень АД 140/190 мм. рт. ст. и/или при наличии антигипертензивной терапии, показал несколько более низкие значения распространенности заболевания в российской популяции. АГ выявлена у 10347 (50,2%) лиц: из них у 3987 (51,1%) мужчин и у 6059% (49,7%) женщин [38].

Эпидемиологические исследования установили, что с увеличением продолжительности жизни распространенность экстрапирамидных нарушений, включая болезнь Паркинсона (БП) значительно увеличивается в большинстве стран мира, что существенно увеличивает нагрузку на здравоохранение. При БП общий стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости, распространенности и количества лет, прожитых с инвалидностью, увеличились с 1990 по 2019 год, а их годовые процентные изменения составили 0,61 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,58–0,65), 0,52 (95% ДИ: 0,43–0,61) и 0,53 (95% ДИ: 0,44–0,62) соответственно [106]. Наибольшее число пациентов с БП наблюдалось в группах старше 65 лет, а процент быстро увеличивался в популяции старше 80 лет. Тенденции заболеваемости стандартизированного по возрасту показателя значительно возросли в Соединенных Штатах Америки и Норвегии, где соответствующие годовые процентные изменения составили 2,87 (95% ДИ: 2,35–3,38) и 2,14 (95% ДИ: 2,00–2,29) [106]. Позднее старение также связано с ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, и изучение возможных связей между ними и БП вполне оправдано. Предыдущие исследования продемонстрировали положительную связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и БП [51, 67]. Болезнь Паркинсона, впервые описанная Джеймсом Паркинсоном в 1817 году, является хроническим, прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием и одной из основных причин инвалидности во всем мире [105].

На сегодняшний день очень мало эпидемиологических исследований, которые могли бы прояснить истинные пропорции различных сердечных заболеваний у пациентов БП [67, 164]. Исследования Y.F. Ng и соавт. (2021) показали связь АГ с БП в азиатской популяции и провели метаанализ исследований по изучению влияния АГ на риск БП [69]. Было проведено

исследование случай-контроль с участием 1342 китайских субъектов – 671 БП и 671 контрольная группа, сопоставимая по возрасту и полу (средний возраст  $63,9 \pm 9,7$  и  $63,5 \pm 9,8$  лет, и идентичная пропорция гендерного распределения). АГ увеличивает риск БП в 1,9 раза [OR 1,86 (1,46–2,38)] [69]. А.К. Verma и соавт. (2017), проанализировали результаты обследования 384000 человек среди населения Северной Индии, выявили 260 пациентов с БП, диагноз которым был установлен в период с сентября 2011 г. по август 2015 г. Согласно этому исследованию 23,85% пациентов с БП имели нормальное АД ( $<130/80$  мм рт. ст.) [92]. Однако у 35,77% лиц АД было незначительно повышено ( $130/80$ – $139/89$  мм рт. ст.), а у 40,38% пациентов ( $\geq 140/90$  мм рт. ст.).

Л. Ноу и соавт. (2018) выполнили семь когортных исследований, включая 3170 лиц, у которых было подтверждено развитие БП, и 339517 участников, у которых не было БП во время наблюдения [114]. Начало АГ до постановки диагноза БП в большей степени было связано с повышенным риском моторной стадии заболевания (RR = 1,799, 95% ДИ [1,066–3,037]), и данная связь была дополнительно подтверждена вторичными анализами, основанными на оценках, скорректированных с учетом потенциальных сосудистых факторов (RR = 1,319, 95% ДИ [1,073–1,622]). Результаты этого метаанализа показали, что АГ может быть фактором риска для моторной стадии болезни Паркинсона.

Дисфункция автономной нервной системы относится к немоторным проявлениям экстрапирамидных нарушений, которые возникают на ранних стадиях прогрессирования заболевания. Большинство данных свидетельствуют, что они могут предсказать диагноз задолго до появления стандартных двигательных признаков и симптомов [78, 138, 162].

Наряду с эссенциальной АГ, которая может уже существовать у пациента с БП, аномальные паттерны АД, связанные с дизавтономией заболевания, также предрасполагают к гипертензионно-опосредованному повреждению органов и являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [138]. Проведенное поперечное исследование случай-контроль на субъектах с БП, которые по клинической оценке и 24-часового амбулаторного мониторинга АД,

показали, что у пациентов БП может наблюдаться более высокая вариабельность АД, что, в свою очередь, может приводить к повышенному сердечно-сосудистому риску [44].

J.M. Senard и соавт. (1997) установили, что у 58,2% пациентов с болезнью Паркинсона наблюдается сопутствующая ортостатическая гипотензия (ОГ), а у трети из них на момент постановки диагноза симптомы отсутствуют [172]. Ортостатическая гипотензия является распространенным немоторным признаком БП, которая может вызывать необъяснимые падения, обмороки, головокружение, когнитивные нарушения, одышку, усталость, нечеткость зрения, боли в плечах, шее или пояснице при вставании [139]. В исследовании A. Vlaho и соавт. (2017), проведенном у пациентов БП, было показано, что сниженная барорефлекторная реакция тесно связана с гипертензией в положении лежа и ОГ [81]. Аналогичным образом было выявлено, что адаптивность системного периферического сопротивления серьезно нарушена из-за дегенерации симпатических нервов, что способствует ОГ. Кроме того, сообщалось, что парасимпатические нервные волокна дегенерируют, что так же способствует ОГ.

Гипертензия в положении лежа на спине встречается часто у пациентов с БП. Авторы считают, что эта категория сердечно-сосудистой дисавтономии связана с риском возникновения инфаркта миокарда и ишемического инсульта [71]. Более того, исследование, проведенное N.Y. Shin и соавт. (2021), показало, что гипертензия в положении лежа на спине тесно связана с расширением периваскулярного пространства базальных ганглиев, что может способствовать формированию когнитивной недостаточности при БП, а также более выраженным моторным симптомам [43]. Своевременное лечение как ОГ, так и гипертензии в положении лежа улучшает качество жизни и предотвращает краткосрочные и долгосрочные осложнения у пациентов с болезнью Паркинсона [139].

Среди механизмов, ответственных за дисфункцию автономной нервной системы, отмечаются  $\alpha$ -синуклеин и денервация автономных нервов, приводящих к сердечной дисавтономии [52, 71]. Дисрегуляция автономной нервной системы ответственна за сердечно-сосудистую дисавтономию в >80% случаев, включая

ортостатическую и постпрандиальную артериальную гипотензию, АГ в положении лежа на спине, а также наличие ночного не снижающегося профиля у этой категории пациентов [46].

В 2021 году D. Tulbă с соавторами выполнили систематический поиск в базе данных PubMed [63]. Критериям включения соответствовало 40 исследований, в которых участвовали 3090 пациентов с болезнью Паркинсона, проходящие 24-часовой амбулаторный мониторинг АД. Часто встречались аномальные профили АД: высокое АД у 38,13% пациентов, ортостатическая гипотензия у 38,68, гипертензия в положении лежа на спине у 27,76% и ночная гипертензия у 38,91%. Эти аномальные паттерны АД часто сосуществуют у одного и того же пациента, и если они бессимптомны, то остаются незамеченными и не получают адекватного лечения. Следствием этого является значительное нарушение равновесия стоя у пациентов с болезнью Паркинсона, особенно у пожилых, что связано с падениями, госпитализацией, ухудшением качества жизни, увеличением заболеваемости и смертности [68].

Таким образом, контроль АД является необходимым условием у пациентов с экстрапирамидными нарушениями, а сама эта категория пациентов представляет собой группу высокого сердечно-сосудистого риска, требующую особого внимания кардиолога при планировании любых инвазивных вмешательств.

## **1.2. Применение фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии**

### **1.2.1. Физические принципы технологии фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии**

В настоящее время для коррекции экстрапирамидных нарушений активно используется новый метод: фокусированное ультразвуковое воздействие высокой интенсивности под контролем МРТ. Метод, обладающий такими преимуществами, как безопасность, неинвазивность и управляемость, позволяет

наряду с высокой эффективностью проводить лечение в амбулаторных условиях [23]. Более того, магнитно-резонансная томография (МРТ) создает возможность мониторинга процедуры в реальном времени, избегая нецелевых абляций. Точность порядка нескольких миллиметров сделала этот метод привлекательным для лечения многочисленных патологий - в качестве альтернативы более инвазивным хирургическим процедурам или лучевой терапии.

Фокусированный ультразвук (ФУЗ) высокой интенсивности – новая и постоянно совершенствующаяся технология, которая использует ультразвуковые волны в качестве носителей энергии [54]. Ультразвуковые волны – механические волны, которые распространяются в виде чередующихся зон сжатия и разрежения. Прогрессирование фронта ультразвуковой волны обеспечивается колебанием каждой отдельной частицы, включенной в продольный фронт механической волны, после чего каждая частица возвращается в состояние равновесия. Таким образом, фронт волны распространяется без перемещения среды, а энергия передается от одной частицы к другой. Акустическое сопротивление имеет решающее значение в продвижении волнового фронта, определяется как произведение плотности среды и скорости звука в среде [136].

Взаимодействие отдельных частиц в среде и волновом фронте зависит от энергии, передаваемой волной. Каждая частица не способна рассеивать поглощаемую энергию сверх определенного порога. Этот механизм вызывает накопление энергии и увеличение кинетической энергии, что приводит к формированию тепловой энергии. Ультразвуковые волны могут определять тепловой нагрев, и также механические/кавитационные силы. Эффект кавитации возникает из-за способности ультразвуковых волн образовывать в тканях микропузырьки, которые резко разрушаются, высвобождая большое количество энергии, фрагментирующей ткань [54].

Исходя из интенсивности, методы ФУЗ можно разделить на три диапазона с различными механизмами действия и применения [75]. Высокоинтенсивный ФУЗ ( $>200 \text{ Вт/см}^2$ , примерно в 10 000 раз выше, чем диагностический ультразвук) вызывает кратковременный и чрезвычайно интенсивный нагрев (до  $85^\circ\text{C}$ , обычно

55-60°C) в биологической ткани, который может иметь очень малые размеры за счет фокусировки ультразвуковых лучей. Для получения этого теплового эффекта подаются непрерывные ультразвуковые волны (100% рабочий цикл) с целью разрушения тканей (или кавитации) и абляционной терапии. Высокоинтенсивный ФУЗ, применяемый транскраниально и под контролем МРТ, может вызвать термическое поражение в головном мозге, обеспечивая менее инвазивный способ создания стереотаксических поражений головного мозга по сравнению с обычной абляционной хирургией. Напротив, ФУЗ средней интенсивности (100–200 Вт/см<sup>2</sup>) и низкой интенсивности (<100 Вт/см<sup>2</sup>) подается в импульсном режиме, что позволяет охлаждать его между импульсами, тем самым уменьшая производимое повышение температуры и предотвращая термическое повреждение [75]. Эти методы адаптированы для открытия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [97].

Низкоинтенсивный ФУЗ применяется транскраниально (TUS) как форма нейромодуляции для активации или подавления нейронной активности [160]. Хотя точная природа эффектов до конца не изучена, нейромодуляция TUS, вероятно, действует через механические биоэффекты, в зависимости от наличия механочувствительных ионных каналов в клеточных мембранах [75].

### **1.2.2. Применение фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии**

Внедрение МР-ФУЗ в клиническую практику стало возможным после проведения необходимых регуляторных процедур и получения разрешительных документов. Ключевые аппаратные и программные решения, лежащие в основе технологии (такие как фазированные решётки ультразвуковых преобразователей, алгоритмы коррекции на акустические неоднородности черепа и МР-термометрия в реальном времени), защищены международными патентами. Клиническое применение системы Exablate Neuro, InSightec Ltd. санкционировано ведущими регуляторными агентствами: Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Европейским агентством лекарственных

средств (ЕМА) и Росздравнадзором в Российской Федерации. Одобрения получены в период с 2014 по 2020 годы для различных показаний (эссенциальный тремор, тремор-доминантная болезнь Паркинсона) и подтверждают соответствие метода строгим международным стандартам безопасности и эффективности.

Об использовании различных методов ФУЗ в качестве варианта лечения двигательных расстройств сообщалось в многочисленных клинических исследованиях, в частности, в отношении таламотомии (МР-ФУЗ), которая была одобрена в Соединенных Штатах Федеральным управлением по лекарственным средствам для лечения эссенциального тремора (ЭТ), нацеленных на VIM (Ventralis intermediate вентральное промежуточное ядро таламуса) односторонне или двусторонне, и для лечения БП, нацеленных на паллидум или VIM [102, 188]. В Европе система МР-ФУЗ получила одобрение CE Mark для лечения рефрактерного ЭТ с односторонним MRgFUS таламуса, что также получило положительную рекомендацию в Соединенном Королевстве (Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи). Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило эту процедуру, нацеленную на VIM для ЭТ в одностороннем или двустороннем порядке и для всех трех мишеней (VIM, STN (subthalamic nucleus – субталамическое ядро) и GPi (globus pallidus internus – внутренний бледный шар) при БП [93, 94].

В ряде исследований тепло, генерируемое сфокусированным ультразвуком, использовалось для пространственно-временного высвобождения лекарств [210]. Методы высокоинтенсивного ФУЗ, которые локализуют частоты высокой интенсивности (100–10 000 Вт/см<sup>2</sup>) в фокальной области, генерируют тепловые эффекты, превышающие 40 °С, что позволило применять их для лечения различных видов солидных опухолей с использованием термической абляции [48,206]. В дополнение к термической абляции раковых клеток, этот тепловой эффект может быстро увеличить локальное высвобождение противораковых препаратов, что приводит к синергетическому эффекту для эффективной противораковой терапии.

Изменяя параметры подачи энергии, ФУЗ можно использовать в других терапевтических методах в дополнение к абляции тканей [140]. Так, несколько исследований показали, что, сочетая доставку низкоэнергетического фокусированного ультразвука с внутривенными контрастными веществами, такими как микропузырьки, ГЭБ может быть временно открыт [61]. Доклинические исследования показали, что транскраниальный фокусированный ультразвук низкой интенсивности может иметь терапевтический потенциал при болезни Альцгеймера за счет открытия ГЭБ, снижения амилоидной патологии и улучшения когнитивных функций. Два пилотных исследования с участием пациентов с болезнью Альцгеймера и боковым амиотрофическим склерозом доказали, что ультразвуковое открытие ГЭБ хорошо переносится в обоих состояниях [96]. Несколько иную точку зрения высказали Н. Jeong и соавт. (2021) сообщив, что признаков активного открытия ГЭБ у пациентов с болезнью Альцгеймера на динамической контрастной МРТ T1 отмечено не было, хотя скорость регионального метаболизма глюкозы существенно возросла, что и улучшило течение заболевания [42]. Н. Jeong и соавт. (2022) отмечают, что транскраниальный ФУЗ в гиппокампе пациентов с болезнью Альцгеймера может улучшить память в краткосрочной перспективе [190].

В течение многих лет применение МР-ФУЗ при неврологических заболеваниях ограничивалось необходимостью краниотомии для интракраниального проникновения ультразвукового луча. Внедрение транскраниальной таламотомии с использованием коррекции рассеяния и рефракции МР-ФУЗ (tc-MР-ФУЗ) проникновения ультразвука в череп повысило осуществимость этого лечения [214].

Разработка МР-ФУЗ является результатом нескольких технологических инноваций [75]. Использование МРТ для направления ультразвуковой энергии позволяет точно поражать глубокие структуры мозга без хирургического вмешательства, сводя к минимуму потенциальные осложнения, связанные с хирургией [140]. Эффективность и безопасность процедуры оценивались во время ультразвуковой обработки путем серийных оценок с клиническими шкалами для

измерения тремора при БП [45, 214]. Терапевтическая абляция мозга с помощью МР-ФУЗ хорошо изучена при ЭТ и БП, а также описана в отдельных случаях при других двигательных расстройствах [129, 200].

Характер побочных эффектов был связан с локализацией пораженной области [101]. Нарушения, выходящие за пределы задней области таламического ядра VIM, были связаны с повышенным риском сенсорных побочных эффектов, таких как парестезия. Поражения, выходящие за пределы таламической боковой границы, были связаны с двигательными побочными эффектами: слабость или неуклюжесть, тогда как поражения, расположенные нижнелатерально по отношению к таламусу, были связаны с ухудшением походки и дисметрией. Поражения расположенные нижнелатерально по отношению к таламусу или медиально по отношению к VIM были связаны с нарушением речи. Диффузионно-взвешенная МРТ показала, что поражения, связанные с сенсорными побочными эффектами, нарушали медиальную петлю, в то время как поражения, связанные с походкой/дисметрией, нарушали зубчато-рубро-таламический тракт, а поражения, связанные с двигательными и речевыми эффектами, нарушали пирамидальный тракт [101].

Многие из неврологических побочных эффектов в течение первых нескольких недель после лечения коррелировали с размером поражения [209]. Однако эти осложнения, обычно связанные с перилезиональным отеком, могут с разрешением отека существенно уменьшиться [140]. Нейропсихологическая оценка у пациентов с ЭТ, получавших одностороннюю таламотомию методом МР-ФУЗ показала, что лечение не повлияло на когнитивные функции [76].

В нескольких исследованиях были показаны длительный эффект процедуры МР-ФУЗ на тремор – до 5 лет [134]. Пациенты, у которых наблюдалось устойчивое улучшение через три месяца, имели больше шансов на поддержание контроля над тремором в долгосрочной перспективе [140].

В ряде сообщений отмечалось, что двусторонняя таламическая абляция для лечения обеих сторон тела безопасна. Однако, эти исследования включали лишь небольшое количество пациентов (всего 19), по этому необходимы

дополнительные данные для определения эффективности и безопасности двусторонней абляции в клинической практике [56, 58].

Несколько систематических обзоров сравнивали глубокую стимуляцию мозга (DBS), которая в настоящее время является золотым стандартом для лечения ЭТ, с МР-ФУЗ. Рассматривая одностороннее лечение, основные результаты заключались в том, что даже если улучшение тремора было больше после DBS, улучшение качества жизни было значительно больше после таламотомии МР-ФУЗ [77].

В целом, МР-ФУЗ-таламотомия для лечения ЭТ является хорошо зарекомендовавшей себя методикой при одностороннем поражении. Двусторонний подход и использование других мишеней показывают многообещающие результаты относительно профиля безопасности и улучшения симптомов, однако требуют дальнейшего изучения.

Болезнь Паркинсона – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое проявляется такими клиническими симптомами, как брадикинезия, тремор покоя, ригидность и двигательная дисфункция [60]. Первоочередным лечением БП является препарат леводопы [47]. DBS или МР-ФУЗ может использоваться для лечения пациентов, которые не реагируют на лекарственные препараты [112].

Для лечения болезни Паркинсона применялись различные подходы, основанные на коррекции доминирующих двигательных симптомов. При преобладании тремора, терапия с использованием фокусированного ультразвука под контролем транскраниального магнитного резонанса МР-ФУЗ-таламотомии в открытых исследованиях приводила к последовательному улучшению по показателям тремора, немоторных симптомов и качества жизни пациентов на протяжении пяти лет [98, 99, 100]. М.М.И. Chua и соавт. (2023) провели оценку клинических результатов лечения 48 пациентов с диагнозом БП, которым была проведена таламотомия методом МР-ФУЗ [98]. Результаты тремора оценивались с использованием шкалы Fahn-Tolosa-Marin, а неблагоприятные эффекты были классифицированы с использованием структурированного опросника и

клинического обследования через 1 месяц ( $n = 44$ ), 3 месяца ( $n = 34$ ), 1 год ( $n = 22$ ), 2 года ( $n = 5$ ) и 3 года ( $n = 2$ ). Значительный контроль тремора сохранялся во все сроки наблюдения ( $P < 0,001$ ). Побочные эффекты через 3 месяца включали нарушение равновесия походки (38,24%), сенсорный дефицит (26,47%), двигательную слабость (17,65%), дисгевзию (5,88%) и дизартрию (5,88%). К концу года большинство побочных проявлений не регистрировались.

Применяемый метод МР-ФУЗ снижал необходимость в увеличении дозы дофаминергических препаратов через 6 месяцев после лечения по сравнению с пациентами БП, получавшими стандартную медикаментозную терапию [135].

VIM является целью для лечения тремор-доминантной болезни Паркинсона (TDPD) [98,168]. Поражение этой цели может эффективно облегчить состояние и уменьшить тремор у пациентов.

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование продемонстрировало безопасность и эффективность одностороннего VIM-MР-ФУЗ для TDPD [185]. После лечения медианное улучшение показателей тремора у 27 пациентов составило 62% [185]. Стойкие нежелательные явления по данным авторов включали легкий гемипарез из-за внутреннего нагрева капсулы, парестезию пальцев и атаксию.

В качестве мишени использования МР-ФУЗ предлагается палидоталамический тракт (РТТ), связывающий GPi с таламусом, в первую очередь затрагивая вентральное переднее ядро и вентральное латеральное ядро [171]. РТТ использовался как цель для МР-ФУЗ для устранения двигательных симптомов и двигательных осложнений у пациентов с БП. Исследование, проведенное M.N. Gallaу и соавт. (2020) показало, что односторонняя РТТ трактотомия с помощью МР-ФУЗ (РТТ-MRgFUS) является безопасным и эффективным вмешательством [144]. Результаты исследования продемонстрировали улучшение на 84% при треморе, на 70% при ригидности и на 73% при дистальной брадикинезии у пациентов после лечения, без существенных изменений в когнитивной функции [144]. Однако сообщалось о речевых трудностях как о побочном эффекте [57]. J.C Chen и соавт. (2023) недавно

провели пошаговую двухцелевую терапию для абляции VIM и PTT-MRgFUS, что эффективно и безопасно снизило выраженность тремора и двигательных дефицитов у пациентов с БП [192]. Во время лечения не было зарегистрировано никаких побочных эффектов, за исключением временных головных болей и головокружения [192].

Первый в России центр нейрохирургии с технологией МР-ФУЗ был открыт 5 мая 2020 года в Уфе на базе Международного медицинского центра имени В.С. Бузаева, что позволило внедрить инновационный неинвазивный метод лечения неврологических заболеваний, включая БП и ЭТ, цервикальные дистонии, хроническую боль [30]. В настоящее время проведено более 300 оперативных вмешательств.

Таким образом, методика применения МР-ФУЗ является весьма многообещающим методом в лечении нейродегенеративных заболеваний. Выполнение МР-ФУЗ у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, особенно при нарушениях регуляции АД, требует внедрения дополнительных методов периоперационной защиты для минимизации гемодинамических рисков.

### **1.3. Возможности дистантного ишемического preconditionирования при органопротекции**

В 1986 году С. Е. Murry с коллегами обнаружили, что кратковременное нелетальное ишемически-реперфузионное повреждение тканей и органов формирует выраженный защитный эффект в отношении последующего стойкого и фатального ишемически-реперфузионного повреждения. Данный феномен получил название ишемического preconditionирования [147]. Как показали более поздние исследования, защиту миокарда можно обеспечить дистанционно, применив ИП к отдаленному от сердца органу, например почка, печень и кишечник, или к тканям, например, скелетные мышцы верхних или нижних конечностей, для чего было предложено дистантное ишемическое

прекондиционирование (ДИП), которое проще выполнять в клинике, что значительно снижает риск инвазивного повреждения сердца. ДИП — неинвазивная стратегия защиты миокарда, которая использует надувание манжеты для измерения АД для имитации транзиторной нефатальной ишемии с целью защиты миокарда и снижения ишемически-реперфузионного повреждения [59,149].

В настоящее время известно о базовых механизмах и продолжительности защитных эффектов после ДИП, которые были получены на модели животных, где изучали постинфарктное повреждение миокарда после прямого preconditionирования сердца. Эти исследования продемонстрировали двухфазную модель защиты миокарда [1,155]. Первое окно защиты является временным, достигая пика примерно через 2–3 часа после preconditionирования и быстро исчезает через 4 часа. Отсроченное или второе окно защиты начинается через 24 часа после preconditionирования, достигает пика через 48 часов и сохраняется еще в течение 2–3 дней. Продолжительность и двухфазный характер защитных эффектов после ДИП, как в миокарде, так и в сосудистой системе, по-видимому, аналогичны прямому сердечному preconditionированию (Рисунок 1) [127].

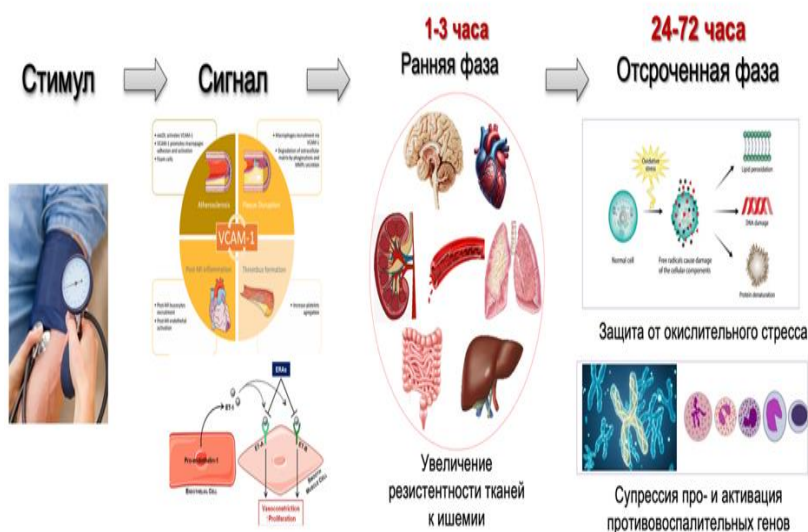


Рисунок 1 - Двухфазный характер защитных эффектов после ДИП  
[Авторский рисунок]

Доказано, что защитный эффект preconditionирования осуществляется через нейронные или гуморальные пути, которые активируют механизмы цитопротекции. В обзоре A.S. Aulakh и соавт. (2017) рассмотрено участие нейрогенных путей в реализации кардиопротекции, вызванной ДИП. По данным авторов, ДИП вызывает локальное высвобождение химических медиаторов, которые активируют окончания сенсорных нервов для передачи сигналов в мозг. Последний стимулирует окончания эфферентных нервов, иннервирующих миокард, для индукции кардиопротекции [152]. Кардиопротекторные эффекты, вызванные ДИП, зависят от наличия неповрежденных нейронных путей, что было подтверждено с помощью резекции нервов, включая бедренный нерв, блуждающий нерв и седалищный нерв. Участие нейрогенной сигнализации было дополнительно подтверждено с помощью различных фармакологических модуляторов, включая гексаметоний и триметафан.

Другим потенциальным нейронным механизмом ДИП может быть активация сенсорных афферентов посредством активации канала транзитного рецепторного потенциала валиноида-1 (TRPV1), что вызывает антидромное высвобождение паракринных медиаторов, таких как CGRP [2, 5, 11, 12, 143].

Существует ряд эндотелиальных механизмов, вносящих важный вклад в ангиопротекцию, вызванную ДИП. Эндотелиальные клетки уникально чувствительны к ишемически-реперфузионному повреждению, и поэтому их функция имеет решающее значение для защитных эффектов ДИП [159]. Первичные медиаторы эндотелий-зависимой вазодилатации включают эндотелий-зависимые факторы гиперполяризации (EDHFs), оксид азота (NO), простаглицлин (PGI<sub>2</sub>). Эпизоды ДИП могут быть стимулом для высвобождения оксида азота, особенно во время периодов реперфузии, поскольку сдвиговое напряжение вдоль эндотелия стимулирует эндотелиальную синтазу NO для производства оксида азота [187]. Однако NO опосредованный механизм не вносит заметного вклада в ответ при повторных эпизодах ДИП [126].

Другие эндотелиальные механизмы, которые могут объяснить эффекты однократного эпизода ДИП, включают EDHF и PGI<sub>2</sub>. Эндотелий-зависимые

факторы гиперполяризации (EDHF) действуют через каналы  $K^+$ , вызывая гиперполяризацию и вазодилатацию гладких мышц сосудов [7, 8, 10, 159]. PGI<sub>2</sub>, катализируемый ферментами циклооксигеназы, так же является мощным вазодилататором, который действует на гладкие мышцы сосудов, вызывая расслабление. Защитные эффекты в первом окне больше зависят от EDHF, тогда как второе окно может больше зависеть от PGI<sub>2</sub> [127].

Проведенный метаанализ рандомизированных контролируемых клинических испытаний по определению влияния ДИП на послеоперационное высвобождение тропонина у пациентов, перенесших сердечно-легочное шунтирование показал, что ДИП может снижать высвобождение тропонина через 6 и 48 часов после операции [89]. Было включено шесть исследований с общим числом участников 570 человек, перед анализом данные были нормализованы до эквивалентных единиц. Для оценки эффектов при наличии известной или неизвестной гетерогенности использовалась модель случайных эффектов.

Среди малотравматичных операций по восстановлению проходимости коронарных сосудов широко используется чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ). М.Е. Youssuf и соавт. (2023) провели сравнение эффективности однократного и многократного дистантного ишемического preconditionирования в профилактике дискомфорта в груди после ЧКВ, отклонения сегмента ST и уровня сердечного тропонина у 125 пациентов с ишемической болезнью сердца [221]. Пациенты первой группы прошли повторные циклы ДИП для верхних и нижних конечностей, вторая группа получила один цикл ДИП на верхней конечности, третья группа - один цикл ДИП на нижней конечности, а четвертая группа не подвергалась ДИП. Сравнение данных I, II и III и IV групп показала значительное (более чем в три раза) увеличение уровней сердечного тропонина I через 24 часа после ЧКВ ( $P = 0,010$ ), в сочетании с более высокой частотой болей в груди и транзиторного подъема сегмента ST во время ЧКВ ( $P < 0,001$ ). Более того, на пятый день и три месяца спустя уровни креатинина были выше IV в группе ( $P = 0,001$  и  $0,002$

соответственно). Авторы указывают, что оба режима одиночного и множественного ДИПК обеспечили схожие результаты протективного эффекта.

В исследовании J.T. He и соавт. (2019) изучали роль эндотелина-1, H<sub>2</sub>S и Nrf2 в эффектах, вызванных дистантным прекондиционированием при сосудистой деменции [121]. Мыши подвергались 20-минутной глобальной ишемии путем окклюзии обеих сонных артерий для развития сосудистой деменции, которая оценивалась с помощью теста водного лабиринта Морриса на 7-й день. ДИП применяли, подвергая заднюю конечность четырем циклам ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин), и было показано, что значительное восстановление локомоторных нарушений вызванные ишемией/реперфузией, наряду с дефицитами обучения и памяти. Биохимические изменения показали увеличение уровня эндотелина-1 и уровня H<sub>2</sub>S, и биосинтетических ферментов – цистатионин-β-синтазы (CBS) и цистатионин-γ-лиазы (CLS).

К сожалению, значительное число рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) с участием ДИП не дали значимых результатов относительно кардио- и ангиопротекторных эффектов на основе клинических результатов и лабораторных данных [107].

Изучение феномена ДИП на фоне сахарного диабета 2 типа, представляют проблему, поскольку препараты сульфонилмочевины (например, глимепирид и глибенкламид) могут нивелировать истинный положительный эффект ДИП. Механизм действия этих препаратов связан с блокадой аденозинтрифосфат-зависимых каналов в β-клетках поджелудочной железы. Блокирование запускает секрецию инсулина за счет притока ионов кальция [89]. Учитывая, что данные каналы также находятся в миокарде, производные сульфонилмочевины проявляют кардиопротекторные эффекты: предотвращение укорочения потенциала действия во время ограниченной ишемии миокарда.

Одним из объяснений отсутствия положительных клинических результатов при ДИП является анестезирующий агент, используемый во время операции. Большинство исследуемых получали пропофол, который отменяет защитные

эффекты ДИП [116], подавляет чувствительность  $\beta$ -адренорецепторов и может прерывать нейрогенный путь во время первого окна защиты.

#### **1.4. Сывороточные биомаркеры эндотелиальной дисфункции, сосудистого воспаления и тканевого повреждения**

В ходе процедуры МР-ФУЗ термическое воздействие на ткани головного мозга сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, повышением сосудистой проницаемости и активацией системного воспалительного ответа. Помимо визуализации МРТ, для объективной оценки этих процессов, может быть использовано определение концентрации сывороточных биомаркеров, отражающих функциональное состояние эндотелия и системный стресс.

Термин «биомаркер» используется для описания молекул, которые можно использовать для измерения и прогнозирования хода биологической функции [29, 219]. Перспективным инструментом диагностики может стать мультимаркерная модель [29].

##### **Кардиальные биомаркеры**

Кардиальные тропонины – сТnI (молекулярная масса 23,9 кДа) и сТnT (молекулярная масса 35,9 кДа) являются специфическими для сердечной мышцы компонентами тропонин-миозинового комплекса, которые присутствуют как внутри этого комплекса, так и во внутриклеточных везикулах и контролируют взаимодействие актина и миозина в сердечных миоцитах посредством внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ . Повреждение кардиомиоцитов, например, вследствие ишемии, приводит к выбросу сТnI и сТnT в кровоток, где их можно измерить с помощью специфических моноклональных антител, не дающих перекрёстной реакции с несердечными тропонинами [146].

##### **Биомаркеры эндотелиальной дисфункции**

Эндотелин-1 (ЕТ-1), впервые выделенный из супернатанта эндотелиальных клеток аорты свиньи в 1988 году [41], представляет собой мощный

вазоконстриктор и митоген, состоящий из 21 аминокислоты. В сосудистой системе ЭТ-1 играет важную роль в вазоконстрикции и регуляции сосудистого тонуса [109], а также в организме, контролируя транспорт ионов в желудочно-кишечном тракте и активируя иммунные клетки при воспалении [53]. Увеличение плазменного ЭТ-1 предшествует изменениям кровяного давления и продолжается по мере прогрессирования артериальной гипертензии [91, 128].

Экспериментальные [74, 79] и клинические исследования [90] продемонстрировали патогенетическую роль ЭТ-1 при атеросклерозе: повышенный уровень циркулирующего и тканевого ЭТ-1 прямо и значимо коррелировал с количеством бляшек [73, 205]. ЭТ-1 тесно связан с воспалительными заболеваниями из-за своей способности повышать проницаемость сосудов и экспрессию маркеров воспалительной адгезии и цитокинов. Воспаление и активация иммунных клеток являются важными звеньями патогенеза на всех стадиях атеросклероза [53]. ЭТ-1 ускоряет атерогенез, стимулируя молекулы адгезии и хемокины, а также последующую активацию макрофагов [169]. Уровень ЭТ-1 повышается при ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [117, 201]

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Lp-PLA2) – это фермент, синтезируемый преимущественно воспалительными клетками и активно экспрессируемый макрофагами в атеросклеротических поражениях, особенно в некротическом ядре и фиброзной оболочке бляшек, склонных к разрыву [16, 131]. Lp-PLA2 гидролизует окисленные фосфолипиды, находящиеся на частицах липопротеинов низкой плотности в бляшках, что приводит к образованию провоспалительных и проатерогенных продуктов [132, 137]. Вышесказанное позволяет рассматривать этот белок как предиктор нестабильности атеросклеротических бляшек и маркер неблагоприятных сосудистых событий. Так, определение уровня Lp-PLA2 в плазме крови может быть информативным предиктором риска повторного инсульта [111]. Повышение уровня Lp-PLA2 может быть связано с высоким риском ишемического инсульта и атеросклерозом крупных артерий [137]. В частности, каждое увеличение стандартного отклонения

(σ) от средней концентрации Lp-PLA2 приводит к повышению риска ишемического инсульта на 14% [130].

Молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) представляет собой трансмембранный белок из семейства иммуноглобулинов, экспрессия которого на поверхности эндотелиальных клеток резко возрастает под действием провоспалительных цитокинов (таких как фактор некроза опухоли-α и интерлейкин-1β) [215]. VCAM-1 выполняет ключевую функцию в инициации и поддержании системного воспалительного ответа, опосредуя прочную адгезию и последующую трансмиграцию лейкоцитов (в частности, моноцитов и лимфоцитов) через эндотелиальный барьер в очаг повреждения. Повышенный уровень растворимой формы VCAM-1 в плазме крови является специфичным маркером субклинического воспаления и эндотелиальной активации, начальных стадий атерогенеза [193]. Концентрация sVCAM-1 связана с прогнозом и тяжестью сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероз, ИБС и цереброваскулярные нарушения, делая его перспективным биомаркером оценки эндотелиального статуса и риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с коморбидностью [180].

### **Биомаркеры повреждения гематоэнцефалического барьера и сосудистой проницаемости**

Кальцийсвязывающий белок S100B преимущественно экспрессируется в астроцитах мозга млекопитающих, участвует в дифференцировке клеток, коммуникации астроцитов и нейронов. Его концентрация в сыворотке крови непостоянна, меняется в зависимости от множества факторов, включая некротическую и апоптотическую гибель клеток, однако в контексте ангиопротекции S100B рассматривается в качестве биомаркера повреждения и повышения сосудистой проницаемости [118, 157]. Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что утечка белка S100B из астроцитов начинается через 1,5-2 часа от начала ишемии и зависит от степени снижения мозгового кровотока и деструкции ткани [157, 183]. Показано также, что высокая

концентрация белка в сыворотке крови через 6 часов после появления симптомов инсульта может быть связана с повышенным риском инфекционных осложнений [85]. Обнаружена значимая корреляция между концентрацией белка S100B в спинномозговой жидкости и размером инфаркта. Уровень S100 $\beta$  в спинномозговой жидкости положительно коррелирует с тяжестью инсульта, оцениваемой по шкале NIHSS при поступлении, а также с объёмом инфаркта и с исходом для пациентов по шкале mRS через три месяца после начала ишемического инфаркта [151].

Исследования последних лет значительно расширили диагностические горизонты для белка S100B. Так, появились данные, отводящие значимую роль S100B в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы [165]. Исследования последних лет значительно расширили диагностическую мощьность для S100B: повышенные уровни S100B в сыворотке крови наблюдаются у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, ишемической болезнью сердца, а также ассоциируются с тяжестью сердечной дисфункции, почечной недостаточностью, неблагоприятным прогнозом при хронической сердечной недостаточности [174].

### **Биомаркеры репарации клеточных мембран и протеосомной деградации поврежденных белков**

Убиквитин (Ub) – небольшой белок с молекулярной массой приблизительно 8 кДа, является ключевым компонентом убиквитин-протеасомной системы (UPS). Убиквитин-протеасомная система отвечает за поддержание внутриклеточного белкового гомеостаза посредством деградации короткоживущих, неправильно свернутых, окисленных или иным образом поврежденных белков. Деградация белков, опосредованная убиквитином, играет решающую роль в регуляции различных клеточных процессов, включая клеточную дифференцировку, апоптоз, клеточный цикл, иммунный ответ и сигнальные пути, а её нарушение приводит к накоплению токсичных белковых агрегатов [204, 212]. При ишемическом preconditionировании наблюдается активация UPS, что способствует защите

кардиомиоцитов от повреждения, однако при хронической ишемии происходит снижение протеасомной активности, накопление убиквитинированных белков, что отражает истощение защитных механизмов клетки [122]. Ub играет важную роль в воспалительном каскаде, регулируя окислительный стресс через модуляцию ядерного эритроидного 2-связанного фактора 2 (Nrf2), активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), активацию NF-κB (ядерного фактора карра-В)-зависимых путей, синтез провоспалительных медиаторов [80, 108, 163, 217]. Ub регулирует процессы клеточного выживания, включая апоптоз макрофагов и гладкомышечных клеток, что имеет ключевое значение для стабильности атеросклеротической бляшки [70, 72]. Уровень Ub в атеросклеротических бляшках коррелирует с прогрессированием заболевания, риском развития острых сердечно-сосудистых событий. Эти свойства делают Ub перспективным биомаркером для диагностики и мониторинга, мишенью для терапевтического воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях [119].

Белок, содержащий трипартитный мотив 72 (TRIM72, Митсугумин-53, MG53) относится к семейству трехкомпонентных белков TRIM, состоит из N-концевого участка RING, В-box и завитой спирали. Относительная молекулярная масса белка составляет 53 кДа, он состоит из 477 аминокислот [218]. TRIM72 в основном экспрессируется в скелетной и сердечной мышцах, а анализ РНК показал, что его небольшое количество экспрессируется в почках, легких и роговице [142]. TRIM72 участвует в различных физиологических и патологических процессах. Было показано, что этот белок является ключевым фактором в репарации сосудистой клеточной стенки при острых повреждениях [148, 211]. Недавние экспериментальные исследования продемонстрировали, что TRIM72 может снижать воспалительные реакции дыхательных путей, регулируя сигнальный путь NF-κB.

Выявление прямой значимой корреляции между сывороточными уровнями белка TRIM72 и тяжестью стабильной ИБС и ОИМ позволили группе исследователей сделать заключение об исключительной ценности этого белка как нового биомаркера для диагностики ИБС и оценки ее тяжести [186].

Таким образом, между экстрапирамидными нарушениями и артериальной гипертензией существуют тесные клинико-эпидемиологические взаимосвязи и взаимоотягощающая коморбидность. В ходе процедуры МР-ФУЗ происходит повышение АД вследствие действия совокупности факторов (болевого синдром, стресс, отмена препаратов леводопы), формирование вазогенного отека и очага термического некроза в участках термоабляции, что диктует необходимость ангио- и органопротекции. Дистантное ишемическое preconditionирование – перспективный адъювантный терапевтический метод, основанный на индукции кратковременных эпизодов ишемии и реперфузии в удаленном участке тела, что способно повышать устойчивость органов и тканей к повреждению. В научных исследованиях последних лет показаны ангиопротективные эффекты ишемического preconditionирования, однако при МР-ФУЗ таких исследований проведено не было. В настоящее время продемонстрирована перспективность целого ряда сывороточных биомаркеров, которые могут применяться в диагностике эндотелиальной дисфункции и в прогнозировании отдаленных неблагоприятных событий. Представляется целесообразным исследование их диагностической значимости как одного из дополнительных инструментов оценки эффективности и безопасности ангиопротекции при МР-ФУЗ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объем и дизайн исследования

Слепое, проспективное, рандомизированное с активным контролем (имитация ДИП) исследование проведено в несколько этапов на базе «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева (г.Уфа), в период 2023–2025 гг. Исследование одобрено этическим комитетом при ФГБОУ ВО БГМУ (протокол №8 от 21.10.2023), выполнено при участии гранта Российского научного фонда № 24-45-00071 (<https://rscf.ru/project/24-45-00071>) и Национального фонда естественных наук Китая (№ 82361138563).

Исследование выполнялось междисциплинарной командой. Неврологи и нейрохирурги центра осуществляли:

- верификацию диагноза экстрапирамидного нарушения;
- анализ и коррекцию терапии экстрапирамидных нарушений;
- оценку неврологического статуса и двигательных расстройств;
- определение показаний и противопоказаний к МР-ФУЗ;
- проведение процедуры МР-ФУЗ (локализация мишеней, термоабляция, контроль неврологических функций во время операции).
- интерпретацию МР-изображений (размеры очагов некроза и отека)

Автор диссертации (кардиолог) выполнял все этапы, связанные с кардиологической составляющей исследования:

- оценку сердечно-сосудистой коморбидности и стратификацию сердечно-сосудистого риска;
- анализ терапии сердечно-сосудистых заболеваний;
- проведение ДИП или его имитации;
- мониторинг АД во всех временных точках;
- забор венозной крови и определение сывороточных биомаркеров;

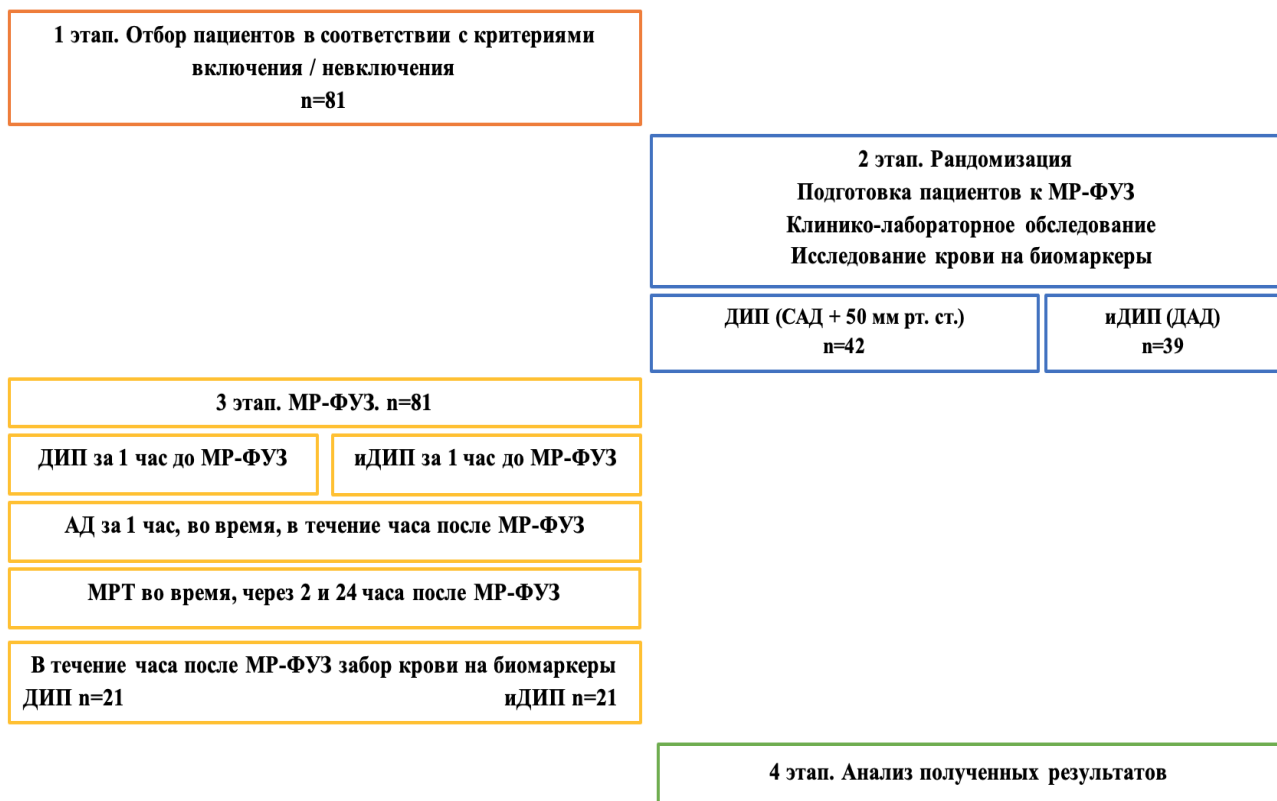
- анализ МР-изображений очагов вазогенного отека и термонекроза совместно с врачом рентгенологом;
- лечебная помощь в периоперационном контроле АД;
- ведение больных в постоперационном периоде;
- статистический анализ полученных данных (динамика АД и сывороточных биомаркеров, размеров вазогенного отека);
- интерпретацию полученных данных в контексте ангиопротекции.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

На первом этапе, в соответствии с критериями включения и невключения, был произведен отбор пациентов, направленных в Международный медицинский центр им. Бузаева В.С. с экстрапирамидной недостаточностью (болезнь Паркинсона (БП), эссенциальный тремор (ЭТ), цервикальная дистония (ЦД), аноксическая энцефалопатия (АЭ)).

С целью определения соответствия пациентов критериям отбора, для расчета общего коэффициента плотности черепа и дальнейшего планирования параметров МР-ФУЗ, во время операции была проведена предпроцедурная визуализация, включающая неконтрастную компьютерную томографию головного мозга на аппаратах фирм «GE», «Siemens» и «Toshiba».

**Слепое, проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование  
с активным контролем**



**Рисунок 2 – Дизайн исследования**

**Критерии включения в исследование:**

- установленный клинический диагноз (у пациентов с БП – II и выше стадии по Хен-Яр);
- возраст старше 18 лет;
- доказанное отсутствие эффекта от медикаментозной или иной терапии у пациентов БП - нет эффекта от приема препаратов леводопы в дозировке более 500 мг в сутки; при акинетико-ригидных формах БП показания - дискинетические расстройства на фоне приема препаратов леводопы; у пациентов с ЭТ – курс лечения лекарственными препаратами (топиромат, пропранолол) более трех месяцев без удовлетворительных результатов терапии; у пациентов с ЦД – недостаточный эффект от ботулинотерапии, отрицательный тест на прием препаратов леводопы и у пациента с АЭ – неудовлетворительный эффект от

максимально переносимых доз вальпроевой кислоты, прегабалина, леветирацетама, нормокинезтина, леводопы;

- информированное добровольное согласие на проведение исследования.

Критерии не включения:

- хронические заболевания в стадии декомпенсации;
- значимые аритмии (АВ-блокада высокой степени, фибрилляция и трепетание предсердий,);
- хроническая сердечная недостаточность IIА-III;
- стандартные противопоказания для МРТ: имплантированные металлические устройства, не совместимые с МРТ, включая кардиостимуляторы и клаустрофобия;
- беременность;
- злоупотребление алкоголем и другими веществами;
- общий коэффициент плотности черепа  $0,35 (\pm 0,05)$  или менее по данным КТ.

В исследование были включены 81 пациент экстрапиримидными нарушениями, которым была проведена процедура МР-ФУЗ. До начала проведения ДИП больные подписывали информированное согласие на проведение исследования.

На следующем этапе исследования методом конвертов было выполнено формирование групп. В группе ДИП было 42 и в группе иДИП – 39 пациентов.

Третий этап – лечение МР-ФУЗ, перед которым за 1 час до процедуры проводилось ДИП. АД также определялось за 1 час до лечения, в процессе МР-ФУЗ и в течение 1 часа после. Интраоперационно, затем через 2 и 24 часа после операции проводили контрольные МРТ-исследования головного мозга.

Завершающий этап – анализ полученных результатов с акцентом на кардиологические исходы (динамика АД, эндотелиотропные биомаркеры, вазогенный отек).

## **2.2. Клинико-лабораторные методы исследования**

Всем пациентам при поступлении до МР-ФУЗ было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование.

### **2.2.1. Методы клинического исследования**

На догоспитальном этапе все пациенты прошли электрокардиографическое и эзофагогостродуоденоскопическое обследование, флюорографию, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока, цветное дуплексное сканирование артерий и вен нижних конечностей.

После обследования все пациенты были консультированы кардиологом. После собеседования пациенту проводили физикальное обследование с измерением роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ).

Оценка контроля АД, которое измеряли с помощью стандартного тонометра Omron (США).

### **2.2.2. Методы лабораторного исследования**

У каждого пациента в день госпитализации, до начала МР-ФУЗ, был произведен забор венозной крови. Для определения уровня общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, общего билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, щелочной фосфатазы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, кальция, фосфора, паратгормона, тиреотропного гормона, витамина Д), коагулограммы, антитела к ВИЧ, поверхностный антиген вируса гепатита В, С, антитела IgG, IgM к антигенам *Treponema pallidum*, группа крови, резус-фактор, а также анализировали уровень убиквитина, эндотелина-1, VCAM-1, S100B, LpPLA2, TRIM72.

### Иммуноферментный анализ

Забор крови проводили натощак, в качестве антикоагулянта использовали гепарин. Образцы центрифугировали 20 минут с ускорением 3000g и температуре +4°C. Аликвотированные образцы при температуре минус 20°C хранили в пластиковых пробирках до одного месяца, избегая повторных циклов замораживания/оттаивания. Если предполагалось более длительное хранение, образцы сохранялись при температуре минус 80°C.

После размораживания образцов при комнатной температуре, производили тестирование на анализаторе StatFox 2100 (США) согласно инструкциям производителей.

Для определения убиквитина в плазме крови использовали тест-системы ELISA Kit for Ubiquitin (Китай) фирмы Cloud-Clone Corp. (США). Набор предназначен для количественного определения убиквитина методом конкурентного ИФА, диапазон определения 4,94–400 нг/мл, минимальная определяемая концентрация – 1,69 нг/мл.

Для количественного определения белка S100B человека методом «сэндвич»-ИФА использовали коммерческий набор реагентов Human S100B (S100 Calcium Binding Protein B) ELISA Kit фирмы ELK Biotechnology (Китай). Пределы детекции 0,16–10 нг/мл, минимальная определяемая концентрация – 0,059 нг/мл.

Содержание в плазме крови белка LpPLA2 исследуемого определяли методом «сэндвич»-ИФА, используя тест-наборы Human LpPLA2 (Phospholipase A2, Lipoprotein Associated) ELISA Kit фирмы ELK Biotechnology (Китай). Пределы детекции 0,63–40 нг/мл. минимальная определяемая концентрация – 0,286 нг/мл.

Тест-систему Human TRIM72 (Tripartitemotif-containing protein72) ELISA Kit фирмы ELK Biotechnology (Китай) использовали для количественного определения белка TRIM72 человека методом «сэндвич»-ИФА; пределы детекции 0,16–10 нг/мл, минимальная определяемая концентрация – 0,097 нг/мл.

Количественное определение белка проводили методом «сэндвич»-ИФА с использованием набора реагентов Human VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule1) ELISA Kit производства ELK Biotechnology (Китай). Диапазон

определения тест-системы составляет 1,25–80 нг/мл, минимальная определяемая концентрация (чувствительность) – 0,87 нг/мл.

Для количественного определения эндотелина-1 методом «сэндвич»-ИФА использовали коммерческий набор Human endothelin 1 (EDN1) ELISA Kit фирмы ELK Biotechnology (Китай). Диапазон теста составляет 3-120 пг/мл, чувствительность 0,5 пг/мл.

### **2.3. Методика проведения дистантного ишемического прекондиционирования и имитации ишемического прекондиционирования**

Дистантное ишемическое preconditioning проводилось не позже, чем за 1 час до процедуры МР-ФУЗ в виде трех 5-минутных циклов, путём пережатия предплечья манжеткой и 5-минутных циклов отдыха между ними (Рисунок 3).

При ДИП давление в манжете нагнеталось до уровня + 50 мм рт. ст. к систолическому артериальному давлению (САД), при иДИП оно соответствовало диастолическому АД (ДАД) для «заслепления» пациента.



Рисунок 3 – Процедура проведения ИП и иИП [24]

## **2.4. Методика неинвазивной термоабляции с помощью фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии**

На первом этапе аппаратом ExAblate 4000» ультразвук фокусировали при низкой мощности длительностью 10-20 секунд, температура воздействия на вещество головного мозга составляла 41–46°C.

На втором этапе, после подтверждения, что аппарат сфокусирован в заданную цель на 3D T1-взвешенных МР-изображениях (МРТ «GE Optima» MR450Wб 1,5 Т), энергия увеличивалась (до 46–50°C) для достижения обратимого воздействия на мишень при отсутствии побочных эффектов. При необходимости проводилась корректировка параметров воздействия.

Третий этап – непосредственно проводилась абляция при постепенном увеличении общей энергии за счет параметров интенсивности или продолжительности воздействия ультразвуком до 60°C. Цель абляции - VIM-ядро таламуса или комбинация с воздействием на паллидоталамический тракт (РТТ), локализовалась с помощью стандартных косвенных измерений от линии передней/задней комиссуры головного мозга.

Послеоперационный контроль МРТ осуществлялся во время, через 2 и 24 часа после процедуры. Определяли размер вазогенного отека и очага термического некроза местах воздействия ФУЗ. Вазогенный отек рассматривался как маркер сосудистой проницаемости.

## **2.5. Статистические методы**

Статистическая обработка результатов проводилась в два этапа. На первом этапе рассчитывались описательные статистики характеристик групп по непрерывным признакам (Me – медиана и квартили  $Q_1$ ,  $Q_3$ ) и частотным признакам (абсолютная частота встречаемости и доля в %). Для оценки межгрупповых различий в группах иИП и ИП использовали критерий Манна-Уитни (для числовых непрерывных признаков) и  $\chi^2$ -критерий (для качественных

признаков), в том числе с поправкой Йейтса, в случае если в одной из групп частота встречаемости признака не наблюдалась, либо была крайне редкой. Для внутригруппового сравнения данных в дооперационный, периоперационный и постоперационный периоды использовали критерий Вилкоксона, для сравнения зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

На втором этапе для устранения возможного смещения в измеряемом эффекте влияния от вмешательства за счет отбора в группы и за счет изменений по времени была использована DiD-регрессия (difference-in-difference). Этот статистический инструмент широко применяется для получения достоверных оценок эффекта влияния медицинских вмешательств, для оценки эффекта от использования специальной программы обучения за контролем артериального давления. В настоящем исследовании с его помощью изучалось сравнение групп ДИП и имитации ДИП.

Общее уравнение DiD-регрессии рассматривали в виде:

$$АД_i = \alpha \text{Группа}_i + \beta \text{Период}_i + \gamma (\text{Группа}_i \times \text{Период}_i) + c + \varepsilon_i \quad (1)$$

$АД_i$  – значения измерений давления (АД и САД) для обеих групп в двух периодах (до и после операции),  $\text{Группа}_i$  – бинарный признак принадлежности  $i$ -ого пациента к группе (0 – пациент группы ИП, 1 – пациент группы иИП),  $\text{Период}_i$  – бинарный признак, определяющий период наблюдения за  $i$ -ым пациентом (0 – наблюдение до операции, 1 – после операции),  $\alpha$  – коэффициент, измеряющий эффект от принадлежности пациента к группе,  $\beta$  – коэффициент, измеряющий эффект от воздействия времени после операции,  $\gamma$  – коэффициент, измеряющий непосредственно эффект воздействия операции (DiD),  $c$  – константа (свободный член уравнения),  $\varepsilon$  – случайная компонента,  $i$  – индекс пациента.

Все неизвестные коэффициенты в уравнении ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $c$ ) оценивали методом наименьших квадратов. Качество построенного уравнения – основа критерия Фишера при  $p < 0,05$  для расчетного значения  $F$ -статистики, при нулевой гипотезе нецелесообразно построения DiD-регрессии и можно отклонить. Для всех полученных оценок коэффициентов тестировалась гипотеза о равенстве их нулю с использованием двустороннего критерия Стьюдента. В случае, если коэффициент

$\gamma$  (DiD) статистически значимо отличался от нуля при  $p < 0,05$ , это имело значимый эффект воздействия операции на систолическое и диастолическое давление.

Статистические расчёты выполнялись с использованием среды R.

Для построения прогностических моделей использовался пакет StatTech v. 4.9.4 (ООО «Статтех» Россия). Программа зарегистрирована установленном порядке (свидетельство № 2020615715 от 29.05.2020) и внесена в Единый реестр российских программ для ЭВМ (регистрационная запись № 14167 от 11.07.2022).

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов

В исследовании приняли участие 81 пациент с медианой возраста 62 (53; 67) года. В выборке преобладали мужчины: 59 (72,8%) пациентов. Медиана индекса массы тела превышала верхнюю границу нормы и соответствовала 25 кг/м<sup>2</sup>; 12 (14,8%) пациентов отметили вредные привычки – курение.

Структура основного заболевания: болезнь Паркинсона диагностирована 61 (75,3%) пациента, эссенциальный тремор - у 14 (17,3%), цервикальная дистония - у 5 (6,2%), аноксическая энцефалопатия - у 1 (1,2%) (Таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов

| Параметр                                                       | n=81        |
|----------------------------------------------------------------|-------------|
| Возраст, лет, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )            | 62 (53; 67) |
| Мужчины, абс (%)                                               | 59 (72,8%)  |
| Женщины, абс (%)                                               | 22 (27,2%)  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) | 25 (24; 27) |
| Курение, абс (%)                                               | 12 (14,8%)  |
| Эссенциальный тремор, абс (%)                                  | 14 (17,3%)  |
| Болезнь Паркинсона, абс (%)                                    | 61 (75,3%)  |
| Дистония, абс (%)                                              | 5 (6,2%)    |
| Аноксическая энцефалопатия, абс (%)                            | 1 (1,2%)    |

Исследование коморбидного фона показало, что из сопутствующих заболеваний преобладала гипертоническая болезнь (ГБ), диагностированная у 41 (50,6%) пациентов. Вторую и третью позиции занимали ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 8 (9,9%) пациентов и сахарный диабет 2 типа (СД2) — у 7 (8,9%) пациентов. Другие заболевания у исследуемых имели незначительные доли

в структуре коморбидной патологии, но в сумме составили более 30% (Рисунок 4).

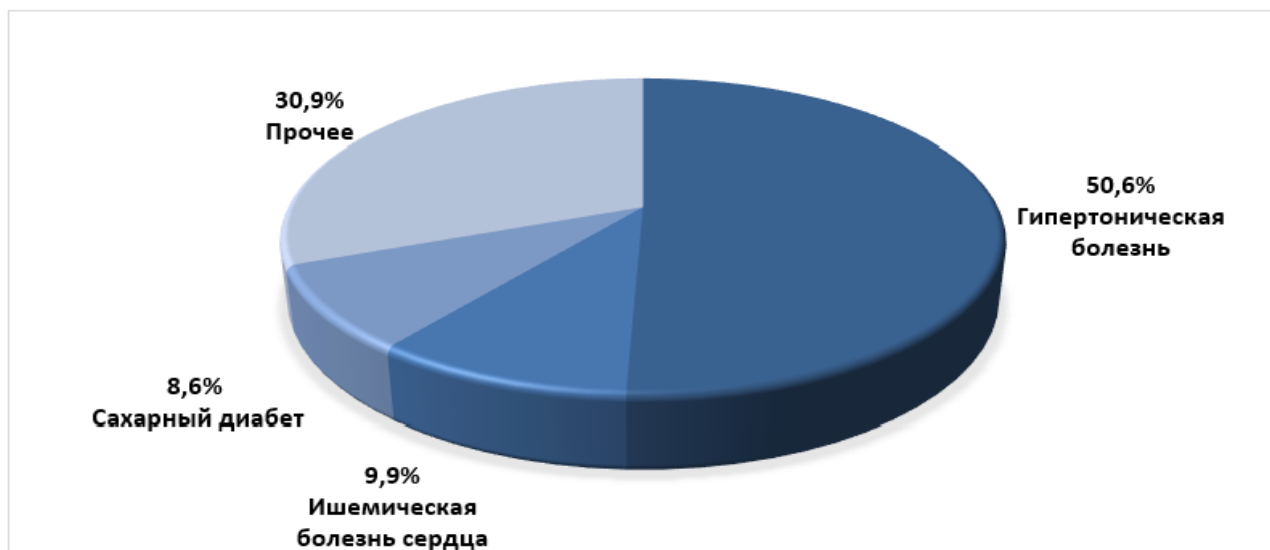


Рисунок 4 – Сопутствующие заболевания у исследуемых (n=81)

Среди пациентов гипертонической болезнью I стадия заболевания была у диагностирована у 12 (29,3%), II стадия – у 14 (34,1%) и III стадия – у 15 (36,6%) пациентов. Стратификация сердечно-сосудистого риска выявила: низкий риск – у 5 (12,2%) пациентов, умеренный риск – у 8 (19,5%), высокий риск – у 13 (31,7%) и очень высокий риск – у 15 (36,6%) лиц. Все пациенты с ГБ, независимо от стадии, степени и риска, на момент включения в исследование достигали уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст. на фоне индивидуально подобранной гипотензивной терапии. Среди пациентов с ИБС (n=8, 9,9% от общей выборки) I функциональный класс (ФК) стенокардии был у 3 (37,5%) лиц и II ФК – у 2 (25%) исследуемых. У 3 (37,5%) пациентов был верифицирован постинфарктный кардиосклероз, состояние после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием.

Основные медикаментозные препараты, использованные в базовой терапии исследуемых, представлены в таблицах 2–4.

Таблица 2 – Структура базовой фармакотерапии экстрапирамидных нарушений пациентов с экстрапирамидной недостаточностью на момент включения в исследование

| Назначение                 | Фармакологический класс                 | Конкретный препарат (МНН) | Средняя суточная доза, мг<br>(Me [Q1; Q3]) | Число пациентов, абс.<br>(%) |
|----------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|
| Болезнь Паркинсона, n=61   | Предшественник дофамина + ингибитор ДДК | Леводопа + Карбидопа      | 500 [400; 600]                             | 48 (59,3%)                   |
|                            | Агонист дофаминовых рецепторов          | Прамипексол               | 2.1 [1.5; 3.0]                             | 25 (30,9%)                   |
|                            |                                         | Ропинирол                 | 8 [6; 12]                                  | 10 (12,3%)                   |
|                            | Блокатор глутаматных NMDA-рецепторов    | Амантадин                 | 200 [100; 300]                             | 15 (18,5%)                   |
|                            | Ингибитор МАО-Б                         | Разагилин                 | 1 [1; 1]                                   | 8 (9,9%)                     |
| Эссенциальный тремор, n=14 | Неселективный $\beta$ -адреноблокатор   | Пропранолол               | 80 [60; 120]                               | 12 (14,8%)                   |
|                            | <i>(терапия первой линии)</i>           |                           |                                            |                              |
|                            |                                         | Атенолол                  | 50 [50; 100]                               | 2 (2,5%)                     |
|                            | Противосудорожное                       | Топирамат                 | 100 [75; 150]                              | 6 (7,4%)                     |
|                            | <i>(терапия второй линии)</i>           |                           |                                            |                              |

Таблица 3 – Структура базовой кардиоваскулярной фармакотерапии пациентов с экстрапирамидной недостаточностью на момент включения в исследование

| Назначение                                                 | Фармакологический класс                      | Конкретный препарат (МНН) | Средняя суточная доза, мг (Me [Q1; Q3]) | Число пациентов, абс. (%) |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|
| Артериальная гипертензия, n=41                             | Селективный $\beta$ 1-адреноблокатор         | Бисопролол                | 5 [5; 10]                               | 15 (18,5%)                |
|                                                            |                                              | Небиволол                 | 5 [5; 7.5]                              | 10 (12,3%)                |
|                                                            |                                              | Метопролола сукцинат      | 95 [47.5; 190]                          | 8 (9,9%)                  |
|                                                            | Ингибитор АПФ                                | Лизиноприл                | 10 [5; 20]                              | 12 (14,8%)                |
|                                                            |                                              | Периндоприл               | 5 [5; 10]                               | 8 (9,9%)                  |
|                                                            |                                              | Эналаприл                 | 10 [5; 20]                              | 6 (7,4%)                  |
|                                                            |                                              | Рамиприл                  | 5 [2.5; 5]                              | 2 (2,5%)                  |
|                                                            | Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) | Лозартан                  | 50 [50; 100]                            | 10 (12,3%)                |
|                                                            |                                              | Валсартан                 | 80 [80; 160]                            | 5 (6,2%)                  |
|                                                            |                                              | Телмисартан               | 40 [40; 80]                             | 3 (3,7%)                  |
|                                                            | Блокатор медленных кальциевых каналов        | Амлодипин                 | 5 [5; 10]                               | 15 (18,5%)                |
|                                                            |                                              | Фелодипин                 | 5 [5; 10]                               | 5 (6,2%)                  |
|                                                            | Тиазидный диуретик                           | Гидрохлоротиазид          | 12.5 [12.5; 25]                         | 8 (9,9%)                  |
| Ишемическая болезнь сердца (профилактическая терапия), n=8 | Дезагрегант                                  | Ацетилсалициловая кислота | 100 [100; 100]                          | 6 (7,4%)                  |
|                                                            |                                              | Клопидогрел               | 75 [75; 75]                             | 2 (2,5%)                  |
|                                                            | Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (статины)        | Аторвастатин              | 20 [20; 40]                             | 5 (6,2%)                  |
|                                                            |                                              | Розувастатин              | 10 [10; 20]                             | 5 (6,2%)                  |

Таблица 4 – Структура фармакотерапии сопутствующего сахарного диабета 2 типа у исследуемых с экстрапирамидной недостаточностью на момент включения в исследование

| Назначение                   | Фармакологический класс | Конкретный препарат (МНН) | Средняя суточная доза, мг (Ме [Q1; Q3]) | Число пациентов, абс. (%) |
|------------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|
| Сахарный диабет 2 типа (n=7) | Бигуанид                | Метформин                 | 1000 [850; 1700]                        | 5 (6,2%)                  |
|                              | Ингибитор SGLT2         | Эмпаглифлозин             | 10 [10; 10]                             | 2 (2,5%)                  |
|                              |                         | Дапаглифлозин             | 10 [10; 10]                             | 1 (1,2%)                  |
|                              | Аналоги инсулина        | Инсулин гларгин           | 25 [20; 30] Ед                          | 2 (5%)                    |

Результаты анализа показали, что для лечения основного заболевания наиболее часто назначались комбинация леводопы с ингибитором декарбоксилазы (59,3%) и агонисты дофаминовых рецепторов (43,2%) пациентов (Таблица 2). Среди средств для коррекции преобладающей коморбидной сердечно-сосудистой патологии лидировали бета-адреноблокаторы (40,7% пациентов), ингибиторы АПФ (34,6%) и блокаторы медленных кальциевых каналов (24,7%) исследуемых (Таблица 3). Для лечения сопутствующего сахарного диабета наиболее часто назначался метформин (6,2%) (Таблица 4).

После рандомизации и разделения пациентов на группы ДИП (дистантное ишемическое прекондиционирование) и иДИП (имитация дистантного ишемического прекондиционирования) был проведен сравнительный анализ клинико-демографических показателей, результаты которого представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Клинико-демографические данные исследуемых в группах ДИП и иДИП

| Параметр                                                                           | Частота (%) или Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) |                   | р-уровень различий        |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------|
|                                                                                    | Группа ДИП, n=42                                      | Группа иДИП, n=39 |                           |
| Демографические показатели                                                         |                                                       |                   |                           |
| Мужской пол, абс (%)                                                               | 31 (73,8%)                                            | 28 (71,8%)        | $\chi^2=0,041$ ; p=0,839  |
| Возраст, лет, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )                                | 63,5 (53,3; 67,8)                                     | 59 (53,5; 66)     | p=0,268                   |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )       | 25,05 (24; 29,3)                                      | 25 (24; 25,3)     | p=0,322                   |
| Длительность двигательного заболевания, лет, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) | 7 (4; 20)                                             | 7 (5; 10)         | p=0,870                   |
| Структура коморбидной патологии                                                    |                                                       |                   |                           |
| Гипертоническая болезнь, абс (%)                                                   | 25 (59,5%)                                            | 16 (41%)          | $\chi^2=2,768$ ; p=0,970  |
| в том числе:                                                                       |                                                       |                   |                           |
| I стадия, абс. (%)                                                                 | 8 (32%)                                               | 4 (25%)           | $\chi^2=0,022$ ; p=0,898* |
| II стадия, абс. (%)                                                                | 9 (36%)                                               | 5 (31,3%)         | $\chi^2=0,002$ ; p=0,980* |
| III стадия, абс. (%)                                                               | 8 (32%)                                               | 7 (43,7%)         | $\chi^2=0,183$ ; p=0,668* |
| Ишемическая болезнь сердца, абс (%)                                                | 4 (9,5%)                                              | 4 (10,3%)         | $\chi^2=0,012$ ; p=0,913  |

Продолжение Таблицы 5

| Параметр                                                                                                                                                                                                              | Частота (%) или Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) |                   | p-уровень различий        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                       | Группа ДИП, n=42                                      | Группа иДИП, n=39 |                           |
| в том числе:                                                                                                                                                                                                          |                                                       |                   |                           |
| Стенокардия I ФК, абс. (%)                                                                                                                                                                                            | 2 (4.8%)                                              | 1 (2,6%)          | $\chi^2=0,000$ ; p=1*     |
| Стенокардия II ФК, абс. (%)                                                                                                                                                                                           | 1 (2.4%)                                              | 1 (2,6%)          | $\chi^2=0,673$ ; p=0,414* |
| Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)                                                                                                                                                                                | 1 (2.4%)                                              | 2 (5,1%)          | $\chi^2=0,000$ ; p=1*     |
| Сахарный диабет 2 типа, абс (%)                                                                                                                                                                                       | 5 (11,9%)                                             | 2 (5,1%)          | $\chi^2=0,474$ ; p=0,491* |
| Гликированный гемоглобин (HbA1c), %, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) (только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа)                                                                                            | 7,1 (6,8; 7.6)                                        | 6,9 (6,5; 7,3)    | p=0,412                   |
| Эссенциальный тремор, абс (%)                                                                                                                                                                                         | 6 (14,2%)                                             | 8 (20,5%)         | $\chi^2=0,203$ ; p=0,655* |
| Болезнь Паркинсона, абс (%)                                                                                                                                                                                           | 32 (76,2%)                                            | 29 (74,3%)        | $\chi^2=0,044$ ; p=0,849  |
| Аноксическая энцефалопатия, абс (%)                                                                                                                                                                                   | 1 (2,4%)                                              | 0 (0)             | $\chi^2=0,001$ ; p=0,971* |
| Дистония, абс (%)                                                                                                                                                                                                     | 3 (7,2%)                                              | 2 (5,2%)          | $\chi^2=0,017$ ; p=0,932* |
| Курение, абс (%)                                                                                                                                                                                                      | 7 (16,7%)                                             | 5 (11,9%)         | $\chi^2=0,24$ ; p=0,626   |
| Примечания: при сравнении качественных показателей применен тест $\chi^2$ , в случае малых выборок тест $\chi^2$ выполнен с поправкой Йейтса*; при сравнении количественных показателей использован тест Манна-Уитни. |                                                       |                   |                           |

Исследуемые группы не различались по полу (p=0,839), возрасту (p=0,268) и индексу массы тела (p=0,322). Медианный стаж основного заболевания в обеих группах был соответственно 7 лет. Частоты выявления сопутствующей соматической патологии в обеих группах были сопоставимы.

Таким образом, в структуре коморбидного фона у исследуемых преобладала гипертоническая болезнь (50,6%) и ишемическая болезнь сердца (9,9%), что подтверждает высокую сердечно-сосудистую коморбидность у пациентов с экстрапирамидными нарушениями и диктует необходимость их сопровождения врачом кардиологом.

### **3.2. Ангиопротективное влияние дистантного ишемического preconditionирования плечевой артерии на уровень артериального давления у пациентов с экстрапирамидными нарушениями при лечении фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии**

Артериальная гипертензия является фактором риска неблагоприятных исходов при повреждении головного мозга, включая МР-ФУЗ [113]. МР-ФУЗ сопровождается определенным психологическим стрессом для пациента; введение потенциально стимулирующих давление препаратов может повреждать некоторые центры головного мозга, отвечающие за контроль АД и вызывать непредсказуемые подъемы артериального давления. Кроме того, в области воздействия МР-ФУЗ формируются очаги вазогенного отека и термонекроза. Зона вазогенного отека потенциально может быть защищена от повреждения с помощью, в частности, ДИП. В предыдущих исследованиях ДИП использовался для ангиопротекции многих органов, включая головной мозг [125]. Принимая во внимание, что ДИП обладает способностью к снижению АД в течение 1 часа после проведения процедуры [198], нами проведено исследования влияние дистантного ишемического preconditionирования на артериальное давление у пациентов, которым проводили лечение тремора методом МР-ФУЗ.

Динамика показателей АД исследуемых, измеренных до начала МР-ФУЗ, в ходе операции и после, в обеих исследуемых группах представлены в таблице 6 и на рисунках 5 и 6.

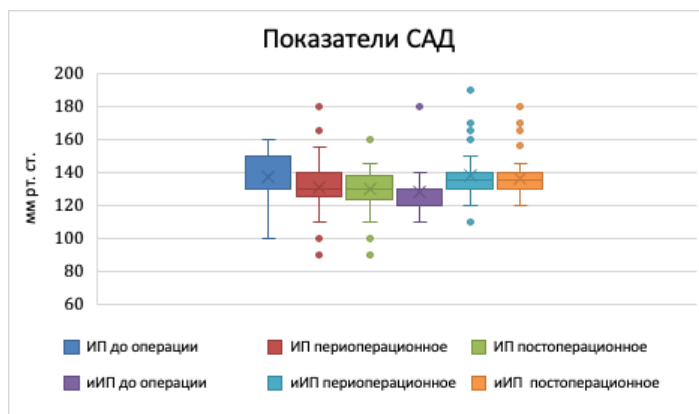


Рисунок 5 – Динамика данных САД у исследуемых

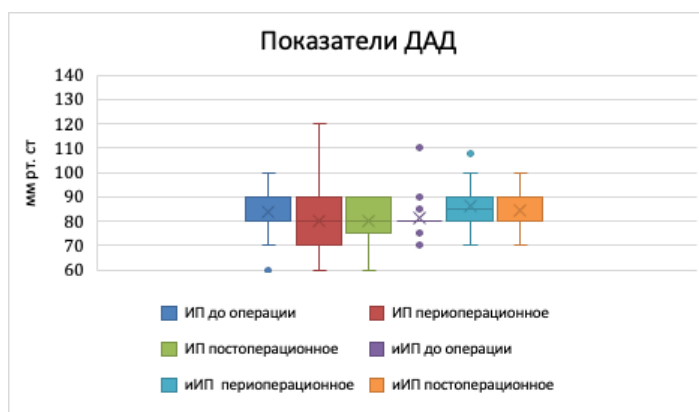


Рисунок 6 – Динамика данных ДАД у исследуемых

Сравнительный анализ АД у больных до начала МР-ФУЗ показал, что в группе ДИП и иДИП уровни систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) были сопоставимы.

Периоперационный контроль не выявил различий между группами ДИП и иДИП по уровню САД, однако ДАД у исследуемых с иДИП были значимо выше, чем в группе ДИП ( $p=0,006$ ).

Таблица 6 – Динамика уровней АД у пациентов, Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

| Показатели АД                                                       | Группа ДИП<br>(n=42) | Группа иДИП<br>(n=39) | p-уровень<br>различий |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| САД до операции                                                     | 133 (127; 145)       | 130 (122; 136)        | p=0,093               |
| ДАД до операции                                                     | 78 (76; 92)          | 80 (78; 83)           | p=0,054               |
| САД интраоперационное                                               | 132 (125; 138)       | 134 (128; 139)        | p=0,066               |
| ДАД интраоперационное                                               | 79 (69; 88)          | 87 (83; 94)           | p=0,006               |
| САД постоперационное                                                | 132 (124; 137)       | 136 (130; 141)        | p=0,036               |
| ДАД постоперационное                                                | 78 (73; 91)          | 83 (79; 91)           | p=0,047               |
| Дельта САД                                                          | 5 (0; 9)             | -5 (-11; -6)          | p<0,001               |
| Дельта ДАД                                                          | 0 (0; 8)             | 0 (-6; 0)             | p<0,001               |
| Примечание: при сравнении показателей использован тест Манна-Уитни. |                      |                       |                       |

Сопоставление постоперационных данных уровня АД показало статистически более низкие показатели у исследуемых в группе ДИП (p=0,036 для САД, p=0,047 для ДАД).

Таблица 7 – Внутригрупповое сравнение уровня АД у исследуемых до начала МР-ФУЗ, в ходе операции и после нее в группах ДИП и иДИП

| Показатели сравнения                                                                     | Группа ДИП<br>(n=42) | Группа иДИП<br>(n=39) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| САД до операции и интраоперационное                                                      | p=0,071              | p=0,002               |
| САД до операции и постоперационное                                                       | p=0,033              | p=0,004               |
| САД интра- и постоперационное                                                            | p=0,021              | p=0,004               |
| ДАД до операции и интраоперационное                                                      | p=0,049              | p=0,019               |
| ДАД до операции и постоперационное                                                       | p=0,683              | p=0,787               |
| ДАД интра- и постоперационное                                                            | p=0,691              | p=0,357               |
| Примечание: при сравнении показателей использован тест Вилкоксона для зависимых выборок. |                      |                       |

Таким образом, сравнение АД до, во время и после МР-ФУЗ продемонстрировало, что до вмешательства медианные значения САД и ДАД в обеих исследованных группах были сопоставимы и статистически значимых различий не имели. Однако после МР-ФУЗ в группе иДИП медианное САД возросло до 136 (130; 141) мм рт. ст., а в группе ДИП снизилось до 132 (124; 137) мм рт. ст. Сходная динамика наблюдалась для ДАД: в группе иДИП — увеличение до 83 (79; 91) мм рт. ст., в группе ДИП — снижение до 78 (73; 91) мм рт. ст. Межгрупповое различие дельты САД и ДАД, характеризующей динамику

показателей внутри группы до и после вмешательства, было значимо ( $p < 0,001$ ): медианное изменение САД составило +5 (0; 9) мм рт. ст. в группе ДИП против –5 (–11; –6) мм рт. ст. в группе иДИП, а изменение ДАД — 0 (0; 8) мм рт. ст. против 0 (–6; 0) мм рт. ст. соответственно.

### **3.2.1. Влияние дистантного ишемического preconditionирования плечевой артерии на артериальное давление у пациентов с гипертонической болезнью**

Анализ структуры коморбидного фона показал, что у каждого второго пациента из исследуемой выборки, составившей 81 человек, диагностирована гипертоническая болезнь (50,6%). Учитывая исходные нарушения вегетативной регуляции сосудистого тонуса при ГБ, которые могут модифицировать ответ на стрессовое воздействие и дистантное ишемическое preconditionирование, представлялось целесообразным провести анализ динамики АД у пациентов в группе ДИП, в зависимости от наличия или отсутствия у них гипертонической болезни. Кроме того, именно у таких пациентов с ГБ риск периоперационных гемодинамических осложнений наиболее высок.

Таблица 8 – Динамика уровня АД у исследуемых группы ДИП в зависимости от наличия гипертонической болезни, Ме ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

| Показатели АД                                                       | Подгруппа<br>ГБ+ДИП<br>(n=25) | Подгруппа<br>безГБ+ДИП<br>(n=17) | p-уровень<br>различий |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| САД до операции                                                     | 133 (128; 145)                | 132 (126; 144)                   | p=0,384               |
| ДАД до операции                                                     | 79 (77; 92)                   | 78 (76; 91)                      | p=0,412               |
| САД периоперационное                                                | 132 (125; 138)                | 132 (126; 137)                   | p=0,428               |
| ДАД периоперационное                                                | 79 (70; 88)                   | 78 (69; 87)                      | p=0,396               |
| САД постоперационное                                                | 132 (124; 138)                | 132 (125; 136)                   | p=0,452               |
| ДАД постоперационное                                                | 78 (74; 91)                   | 79 (73; 90)                      | p=0,418               |
| Дельта САД                                                          | 4 (-1; 8)                     | 2 (-2; 6)                        | p=0,048               |
| Дельта ДАД                                                          | 1 (-2; 5)                     | -1 (-3; 3)                       | p=0,156               |
| Примечание: при сравнении показателей использован тест Манна-Уитни. |                               |                                  |                       |

Из 42 пациентов группы ДИП у 25 (59,5%) была диагностирована гипертоническая болезнь (подгруппа ГБ+ДИП), у 17 (40,5%) пациентов гипертоническая болезнь отсутствовала (подгруппа без ГБ+ДИП). Исходные клинико-демографические характеристики пациентов в сравниваемых подгруппах были сопоставимы по возрасту, полу и длительности основного заболевания. Пациенты с ГБ на момент включения в исследование достигали целевых уровней АД на фоне гипотензивной терапии, что подтверждается сопоставимыми исходными значениями САД и ДАД в обеих подгруппах. Динамика показателей АД исследуемых, измеренных до начала МР-ФУЗ, в ходе операции и после, в обеих исследуемых подгруппах представлены в таблице 8.

Исходные уровни САД и ДАД в сравниваемых подгруппах значимо не различались ( $p>0,05$ ). Интраоперационные показатели АД также были сопоставимы между подгруппами. Межгрупповые различия выявлены при сравнении дельты АД в подгруппах. В подгруппе исследуемых с ГБ медиана дельты САД составила 4 (-1; 8) мм рт.ст., что свидетельствует о снижении САД в послеоперационном периоде по сравнению с исходным уровнем. В подгруппе без ГБ снижение было менее выраженным — медиана дельты САД составила 2 (-2; 6) мм рт. ст. ( $p=0,048$ ). При сравнении дельты ДАД различия не достигли статистической значимости ( $p=0,156$ ), однако наблюдалась аналогичная тенденция.

Внутригрупповой анализ выявил различия в характере гемодинамических изменений в подгруппах. У исследуемых с ГБ+ДИП, наблюдалось статистически значимое снижение САД в послеоперационном периоде по сравнению с уровнем АД до процедуры МР-ФУЗ ( $p=0,046$ ), а также транзиторное интраопреационное повышение ДАД ( $p=0,044$ ), которое нормализовалось к завершению наблюдения. В подгруппе без ГБ+ДИП статистически значимых изменений АД на всех этапах процедуры не выявлено ( $p>0,05$ ).

Таблица 9 – Внутригрупповое сравнение уровня АД у исследуемых с гипертонической болезнью до начала МР-ФУЗ, в ходе операции и после нее в подгруппах ДИП и иДИП

| Показатели сравнения                | Подгруппа<br>ГБ+ДИП (n=25) | Подгруппа<br>безГБ+ДИП<br>(n=17) |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| САД до операции и интраоперационное | p=0,184                    | p=0,256                          |
| САД до операции и постоперационное  | p=0,046                    | p=0,128                          |
| САД интра- и постоперационное       | p=0,352                    | p=0,384                          |
| ДАД до операции и интраоперационное | p=0,044                    | p=0,236                          |
| ДАД до операции и постоперационное  | p=0,572                    | p=0,468                          |
| ДАД интра- и постоперационное       | p=0,483                    | p=0,412                          |

Таким образом, ДИП оказывает более выраженное гипотензивное действие у пациентов с гипертонической болезнью. Несмотря на достижение целевых значений АД на фоне базовой терапии, применение ДИП в погруппе исследуемых с ГБ сопровождалось дополнительным снижением САД в послеоперационном периоде. У исследуемых в погруппе без ГБ, с исходно сохранными механизмами вегетативной регуляции сосудистого тонуса, снижение САД было менее выраженным и не достигало статистической значимости.

### **3.3. Влияние дистантного ишемического preconditionирования на динамику сывороточных биомаркеров при лечении фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью**

В настоящем исследовании впервые была проведена оценка влияния дистантного ИП на динамику биомаркеров — TRIM72, убиквитин, S100B, LpPLA2, эндотелин-1 и VCAM-1 у пациентов с экстрапирамидными двигательными нарушениями после МР-ФУЗ. Данные биомаркеры были выбраны с учетом того, что TRIM72 участвует в репарации сосудистой клеточной стенки [141, 170, 203], убиквитин отражает активацию протеостаза [204], S100B в контексте данного исследования рассматривается как маркер

повышения сосудистой проницаемости [222], LpPLA2 — сосудистое воспаление [182], эндотелин-1 и VCAM-1 — эндотелиальную активацию и дисфункцию [109, 215]. Динамика этих изменений может быть использована для мониторинга эффективности ангиопротекции, безопасности процедуры и прогнозирования краткосрочных и отдаленных исходов.

Для оценки влияния ДИП плечевой артерии на динамику сывороточных биомаркеров был проведен лабораторный этап исследования на репрезентативной группе пациентов (n=42), отобранной методом случайной выборки из общей когорты (n=81). Объем группы рассчитан исходя из необходимой мощности статистического анализа (80%) для определения клинически значимых различий по биомаркерам на основании данных пилотных исследований. Группы были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам (Таблица 10). В обеих группах преобладали мужчины с болезнью Паркинсона в возрасте 64-65 лет. У более 50% обследованных была гипертоническая болезнь (57,2% в группе ДИП и 61,9% в группе имитации ДИП,  $p=0,754$ ). Частота выявления коморбидной патологии (ИБС, СД2) в обеих группах была соразмерной.

Таблица 10 – Сравнение клинико-демографических характеристик пациентов групп ДИП с иДИП

| Характеристики                                                                                                                                                                                                        | Частота (%) или Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) |                    | p-уровень различий |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                                                                       | Группа ДИП (n=21)                                     | Группа иДИП (n=21) |                    |
| Пол: мужской                                                                                                                                                                                                          | 15 (71,4%)                                            | 16 (76,2%)         | 0,726              |
| Болезнь Паркинсона                                                                                                                                                                                                    | 19 (90,5%)                                            | 19 (90,5%)         | 1,0                |
| Гипертоническая болезнь                                                                                                                                                                                               | 12 (57,2%)                                            | 13 (61,9%)         | 0,754              |
| Ишемическая болезнь сердца                                                                                                                                                                                            | 1 (4,8%)                                              | 4 (19,1%)          | 0,341*             |
| Сахарный диабет 2 типа                                                                                                                                                                                                | 3 (14,3%)                                             | 3 (14,3%)          | 1,0                |
| Курение                                                                                                                                                                                                               | 2 (9,5%)                                              | 0 (0%)             | 0,468*             |
| Возраст, лет                                                                                                                                                                                                          | 65 (63; 67)                                           | 64 (62; 68,3)      | 0,979              |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                              | 25 (23,9; 28,4)                                       | 25,6 (25; 27,3)    | 0,479              |
| Стаж тремора, мес.                                                                                                                                                                                                    | 5 (3; 7,25)                                           | 8 (7; 12)          | 0,007              |
| Примечания: при сравнении качественных показателей применен тест $\chi^2$ , в случае малых выборок тест $\chi^2$ выполнен с поправкой Йейтса*; при сравнении количественных показателей использован тест Манна-Уитни. |                                                       |                    |                    |

У всех исследуемых присутствовал фактор риска развития сердечно-сосудистого заболевания – избыточная масса тела: медиана индекса массы тела в обеих группах соответствовала стадии предожирения.

Таблица 11 – Исходный уровень биомаркеров сыворотки крови у пациентов с ДИП и иДИП до МР-ФУЗ, Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

| Биомаркеры                                                          | Группа ДИП (n=21)    | Группа иДИП (n=21)   | p-уровень |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| TRIM72 нг/мл                                                        | 0,63 (0,38; 0,85)    | 0,56 (0,42; 0,82)    | 0,923     |
| LpPLA2 нг/мл                                                        | 43,03 (37,92; 43,72) | 46,23 (38,15; 49,14) | 0,238     |
| S100B нг/мл                                                         | 0,28 (0,17; 0,84)    | 0,61 (0,46; 0,77)    | 0,056     |
| Убиквитин, нг/мл                                                    | 5,3 (4,64; 5,56)     | 5,87 (4,1; 10,08)    | 0,327     |
| Эндотелин-1, пг/мл                                                  | 11,4 (10,3; 16,6)    | 11,8 (10,7; 13,3)    | 0,889     |
| VCAM-1, нг/мл                                                       | 590 (530; 670)       | 610 (550; 690)       | 0,480     |
| Примечание: при сравнении показателей использован тест Манна-Уитни. |                      |                      |           |

У исследуемых в ходе предоперационной подготовки был определен уровень сывороточных биомаркеров. Статистический анализ результатов исследования показал, что уровень оцениваемых биомаркеров в сыворотке крови у исследуемых обеих групп были сопоставимы и не имели значимых различий (Таблица 11).

Отсутствие межгрупповых различий на данном этапе исследования представляется закономерным и вполне укладывается в логику событий, подтверждая отсутствие масштабного клеточного повреждения (S100B и убиквитин) с развертыванием репаративных процессов (TRIM72), сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции и активации (VCAM-1, LpPLA2 и эндотелин-1).

Статистически значимые межгрупповые различия были выявлены после проведения МР-ФУЗ: в группе пациентов иДИП были зарегистрированы более высокие медианы уровня белков S100B (1,34 нг/мл в группе иДИП против 0,44 нг/мл в группе ДИП,  $p < 0,001$ ), убиквитина (5,8 нг/мл и 4,73 нг/мл соответственно,  $p = 0,008$ ) и VCAM-1 (850 нг/мл и 630 нг/мл соответственно,  $p = 0,002$ ) (Таблица 12). Рисунок 7 хорошо иллюстрирует эти различия.

Таблица 12 – Данные биомаркеров сыворотки крови у пациентов с ДИП и иДИП после МР-ФУЗ, Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

| Биомаркеры         | Группа ДИП (n=21)    | Группа иДИП (n=21)   | p-уровень |
|--------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| TRIM72 нг/мл       | 0,68 (0,49; 0,91)    | 0,61 (0,45; 0,92)    | 0,744     |
| LpPLA2 нг/мл       | 41,77 (36,95; 44,8)  | 44,12 (29,36; 48,75) | 0,406     |
| S100B нг/мл        | 0,44 (0,19; 0,63)    | 1,34 (0,91; 2,74)    | <0,001    |
| Убиквитин, нг/мл   | 4,73 (4,46; 5,41)    | 5,8 (4,96; 9,19)     | 0,008     |
| Эндотелин-1, пг/мл | 12,51 (11,65; 15,75) | 12,0 (11,1; 12,4)    | 0,125     |
| VCAM-1, нг/мл      | 630 (570; 710)       | 850 (750; 920)       | 0,002     |

Примечание: при сравнении показателей использован тест Манна-Уитни.

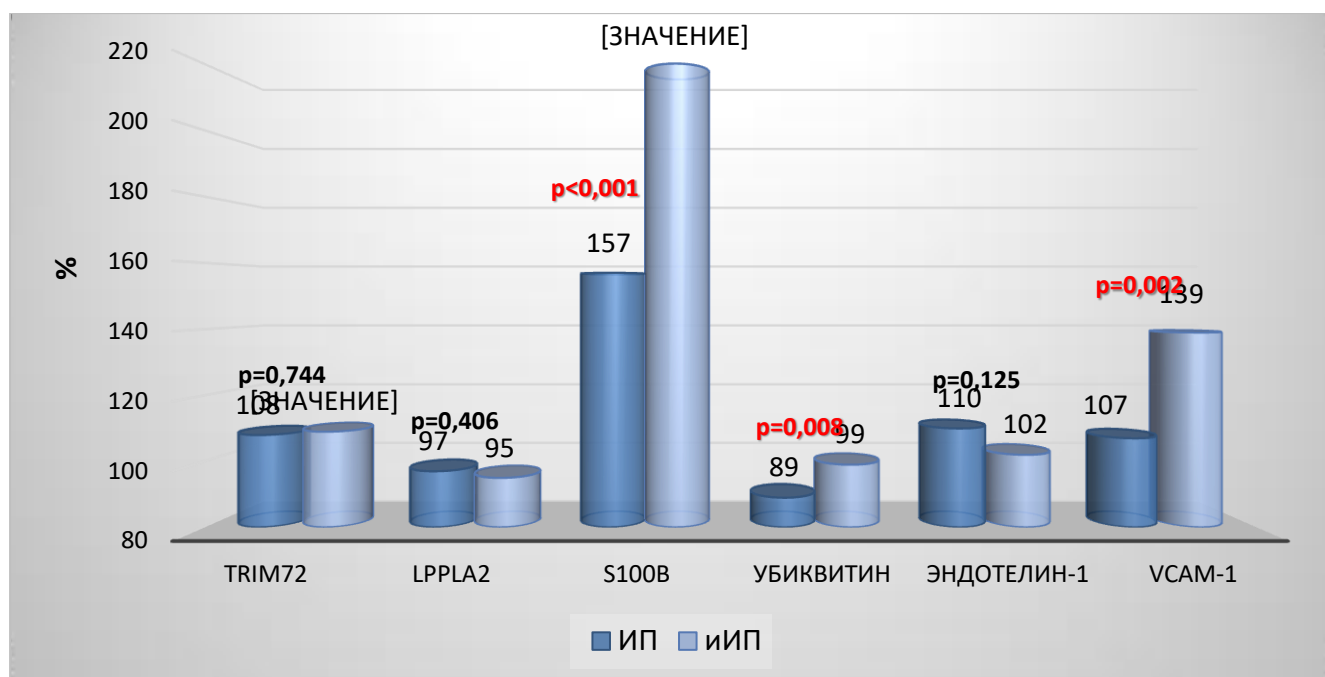


Рисунок 7 – Данные биомаркеров сыворотки крови у пациентов с ДИП и иДИП после МР-ФУЗ, принятыми за 100%

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ показателей содержания сывороточных биомаркеров до и после воздействия фокусированным ультразвуком в каждой из групп исследования.

В таблице 13 представлены результаты динамики показателей биомаркеров в группе пациентов с иДИП. Проведение МР-ФУЗ способствовало статистически значимому увеличению медиан уровней белков TRIM72 и S100B. И если рост содержания TRIM72 было хотя и значимым ( $p=0,032$ ), но умеренным (+9%), то динамика белка S100B очень заметной. Концентрация этого биомаркера в течение часа после МР-ФУЗ выросла более чем в 2 раза ( $p<0,001$ ), что отражает

повреждение гематоэнцефалического барьера и повышение сосудистой проницаемости в зоне термического воздействия. Кроме того, было зафиксировано значимое повышение уровня VCAM-1 на 39% ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о развитии эндотелиальной активации и системного воспалительного ответа на операционный стресс. Отклонения остальных биомаркеров от дооперационных показателей были недостоверны.

Таблица 13 – Содержание биомаркеров в сыворотке крови пациентов группы с иДИП (n=21) до и после МР-ФУЗ, Ме ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

| Биомаркеры                                                         | до МР-ФУЗ            | после МР-ФУЗ         | p-уровень |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| TRIM72 нг/мл                                                       | 0,56 (0,42; 0,82)    | 0,61 (0,45; 0,92)    | 0,032     |
| LpPLA2 нг/мл                                                       | 46,23 (38,15; 49,14) | 44,12 (29,36; 48,75) | 0,748     |
| S100B нг/мл                                                        | 0,61 (0,46; 0,77)    | 1,34 (0,91; 2,74)    | <0,001    |
| Убиквитин, нг/мл                                                   | 5,87 (4,1; 10,08)    | 5,8 (4,96; 9,19)     | 0,975     |
| Эндотелин-1, пг/мл                                                 | 11,8 (10,7; 13,3)    | 12,0 (11,1; 12,4)    | 0,889     |
| VCAM-1, нг/мл                                                      | 610 (550; 690)       | 850 (750; 920)       | <0,001    |
| Примечание: при сравнении показателей использован тест Вилкоксона. |                      |                      |           |

Аналогичным образом провели анализ динамики показателей биомаркеров внутри группы пациентов с ишемическим прекондиционированием (Таблица 14). Из представленных данных следует, что значимого изменения в содержании сывороточных белков в динамике воздействия не произошло. Это указывает на то, что ДИП эффективно предотвращает эндотелиальную активацию и системный воспалительный ответ.

Таблица 14 – Сравнение уровней биомаркеров до и после МР-ФУЗ у пациентов группы ДИП (n=21), Ме ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

| Биомаркеры         | до МР-ФУЗ            | после МР-ФУЗ         | p-уровень |
|--------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| TRIM72 нг/мл       | 0,63 (0,38; 0,85)    | 0,68 (0,49; 0,91)    | 0,082     |
| LpPLA2 нг/мл       | 43,03 (37,92; 43,72) | 41,77 (36,95; 44,8)  | 0,808     |
| S100B нг/мл        | 0,28 (0,17; 0,84)    | 0,44 (0,19; 0,63)    | 0,781     |
| Убиквитин, нг/мл   | 5,3 (4,64; 5,56)     | 4,73 (4,46; 5,41)    | 0,075     |
| Эндотелин-1, пг/мл | 11,4 (10,3; 16,6)    | 12,51 (11,65; 15,75) | 0,360     |
| VCAM-1, нг/мл      | 590 (530; 670)       | 630 (570; 710)       | 0,110     |

Представляет интерес направленность сдвигов содержания в сыворотке крови убиквитина. В группе иДИП на фоне послеоперационного увеличения сывороточных уровней большинства белков медиана содержания убиквитина практически не менялась (5,87 против 5,8 после МР-ФУЗ,  $p=0,975$ ), тогда как в группе ДИП наметилась тенденция медианы убиквитина к снижению (5,3 против 4,73,  $p=0,075$ ). Возможно, протективный эффект дистантного ишемического preconditionирования связан с минимизацией дисфункции протеасомы, в результате чего снижается накопление убиквитинированных белков и сохраняется активность митохондриальных КАТР-каналов [122].

Таким образом, в результате статистического анализа содержания сывороточных биомаркеров в группе ДИП и иДИП было установлено, что до проведения МР-ФУЗ уровни исследуемых белков в группах не имели статистически значимых различий, что подтверждает не только сопоставимость групп по основным клинико-демографическим характеристикам, но и свидетельствует об отсутствии на момент обследования клеточных и сосудистых нарушений.

После лечения МР-ФУЗ обнаружили динамические сдвиги показателей в обеих группах. Межгрупповое сравнение показателей с использованием критерия Манна-Уитни выявило статистически значимые различия в отношении белков S100B, убиквитина и VCAM-1: в группе иДИП медианы этих биомаркеров оказались достоверно выше ( $p<0,001$ ,  $p=0,008$  и  $p=0,002$  соответственно). Это указывает на протективное влияние ДИП, проявляющееся в ограничении эндотелиальной активации (стабилизация VCAM-1), снижении протеолитического стресса (снижение убиквитина) и уменьшении сосудистой проницаемости (снижение S100B) при проведении МР-ФУЗ термоабляции.

Колебания показателей «до – после» (критерий Вилкоксона) внутри группы ДИП были статистически незначимы, что также свидетельствует о комплексном протективном действии ДИП. В группе же с иДИП в течение часа после проведенной операции произошло нарастание медианы уровней TRIM72 нг/мл ( $p=0,032$ ) и S100B ( $p<0,001$ ) и VCAM-1 ( $p<0,001$ ), что отражает развернутый ответ

на повреждение, включающий активацию репаративных механизмов, повышение сосудистой проницаемости и активацию эндотелия.

На следующем этапе анализа для отбора предикторов с помощью метода линейной регрессии были разработаны прогностические модели, описывающие зависимость количественной переменной (содержание биомаркеров в сыворотке крови) от факторов, характеризующих повреждение (планарные размеры и объемы вазогенного отека и некроза в мишенях терапии фокусированным ультразвуком). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

При отборе предикторов для модели прогнозирования в группе ДИП для белков VCAM-1, TRIM72, LpPLA2, S100B, убиквитин и эндотелин-1 статистически значимые связи установлены не были.

При построении прогностических моделей в группе с иДИП были установлены три статистически зависимые связи (Таблицы 15–17).

Таблица 15 – Анализ содержания белка S100B в сыворотке крови, взятой через 1 час после МР-ФУЗ у пациентов группы с иДИП, в зависимости от планарных размеров и объемов отека и некроза в мишенях терапии фокусированным ультразвуком, определенных через 2 часа после воздействия

|                                                             | B      | Стд. ошибка | t      | p     |
|-------------------------------------------------------------|--------|-------------|--------|-------|
| Intercept                                                   | -8,857 | 3,401       | -2,604 | 0,031 |
| Сагитальный размер очага некроза, VIM ядро                  | 1,717  | 0,598       | 2,870  | 0,021 |
| Вертикальный размер очага некроза, VIM ядро                 | 0,975  | 0,374       | 2,611  | 0,031 |
| V очага некроза+вазогенного отека, VIM ядро                 | -0,006 | 0,001       | -4,439 | 0,002 |
| V очага некроза+вазогенного отека, РТТ                      | 0,003  | 0,001       | 2,730  | 0,026 |
| Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$ . |        |             |        |       |

Наблюдаемая зависимость содержания белка S100B от сагитального, вертикального размера очага некроза VIM ядра, сочетанного V очага некроза-

отека VIM ядра, V очага некроза-отека РТТ после операции описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{S100B} = -8,857 + 1,717X_{\text{сагит. размер очага некроза VIM ядра}} + 0,975X_{\text{верт. размер очага некроза VIM ядра}} - 0,006X_{V \text{ очага некроза+отека VIM ядра}} + 0,003X_{V \text{ очага некроза+отека РТТ}} \quad (2)$$

где Y – уровень белка S100B в сыворотке крови,  $X_{\text{сагит. размер очага некроза VIM ядра}}$  – сагитальный размер очага некроза (VIM ядро), мм,  $X_{\text{верт. размер очага некроза VIM ядра}}$  – вертикальный размер очага некроза после операции (VIM ядро), мм,  $X_{V \text{ очага некроза+отека VIM ядра}}$  – V очага некроза+отека VIM ядра, мм<sup>3</sup>,  $X_{V \text{ очага некроза+отека РТТ}}$  – V очага некроза+отека РТТ после операции, мм<sup>3</sup>.

Регрессионный анализ показал, что рост сагитального и вертикального размеров некроза в VIM-ядре на 1 мм ассоциирован с повышением S100B на 1,717 и 0,975 нг/мл соответственно. Увеличение суммарного V (некроз+отёк) в VIM-ядре на 1 мм<sup>3</sup>, напротив, даёт снижение S100B на 0,006 нг/мл, а аналогичное расширение в зоне РТТ — рост на 0,003 нг/мл. Коэффициент корреляции  $r=0,861$  (сильная связь по Чеддоку,  $p=0,018$ ). Модель описывает 74,1% дисперсии S100B.

Таблица 16 – Анализ содержания белка эндотелина-1 в сыворотке крови, взятой через 1 час после МР-ФУЗ у пациентов группы с иДИП, в зависимости от планарных размеров и объемов отека и некроза в мишенях терапии фокусированным ультразвуком, определенных через 2 часа после воздействия

| Признак                              | B      | Стд. ошибка | t      | p     |
|--------------------------------------|--------|-------------|--------|-------|
| Intercept                            | 15,719 | 3,316       | 4,740  | 0,002 |
| Размер отека VIM ядра                | -6,190 | 2,230       | -2,776 | 0,027 |
| V очага некроза+отека VIM ядра       | 0,016  | 0,005       | 2,917  | 0,022 |
| Сагитальный размер очага некроза РТТ | 2,295  | 0,885       | 2,592  | 0,036 |
| V очага некроза РТТ                  | -0,071 | 0,028       | -2,519 | 0,040 |
| V очага некроза+отека РТТ            | -0,036 | 0,014       | -2,559 | 0,038 |
| V отека РТТ                          | 0,035  | 0,014       | 2,473  | 0,043 |

Наблюдаемая зависимость уровня эндотелина-1 после операции от размера вазогенного отека VIM ядра, V очага некроза+вазогенного отека VIM ядра, сагитального размера очага некроза РТТ, V очага некроза РТТ, V очага некроза+вазогенного отека РТТ, V отека РТТ описывается уравнением линейной регрессии:

$$\begin{aligned} Y_{\text{эндотелин}} = & 15,719 - 6,190X_{\text{размер отека VIM ядра}} + 0,016X_{\text{V очага некроза+отека VIM ядра}} \\ & + 2,295X_{\text{сагитальный размер очага некроза РТТ}} - 0,071X_{\text{V очага некроза РТТ}} \\ & - 0,036X_{\text{V очага некроза+отека РТТ}} + 0,035X_{\text{V отека РТТ}} \end{aligned} \quad (3)$$

где  $Y$  – уровень эндотелина в сыворотке крови,  $X_{\text{размер отека VIM ядра}}$  – размер отека VIM ядра после операции, мм,  $X_{\text{V очага некроза+отека VIM ядра}}$  – V очага некроза+отека VIM ядра, мм<sup>3</sup>,  $X_{\text{сагитальный размер очага некроза после операции РТТ}}$  – сагитальный размер очага некроза РТТ, мм,  $X_{\text{V очага некроза РТТ}}$  – V очага некроза РТТ, мм<sup>3</sup>,  $X_{\text{V очага некроза+отека РТТ}}$  – V очага некроза+отека РТТ, мм<sup>3</sup>,  $X_{\text{V отека РТТ}}$  – V отека РТТ мм<sup>3</sup>.

Построенная регрессионная модель демонстрирует следующие зависимости для эндотелина-1. Увеличение линейного размера вазогенного отёка в области VIM-ядра на 1 мм после операции связано со снижением уровня маркера на 6,190 нг/мл. Рост суммарного V (некроз+отёк) в этом же ядре на 1 мм<sup>3</sup>, напротив, даёт прирост эндотелина-1 на 0,016 нг/мл. Применительно к РТТ: каждый дополнительный миллиметр сагиттального размера некротического очага ассоциирован с повышением эндотелина-1 на 2,295 нг/мл; увеличение V некроза на 1 мм<sup>3</sup> — со снижением на 0,071 нг/мл; расширение суммарного V (некроз+отёк) на 1 мм<sup>3</sup> — со снижением на 0,036 нг/мл; а рост изолированного V отёка на 1 мм<sup>3</sup> — с повышением на 0,035 нг/мл.

Значение парного коэффициента корреляции ( $r = 0,762$ ) согласно шкале Чеддока расценивается как высокая теснота связи. Однако модель не достигла статистической значимости ( $p = 0,205$ ). Доля объяснённой дисперсии зависимой переменной составляет 58,1%.

Таблица 17 – Анализ содержания белка VCAM-1 в сыворотке крови, взятой через 1 час после МР-ФУЗ у пациентов группы с иДИП, в зависимости от планарных размеров и объемов вазогенного отека и некроза в мишенях терапии фокусированным ультразвуком, определенных через 2 часа после воздействия

| Признак                    | B     | Стд. ошибка | t      | p       |
|----------------------------|-------|-------------|--------|---------|
| Intercept                  | 4,040 | 0,302       | 13,395 | < 0,001 |
| V отека РТТ после операции | 0,001 | 0,000       | 3,679  | 0,006   |

Наблюдаемая зависимость VCAM-1 от V отека РТТ после операции описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y \text{ VCAM-1} = 4,040 + 0,001XV \text{ отека РТТ после операции} \quad (5)$$

где Y – величина VCAM-1, XV отека РТТ после операции – V отека РТТ после операции (мм<sup>3</sup>).

При увеличении V вазогенного отека РТТ после операции на 1 мм<sup>3</sup>, следует ожидать увеличения VCAM-1 на 0,001 нг/мл. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r_{xy} = 0,793$ , что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ( $p = 0,006$ ). Полученная модель объясняет 62,8% наблюдаемой дисперсии VCAM-1.

Таким образом, МР-ФУЗ вызывает комплексный биохимический ответ, который проявляется достоверным повышением маркеров сосудистой проницаемости и репарации — уровня белка S100B ( $p < 0,001$ ) и TRIM72 ( $p = 0,032$ ), — а также значимым ростом маркера эндотелиальной активации VCAM-1 ( $p < 0,001$ ). Это указывает на то, что термоабляция запускает не только локальное тканевое повреждение, но и системную эндотелиальную реакцию.

Дистантное ишемическое прекондиционирование обеспечивает ангиопротекцию при МР-ФУЗ: в группе ДИП уровень биомаркера сосудистой проницаемости и нейроглиального повреждения S100B после операции был достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), как и показатель протеолитического стресса убиквитин ( $p = 0,008$ ), чем в группе имитации. ДИП эффективно предотвращало

эндотелиальную активацию: уровень VCAM-1 в группе ДИП оставался стабильным и был значимо ниже ( $p=0,002$ ), чем в группе ИДИП, где отмечался его выраженный рост. Внутригрупповой анализ это подтвердил: в группе ДИП ни один из биомаркеров не показал статистически значимых изменений после термоабляции, тогда как в группе имитации наблюдалось достоверное повышение S100B ( $p < 0,001$ ), TRIM72 ( $p=0,032$ ) и VCAM-1 ( $p<0,001$ ).

### **3.4. Влияние дистантного ишемического preconditionирования плечевой артерии у пациентов с экстрапирамидными нарушениями на размеры очагов вазогенного отека и некроза в мишенях терапии фокусированным ультразвуком**

В ходе процедуры МР-ФУЗ в обеих группах исследуемых было достигнуто успешное формирование очага термического некроза в участках-мишенях головного мозга. Вазогенный отек в данном исследовании рассматривается как ключевой маркер сосудистой проницаемости и дисфункции гематоэнцефалического барьера, что имеет прямое отношение к оценке ангиопротективного эффекта ДИП.

Анализ полученных данных проводился для двух мишеней термоабляции: VIM-ядро таламуса (серое вещество головного мозга) и РТТ (белое вещество). Такой подход обусловлен различиями в кровоснабжении, метаболической активности и чувствительности к повреждающим воздействиям серого и белого вещества головного мозга [154].

При абляции VIM-ядра значимых межгрупповых различий зафиксировано не было. При воздействии на РТТ отчетливо проявился протективный эффект предшествующего ДИП. Это касалось не только зоны необратимого термического некроза, но и, что особенно важно, перифокального вазогенного отека, размеры которого в группе ДИП были значимо меньше уже через 2 часа после процедуры МР-ФУЗ.

Сравнение размеров очагов перифокального вазогенного отека и некроза на 3D T1-взвешенных МР-изображениях, полученных через 2 часа после завершения МР-ФУЗ представлено в таблицах 18 и 19.

Таблица 18 – Сравнение размеров и объемов отека и некроза VIM-ядер в группах ДИП и иДИП через 2 часа после МР-ФУЗ, Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

| Признак                                                             | группа ДИП<br>(n=42)      | группа иДИП<br>(n=39)    | p-уровень |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------|
| Фронтальный размер очага некроза (VIM-ядро), мм                     | 4,44<br>(3,45; 5,07)      | 4,65<br>(4,1; 6)         | p = 0,102 |
| Сагиттальный размер очага некроза (VIM-ядро), мм                    | 5,31<br>(4,43; 6,56)      | 5,25<br>(4,26; 6,3)      | p = 0,426 |
| Вертикальный размер очага некроза (VIM-ядро), мм                    | 5,39<br>(4,42; 6,29)      | 5,3<br>(4,45; 6,15)      | p = 0,892 |
| V очага некроза (VIM-ядро), мм <sup>3</sup>                         | 68,02<br>(38,05; 95,9)    | 68,17<br>(54,15; 103,52) | p = 0,645 |
| Размер вазогенного отека (VIM-ядро), мм                             | 3,53<br>(2,96; 4)         | 3<br>(2,38; 3,81)        | p = 0,111 |
| V очага некроза+вазогенного отека (VIM -ядро), мм <sup>3</sup>      | 1013,3<br>(539,3; 1363,9) | 748,1<br>(361,1; 1245,5) | p = 0,284 |
| V вазогенного отека (VIM-ядро), мм <sup>3</sup>                     | 940,7<br>(480,5; 1235,9)  | 643,9<br>(302,5; 1132,6) | p = 0,251 |
| Примечание: при сравнении показателей использован тест Манна-Уитни. |                           |                          |           |

Все анализируемые параметры — линейные размеры вазогенного отека и очага некроза в трех проекциях, объем некроза, а также интегральные показатели (объем очага некроза+вазогенного отека и объем вазогенного отека) — были сопоставимы в обеих группах. При абляции VIM-ядра через 2 часа после процедуры не было выявлено статистически значимых различий ни по одному из анализируемых параметров. Медиана размера вазогенного отека в группе ДИП составила 3,53 мм, в группе иДИП — 3,0 мм, однако различия не достигли статистической значимости (p=0,111).

В группе ДИП через 2 часа после абляции РТТ основные размеры очага некроза оказались значимо меньше: медиана размера фронтального очага составила 3,52 мм против 5,0 мм (p=0,001), вертикального – 4,42 мм против 5,45

мм ( $p=0,037$ ). Наиболее показательным представляется различие в объеме некроза: в группе ДИП этот показатель составил 42,71 мм<sup>3</sup>, тогда как в группе имитации — 77,37 мм<sup>3</sup> ( $p=0,007$ ), что свидетельствует о почти двукратном уменьшении зоны необратимого повреждения под влиянием ДИП.

Таблица 19 – Размеры и объемы вазогенного отека и некроза РТТ у исследуемых через 2 часа после МР-ФУЗ, Ме ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

| Признак                                                             | группа ДИП<br>(n=42)     | группа иДИП<br>(n=39)    | p-уровень   |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| Фронтальный размер очага некроза (РТТ), мм                          | 3,52<br>(3,07; 3,8)      | 5<br>(3,83; 5,85)        | $p = 0,001$ |
| Сагиттальный размер очага некроза (РТТ), мм                         | 5,2<br>(4,73; 5,82)      | 5,02<br>(4,5; 6,59)      | $p = 0,941$ |
| Вертикальный размер очага некроза (РТТ), мм                         | 4,42<br>(4,11; 4,87)     | 5,45<br>(4,53; 6,08)     | $p = 0,037$ |
| V очага некроза (РТТ), мм <sup>3</sup>                              | 42,71<br>(30,51; 49,52)  | 77,37<br>(58,23; 97,67)  | $p = 0,007$ |
| Размер вазогенного отека (РТТ), мм                                  | 3,1<br>(2,96; 3,59)      | 3,8<br>(3,0; 4,27)       | $p = 0,040$ |
| V очага некроза+ вазогенного отека (РТТ), мм <sup>3</sup>           | 805,2<br>(525,4; 1077,8) | 772,4<br>(424,9; 1044,2) | $p = 0,358$ |
| V вазогенного отека (РТТ), мм <sup>3</sup>                          | 762,7<br>(487,8; 1043,3) | 701,1<br>(353,3; 964,4)  | $p = 0,178$ |
| Примечание: при сравнении показателей использован тест Манна-Уитни. |                          |                          |             |

Особого внимания заслуживает анализ размеров перифокального вазогенного отека при абляции РТТ. Через 2 часа после МР-ФУЗ размер отека в группе ДИП составил 3,1 мм, в группе иДИП — 3,8 мм, различия достигли статистической значимости ( $p=0,040$ ).

МР-исследование, проведенное через 24 часа после процедуры МР-ФУЗ, позволило оценить динамику формирования вазогенного отека и объема некроза в отсроченном периоде.

В отношении РТТ динамика сохранялась и через 24 часа (Таблица 20). В группе ДИП медиана фронтального размера очага некроза составила 4,4 мм, в группе иДИП — 5,85 мм ( $p<0,001$ ); вертикального размера — 5,13 мм против 6,15

мм ( $p=0,021$ ). Объем некроза в группе ДИП был почти вдвое меньше, чем в группе имитации: 67,94 мм<sup>3</sup> против 121,62 мм<sup>3</sup> ( $p=0,001$ ).

Таблица 20 – Размеры и объемы вазогенного отека и некроза РТТ у исследуемых через 24 часа после МР-ФУЗ, Ме ( $Q_1$ ;  $Q_3$ )

| Признак                                                             | группа ДИП<br>(n=42)       | группа иДИП<br>(n=39)     | p-уровень   |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------|
| Фронтальный размер<br>очага некроза (РТТ), мм                       | 4,4<br>(3,92; 5)           | 5,85<br>(5,13; 6,8)       | $p < 0,001$ |
| Сагиттальный размер<br>очага некроза (РТТ), мм                      | 5,84<br>(5,1; 6,15)        | 5,95<br>(5,05; 7,29)      | $p = 0,388$ |
| Вертикальный размер<br>очага некроза (РТТ), мм                      | 5,13<br>(4,34; 5,91)       | 6,15<br>(5,13; 6,8)       | $p = 0,021$ |
| V очага некроза (РТТ),<br>мм <sup>3</sup>                           | 67,94<br>(51,15; 88,27)    | 121,62<br>(76,21; 160,15) | $p = 0,001$ |
| Размер отека (РТТ), мм                                              | 3,8<br>(3,5; 4,16)         | 4,16<br>(3,8; 4,45)       | $p = 0,001$ |
| V очага некроза<br>+вазогенного отека<br>(РТТ), мм <sup>3</sup>     | 1299<br>(1073; 1487)       | 1311,4<br>(950,1; 2196,2) | $p = 0,506$ |
| V вазогенного отека<br>(РТТ), мм <sup>3</sup>                       | 1213,5<br>(1007,9; 1424,6) | 1224,4<br>(854,7; 2027,1) | $p = 0,744$ |
| Нарастание V некроза<br>(РТТ), мм <sup>3</sup>                      | 11,47<br>(3,13; 41,86)     | 47,45<br>(11,16; 69,08)   | $p = 0,039$ |
| Примечание: при сравнении показателей использован тест Манна-Уитни. |                            |                           |             |

Обращает внимание динамика нарастания объема некроза в интервале от 2 до 24 часов. В группе ДИП медиана прироста объема некроза составила 11,47 мм<sup>3</sup>, а в группе иДИП — 47,45 мм<sup>3</sup> ( $p=0,039$ ). Сравнение размеров вазогенного отека при абляции РТТ через 24 часа подтвердил протективный эффект ДИП. В группе ДИП размер вазогенного отека составил 3,8 мм, в группе иДИП — 4,16 мм ( $p=0,001$ ).

Как видно из данных, представленных в таблице 21, масштаб повреждения VIM-ядра в сравниваемых группах значимо не различался.

Таблица 21 – Размеры и объемы вазогенного отека и некроза VIM-ядер исследуемых через 24 часа после МР-ФУЗ, Ме (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

| Признак                                                             | группа ДИП<br>(n=42)      | группа иДИП<br>(n=39)     | p-уровень |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------|
| Фронтальный размер очага некроза (VIM-ядро), мм                     | 5,42<br>(4,57; 6,25)      | 5,65<br>(4,78; 6,65)      | p = 0,506 |
| Сагиттальный размер очага некроза (VIM-ядро), мм                    | 6,58<br>(5,1; 7,75)       | 6,38<br>(5,8; 6,88)       | p = 0,785 |
| Вертикальный размер очага некроза (VIM-ядро), мм                    | 6,5<br>(5,11; 6,99)       | 5,9<br>(5,28; 7,5)        | p = 0,814 |
| V очага некроза (VIM-ядро), мм <sup>3</sup>                         | 113,46<br>(65,12; 181,31) | 109,21<br>(78,81; 160,75) | p = 0,841 |
| Размер вазогенного отека (VIM-ядро), мм <sup>3</sup>                | 4,16<br>(3,73; 4,66)      | 4<br>(3,43; 4,63)         | p = 0,492 |
| V очага некроза+вазогенного отека (VIM-ядро), мм <sup>3</sup>       | 1441,3<br>(1052; 2134,1)  | 1599,5<br>(1031; 2069,1)  | p = 0,875 |
| V вазогенного отека (VIM-ядро), мм <sup>3</sup>                     | 1388,9<br>(970,4; 1952,1) | 1455,9<br>(943,5; 1960,5) | p = 0,833 |
| Нарастание V некроза (VIM - ядро), мм <sup>3</sup>                  | 33,09<br>(18,50; 75,03)   | 34,77<br>(9,88; 71,56)    | p = 0,796 |
| Примечание: при сравнении показателей использован тест Манна-Уитни. |                           |                           |           |

Наблюдение в динамике внутри каждой группы исследуемых показало увеличение размеров перифокального отёка и очагов некроза в интервале от 2 до 24 часов после МР-ФУЗ, что подтверждает результат теста Вилкоксона для зависимых выборок, выявлена достоверность данных исследования (Таблицы 22, 23). Это отражает закономерное течение послеоперационного периода, проявляющееся нарастанием перифокального отека вследствие воспалительной реакции и изменения проницаемости сосудов и расширением зоны некроза за счет апоптоза клеток в переходной.

Таблица 22 – Внутригрупповое сравнение планарных размеров и объемов вазогенного отека и некроза VIM-ядер исследуемых через 2 и 24 часа после МР-ФУЗ

| Показатель сравнения                                                                     | Значение p-уровня |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|
|                                                                                          | группа ДИП (n=42) | группа иДИП (n=39) |
| Фронтальный размер очага некроза (VIM-ядро), мм                                          | p < 0,001         | p = 0,035          |
| Сагиттальный размер очага некроза (VIM-ядро), мм                                         | p = 0,032         | p = 0,004          |
| Вертикальный размер очага некроза (VIM-ядро), мм                                         | p = 0,003         | p = 0,015          |
| V очага некроза VIM, мм <sup>3</sup>                                                     | p = 0,001         | p = 0,004          |
| Размер вазогенного отека (VIM-ядро), мм                                                  | p < 0,001         | p = 0,001          |
| V очага некроза + вазогенного отека VIM, мм <sup>3</sup>                                 | p < 0,001         | p < 0,001          |
| V вазогенного отека VIM, мм <sup>3</sup>                                                 | p < 0,001         | p < 0,001          |
| Примечание: при сравнении показателей использован тест Вилкоксона для зависимых выборок. |                   |                    |

В отношении VIM-ядра статистически значимое увеличение зафиксировано по всем анализируемым показателям в обеих группах.

Таблица 23 – Внутригрупповое сравнение планарных размеров и объемов вазогенного отека и некроза РТТ исследуемых через 2 и 24 часа после МР-ФУЗ

| Показатель сравнения                                                                     | Значение p-уровня |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|
|                                                                                          | группа ДИП (n=42) | группа иДИП (n=39) |
| Фронтальный размер очага некроза (РТТ), мм                                               | p = 0,007         | p = 0,010          |
| Сагиттальный размер очага некроза (РТТ), мм                                              | p = 0,141         | p = 0,047          |
| Вертикальный размер очага некроза (РТТ), мм                                              | p = 0,099         | p = 0,024          |
| V очага некроза РТТ, мм <sup>3</sup>                                                     | p = 0,003         | p = 0,001          |
| Размер вазогенного отека (РТТ), мм                                                       | p = 0,030         | p = 0,002          |
| V очага некроза + вазогенного отека РТТ, мм <sup>3</sup>                                 | p = 0,003         | p < 0,001          |
| V вазогенного отека РТТ, мм <sup>3</sup>                                                 | p = 0,006         | p < 0,001          |
| Примечание: при сравнении показателей использован тест Вилкоксона для зависимых выборок. |                   |                    |

Анализ внутригрупповой динамики изменений в РТТ свидетельствует, что в группе ДИП сагиттальный и вертикальный размеры некроза не показали значимого прироста, тогда как в группе иДИП увеличение зафиксировано по всем параметрам. Это может свидетельствовать о том, что ДИП ограничивает не только исходный объем повреждения, но и его прогрессирование в первые сутки после вмешательства.

Таким образом, при МР-ФУЗ формируется очаг термического повреждения, объем которого закономерно нарастает в первые 24 часа за счет увеличения зоны вазогенного отека и некроза. Применение ДИП позволяет значимо уменьшить объем повреждения при абляции проводящих путей (РТТ), за счет ограничения зоны вазогенного отека и некроза в ответ на термическое повреждение белого вещества, что может рассматриваться как проявление ангиопротективного эффекта в отношении сосудов микроциркуляторного русла и гематоэнцефалического барьера.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным заболеванием в России и в мире. Эксперты ВОЗ приводят следующие данные: 1,28 миллиарда взрослых жителей Земли в возрасте 30–79 лет имеют диагноз артериальной гипертензии. Около половины из них (46%) не подозревают о наличии у них повышенного давления, а эффективный контроль АД обеспечивается менее чем у четверти пациентов [220]. В Российской Федерации крупное эпидемиологическое исследование, выполненное в соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов (ACC/AHA) по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2017), показало наличие АГ у 72,1% обследованных [40]. Артериальная гипертензия часто сочетается с другими заболеваниями, включая экстрапирамидные нарушения (болезнь Паркинсона и эссенциальный тремор) [138]. Y.F. Ng и соавт. (2021) приводят данные, согласно которым АГ увеличивает риск развития болезни Паркинсона почти в 2 раза [69]. Показано также, что наличие болезни Паркинсона в 38-58% случаев сопряжено с различными формами кардиоваскулярной дисавтономии [63].

В настоящее время для лечения пациентов с экстрапирамидными нарушениями, в частности, с БП и ЭТ все чаще проводится фокусированный ультразвук под контролем МРТ (МР-ФУЗ). Это неинвазивная методика, интегрирующая высокоинтенсивный фокусированный ультразвук для точного воздействия на патологический очаг и магнитно-резонансную томографию (МРТ) для визуализации мишени и интраоперационного наведения с функцией термометрии в режиме реального времени [30]. В отличие от традиционных хирургических вмешательств, МР-ФУЗ позволяет достигать сопоставимых терапевтических результатов при минимальном повреждении тканей, что существенно снижает риск осложнений и сокращает период реабилитации [202].

Несмотря на все достоинства метода МР-ФУЗ, при выполнении нейрохирургических операций, проводимых без общей анестезии, существуют

значительные гемодинамические риски, связанные, в первую очередь, с резким повышением артериального давления из-за стресса, отмены препаратов леводопы, болевого синдрома и возможного повреждения мозговых структур. Это может способствовать тяжелым последствиям с поражением органов мишеней. В подобных ситуациях во время процедуры МР-ФУЗ требуется коррекция гипотензивной терапии или применение дополнительных методов контроля АД.

При термическом воздействии на структуры головного мозга, которое имеет место при МР-ФУЗ, возникают зоны повреждения, сопровождающиеся локальным отеком и сосудистыми нарушениями. Анализ данных литературы показал, что для защиты периоперационных зон от ишемического повреждения при МР-ФУЗ возможно использование дистантного ишемического preconditionирования (ДИП). Так, М. Yunoki и соавт. (2017) ранее применяли ДИП для снижения сосудистых осложнений в различных органах, в том числе в головном мозге [125].

Целью работы стало исследование ангиопротективных эффектов ДИП на динамику АД, эндотелиотропные биомаркеры и размер вазогенного перифокального отека у пациентов с экстрапирамидными нарушениями при таламо- и паллидотомии МР-ФУЗ. Проанализирована структура коморбидности, размеры формирующихся очагов термического повреждения в сером (VIM-ядро) и белом (паллидоталамический тракт, РТТ) веществе головного мозга, динамика АД, а также изменения эндотелиотропных сывороточных биомаркеров.

Для выявления ангиопротективного действия ДИП на предплечье пациенты с методом конвертов были разделены на две группы. Первой группе (n=42) выполнялась процедура ДИП на предплечье: давление в манжете нагнеталось до уровня + 50 мм рт. ст. к систолическому артериальному давлению. Второй группе (n=39) проводили имитацию ДИП, при которой давление в манжете соответствовало диастолическому АД. Процедуры ДИП и иДИП выполнялись не позднее чем за 60 минут до операции МР-ФУЗ. Воздействие МР-ФУЗ проводилось на системе ExAblate 4000 (InSightec, Израиль) под контролем МРТ.

Термоабляция выполнялась в режиме реального времени с мониторингом температуры в целевых зонах - VIM-ядре и РТТ.

Изучение коморбидного фона пациентов с экстрапирамидными нарушениями в нашем исследовании показало, что гипертоническая болезнь (ГБ) была диагностирована у 41 пациента (50,6% от общей выборки), что подтверждает тесную эпидемиологическую связь между сердечно-сосудистой патологией и экстрапирамидными нарушениями. Структура распределения тяжести ГБ в нашей когорте распределилась выглядела следующим образом: I стадия была выявлена у 12 пациентов (29,3%), II стадия - у 14 (34,1%), III стадия – у 15 (36,6%). Стратификация сердечно-сосудистого риска показала клинически значимую картину: низкий риск определялся у 5 пациентов (12,2%), умеренный – у 8 (19,5%), высокий – у 13 (31,7%) и очень высокий – у 15 (36,6%). Вторую и третью позиции занимали ишемическая болезнь сердца (9,9%) и сахарный диабет 2 типа (8,9%), что согласуется с результатами эпидемиологических исследований, описанными в литературе.

На момент включения в исследование всем пациентам была подобрана антигипертензивная терапия, позволившая достичь целевых значений АД. Предоперационный контроль позволил нам объективно оценить именно эффект ДИП, минимизировав влияние неконтролируемой гипертензии как независимого фактора риска. Полученные данные демонстрируют, что ДИП может быть эффективно применено у пациентов с АГ, включая группу с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

### **Ангиопротективное влияние ишемического preconditionирования на уровень артериального давления**

Ключевым механизмом ангиопротективного действия ДИП считается его способность регулировать АД и модулировать эндотелиальную функцию [189]. В работе Y. Liang и соавт. (2015) изучалось воздействие пролонгированного курсового ДИП на эндотелиальную дисфункцию [133]. Авторы анализировали влияние процедуры на следующие маркеры эндотелиальной активности: поток-

опосредованную вазодилатацию (FMD), уровень эндотелиальных клеток-предшественников (CD34+), активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Результаты продемонстрировали улучшение функции эндотелия после длительного применения ДИП, что, вероятно, связано с активацией сигнального белка STAT-3 и стимуляцией костномозговых клеток (EPC), участвующих в неоангиогенезе.

Аналогичные данные были получены в исследовании В.Н. Манчурова и соавт. (2016), где оценивалась эндотелиальная дисфункция у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших ДИП перед чрескожным коронарным вмешательством. Авторы зафиксировали увеличение FMD плечевой артерии, что свидетельствует о положительном влиянии ДИП на функцию эндотелия [9].

В нашем исследовании ДИП, проведенное за 1 час до операции МР-ФУЗ, в раннем послеоперационном периоде достоверно снижало САД ( $p=0,036$ ). В группе иДИП САД росло ( $p=0,004$ ). ( $p=0,004$ ).

При анализе динамики АД в подгруппах пациентов, получивших ДИП, в зависимости от наличия гипертонической болезни выявлено, что у исследуемых с ГБ ( $n=25$ ) гипотензивный эффект был более выраженным. Медиана дельты САД в этой подгруппе составила 4 (-1; 8) мм рт.ст., тогда как у исследуемых без ГБ ( $n=17$ ) — 2 (-2; 6) мм рт.ст. ( $p=0,048$ ). При внутригрупповом сравнении в подгруппе исследуемых с ГБ+ДИП, отмечалось статистически значимое снижение САД в послеоперационном периоде по сравнению с уровнем САД перед МР-ФУЗ ( $p=0,046$ ). В подгруппе исследуемых без ГБ+ДИП значимой динамики не отмечалось. Таким образом, ДИП оказывает более выраженный гипотензивный эффект у пациентов с исходной дисфункцией эндотелия и нарушением регуляции сосудистого тонуса.

Так как у этих пациентов исходно имеются нарушения ауторегуляции сосудистого тонуса применение ДИП позволило не только предотвратить подъем АД во время процедуры МР-ФУЗ, но и способствовало его снижению в послеоперационном периоде. В группе иДИП, напротив, регистрировался статистически значимый рост как систолического, так и диастолического

давления в интра- и послеоперационном периоде. Полученные данные подтверждают, что ангиопротективный эффект ДИП в полной мере реализуется у наиболее уязвимой категории пациентов с исходной дезрегуляцией сосудистого тонуса, обусловленной гипертонической болезнью. Результаты соласуются с литературными данными: в работах N. Zagidullin и соавт. (2016) было отмечено снижение как периферического, так и центрального аортального давления после ДИП по сравнению с группой имитации [198]. Однако в исследовании J. Müller и соавт. (2019) подобный эффект не наблюдался [145], что, вероятно, обусловлено особенностями выборки (молодые здоровые добровольцы без сердечно-сосудистой патологии).

Согласно данным нашего исследования, применение ДИП на предплечье перед процедурой МР-ФУЗ демонстрирует выраженный ангиопротективный эффект, проявляющийся в стабилизации показателей АД. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения данного метода в комплекс предоперационной подготовки пациентов с экстрапирамидными двигательными нарушениями, подвергающихся МР-ФУЗ.

### **Влияние дистантного ишемического preconditionирования на динамику сывороточных биомаркеров при лечении методом МР-ФУЗ**

Несмотря на минимальную инвазивность МР-ФУЗ, термическое воздействие на структуры головного мозга сопровождается транзиторным нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и каскадом воспалительных реакций. В настоящее время не существует надежных предикторов индивидуальной чувствительности мозговой ткани к ультразвуковому воздействию, что существенно ограничивает возможности персонализации параметров абляции. МРТ позволяет оценить структурные изменения, в то время как изучение динамики биологических маркеров может предоставить информацию о функциональном состоянии эндотелия на молекулярном уровне и раскрыть новые патофизиологические процессы, запускаемые ДИП.

Протективные механизмы ДИП, вероятно, связаны с влиянием на образование ряда биологически активных веществ и начальные иммунные и сосудистые реакции в зоне термоабляции в первые часы после проведения МР-ФУЗ. Вероятно, ДИП модулирует взаимоотношение деструктивных и репаративных процессов, оказывая защитное действие на область термического повреждения и перифокальную зону термонекроза.

В настоящем исследовании изучено влияние ДИП плечевой артерии на динамику сывороточных биомаркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1 и VCAM-1), сосудистой проницаемости (S100B), репарации сосудистой клеточной стенки (TRIM72), системного воспаления (Lp-PLA2) и протеолитического стресса (убиквитин) у пациентов направленных на процедуру МР-ФУЗ. В группе с имитацией ДИП, статистически значимо, более чем в 2 раза, повышались уровни S100B после ФУЗ-воздействия с 0,61 (0,46; 0,77) нг/мл до 1,34 (0,91; 2,74) нг/мл ( $p < 0,001$ ). Динамика этого показателя в группе ДИП была менее выраженной: прирост составил 57%, а колебания содержания белка были статистически недостоверными ( $p = 0,781$ ). Параллельно в группе ДИП наблюдалось значимое повышение уровня маркера эндотелиальной активации VCAM-1 на 39% ( $p < 0,001$ ). Анализ межгрупповых показателей после МР-ФУЗ также выявил значимость различий по ключевым биомаркерам: медианный уровень S100B в группе иДИП (1,34 (0,91; 2,74) нг/мл) был в 3 раза выше, чем в группе ДИП (0,44 (0,19; 0,63) нг/мл) ( $p < 0,001$ ). Аналогично, уровень VCAM-1 в группе иДИП (850 (750; 920) нг/мл) достоверно превышал таковой в группе ДИП (630 (570; 710) нг/мл) ( $p = 0,002$ ). Полученные данные указывают на возможность использования определения концентрации S100B в сыворотке крови в качестве маркера сосудистой проницаемости и повреждения ГЭБ, а уровня VCAM-1 — в качестве маркера сопутствующей эндотелиальной активации в ответ стресс, ассоциированный с термоабляцией.

Это подтверждается также результатами линейного регрессионного анализа. Выявлена статистически значимая связь ( $p = 0,018$ ) между концентрацией в сыворотке уровня S100B, с одной стороны, и линейными и объёмными

характеристиками зоны термического повреждения в тканях-мишенях (преимущественно в VIM-ядре) — с другой. Значение парного коэффициента корреляции ( $r=0,861$ ) по шкале Чеддока соответствует сильной взаимосвязи. Построенная модель описывает 74,1% вариабельности уровня S100B.

Наши результаты не противоречат данным литературы. Так, у пациентов после кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением ДИП достоверно снижало уровни S100B по сравнению с контрольной группой. Содержание белка S100B через 6 часов после операции в группе ДИП составило 50,75 пг/мл против 70,48 пг/мл в контроле ( $p=0,036$ ), через 24 и 72 часа достоверность различий сохранялась ( $p<0,001$  и  $p=0,012$  соответственно).

Концентрация S100B резко увеличивается в крови в течение первых часов после повреждений мозга (травматических или абляционных) уже в первые 1-2 часа после абляции и является надежным биомаркером повреждения ГЭБ и сосудистой проницаемости [61]. Статистически значимое увеличение концентрации S100 в группе иДИП после МР-ФУЗ термоабляции указывает на более выраженное повышение сосудистой проницаемости и протективный эффект предшествующего ДИП [4].

Наше исследование показало статистически значимый рост уровня TRIM72 в группе иДИП после МР-ФУЗ ( $p=0,032$ ), в то время как в группе ДИП изменения были незначительными ( $p=0,082$ ). Такая динамика показателя может косвенно свидетельствовать о протективном эффекте ДИП в отношении сосудистой клеточной стенки, большем масштабе повреждения в группе иДИП с активным включением механизмов репарации. Это позволяет обсуждать возможность использования уровня TRIM27, как маркера репарации сосудистой клеточной стенки. По данным литературы белок TRIM72 опосредует быстрое восстановление мембран за счет рекрутирования везикул к местам повреждения, демонстрируя уникальную для триммерных белков способность организовывать динамические клеточные структуры в ответ на стресс [141, 203].

Убиквитин (Ub) выполняет центральную роль в удалении повреждённых белков и регуляции клеточного стресса [204]. Снижение уровня Ub после МР-ФУЗ в нашем исследовании может отражать уменьшение протеасомальной деградации белковых агрегатов, что косвенно подтверждает мобилизацию восстановительных механизмов. Как показывают исследования, ДИП предотвращает постишемическую дисфункцию протеасомы, снижая накопление убиквитинированных и денатурированных белков. Это достигается за счет активации протеасомальной деградации ключевых регуляторных белков, таких как  $\delta$ РКС (проапоптотическая киназа), уровень которой снижается при ДИП, что способствует выживанию клеток [122] и сохранения активности митохондриальных КАТР-каналов [158, 161].

Межгрупповое сравнение содержания убиквитина выявило повышенный уровень этого белка в группе с иДИП по сравнению с группой ДИП ( $p=0,008$ ). Но более детальный анализ динамики Ub в группе с иДИП показал, что на фоне послеоперационного увеличения сывороточных уровней большинства белков, медиана содержания убиквитина практически не менялась ( $p=0,975$ ), тогда как в группе ДИП отмечалась тенденция к снижению медианы убиквитина ( $p=0,075$ ). Можно полагать, что ДИП модулирует баланс между про- и антиапоптотическими сигналами, что и объясняет такую тенденцию. Это согласуется с данными о том, что ДИП уменьшает накопление убиквитинированных белков в мозге и миокарде после ишемии [124, 175, 207], подчеркивая универсальность этого механизма защиты. Повышенный уровень Ub в группе иДИП может отражать более высокий уровень деградации поврежденных белков в ответ на температурное повреждение ткани.

Lp-PLA2 – фермент, который гидролизует окисленные фосфолипиды в ЛПНП, образуя провоспалительные медиаторы (лизофосфатидилхолин и оксигирные кислоты) [182]. Межгрупповой и внутригрупповой анализ динамики содержания данного фермента не выявил статистически значимых различий, что

не позволяет рассматривать данный биомаркер в качестве предиктора для мониторинга эффективности ангиопротекции при МР-ФУЗ.

Молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) является ключевым маркером эндотелиальной активации и ранним индикатором системного воспаления. В нашем исследовании изменения уровня VCAM-1 были одними из наиболее значимых. В группе иДИП его концентрация достоверно увеличилась на 39% ( $p < 0,001$ ), отражая значительную эндотелиальную активацию в ответ на стресс термоабляции МР-ФУЗ. В группе ДИП существенной динамики уровня VCAM-1 не произошло ( $p = 0,110$ ), а его послеоперационные значения были достоверно ниже, чем в группе иДИП ( $p = 0,002$ ). Полученные данные согласуются с представлением о том, что ДИП реализует свой ангиопротективный эффект, в том числе, за счет модуляции эндотелиального ответа на стресс. Эндотелиальная активация представляет собой каскад изменений в интиме сосудистой стенки, индуцированный повреждающими факторами (гипоксией, цитокинами, механическим стрессом). Её ключевыми звеньями являются: повышение экспрессии молекул адгезии (таких как VCAM-1, ICAM-1), усиление продукции провоспалительных цитокинов и нарушение регуляции сосудистого тонуса. ДИП, по-видимому, нивелирует этот процесс, подавляя сигнальные пути (например, NF- $\kappa$ B), которые контролируют синтез VCAM-1 и других провоспалительных медиаторов, что в итоге стабилизирует эндотелий и предотвращает его переход в протромботическое и провоспалительное состояние. Это указывает на то, что протективный эффект ДИП распространяется не только на нейрональные и глиальные структуры, но и на эндотелий, эффективно подавляя его активацию.

Статистически значимые корреляционные зависимости были получены между содержанием VCAM-1 и размером отека РТТ после операции ( $p = 0,006$ ), что соотносится с результатами исследований, где молекула адгезии сосудистых клеток-1 демонстрировала свойства высокоспецифичного маркера эндотелиального воспаления и активации [188]. Выявленные в группе иДИП статистически значимые корреляции позволяют рассматривать данный биомаркер в качестве чувствительного инструмента для объективной оценки масштаба

интраоперационного сосудистого стресса и воспалительного ответа. Вероятно, VCAM-1 представляет собой перспективный лабораторный предиктор, отражающий степень эндотелиальной дисфункции, индуцированной термоабляцией, что открывает возможности для его использования в персонализированном мониторинге безопасности процедуры МР-ФУЗ.

Полученные нами данные согласуются с современными представлениями о ключевой роли эндотелия в реализации защитных эффектов ДИП. Эндотелий рассматривается не только как пассивный барьер, но и как метаболически активный орган, регулирующий сосудистый тонус, локальное воспаление, проницаемость и гемостаз. Повреждающее воздействие (в том числе термическое и ишемическое) приводит к эндотелиальной дисфункции, проявляющейся дисбалансом между факторами релаксации (NO, простаглицлин) и констрикции (эндотелин-1), повышением экспрессии молекул адгезии и увеличением сосудистой проницаемости [159]. ДИП, как показано в нашем исследовании, способствует сохранению функциональной целостности эндотелия, что клинически выражается стабилизацией уровня VCAM-1 и меньшим размером вазогенного отека при абляции РТТ после МР-ФУЗ. Эти наблюдения подтверждают концепцию, согласно которой эндотелий является одной из ключевых мишеней и одновременно эффекторов ДИП-опосредованной органопротекции [187].

Эндотелин-1 – мощный вазоконстриктор, маркер эндотелиальной дисфункции [109]. В нашем исследовании их уровень оставался практически неизменными ( $p > 0,1$ ). Однако принимая во внимание важность этого белка именно как маркера сосудистой дисфункции и вовлеченность эндотелина-1 в патогенез кардиоваскулярных нарушений, мы разработали прогностическую модель, описывающую зависимость количественной переменной (содержание эндотелина-1 в сыворотке крови) от факторов, характеризующих повреждение (планарные размеры и объемы отека и некроза в мишенях терапии фокусированным ультразвуком).

Статистически значимые корреляционные зависимости были получены между содержанием эндотелина-1 и размером отека VIM ядра ( $p=0,027$ ), V очага некроза+вазогенного отека VIM ядра ( $p=0,022$ ), сагитальным размером очага некроза РТТ ( $p=0,036$ ), V очага некроза РТТ ( $p=0,040$ ), V очага некроза+вазогенного отека РТТ ( $p=0,038$ ), V вазогенного отека РТТ ( $p=0,043$ ) (см. таблицу 14).

Эндотелин-1, несмотря на неоднозначность статистических результатов исследования, на наш взгляд, является перспективным претендентом на роль предиктора для мониторинга эффективности, безопасности процедуры и прогнозирования краткосрочных и отдаленных исходов МР-ФУЗ. Его роль в патогенезе кардиоваскулярных нарушений, неизбежно возникающих после воздействия фокусированным ультразвуком, требует дальнейшего изучения.

Данные настоящего исследования косвенно подтверждают протективное действие ДИП за счёт системного высвобождения защитных медиаторов (аденозина, брадикинина, опиодов), активации сигнальных путей PI3K/Akt и ERK1/2, повышения экспрессии белков теплового шока (HSP-70, HSP-25), описанное рядом авторов [95, 167]. Кроме того, еще одним возможным механизмом влияния ИП при МР-ФУЗ могла стать модуляция высвобождения про- и противовоспалительных цитокинов, снижающих уровни TNF- $\alpha$  и IL-1, IL-6, IL-8 и повышающих IL-10 через GSK3 $\beta$ /Nrf2-опосредованные пути, выявленная в ранее выполненных исследованиях [87, 178, 199].

Ключевыми преимуществами ДИП перед фармакологическим контролем АД являются отсутствие риска кумулятивного гипотензивного эффекта и избыточного снижения АД у пациентов, уже получающих базовую антигипертензивную терапию; исключение потенциально опасных лекарственных взаимодействий с препаратами леводопы, агонистами дофаминовых рецепторов и другими нейротропными средствами, способными потенцировать вазодилатацию; возможность безопасного применения у пациентов с лабильной гемодинамикой и вегетативной дисфункцией, где

реакция на дополнительные антигипертензивные препараты может быть непредсказуемой и избыточной; а также реализация полиорганного протективного эффекта через активацию эндогенных адаптационных механизмов, что недостижимо при изолированной медикаментозной коррекции АД.

### **Влияние дистантного ишемического preconditionирования на размеры перифокального вазогенного отека и некроза в мишенях терапии фокусированным ультразвуком**

В настоящее время находит практическое подкрепление гипотеза о возможном протективном действии ДИП при ишемических и реперфузионных повреждениях. В доклинических исследованиях ДИП было продемонстрировано, что вмешательство обеспечивает как раннюю, так и позднюю фазу протекции. Протекторные эффекты ДИП в экспериментах на животных изучены как при очаговом, так и при глобальном ишемическом повреждении [179].

Серое и белое вещество, а также ГЭБ серого и белого вещества головного мозга имеют значительные различия в анатомической структуре и в особенностях функционирования. ГЭБ не является однородным образованием в головном мозге и демонстрирует регионарную изменчивость, что может влиять на восприимчивость к повреждающим факторам и модифицировать ответы на лечение. Наличие специфических молекул адгезии и вариации в экспрессии генов, связанных с функцией ГЭБ, могут значительно различаться между серым и белым веществом [110].

Можно выделить несколько структурных и функциональных различий серого и белого вещества головного мозга и ГЭБ:

1. Серое вещество имеет более высокую плотность капилляров; церебральные эндотелиальные клетки в белом веществе экспрессируют высокие уровни белков плотных контактов, таких как окклюдин и клаудин-5, способствующие формированию менее проницаемого ГЭБ белого вещества по сравнению с серым веществом [82, 110].

2. Экспрессия глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), маркера функционирования астроцитов, значительно выше в белом веществе, что демонстрирует большую вовлеченность астроцитов в поддержание целостности ГЭБ в белом веществе [82].

3. ГЭБ белого вещества более склонен к быстрому формированию вазогенного отека при ишемических повреждениях [166].

4. В сером веществе целостность ГЭБ может восстанавливаться быстрее из-за более высокой плотности глиальных клеток, в то время как восстановление в белом веществе может быть медленнее и сложнее.

В настоящем исследовании изучено влияние ДИП на предплечье на формирование зон термического повреждения при МР-ФУЗ абляции структур головного мозга (VIM-ядра - серое вещество и РТТ - белое вещество). В результате МР-ФУЗ формируется сложный по структуре очаг повреждения, включающий центральную зону коагуляционного некроза, окруженную зоной перифокального вазогенного отека. Оценка объемов и размеров вазогенного отека и очагов некроза проводилась с использованием 3D T1-взвешенных МР-изображений, выполненных через 2 и 24 часа после процедуры. Для количественного анализа использовалось полуавтоматическое сегментирование очагов с последующим расчетом объемов и линейных размеров в трех плоскостях.

Анализ результатов операции МР-ФУЗ на VIM-ядро серого вещества головного мозга не выявил существенных различий размеров вазогенного отека и очага некроза в исследуемых группах.

Принципиально иная картина наблюдалась при абляции РТТ (белое вещество). Особый интерес представляет анализ размера перифокального вазогенного отека. В группе ДИП его медиана составил 3,1 мм, тогда как в группе иДИП — 3,8 мм ( $p=0,040$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что ДИП ограничивает выраженность сосудистой реакции, что проявляется меньшим отеком белого вещества.

Динамика сохранялась и через 24 часа. В группе ДИП медианы размеров очагов некроза и вазогенного отека в РТТ оставались значимо меньше, чем в группе иДИП. Нарастание объема некроза в течение первых 24 часов в группе ДИП было значительно менее выраженным, чем в группе имитации: 11,47 мм<sup>3</sup> против 47,45 мм<sup>3</sup> ( $p=0,039$ ). Таким образом, в группе ДИП зона необратимого повреждения росла почти в 4 раза медленнее, что свидетельствует о сдерживании процессов вторичного повреждения, опосредованных, вероятно, воспалительными и сосудистыми механизмами.

Анализ внутригрупповой динамики размеров очагов абляции выявил различный характер прогрессирования повреждения. В группе иДИП зафиксирован статистически значимый прирост всех анализируемых показателей (линейных размеров некроза во всех проекциях, объема некроза, размеров вазогенного отека), что свидетельствует о равномерном и неконтролируемом расширении зоны повреждения. В группе ДИП, напротив, значимый прирост отмечен не по всем показателям. Увеличение сагиттального и вертикального размеров некроза не достигло статистической значимости, что позволяет предположить ограничение распространения некроза в определенных направлениях за счет защиты коллатерального кровоснабжения и ограничения перифокального воспаления.

Таким образом, ДИП на предплечье позволило получить уменьшение размеров перифокального вазогенного отека и зоны некроза, демонстрируя протективный эффект для путей, прилегающих к зоне термической абляции при воздействии на РТТ.

Полученные результаты позволяют рекомендовать ДИП на предплечье, как перспективный метод и для защиты не только от ишемического, но и от температурного воздействия: ФУЗ, РЧА и от, возможно, травматического/лучевого повреждения, что показано в работе E. Park и соавт. (2019) [177].

Протективный эффект ДИП реализуется через активацию ряда защитных сигнальных путей. В частности, ИП активирует фактор, индуцируемый гипоксией

(HIF-1), который регулирует экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и эритропоэтина (EPO). Это, в свою очередь, не только защищает ткани, но и способствует ангиогенезу [83]. Кроме того, важным механизмом является влияние ДИП на регуляцию внутриклеточного гомеостаза кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Исследования демонстрируют, что ДИП способствует экспрессии обменника  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX), тем самым снижая уровень  $\text{Ca}^{2+}$  в клетках и негативные эффекты, связанные с его избыточным накоплением [64].

Одним из наиболее значимых преимуществ ДИП является его влияние на окислительный стресс. Кратковременные эпизоды ишемии, в рамках ДИП, могут снижать избыточный уровень активных форм кислорода и повышать уровни антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы и тиоредоксина-2), обеспечивая дополнительную защиту тканей в условиях повреждения [120].

Данные, полученные в ходе нашей работы, позволяют предположить, что ДИП оказывает ангиопротективное действие в отношении РТТ. Наиболее вероятными механизмами являются модуляция работы ГЭБ в момент формирования участка некроза при воздействии фокусированного ультразвука, а также уменьшение выраженности формирования вазогенного отека в белом веществе после завершения процедуры.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе исследования была изучена структура коморбидной патологии у пациентов с экстрапирамидными нарушениями, направленных на лечение МР-ФУЗ. Проведенный анализ влияния ДИП на предплечье у пациентов с экстрапирамидными нарушениями при лечении методом МР-ФУЗ установил его комплексный протективный эффект, проявляющийся в нескольких направлениях. В отношении гемодинамики ДИП обеспечивает стабилизацию АД, предотвращая его интра- и послеоперационный подъем, более выраженную у пациентов с ГБ. На молекулярном уровне защитное действие реализуется в достоверном снижении уровня маркера клеточного повреждения и сосудистой проницаемости (S100B), уменьшении эндотелиальной активации (VCAM-1), снижении показателей протеолитического стресса (убиквитин) и стабилизации маркера репарации сосудистой клеточной стенки (TRIM72), что свидетельствует об ангиопротекции. По данным МР-визуализации применение ДИП сопровождается ограничением вазогенного отека как маркера сосудистой проницаемости при абляции белого вещества (РТТ), а также замедлением темпов нарастания повреждения в первые сутки после вмешательства (Рисунок 8).

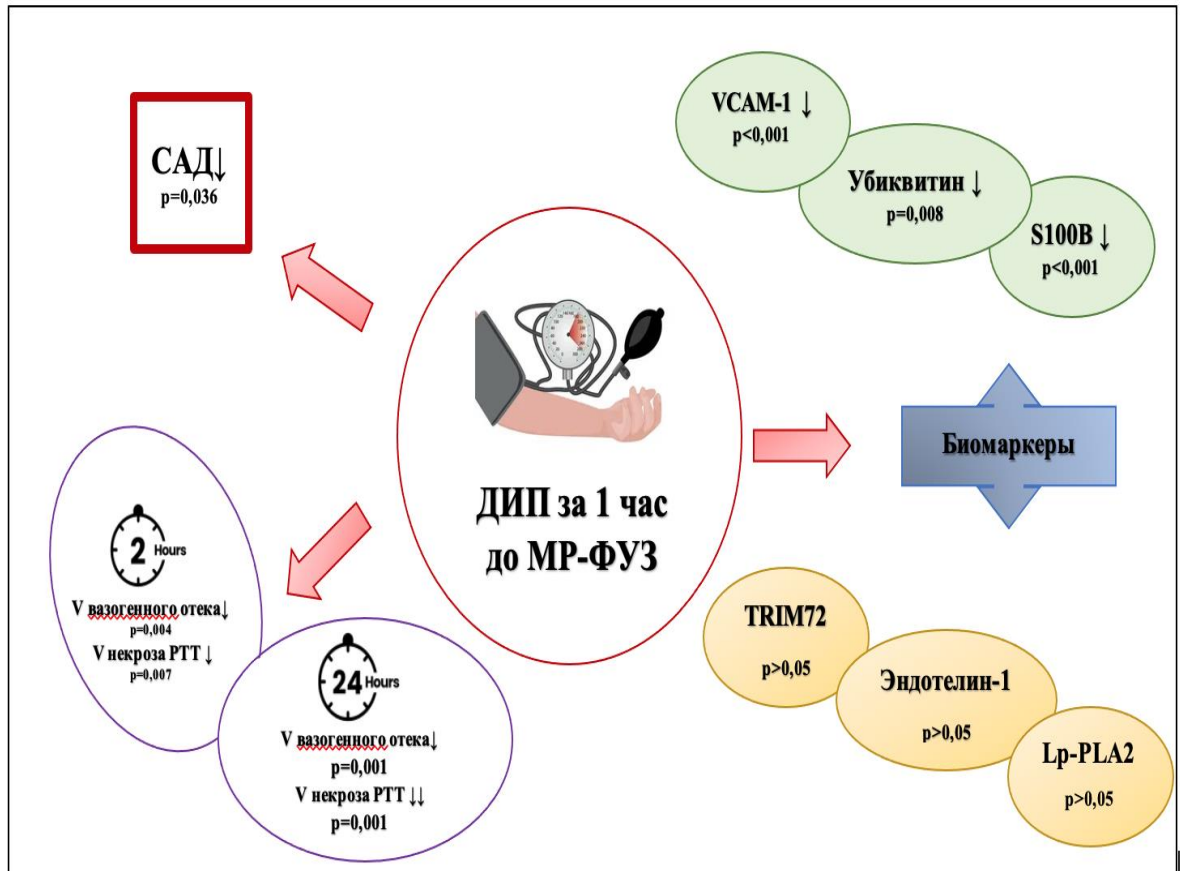


Рисунок 8 – Динамика изученных показателей в группе пациентов с ишемическим преко́ндиционированием в сравнении с группой имитации преко́ндиционирования

## ВЫВОДЫ

1. Сердечно-сосудистые заболевания широко распространены среди пожилых пациентов с экстрапирамидной недостаточностью: гипертоническая болезнь сердца выявлена у 41 (50,6%) обследованного, из которых у большинства (68,3%) определен высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск; ишемическая болезнь сердца диагностирована у 8 (9,9%) пациентов. Высокая частота сердечно-сосудистой коморбидности обуславливает необходимость кардиологического сопровождения при проведении МР-ФУЗ.

2. Дистантное ишемическое preconditionирование, проведенное за 1 час до МР-ФУЗ у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью, приводило к снижению систолического артериального давления в раннем послеоперационном периоде по сравнению с исходным уровнем ( $p=0,036$ ), в то время как в группе имитации наблюдалось его повышение ( $p=0,004$ ). У пациентов с гипертонической болезнью гипотензивный эффект ДИП был более выраженным, чем у пациентов без гипертонической болезни ( $p=0,048$ ).

3. Лечение МР-ФУЗ у пациентов с экстрапирамидной недостаточностью в группе имитации ДИП вызывало повышение сывороточных биомаркеров эндотелиальной активации VCAM-1 ( $p<0,001$ ), сосудистой проницаемости на фоне клеточного повреждения S100B ( $p<0,001$ ) и репарации сосудистой клеточной стенки TRIM72 ( $p=0,032$ ) по сравнению с исходным уровнем.

4. В группе ДИП послеоперационные уровни сывороточных биомаркеров S100B ( $p<0,001$ ), убиквитина ( $p=0,008$ ) и VCAM-1 ( $p=0,002$ ) были значимо ниже, чем в группе имитации.)

5. По данным послеоперационной МРТ при МР-ФУЗ, при абляции паллидоталамического тракта размеры вазогенного отека ( $p=0,04$ ) и очага некроза ( $p=0,007$ ) в группе ДИП были значимо меньше, чем в группе имитации.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с гипертонической болезнью и высоким сердечно-сосудистым риском, которым планируется проведение МР-ФУЗ таламотомии или паллидотомии, рекомендуется выполнение дистантного ишемического preconditionирования на предплечье за 1 час до процедуры для профилактики периперационного повышения артериального давления, снижения эндотелиальной активации и ограничения сосудистой проницаемости.

2. При проведении МР-ФУЗ целесообразно выполнение дистантного ишемического preconditionирования плечевой артерии за 1 час до вмешательства для ангиопротективного эффекта на микроциркуляторное русло и для ограничения вазогенного отека в зоне термического повреждения.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CBS - цистатионин- $\beta$ -синтаза

c-FN - клеточный фибронектин

CGRP - кальцитонин-ген-родственный пептид

CLS - цистатионин- $\gamma$ -лиаза

CRST - клиническая шкала оценки тремора

cTnI - кардиальные тропонины

DBS - глубокая стимуляция мозга

EDHF - эндотелий-зависимые факторы гиперполяризации

eNOS - активность эндотелиальной NO-синтазы

ET-1 - эндотелин-1

FABP - белки, связывающие жирные кислоты

GFAP - глиальный фибриллярный кислый белок

GPi - globus pallidus internus – внутренний бледный шар

IgM - иммуноглобулины M

Lp-PLA2 - липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2

MBL - лектин, связывающий маннозу

MDS-UPDRS - шкала Movement Disorder Society-UPDRS

NF- $\kappa$ B - ядерный фактор  $\kappa$ B

NO - оксид азота

Nrf2 - ядерный эритроидный 2-связанный фактор 2

NSE - нейронспецифическая енолаза

NT-proBNP - N-концевой натрийуретический пептид pro-B-типа

PGI2 - простациклин

PTT - палидоталамический тракт

PTT-MRgFUS - односторонняя PTT трактотомия с помощью МР-ФУЗ

S100B - кальцийсвязывающий белок

STN - субталамическое ядро

STN-MRgFUS - субталамотомия методом МР-ФУЗ

TDPD - тремор-доминантной Болезни Паркинсона  
TRIM - трехкомпонентные белки  
TRIM72 – белок, содержащий трипартитный мотив 72  
TRPV1 - транзиторийный рецепторный потенциал валлиноида-1  
T-VIM - таламическое вентральное промежуточное ядро  
Ub - убиквитин  
UDysRS - единая шкала оценки дискинезии  
UPS - убиквитин-протеасомной система  
VCAM-1 - молекула адгезии сосудистых клеток-1  
VIM-MP-ФУЗ  
VIM-ядро таламуса - серое вещество головного мозга  
АГ - артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АЭ - аноксическая энцефалопатия  
БП - болезнь Паркинсона  
ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения  
ГБ - гипертоническая болезнь  
ГМ - головной мозг  
ГЭБ - гематоэнцефалический барьер  
ДАД - диастолическое артериальное давление  
ДИ - доверительный интервал  
ДИП - дистантное ишемическое preconditionирование  
иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС - ишемическая болезнь сердца  
иДИП - имитация дистантного ишемического preconditionирования  
ИМТ - индекс массы тела  
ИП - ишемическое preconditionирование  
ММР - матриксные металлопротеиназы  
МРТ - магнитно-резонансная томография

МР-ФУЗ - фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии

ОГ - ортостатическая гипотензия

ОИМ – острый инфаркт миокарда

РКИ - рандомизированные контролируемые испытания

САД - систолическое артериальное давление

СД2 - сахарный диабет 2 типа

СРБ - с-реактивный белок

ФК - функциональный класс

ФНО- $\alpha$  - фактор некроза опухоли- $\alpha$

ФУЗ - фокусированный ультразвук

ЦД - цервикальная дистония

ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

ЭАГ - эссенциальная артериальная гипертензия

ЭТ - эссенциальный тремор

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Б. С. Дистанционное ишемическое прекондиционирование: основные механизмы и аспекты применения / Б. С. Абдуллаева, С. Ш. Ахмедханов // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – № 1 (30). – С. 53-60.
2. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией / Н. П. Лямина, Е. В. Котельникова, Э. С. Карпова [и др.] // CardioСоматика. – 2015. – Т. 6. – № 3. – С. 27-32.
3. Аддитивные эффекты фармакологического и дистантного ишемического прекондиционирования / Л. М. Калмансон, Е. М. Нифонтов, С. Е. Нифонтов [и др.] // CardioСоматика. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 36.
4. Ангио- и нейропротективный эффект дистантного ишемического прекондиционирования при лечении фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии / Н. Р. Мухамадеева, О. В. Качемаева, И. В. Бузаев [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2026. – Т. 25. - № 1. – С. 45-51.
5. Баранова, К. А. Дистантное ишемическое кондиционирование мозга: феномены и механизмы / К. А. Баранова // Нейрохимия. – 2017. – Т. 34. – № 3. – С. 183-188.
6. Взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и болезнью паркинсона: от факторов риска до новых биологических маркеров / Н. Р. Мухамадеева, О. В. Качемаева, Р. М. Галимова [и др.] // Практическая медицина. – 2025. – Т. 23. – № 3. – С. 58-64.
7. Влияние дистантного ишемического прекондиционирования на выраженность периоперационного и послеоперационного повреждения миокарда / Д. В. Севрукевич, В. И. Севрукевич, К. О. Рубахов, А. Г. Мрочек // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 62-63.

8. Влияние дистантного ишемического прекондиционирования на динамику маркеров повреждения головного мозга при операциях с искусственным кровообращением / В. В. Ломиворотов, В. А. Шмырев, Д. Н. Пономарев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60. – № 1. – С. 33-38.
9. Влияние отдаленного ишемического посткондиционирования на кровоток в инфарктсвязанной артерии и функцию эндотелия у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В. Н. Манчуров, Н. Б. Рязанкина, Р. Ю. Резцов [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56. – № 1. – С. 6-11.
10. Влияние феномена ишемического прекондиционирования на результаты реперфузии при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST / С. Р. Кенжаев, А. Л. Аляви, М. Л. Кенжаев [и др.] // Вестник экстренной медицины. – 2018. – Т. 11. – № 2. – С. 32-37.
11. Возможности ишемического прекондиционирования в профилактике контрастиндуцированной нефропатии при ангиографии / А. Р. Дунаева, В. В. Плечев, Т. Н. Хафизов [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2017. – № 3 (17). – С. 14-19.
12. Возможность применения в неврологической практике ишемического прекондиционирования / П. Р. Камчатнов, Б. А. Абусуева, Э. Н. Исмаил-Заде, К. Б. Манышева // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1. – № 2 (299). – С. 23-27.
13. Дистантное ишемическое прекондиционирование как дополнительная протекция в профилактике периоперационных нарушений ритма / Д. В. Севрукевич, В. И. Севрукевич, К. О. Рубахов, А. Г. Мрочек // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 79-80.
14. Загидуллин, Н. Ш. Кардио – и нефропротекция ишемического прекондиционирования при плановой коронарографии в отдаленном периоде / Н. Ш. Загидуллин, А. Р. Дунаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т. 13. – № 3S (75). – С. 108.
15. Ишемическое прекондиционирование – возможность применения в клинической неврологии / Б. А. Абусуева, Э. Н. Исмаил-Заде, П. Р. Камчатнов, К. Б. Манышева // Практическая медицина. – 2017. – Т. 1. – № 1 (102). – С. 22-27.

16. Ишемическое прекондиционирование как подготовка к неинвазивной нейрохирургии фокусированным ультразвуком под контролем МРТ / Н. Р. Мухамадеева, И. А. Лакман, И. В. Бузаев [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2024. – № S1-1. – С. 41–42.
17. Ишемическое прекондиционирование у больных стенокардией напряжения в перекрестном исследовании / Е. С. Щербакова, Н. Ш. Загидуллин, Ю. Ф. Сафина [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – № 4 (10). – С. 18-22.
18. Любимов, А. В. Перспективы кардиопротекции с помощью ишемического прекондиционирования: гипоксия-индуцируемый фактор 1 – возможный молекулярный механизм и мишень для фармакотерапии / А. В. Любимов, Д. В. Черкашин, А. Е. Аланичев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 139-147.
19. Мирзаева, И. И. Исследование эффекта дистанционного ишемического прекондиционирования на метаболит у пациентов, перенесших сосудистую хирургию / И. И. Мирзаева, И. З. Гойсолтанова // Medicus. – 2025. – № 1 (67). – С. 53-56.
20. Нарыжная, Н. В. Роль синтазы оксида азота в реализации ранней (первой) фазы ишемического прекондиционирования миокарда / Н. В. Нарыжная, Л. Н. Маслов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102. – № 7. – С. 792-806.
21. Нейропротекторный и нефропротекторный эффекты дистантного прекондиционирования. перспективы клинического применения / Л. Н. Маслов, С. Ю. Цибульников, А. В. Цепкина [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 8. – С. 121-126.
22. Нохрина, О. Ю. Оценка антиаритмического эффекта феномена ишемического прекондиционирования у больных со стенокардией напряжения методом холтеровского мониторирования / О. Ю. Нохрина, В. В. Тодосийчук, В. А. Кузнецов // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 7 (175). – С. 12-16.
23. Применение фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии для лечения тремора при болезни Паркинсона.

Клиническое наблюдение и обзор литературы / М. Ю. Джафарова, В. М. Джафаров, И. В. Сенько, В. В. Белоусов // Российский неврологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 6. – С. 56-62.

24. Протективное влияние ишемического прекондиционирования на контроль артериального давления при операциях с фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии / Н. Р. Мухамадеева, И. А. Лакман, И. В. Бузаев [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22. – № 4. – С. 42-49.

25. Роль гуморальных факторов в реализации кардиопротекторного эффекта дистантного ишемического прекондиционирования / Е. С. Прокудина, Л. Н. Маслов, А. С. Ягги [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т. 103. – № 6. – С. 617-634.

26. Роль механизмов срочной адаптации клеток к гипоксии в формировании эффектов дистантного ишемического прекондиционирования / В. С. Кудряшов, В. Н. Цыган, В. Л. Пастушенков [и др.] // Клиническая патофизиология. – 2023. – Т. 29. – № 2. – С. 43-50.

27. Салманов, А. Р. Клинико-биохимический механизм раннего ишемического прекондиционирования / А. Р. Салманов, Е. А. Жирнова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. – № 5. – С. 382.

28. Севрукевич, Д. В. Влияние дистантного ишемического прекондиционирования на потребность в инотропной поддержке у пациентов, подвергающихся хирургической коррекции стеноза аортального клапана / Д. В. Севрукевич, Д. А. Попков, А. Г. Мрочек // Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8. – № 5. – С. 645-650.

29. Сывороточные биомаркеры при повреждении головного мозга / Н. Р. Мухамадеева, О. В. Качемаева, И. В. Бузаев [и др.] // Нервные болезни. – 2022. – № 1. – С. 3-11.

30. Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов / Р. М. Галимова, С. Н. Иллариошкин, И. В.

Бузаев, О. В. Качемаева // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2020. – № 1. – С. 9-15.

31. Феномен дистантного прекондиционирования. перспективы применения при патологии легких и желудочно-кишечного тракта / Л. Н. Маслов, С. Ю. Цибульников, А. В. Цепокина [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94. – № 5. – С. 395-400.

32. Феномен прекондиционирования в аспектах ишемического повреждения головного мозга / Ж. Ю. Чефранова, Е. А. Яценко, Е. А. Лысых, З. А. Капустина // Медицина. – 2019. – Т. 7. – № 1 (25). – С. 109-122.

33. Феномен прекондиционирования в аспектах ишемического повреждения головного мозга у пожилых пациентов / Е. А. Лысых, Е. А. Яценко, С. В. Яровая, З. А. Шулякова // Новости медико-биологических наук. – 2021. – Т. 21. – № 3. – С. 57.

34. Хайруллина, С. Г. Гендерные различия эффекта ишемического прекондиционирования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / С. Г. Хайруллина, Р. Г. Сайфутдинов, М. В. Малеев // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – № 3. – С. 341-348.

35. Чиныбаева, А. А. Ишемическое прекондиционирование: клеточно-молекулярные механизмы, перспективы использования в кардиологической практике. Обзор литературы / А. А. Чиныбаева // Наука и здравоохранение. – 2021. – Т. 23. – № 6. – С. 140-150.

36. Экспрессия протеинкиназы с при дистантном ишемическом прекондиционировании во время кардиохирургических вмешательств / А. Е. Баутин, М. М. Галагудза, Д. М. Ташханов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60. – № 6. – С. 4-8.

37. Эндогенная протекция на основе ишемического прекондиционирования: возможности защиты миокарда при эндоваскулярном и восстановительном лечении / Н. П. Лямина, Э. С. Карпова, Е. В. Котельникова, Е. А. Бизяева // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1-4. – С. 572-579.

38. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики / А. М. Ерина, О. П. Ротарь, В. Н. Солнцев [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 6. – С. 5–11.
39. Ямщикова, А. В. Эффективность применения ишемического preconditionирования для коррекции нейровегетативных нарушений при вибрационной болезни / А. В. Ямщикова, А. Н. Флейшман, М. О. Гидаятова // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60. – № 3. – С. 173-177.
40. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 71. – № 6. – P. 1269–324.
41. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells / M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura [et al.] // Nature. – 1988. – № 332 (6163). – P. 411-5.
42. A pilot clinical study of low-intensity transcranial focused ultrasound in Alzheimer's disease / H. Jeong, J. J. Im, J. S. Park [et al.] // Ultrasonography. – 2021. – Vol. 40. – № 4. – P. 512-519.
43. Adverse effects of hypertension, supine hypertension, and perivascular space on cognition and motor function in PD / N. Y. Shin, Y. W. Park, S. W. Yoo [et al.] // NPJ Parkinsons Disease. – 2021. – Vol. 7. – P. 69.
44. Alves, M. Blood pressure variability in Parkinson's Disease patients – Case control study / M. Alves, D. Caldeira, J. J. Ferreira // Clinical Parkinsonism & Related Disorders. – 2023. – Vol. 8. – P. 100191.
45. An experience-based review of HIFU in functional interventional neuroradiology: transcranial MRgFUS thalamotomy for treatment of tremor / F. Bruno, A. Catalucci, F. Arrigoni [et al.] // La Radiologia Medica. – 2020. – Vol. 125. – P. 877–86.
46. Arici Duz, O. Nocturnal blood pressure changes in Parkinson's disease: Correlation with autonomic dysfunction and vitamin D levels / O. Arici Duz, N. Helvaci Yilmaz // Acta Neurologica Belgica. – 2020. – Vol. 120. – P. 915–920.

47. Armstrong, M. J. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review / M. J. Armstrong, M. S. Okun // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – № 6. – P. 548-560.
48. Ashar, H. Immunomodulation and targeted drug delivery with high intensity focused ultrasound (HIFU): Principles and mechanisms / H. Ashar, A. Ranjan // Pharmacology & Therapeutics. – 2023. – Vol. 244. – P. 108393.
49. Association between serum level of C-reactive protein and risk of cardiovascular events based on cohort studies / X. Yang, D. Zhang, Y. Zhao [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2021. – Vol. 35. – № 12. – P. 1149-58.
50. Association of matrix metalloproteinase 9 and cellular fibronectin and outcome in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis / L. Wang, L. Deng, R. Yuan [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2020. – Vol. 11. – P. 523506.
51. Association of Parkinson disease with risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a nationwide, population-based cohort study / J. H. Park, D. H. Kim, Y. G. Park [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 141. – № 14. – P. 1205–7.
52. Autonomic dysfunction in  $\alpha$ -synucleinopathies / J. J. Mendoza-Velásquez, J. F. Flores-Vázquez, E. Barrón-Velázquez [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2019. – Vol. 10. – P. 363.
53. Banecki, K. M. R. M. Endothelin-1 in health and disease / K. M. R. M. Banecki, K. A. Dora // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 14. – P. 11295.
54. Basics in magnetic resonance guided focused ultrasound: technical basis and clinical application. A brief overview / P. Palumbo, J. Daffinà, F. Bruno [et al.] // Acta Biomedica. – 2021. – Vol. 92. – Suppl. 5. – P. e2021403.
55. Baxter, G. F. Characterisation of the infarct-limiting effect of delayed preconditioning: Timecourse and dose-dependency studies in rabbit myocardium / G. F. Baxter, F. M. Goma, D. M. Yellon // Basic Research in Cardiology. – 1997. – Vol. 92. – № 3. – P. 159–167.
56. Bilateral focused ultrasound thalamotomy for essential tremor (BEST-FUS Phase 2 Trial) / C. Iorio-Morin, K. Yamamoto, C. Sarica [et al.] // Movement Disorders Journal. – 2021. – Vol. 36. – № 11. – P. 10.

57. Bilateral MR-guided focused ultrasound pallidothalamic tractotomy for Parkinson's disease with 1-year follow-up / M. N. Galloway, D. Moser, A. E. Magara [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 601153.
58. Bilateral staged magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for the treatment of essential tremor: a case series study / R. Martínez-Fernández, S. Mahendran, J.A. Pineda-Pardo [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2021. – Vol. 92. – № 9. – P. 927-931.
59. Birnbaum, Y. Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit / Y. Birnbaum, S. L. Hale, R. A. Kloner // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – № 5. – P. 1641–1646.
60. Bloem, B. R. Parkinson's disease / B. R. Bloem, M. S. Okun, C. Klein // *The Lancet*. – 2021. – № 397 (10291). – P. 2284-2303.
61. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy / E. M. Graham, I. Burd, A. D. Everett, F. J. Northington // *Frontiers in Pharmacology*. – 2016. – Vol. 7. – P. 196.
62. Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the stroke-chip study / A. Bustamante, E. López-Cancio, S. Pich [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48. – № 9. – P. 2419-25.
63. Blood pressure patterns in patients with Parkinson's disease: a systematic review / D. Tulbă, L. Cozma, P. Bălănescu [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2021. – Vol. 11. – № 2. – P. 129.
64. Blood-based biomarkers: a forgotten friend of hyperacute ischemic stroke / Z. Liu, C. Yang, X. Wang, Y. Xiang // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 634717.
65. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke / X. Jiang, A. V. Andjelkovic, L. Zhu [et al.] // *Progress in Neurobiology*. – 2018. – № 163-164. – P. 144-171.

66. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound / N. Lipsman, Y. Meng, A. J. Bethune [et al.] // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9. – P. 2336.
67. Cardiac abnormalities in Parkinson's disease and Parkinsonism / F. A. Scorza, A. C. Fiorini, C. A. Scorza, J. Finsterer // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2018. – Vol. 53. – P. 1–5.
68. Cardiovascular autonomic neuropathy and falls in Parkinson disease: a prospective cohort study / A. Romagnolo, M. Zibetti, A. Merola [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2019. – Vol. 266. – № 1. – P. 85–91.
69. Case-control study of hypertension and Parkinson's disease / Y. F. Ng, E. Ng, E. W. Lim [et al.] // *NPJ Parkinsons Disease*. – 2021. – Vol. 7. – № 1. – P. 63.
70. Chaperone-dependent E3 ligase CHIP ubiquitinates and mediates proteasomal degradation of soluble guanylyl cyclase / T. Xia, C. Dimitropoulou, J. Zeng [et al.] // *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2007. – Vol. 293. – № 5. – P. H3080-7.
71. Chen, Z. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment / Z. Chen, G. Li, J. Liu // *Neurobiology of Disease*. – 2020. – Vol. 134. – P. 104700.
72. Chronic proteasome inhibition contributes to coronary atherosclerosis / J. Herrmann, A. M. Saguner, D. Versari [et al.] // *Circulation Research*. – 2007. – Vol. 101. – № 9. – P. 865-74.
73. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis / A. Lerman, B. S. Edwards, J. W. Hallett [et al.] // *NEJM*. – 1991. – Vol. 325. – P. 997–1001.
74. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs / A. Lerman, M. W. I. Webster, J. H. Chesebro [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 2923–2928.
75. Clinical neurophysiology in the treatment of movement disorders: IFCN handbook chapter / J. P. Lefaucheur, E. Moro, Y. Shirota [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2024. – Vol. 164. – P. 57-99.

76. Cognitive outcomes after focused ultrasound thalamotomy for tremor: Results from the COGNIFUS (COGNitive in Focused UltraSound) study Parkinsonism / G. Saporito, P. Sucapane, R. Ornello [et al.] // *Relational Disorder*. – 2023. – Vol. 106. – P. 105230.
77. Comparison between deep brain stimulation and magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor: a systematic review and pooled analysis of functional outcomes / M. Giordano, V. M. Caccavella, I. Zaed [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2020. – Vol. 91. – P. 1270–78.
78. Coon, E. A. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies / E. A. Coon, J. K. Cutsforth-Gregory, E. E. Benarroch // *Movement Disorders*. – 2018. – Vol. 33. – P. 349–358.
79. Corresponding distributions of increased endothelin-B receptor expression and increased endothelin-1 expression in the aorta of apolipoprotein E-deficient mice with advanced atherosclerosis / T. Kobayashi, T. Miyauchi, S. Iwasa [et al.] // *Pathology International*. – 2000. – Vol. 50. – P. 929–936.
80. Crosstalk between ER stress, NLRP3 inflammasome, and inflammation / W. Li, T. Cao, C. Luo [et al.] // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2020. – Vol. 104. – № 14. – P. 6129-6140.
81. Decreased baroreflex sensitivity in Parkinson's disease is associated with orthostatic hypotension / A. Blaho, S. Šutovský, P. Valkovič [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2017. – Vol. 377. – P. 207–211.
82. Differences in the molecular structure of the blood-brain barrier in the cerebral cortex and white matter: an in silico, in vitro, and ex vivo study / Á. Nyúl-Tóth, M. Suciú, J. Molnár [et al.] // *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2016. – Vol. 310. – № 11. – P. H1702-14.
83. Dong, P. HIF1 $\alpha$  in cerebral ischemia (Review) / P. Dong, Q. Li, H. Han // *Molecular Medicine Reports*. – 2022. – Vol. 25. – № 2. – P. 41.
84. Double lesion MRgFUS treatment of essential tremor targeting the thalamus and posterior sub-thalamic area: preliminary study with two year follow-up / A. Jameel, W.

- Gedroyc, D. Nandi [et al.] // *British Journal of Neurosurgery*. – 2022. – Vol. 36. – № 2. – P. 241-250.
85. Early dynamics of p-selectin and interleukin 6 predicts outcomes in ischemic stroke / G. Pusch, B. Debrabant, T. Molnar [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2015. – Vol. 24. – № 8. – P. 1938-47.
86. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial / D. J. Hausenloy, R. K. Kharbanda, U. K. Møller [et al.] // *The Lancet*. – 2019. – № 394 (10207). – P. 1415–1424.
87. Effects of remote ischemic preconditioning in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery / H. Wang, Y. Lyu, Q. Liao [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 495.
88. Effects of remote ischemic preconditioning in severe traumatic brain injury: A single-center randomized controlled trial / J. Shen, L. Zhu, Y. Shan [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2023. – Vol. 102. – № 38. – P. e35190.
89. Effects of remote ischemic preconditioning on decreasing troponin release in patients not taking sulfonylureas after cardiac surgery – a meta-analysis / X. Wang, S. Xiao, Y. Hu [et al.] // *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. – 2023. – Vol. 38. – № 2. – P. 280-299.
90. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans / A. Lerman, D. R. Holmes, M. R. Bell [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 2426–2431.
91. Endothelin-1 release from mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats / I. Miyamori, Y. Takeda, T. Yoneda, R. Takeda // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 1991. – Vol. 17. – Suppl. 7. – P. S408-10.
92. Epidemiology and associated risk factors of Parkinson's disease among the north Indian population / A. K. Verma, J. Raj, V. Sharma [et al.] // *Clinical Epidemiology and Global Health*. – 2017. – Vol. 5. – Issue 1. – P. 8-13.
93. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society – European Section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I Invasive therapies / G.

- Deuschl (a), A. Antonini, J. Costa [et al.] // *Movement Disorders*. – 2022. – Vol. 37. – № 7. – P. 1360-1374.
94. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society – European Section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I Invasive therapies / G. Deuschl (b), A. Antonini, J. Costa [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2022. – Vol. 29. – № 9. – P. 2580-2595.
95. Extracellular vesicles from patients with Acute Coronary Syndrome impact on ischemia-reperfusion injury / F. D'Ascenzo, S. Femminò, F. Ravera [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2021. – Vol. 170. – P. 105715.
96. First-in-human trial of blood-brain barrier opening in amyotrophic lateral sclerosis using MR-guided focused ultrasound / A. Abrahao, Y. Meng, M. Llinas [et al.] // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10. – P. 4373.
97. Fishman, P. S. Focused ultrasound: an emerging therapeutic modality for neurologic disease / P. S. Fishman, V. Frenkel // *Neurotherapeutics*. – 2017. – Vol. 14. – № 2. – P. 393-404.
98. Focused ultrasound thalamotomy for tremor in Parkinson's disease: outcomes in a large, prospective cohort / M. M. J. Chua, S. E. Blitz, P. R. Ng [et al.] // *Movement Disorders*. – 2023. – Vol. 38. – № 10. – P. 1962-1967.
99. Focused ultrasound thalamotomy for tremor-dominant Parkinson's disease: a prospective 1-year follow-up study / K. Yamamoto, H. Ito, S. Fukutake [et al.] // *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)*. – 2021. – Vol. 61. – № 7. – P. 414-421.
100. Focused ultrasound thalamotomy in tremor dominant Parkinson's disease: long-term results / A. Sinai, M. Nassar, E. Sprecher [et al.] // *Journal of Parkinson's Disease*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 199-206.
101. Focused ultrasound thalamotomy location determines clinical benefits in patients with essential tremor / A. Boutet, M. Ranjan, J. Zhong [et al.] // *Brain*. – 2018. – Vol. 141. – № 12. – P. 3405-3414.
102. Fomenko, A. Neuromodulation and ablation with focused ultrasound – toward the future of noninvasive brain therapy / A. Fomenko, A. M. Lozano // *Neural Regeneration Research*. – 2019. – Vol. 14. – № 9. – P. 1509-1510.

103. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease movement disorders / J. A. Obeso, M. C. Rodríguez-Oroz, B. Benitez-Temino [et al.] // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 23. – Suppl. 3. – P. S548-59.
104. Gallay, M. N. Jeanmonod MR-guided focused ultrasound cerebellothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant essential tremor: anatomical target reappraisal and clinical results / M. N. Gallay, D. Moser // *Journal of Neurosurgery*. – 2021. – Vol. 134. – № 2. – P. 376-385.
105. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *The Lancet Neurology*. – 2019. – Vol. 18. – № 5. – P. 459–80.
106. Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of Parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019 / Z. Ou, J. Pan, S. Tang [et al.] // *Frontiers in Public Health*. – 2021. – Vol. 9. – P. 776847.
107. Hausenloy, D. J. A future for remote ischaemic conditioning in high-risk patients / D. J. Hausenloy, M. Ntsekhe, D. M. Yellon // *Basic Research in Cardiology*. – 2020. – Vol. 115. – № 3. – P. 35–35.
108. Hayes, J. D. Regulating Nrf2 activity: ubiquitin ligases and signaling molecules in redox homeostasis / J. D. Hayes, S. Dayalan Naidu, A. T. Dinkova-Kostova // *Trends in Biochemical Sciences*. – 2025. – Vol. 50. – № 3. – P. 179-205.
109. Haynes, W. G. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone / W. G. Haynes, D. J. Webb // *The Lancet*. – 1994. – № 344 (8926). – P. 852-4.
110. Heterogeneity of the blood-brain barrier / I. Wilhelm, Á. Nyúl-Tóth, M. Suciú [et al.] // *Tissue Barriers*. – 2016. – Vol. 4. – № 1. – P. e1143544.
111. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke / M. S. Elkind, W. Tai, K. Coates [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 166. – № 19. – P. 2073-80.
112. Hvingelby, V. S. Surgical advances in Parkinson's disease / V. S. Hvingelby, N. Pavese // *Current Neuropharmacology*. – 2024. – Vol. 22, № 6. – P. 1033-1046.

113. Hypertension after severe traumatic brain injury: friend or foe? / V. Krishnamoorthy, N. Chaikittisilpa, T. Kiatchai, M. Vavilala // *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 29. – № 4. – P. 382-387.
114. Hypertension and diagnosis of Parkinson's disease: a meta-analysis of cohort studies / L. Hou, Q. Li, L. Jiang [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 162.
115. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  and 2 $\alpha$  have beneficial effects in remote ischemic preconditioning against stroke by modulating inflammatory responses in aged rats / X. Du, J. Yang, C. Liu [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2020. – Vol. 12. – P. 54.
116. Impact of anesthetic regimen on remote ischemic preconditioning in the rat heart in vivo / F. Behmenburg, P. van Caster, S. Bunte [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 2018. – Vol. 126. – № 4. – P. 1377–1380.
117. Increased in vivo expression and production of endothelin-1 by porcine cardiomyocytes subjected to ischemia / T. Tønnessen, A. Giaid, D. Saleh [et al.] // *Circulation Research*. – 1995. – Vol. 76. – № 5. – P. 767-72.
118. Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? / T. Ingebrigtsen, B. Romner, P. Kongstad, B. Langbakk // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1995. – Vol. 59. – № 1. – P. 103-4.
119. Increased ubiquitin immunoreactivity in unstable atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndromes / J. Herrmann, W. D. Edwards, D. R. Holmes Jr. [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 40. – № 11. – P. 1919-27.
120. Insight into the mechanism of exercise preconditioning in ischemic stroke / Y. Zhu, Y. Sun, J. Hu, Z. Pan // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 866360.
121. Involvement of endothelin-1, H<sub>2</sub>S and Nrf2 in beneficial effects of remote ischemic preconditioning in global cerebral ischemia-induced vascular dementia in mice

/ J. T. He, H. Li, L. Yang, K. L. Cheng // Cellular and Molecular Neurobiology. – 2019. – Vol. 39. – № 5. – P. 671-686.

122. Ischaemic preconditioning improves proteasomal activity and increases the degradation of deltaPKC during reperfusion / E. N. Churchill, J. C. Ferreira, P. C. Brum [et al.] // Cardiovascular Research. – 2010. – Vol. 85. – № 2. – P. 385-94.

123. Ischemic preconditioning in white matter: magnitude and mechanism / M. A. Hamner, Z. Ye, R. V. Lee [et al.] // Journal of Neuroscience. – 2015. – Vol. 35. – № 47. – P. 15599-611.

124. Ischemic preconditioning prevents protein aggregation after transient cerebral ischemia / C. Liu, S. Chen, F. Kamme, B. R. Hu // Neuroscience. – 2005. – Vol. 134. – № 1. – P. 69-80.

125. Ischemic tolerance of the brain and spinal cord: a review / M. Yunoki, T. Kanda, K. Suzuki [et al.] // Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo). – 2017. – Vol. 57. – № 11. – P. 590-600.

126. Kim, J. Delayed cutaneous microvascular responses with non-consecutive 3 days of remote ischemic preconditioning / J. Kim, W. D. Franke, J. A. Lang // Frontiers in Physiology. – 2022. – Vol. 13. – P. 852966.

127. Kim, J. Delayed window of improvements in skin microvascular function following a single bout of remote ischaemic preconditioning / J. Kim, W. D. Franke, J. A. Lang // Experimental Physiology. – 2021. – Vol. 106. – № 6. – P. 1380–1388.

128. Larivière, R. Increased endothelin-1 content in blood vessels of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive but not in spontaneously hypertensive rats / R. Larivière, G. Thibault, E. L. Schiffrin // Hypertension. – 1993. – Vol. 21. – № 3. – P. 294-300.

129. Lennon, J. C. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for Parkinson's disease since ExAblate, 2016–2019: a systematic review / J. C. Lennon, I. Hassan // Neurological Sciences. - 2021. – Vol. 42. – № 2. – P. 553-563.

130. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies / A. Thompson, P. Gao, L. Orfei [et al.] // The Lancet. – 2010. – № 375 (9725). – P. 1536-44.

131. Lipoprotein-associated phospholipase a2 and incident peripheral arterial disease in older adults: the cardiovascular health study / P. K. Garg, A. M. Arnold, K. D. Hinckley Stukovsky [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2016. – Vol. 36. – № 4. – P. 750-6.
132. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a novel marker of cardiovascular risk and potential therapeutic target / C. Macphee, G. M. Benson, Y. Shi, A. Zalewski // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2005. – Vol. 14. – № 6. – P. 671-9.
133. Long-term, regular remote ischemic preconditioning improves endothelial function in patients with coronary heart disease / Y. Liang, Y. P. Li, F. He [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2015 – Vol. 48. – № 6 – P. 568-76.
134. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience / A. Sinai, M. Nassar, A. Eran [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 133. – P. 417-424.
135. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy may spare dopaminergic therapy in early-stage tremor-dominant Parkinson's disease: a pilot study / N. Golfrè Andreasi, R. Cilia, L. M. Romito [et al.] // *Movement Disorders*. – 2022. – Vol. 37. – № 11. – P. 2289-2295.
136. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (mr-hifu): technical background and overview of current clinical applications (Part 1) / F. Siedek, S. Y. Yeo, E. Heijman [et al.] // *Rofo*. – 2019. – Vol. 191. – P. 522–30.
137. Mallat, Z. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A<sub>2</sub> in cardiovascular disease: roles as biological effectors and biomarkers / Z. Mallat, G. Lambeau, A. Tedgui // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – № 21. – P. 2183-200.
138. Management of hypertension and blood pressure dysregulation in patients with Parkinson's disease-a systematic review / V. Katsi, I. Papakonstantinou, E. Solomou [et al.] // *Current Hypertension Reports*. – 2021. – Vol. 23. – № 5. – P. 26.
139. Management of orthostatic hypotension in Parkinson's disease / A. Fanciulli, F. Leys, C. Falup-Pecurariu [et al.] // *Journal of Parkinson's Disease*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. S57-S64.

140. Martínez-Fernández, R. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for movement disorders: clinical and neuroimaging advances / R. Martínez-Fernández, J. A. Pineda-Pardo // *Current Opinion in Neurology*. – 2020. – Vol. 33. – № 4. – P. 488-497.
141. Meroni, G. TRIM/RBCC, a novel class of 'single protein RING finger' E3 ubiquitin ligases / G. Meroni, G. Diez-Roux // *Bioessays*. – 2005. – Vol. 27. – № 11. – P. 1147-57.
142. MG53/TRIM72: multi-organ repair protein and beyond / Y. F. Wang, Z. Y. An, J. W. Li [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2024. – Vol. 1. – P. 1377025.
143. Moseley, A. Capsaicin mediates remote ischemic pre-conditioning to explain improved cardiovascular mortality with chili pepper intake / A. Moseley, K. Laipply, J. Rubinstein // *American Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75. – № 15. – P. 1865.
144. MRgFUS pallidothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant Parkinson's disease in 51 consecutive patients: single center experience / M. N. Gallay, D. Moser, F. Rossi [et al.] // *Frontiers in Surgery*. – 2020. – Vol. 6. – P. 76.
145. Müller, J. Remote ischemic preconditioning has no short term effect on blood pressure, heart rate, and arterial stiffness in healthy young adults / J. Müller, M. Taebing, R. Oberhoffer // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1094.
146. Murphy, D. Cardiac troponins in kidney disease / D. Murphy, D. Banerjee // *European Society of Cardiology*. – 2025. – Vol. 20. – P. e22.
147. Murry, C. E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C. E. Murry, R. B. Jennings, K. A. Reimer // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74. – № 5. – P. 1124–1136.
148. Muscle multiorgan crosstalk with MG53 as a myokine for tissue repair and regeneration / B. A. Whitson, T. Tan, N. Gong [et al.] // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 59. – P. 26-32.
149. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue / B. C. Gho, R. G. Schoemaker, M. A. van den Doel [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – № 9. – P. 2193–2200.

150. Myocardial remote ischemic preconditioning: from cell biology to clinical application / M. Donato, E. P. Bin, V. D Annunzio, R. J. Gelpi // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2021. – Vol. 476. – № 10. – P. 3857–3867.
151. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients / R. Brouns, B. De Vil, P. Cras [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2010. – Vol. 56. – P. 451–458.
152. Neurogenic pathways in remote ischemic preconditioning induced cardioprotection: Evidences and possible mechanisms / A. S. Aulakh, P. K. Randhawa, N. Singh, A. S. Jaggi // *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. – 2017. – Vol. 21. – № 2. – P. 145-152.
153. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: MRgFUS thalamotomy safety for essential tremor / P. S. Fishman, W. J. Elias, P. Ghanouni [et al.] // *Movement Disorders*. – 2018. – Vol. 33. – № 5. – P. 843-847.
154. Neuroprotective effect of remote ischemic preconditioning in MRI-guided focused ultrasound treatment / N. R. Mukhamadeeva, O. V. Kachemaeva, I. A. Lakman [et al.] // *Russian Open Medical Journal*. – 2025. – Vol. 14. – Art. e0106.
155. Neuroprotective effect of remote ischemic preconditioning in patients undergoing cardiac surgery: A randomized controlled trial / S. Zhu, Z. Zheng, Lv W [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 952033.
156. Neuroprotective effects and mechanisms of ischemic/hypoxic preconditioning on neurological diseases / J. Liu, Y. Gu, M. Guo, X. Ji // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2021. – Vol. 27. – № 8. – P. 869-882.
157. Neurovascular unit as a source of ischemic stroke biomarkers-limitations of experimental studies and perspectives for clinical application / A. Steliga, P. Kowiański, E. Czuba [et al.] // *Translational Stroke Research*. – 2020. – Vol. 11. – № 4. – P. 553-79.
158. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels / T. Sato, N. Sasaki, B. O'Rourke, E. Marbán // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 35. – № 2. – P. 514-8.

159. NO-mediated activation of KATP channels contributes to cutaneous thermal hyperemia in young adults / N. Fujii, G. W. McGarr, G. P. Kenny [et al.] // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2020. – Vol. 318. – № 2. – P. R390–R398.
160. Non-invasive transcranial ultrasound stimulation for neuromodulation / G. Darmani, T. O. Bergmann, K. Butts Pauly [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2022. – Vol. 135. – P. 51-73.
161. Oxidized and ubiquitinated proteins may predict recovery of postischemic cardiac function: essential role of the proteasome / S. R. Powell, P. Wang, H. Katzeff [et al.] // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2005. – Vol. 7, № 5-6. – P. 538-46.
162. Palma, J. A. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies / J. A. Palma, H. Kaufmann // *Movement Disorders*. – 2018. – Vol. 33. – P. 372–390.
163. Park, H. M. Protection against amyloid beta cytotoxicity by sulforaphane: role of the proteasome / H. M. Park, J. A. Kim, M. K. Kwak // *Archives of Pharmacal Research*. – 2009. – Vol. 32. – № 1. – P. 109-15.
164. Parkinson's disease and cardiovascular involment: Edifying insights (Review) / L. Grosu, A. I. Grosu, D. Crisan [et al.] // *Biomedical Reports*. – 2023. – Vol. 18. – № 3. – P. 25.
165. Pathophysiological mechanism and therapeutic role of S100 proteins in cardiac failure: a systematic review / E. Imbalzano, G. Mandraffino, M. Casciaro [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2016. – Vol. 21. – № 5. – P. 463-73.
166. Pathophysiology of blood-brain barrier permeability throughout the different stages of ischemic stroke and its implication on hemorrhagic transformation and recovery / S. Bernardo-Castro, J. A. Sousa, A. Brás [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 594672.
167. Pathways for cardioprotection in perspective: focus on remote conditioning and extracellular vesicles / S. Comità, C. Rubeo, M. Giordano [et al.] // *Biology (Basel)*. – 2023. – Vol. 12. – № 2. – P. 308.

168. Patient-reported outcomes after focused ultrasound thalamotomy for tremor-predominant Parkinson's disease / G. A. Maragos, J. Kosyakovsky, P. Zhao [et al.] // *Neurosurgery*. – 2023. – Vol. 93. – № 4. – P. 884-891.
169. PKC-mediated endothelin-1 expression in endothelial cell promotes macrophage activation in atherogenesis / J. Zhang, Y. J. Wang, X. Wang [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2019. – Vol. 32. – № 9. – P. 880-889.
170. Ponting, C. SPRY domains in ryanodine receptors (Ca(2+)-release channels) / C. Ponting, J. Schultz, P. Bork // *Trends in Biochemical Sciences*. – 1997. – Vol. 22. – № 6. – P. 193-4.
171. Posterior subthalamic area, pallidothalamic tract, and pedunculo pontine nucleus: deep brain stimulation targets for Parkinson's disease and essential tremor / H. Toda, D. Kambe, A. Shima [et al.] // *No Shinkei Geka*. – 2021. – Vol. 49. – № 4. – P. 820-828.
172. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease / J. M. Senard, S. Raï, M. Lapeyre-Mestre [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1997. – Vol. 63. – P. 584–589.
173. Protective effects of ischemic preconditioning against neuronal apoptosis and dendritic injury in the hippocampus are age-dependent / T. H. Lee, J. T. Yang, J. R. Lin [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 2020. – Vol. 155. – № 4. – P. 430-447.
174. Quality of life and prognosis in heart failure: results of the Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) / C. W. Tate 3rd, A. D. Robertson, R. Zolty [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2007. – Vol. 13. – № 9. – P. 732-7.
175. Rapid degradation of Bim by the ubiquitin-proteasome pathway mediates short-term ischemic tolerance in cultured neurons / R. Meller, J. A. Cameron, D. J. Torrey [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2006. – Vol. 281. – № 11. – P. 7429-36.
176. Remote ischemic conditioning and stroke recovery / M. W. McDonald, A. Dykes, M. S. Jeffers [et al.] // *Neurorehabilitation and Neural Repair*. – 2021. – Vol. 35. – № 6. – P. 545-549.
177. Remote ischemic conditioning improves outcome independent of anesthetic effects following shockwave-induced traumatic brain injury / E. Park, V. McCutcheon, T. Telliyan [et al.] // *IBRO Reports*. – 2019. – Vol. 8. – P. 18-27.

178. Remote ischemic preconditioning effects on inflammatory markers and myocardial protection in coronary artery bypass graft surgery / F. Gorjipour, T. Saeedzadeh, Y. Toloueitabar [et al.] // *Perfusion*. – 2022. – Vol. 37. – № 1. – P. 56-61.
179. Remote ischemic preconditioning-induced neuroprotection in cerebral ischemia-reperfusion injury: Preclinical evidence and mechanisms / D. Sharma, L. N. Maslov, N. Singh, A. S. Jaggi // *European Journal of Pharmacology*. – 2020. – № 883. – P. 173380.
180. Research on Association between Levels of Serum Adiponectin, Hs-CRP, and sICAM-1 and Hypertensive Cerebrovascular Complications / H. Niu, R. Jiang, S. Dong [et al.] // *BioMed Research International*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 4455038.
181. Role of cardiac sympathetic nerves in preventing orthostatic hypotension in Parkinson's disease / T. Nakamura, M. Hirayama, T. Hara [et al.] // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2014. – Vol. 20. – P. 409–414.
182. Role of renin-angiotensin-aldosterone system activation and other metabolic variables in relation to arterial inflammation in HIV / G. Shen, T. S. Thomas, A. R. Walpert [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2022. – Vol. 97. – № 5. – P. 581-587.
183. S100 $\beta$ , matrix metalloproteinase-9, d-dimer, and heat shock protein 70 are serologic biomarkers of acute cerebral infarction in a mouse model of transient mca occlusion / J. I. Choi, S. K. Ha, D. J. Lim [et al.] // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. – 2018. – Vol. 61. – № 5. – P. 548-558.
184. S100 $\beta$  as a biomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke / S. Zhou, J. Bao, Y. Wang, S. Pan // *Journal of Neurology Research*. – 2016. – Vol. 38. – № 4. – P. 327-32.
185. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: a randomized clinical trial / A. E. Bond, B. B. Shah, D. S. Huss [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2017. – Vol. 74. – № 12. – P. 1412-1418.
186. Serum MG53/TRIM72 is associated with the presence and severity of coronary artery disease and acute myocardial infarction / H. Xie, Y. Wang, T. Zhu [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 617845.

187. Seven consecutive days of remote ischaemic preconditioning improves cutaneous vasodilatory capacity in young adults / J. A. Lang, J. Kim, W. D. Franke, L. C. Vianna // *The Journal of Physiology*. – 2019. – Vol. 597. – № 3. – P. 757–765.
188. Shetty, N. Essential tremor-do we have better therapeutics? A review of recent advances and future directions / N. Shetty // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2022. – Vol. 22. – № 3. – P. 197-208.
189. Short-term effects of remote ischemic conditioning on vascular function in patients with cardiovascular diseases: a systematic review with meta-analysis / S. Amorim, G. Laurentino, V. S. Queiros [et al.] // *Einstein (Sao Paulo)*. – 2025. – Vol. 23. – P. eRW1937.
190. Short-term efficacy of transcranial focused ultrasound to the hippocampus in Alzheimer's disease: a preliminary study / H. Jeong, I. U. Song, Y. A. Chung [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P. 250.
191. Stammet, P. Blood biomarkers of hypoxic-ischemic brain injury after cardiac arrest / P. Stammet // *Seminars in Neurology*. – 2017. – Vol. 37. – № 1. – P. 75-80.
192. Stepwise dual-target magnetic resonance-guided focused ultrasound in tremor-dominant Parkinson disease: a feasibility study / J. C. Chen, M. K. Lu, C. M. Chen [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2023. – Vol. 171. – P. e464-e470.
193. sVCAM-1 concentration and carotid IMT values in patients with acute myocardial infarction--Atherosclerotic markers of the presence, progress and prognosis / A. Lisowska, E. Siergiejko, A. Tycińska [et al.] // *Advances in Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 60. – № 1. – P. 101-6.
194. Tan, S. MG53 alleviates airway inflammatory responses by regulating nuclear factor- $\kappa$ B pathway in asthmatic mice / S. Tan, M. Li, X. Song // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2023. – Vol. 51. – № 4. – P. 175-181.
195. Temporal trends in the prevalence of Parkinson's disease from 1980 to 2023: a systematic review and meta-analysis / J. Zhu, Y. Cui, J. Zhang [et al.] // *The Lancet Healthy Longevity*. – 2024. – Vol. 5. – № 7. – P. e464-e479.

196. Than, S. Detecting brain injury related to hypertension at mid-life: a key to interventions for preventing dementia in older age / S. Than, V. Srikanth // *Cardiovascular Research*. – 2018. – Vol. 114. – № 11. – P. 1430-1431.
197. The AAA+ATPase Thorase is neuroprotective against ischemic injury / J. Zhang, J. Yang, H. Wang [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2019. – Vol. 39. – № 9. – P. 1836-1848.
198. The impact of remote ischemic preconditioning on arterial stiffness and heart rate variability in patients with angina pectoris / N. Zagidullin, E. Scherbakova, Y. Safina [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2016. – Vol. 5. – № 7. – P. 60.
199. The impact of remote ischemic preconditioning on inflammation markers in patients undergoing coronary artery bypass grafting / C. Luca, A. Boieriu, D. Neculoiu, D. Tint // *Cardiology Research*. – 2024. – Vol. 15. – № 5. – P. 369-376.
200. The role of high-intensity focused ultrasound as a symptomatic treatment for Parkinson's disease / S. Moosa, R. Martínez-Fernández, W. J. Elias [et al.] // *Movement Disorders*. – 2019. – Vol. 34. – № 9. – P. 1243-1251.
201. The significance of circulating endothelin-1 as a predictor of coronary artery disease status and clinical outcomes following coronary artery catheterization / F. Mayyas, M. Al-Jarrah, K. Ibrahim [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. – 2015. – Vol. 24. – № 1. – P. 19-25.
202. The thermal ablation with MRgFUS: from physics to oncological applications / M. Leporace, F. F. Calabria, R. Siciliano [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2024. – Vol. 17. – № 1. – P. 36.
203. The tripartite motif family identifies cell compartments / A. Reymond, G. Meroni, A. Fantozzi [et al.] // *The EMBO Journal*. – 2001. – Vol. 20. – № 9. – P. 2140-51.
204. The ubiquitin-proteasome system and cardiovascular disease / S. R. Powell, J. Herrmann, A. Lerman [et al.] // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2012. – Vol. 109. – P. 295-346.

205. The value of big endothelin-1 in the assessment of the severity of coronary artery calcification / F. Wang, T. Li, X. Cong [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2018. – Vol. 24. – № 7. – P. 1042-1049.
206. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: Perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies / R. J. E. Van den Bijgaart, D. C. Eikelenboom, M. Hoogenboom [et al.] // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. – 2017. – Vol. 66. – P. 247–258.
207. TNFR1 upregulation mediates tolerance after brain ischemic preconditioning / J. M. Pradillo, C. Romera, O. Hurtado [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2005. – Vol. 25. – № 2. – P. 193-203.
208. To, W. S. Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair / W. S. To, K. S. Midwood // *Fibrogenesis & Tissue Repair*. – 2011. – Vol. 4. – P. 21.
209. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy in essential tremor: a comprehensive lesion characterization / J. A. Pineda-Pardo, D. Urso, R. Martínez-Fernández [et al.] // *Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 87. – № 2. – P. 256-265.
210. Translating ultrasound-mediated drug delivery technologies for CNS applications / E. Perolina, S. Meissner, B. Raos [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2024. – Vol. 208. – P. 115274.
211. TRIM72 negatively regulates myogenesis via targeting insulin receptor substrate-1 / C. S. Lee, J. S. Yi, S. Y. Jung [et al.] // *Cell Death & Differentiation*. – 2010. – Vol. 17. – № 8. – P. 1254-65.
212. Ubiquitin proteasome system in cardiac fibrosis / L. Zeng, X. Zhang, Z. Huang [et al.] // *Journal of Advanced Research*. – 2025. – Vol. 76. – P. 501-510.
213. Ultrasound-controlled drug release and drug activation for cancer therapy / L. Tu, Z. Liao, Z. Luo [et al.] // *Exploration*. – 2021. – № 1. – P. 20210023.
214. Unilateral thalamic deep brain stimulation versus focused ultrasound thalamotomy for essential tremor / M. Harary, D. J. Segar, M. T. Hayes, G. R. Cosgrove // *World Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 126. – P. e144–e52.

215. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease / M.F. Troncoso, J. Ortiz-Quintero, V. Garrido-Moreno [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta. - Molecular Basis of Disease.* - 2021. – Vol. 1867. – № 9. – P. 166170.
216. Webb, D. J. Endogenous endothelin generation maintains vascular tone in humans / D. J. Webb // *Journal of Human Hypertension.* – 1995. – Vol. 9. – № 6. – P. 459-63.
217. Wei, Q. Proteasome inhibition down-regulates endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation and function / Q. Wei, Y. Xia // *Journal of Biological Chemistry.* – 2006. – Vol. 281. – № 31. – P. 21652-21659.
218. Weisleder, N. Immuno-proteomic approach to excitation--contraction coupling in skeletal and cardiac muscle: molecular insights revealed by the mitsugumins / N. Weisleder, H. Takeshima, J. Ma // *Cell Calcium.* – 2008. – Vol. 43. – № 1. – P. 1-8.
219. Whiteley, W. Blood biomarkers in stroke: Research and clinical practice / W. Whiteley, Y. Tian, G. C. Jickling // *International Journal of Stroke.* – 2012. – Vol. 7. – P. 435–439.
220. World Health Organization. HIV drug resistance / WHO. – Geneva, 2023. URL: <https://www.who.int.detail> (Date of access: 04.04.2023)
221. Youssuf, M. E. Protective role of single versus multiple remote ischemic preconditioning in elective percutaneous coronary interventions / M. E. Youssuf, I. A. F. Yassin, M. M. Sallam // *Al-Azhar International Medical Journal.* – 2023. – Vol. 4. – Issue 2. – P. 13.
222. Žurek, J. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury / J. Žurek, M. Fedora // *Acta Neurochirurgica (Wien).* – 2012. – Vol. 154. – № 1. – P. 93-103.