

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ШУЛЬГИНОВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**Иммунные и метаболические нарушения у больных
с хронической ишемией мозга; способы фармакологической
дифференцированной коррекции**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН,
заслуженный деятель науки РФ
А.В. Караулов
доктор медицинских наук,
профессор **В.Б. Ласков**

Курск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Патолофизиологические и патохимические механизмы формирования и развития хронической ишемии головного мозга	17
1.2. Иммунологические проблемы хронической ишемии головного мозга на фоне гипертонической болезни	41
1.3. Фармакологическая коррекция иммунных и метаболических нарушений при хронической ишемии головного мозга	56
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	93
2.1. Характеристика клинических наблюдений	93
2.2. Лабораторные исследования	97
2.2.1. Иммунологические и биохимические методы исследования	97
2.2.2. Исследование структурно-функциональных свойств эритроцитов	103
2.3. Статистическая обработка полученных результатов	105
3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	108
3.1. Изменения иммунных и метаболических лабораторных параметров при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни	108
3.2. Состояние белков и липидов мембран эритроцитов при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни	124
3.3. Взаимосвязь изменений лабораторных иммунных, метаболических параметров и показателей нейропсихического статуса при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни до лечения	132
3.4. Эффективность ноотропных и антиоксидантных препаратов при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни.....	143

3.5. Использование иммуномодуляторов полиоксидония и глутоксима в коррекции иммунометаболических и нейропсихических параметров при хронической ишемии мозга I стадии на фоне гипертонической болезни	160
3.6. Полиоксидоний и глутоксим в коррекции иммунных, метаболических и нейропсихических показателей при хронической ишемии мозга II стадии на фоне гипертонической болезни.....	172
3.7. Корреляционный анализ между лабораторными иммунометаболическими и нейропсихическими параметрами при хронической ишемии головного мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни после лечения	184
3.8. Сравнительная эффективность способов коррекции иммунных, метаболических и нейропсихических показателей при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни	193
3.9. Персонализированная фармакологическая коррекция иммунных, метаболических и нейропсихических параметров при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни	204
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	211
ВЫВОДЫ	234
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	236
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	238
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	242

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В структуре сосудистых заболеваний головного мозга существенное место занимают хронические медленно прогрессирующие формы недостаточности мозгового кровообращения, являющиеся одной из центральных медико-социальных проблем, твердо сохраняя лидерство среди причин инвалидизации и смертности населения России и нанося тем самым огромный экономический ущерб государству и обществу [94, 98, 112, 174, 245, 343].

В отечественной литературе для обозначения клинических проявлений хронической ишемии мозга наиболее часто используются термины: хроническое цереброваскулярное заболевание, дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая недостаточность мозгового кровообращения и др. Это все является разновидностью сосудистой церебральной патологии с медленно прогрессирующим общим нарушением кровоснабжения головного мозга и разнообразно нарастающими дефектами функционирования [92, 197, 371, 421].

В мире и в России ЦВЗ занимают второе место в структуре смертности в общей смертности населения и от болезней системы кровообращения, причем распространенность ХИМ составляет 60-75% от всех ЦВЗ. Сейчас до 10-15% населения составляют лица старше 65 лет, прогнозируется, что через 20 лет этот показатель приблизится к 20-25% и наиболее быстро будет расти число людей старше 80 лет, а их число в ближайшее десятилетие может увеличиться в 3 раза. С 2000 года отмечается устойчивая тенденция к «омоложению» контингента больных с различными видами ЦВЗ, что связано с неуклонным увеличением воздействия неблагоприятных внешних факторов и недостаточной эффективностью программ профилактики социально значимых заболеваний, в первую очередь по атеросклерозу и артериальной гипертонии [19, 30, 149, 341, 397, 645].

В настоящее время сосудистые заболевания головного мозга рассматриваются как одна из наиболее актуальных социально-медицинских проблем и даже как «эпидемия XXI века». Несвоевременные диагностика, профилактика и лечение сосудистых заболеваний могут приводить к прогрессированию заболевания и

развитию выраженных нарушений функций головного мозга, что, в свою очередь, ведет к трудовой и социальной дезадаптации пациентов. Среди разнообразных неврологических симптомов, наблюдающихся у этой категории больных, исключительно важную роль играют нарушения когнитивных функций. Именно их появление в значительной мере определяет снижение качества жизни больных. По своим клиническим проявлениям сосудистые когнитивные нарушения достаточно гетерогенны, что объясняется, с одной стороны, различной локализацией очагов поражения головного мозга, а с другой — различиями в особенностях формирования когнитивного дефицита. Распространенность сосудистых когнитивных нарушений, включающих как деменцию, так и недементные формы когнитивного снижения, у лиц старше 65 лет наблюдаются в 2,8-10% [2, 60, 156].

Среди разнообразных неврологических симптомов при данных заболеваниях ведущими в клинической картине являются нарушения когнитивных функций, которые оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов и их родственников. Так, частота деменции у пожилых в Европе составляет 6,4%, при этом на долю сосудистой деменции приходится до 6%. Частота сосудистой деменции увеличивается с возрастом, составляя 0,3% в возрасте от 65 до 69 лет и 5,2% в возрасте старше 90 лет. Заболеваемость сосудистой деменцией составляет 1,5 случая на 1000 человек в год. Стоимость затрат на пациентов с деменцией превышает размеры валового внутреннего продукта таких стран, как Швеция, Бельгия, Индонезия, и соответствует размерам валового внутреннего продукта Турции [141, 202, 503, 757]. Своевременная диагностика когнитивных расстройств и раннее начало терапии позволяют замедлить прогрессирование заболевания и отсрочить проявление деменции [98, 111, 154, 181, 613].

ХИМ является фактором риска развития инсульта, клинически проявляется комплексом неврологических и психиатрических синдромов, клинической картиной, определяющей тяжесть состояния, является нарастающее снижение двигательных и когнитивных функций. При прогрессировании последних может развиваться сосудистая деменция [42, 196, 666, 700]. Проявления данного заболевания в зависимости от стадии процесса могут варьировать от субклинических явлений

до признаков стойкого неврологического дефицита в сочетании с эмоционально-личностными и когнитивными расстройствами [50, 114, 528].

Основные этиологические моменты, приводящие к неврологическим проявлениям при ХИМ, связаны в основном с АГ, церебральным атеросклерозом или их сочетанием. В соответствии с этими представлениями выделяют несколько форм ХИМ: гипертоническую, которая может проявляться в виде субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии и гипертонической мультиинфарктной энцефалопатии; атеросклеротическую и смешанные формы [39, 272, 312, 314, 421, 579].

В патогенезе формирования ХИМ большую роль играют длительно существующая гипоперфузия головного мозга вследствие локальных стенозов церебральных артерий и других механических препятствий кровотоку, патология малых мозговых артерий (церебральная микро- и макроангиопатия), затрагивающая в первую очередь артерии больших полушарий и ствола мозга. Наиболее частая причина церебральной микроангиопатии – АГ, реже амилоидная ангиопатия, наследственные и воспалительные васкулопатии с развитием лейкоэнцефалопатии, лакунарного статуса, микроинфарктов, микрокровоизлияний, вторичной церебральной атрофией [93, 163, 312, 409, 672, 681].

Дисфункция нейроваскулярных единиц, объединяющих в единую функциональную систему нейроны, астроциты и клетки сосудистой стенки, играет значительную роль в развитии ХИМ, что приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения и повреждению гематоэнцефалического барьера. Важнейшее звено этого процесса – развитие оксидантного стресса и эндотелиальной дисфункции на уровне малых сосудов, что снижает их реактивность и приводит к дефициту кровоснабжения функционально активных участков мозга [163, 267, 315, 395, 472, 489, 554, 565].

АГ вносит вклад как в развитие, так и в прогрессирование ХИМ. Появляется все больше доказательств того, что АГ является самым мощным модифицируемым фактором риска развития дисфункции сосудов головного мозга и может спо-

способствовать последовательному снижению когнитивных функций [20, 27, 79, 105, 117, 472, 608].

Известно, что характер иммунного ответа и особенности развития патофизиологических изменений при ишемических/гипоксических тканевых расстройствах зависят от преимущественной активации субпопуляций Т-лимфоцитов, синтеза ими цитокинов различных типов и формирования «цитокинового каскада», а именно соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [91, 93, 166, 277, 340]. За последние годы накапливается все больше фактов о существенной роли иммунной системы при цереброваскулярной патологии. Так, в патогенезе атеросклероза и артериальной гипертензии, являющихся основными причинами возникновения и развития ХИМ, ключевую роль играют иммуновоспалительные механизмы. Цитокины Т-лимфоцитов-хелперов (Th1) – IL-2, IFN γ , а также макрофагальные хемокины, прежде всего MCP-1, рассматриваются в качестве проатерогенных, а цитокины Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) являются антиатерогенными [118, 237, 238, 264, 321, 374].

Хроническое нарушение перфузии головного мозга, основной причиной возникновения которой является АГ, вызывает развитие иммунного воспаления, повреждение фосфолипидных мембранных комплексов, возникновение деструктивного процесса в нейроглии [75, 201, 322, 341].

Степень разработанности темы. В клинической практике очень часто неврологические расстройства, отражающее дисфункцию головного мозга у пациента пожилого возраста, относят на счет ХИМ, что порождает гипердиагностику данного заболевания, а это делает вопросы ее диагностики и лечения недостаточно разработанными. Тем более для оценки эффекта от лечения ХИМ недостаточно применяются современные клинические и психометрические шкалы исследования, а диагноз часто не бывает верифицирован современными нейропсихологическими и нейровизуализационными методами [25, 111, 154, 155, 306].

Проведению патогенетической персонализированной фармакологической коррекции при ХИМ мешают недостаточно изученные вопросы участия иммунных механизмов в патогенезе в зависимости от основного этиологического фак-

тора и стадии заболевания [6, 23, 75, 264, 274, 624]. В соответствии с этим, кроме вазотропной терапии, устранения причин микроангиопатий (артериальной гипертонии, сахарного диабета и др.), коррекции эндотелиальной дисфункции, оксидантного стресса, обеспечения нейропротекции, на повестку дня выступает применение иммуномодуляторов для коррекции иммунных нарушений на ранних стадиях заболевания [102, 118, 155, 186, 308, 342].

Логично предположить, что выявление и коррекция иммунных расстройств при ХИМ гипертензивного генеза могут повлиять на выраженность неврологической симптоматики. В этой связи актуальными являются исследования по изучению состояния иммунных (система цитокинов и комплемента, иммуноглобулины) и метаболических показателей (перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, стабильных метаболитов оксида азота). Это обстоятельство подчеркивается и в Приказе Минздрава России № 281 от 30.04.2013 о целесообразности создания новых методов ранней диагностики и персонализированного подхода к лечению на основе изучения нейрогуморальных и иммунных механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Персонализированная медицина является перспективным направлением в стратегии развития России до 2035 года, подписанной президентом РФ в 2016 году, она включает генетическую программу отдельного человека, другие факторы, анализ метаболизма лекарственного препарата, иммунный ответ, существенно влияющие на специфику, ответ организма в целом на тот или иной препарат, а также мониторинг лечения посредством биомаркеров, в том числе параметров иммунного статуса [35, 283, 284].

Таким образом, дальнейшая разработка вопросов участия иммунных механизмов в патогенезе острых и хронических ишемических повреждений головного мозга, стратегии фармакологической коррекции на основе персонализированной медицины являются одними из актуальных задач современной медицины.

Цель исследования: установить закономерности иммунных и метаболических нарушений у больных с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни в зависимости от стадии заболевания и разработать персонализированные фармакологические способы коррекции.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности нарушений параметров системы цитокинов и комплемента у больных с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни II степени в зависимости от I и II стадии заболевания.
2. На I и II стадии хронической ишемии мозга на фоне гипертонической болезни II степени установить закономерности изменений показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов циркулирующей крови.
3. Выявить метаболические изменения на системном (плазма крови) и локальном (эритроциты) уровне у пациентов с хронической ишемией мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.
4. Выявить эффективность различных сочетаний ноотропных и антиоксидантных препаратов в коррекции иммунометаболических и нейропсихических параметров при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни.
5. Установить клинико-иммунологическую эффективность включения в фармакотерапию хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни иммуномодуляторов полиоксидония и глутоксима.
6. Определить корреляционные взаимосвязи лабораторных иммунных и метаболических параметров и показателей нейропсихического статуса при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.
7. Выявить иммунометаболические прогностические и фармакодинамические биомаркеры для оценки выраженности нарушений, прогноза и эффективности проводимого лечения у больных хронической ишемией мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.
8. На основе фармакодинамических биомаркеров предложить персонализированные способы фармакотерапии у пациентов с I и II стадией хронической ишемии мозга на фоне гипертонической болезни II степени.

Научная новизна. Доказаны нарушения 73,3% показателей системы цитокинов и комплемента, функционально-метаболической активности нейтрофилов

периферической крови у больных с хронической ишемией мозга I стадии на фоне гипертонической болезни и 80,8% при II стадии заболевания.

Определено, что повышение показателей кислородзависимой активности циркулирующих нейтрофилов при II стадии хронической ишемии мозга можно рассматривать как прогностический биомаркер развития иммунного воспаления.

Раскрыты метаболические изменения на системном и локальном уровне у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни, в значительной степени более выраженные при II стадии заболевания.

Модернизированы текущие представления об иммунопатогенезе хронической ишемии головного мозга, являющиеся основой для направленного поиска эффективных способов иммунокоррекции, причем перспективным в этом отношении является сочетание средств с антиоксидантным и иммуномодулирующим действием, а также препараты, изменяющие соотношение про- и противовоспалительных цитокинов.

Установлены достоверные взаимосвязи показателей нейropsychического статуса с лабораторными иммунометаболическими параметрами при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.

Раскрыты корреляционные взаимосвязи лабораторных показателей иммунного и метаболического статуса у больных с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни II степени в зависимости от стадии заболевания.

Доказаны закономерности иммунных нарушений у больных с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни в зависимости от стадии заболевания.

Уточнены особенности развития оксидантного стресса на системном и локальном уровне, эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.

Приведены аргументы в пользу применения иммуномодуляторов в сочетании с ноотропными и антиоксидантными препаратами как средства повышения эффективности лечения больных с хронической ишемией мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.

Определена перспектива использования показателей иммунного и метаболического статуса для оценки эффективности комплексного лечения хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.

Доказана клинико-иммунологическая эффективность совместного применения сочетаний цераксона, мексикора, глутоксима и полиоксидония при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени.

Определены фармакодинамические биомаркеры для проведения персонализированной фармакотерапии у пациентов с I и II стадией хронической ишемии мозга на фоне гипертонической болезни II степени.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны эффективные методы фармакологической терапии при хронической ишемии мозга I-II стадии на фоне гипертонической болезни II степени с применением различных комбинаций препаратов с антиоксидантными, ноотропными и иммуномодулирующими эффектами.

Доказано, что по степени коррекции лабораторных иммунометаболических и нейропсихических параметров при I стадии хронической ишемии мозга более эффективно сочетание цераксона, мексикора и полиоксидония, а при II стадии – цераксона и мексидола с глутоксимом или полиоксидонием (новизна методологии подтверждена патентом на изобретение «Способ иммунокоррекции при хронической ишемии головного мозга» № 2629813 от 04.09.2017).

Полученные в работе данные вошли в научно-исследовательскую работу, учебные рабочие программы, используются в лекционных курсах и на практических занятиях некоторых кафедр Курского, Воронежского и Смоленского государственных медицинских университетов.

Включение в комплексную фармакологическую терапию ХИМ I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени иммуномодуляторов полиоксидония и глутоксима используется в работе БМУ «Курская областная клиническая больница» и ОБУЗ «Курская Городская клиническая больница скорой медицинской помощи».

Методология и методы исследования. В диссертации использован комплексный подход к изучению иммунного и метаболического статуса, лабораторной и нейропсихической эффективности различных комбинаций иммуномодулирующих, антиоксидантных и ноотропных препаратов у больных неврологического отделения БМУ «Курская областная клиническая больница» с ХИМ I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени, II стадии, риск 2, диагностированной пять и более лет назад в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по артериальной гипертензии (ВОЗ/МОГ, 1999).

Изучение фармакологических корригирующих эффектов различных сочетаний альфосцерат холина (церетон) (ЗАО «Сотекс Фармфирма», РФ), цитиколина (цераксон) (Ferrer Internacional S.A., Испания), актовегина (ЗАО «Сотекс Фармфирма», РФ), 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (мексикор) (ООО «ЭкоФармИнвест», РФ), бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динамической соли (глутоксим) (ЗАО «Фарма Вам», РФ) и сополимера N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида (полиоксидоний) (ООО «НПО Петровакс Фарм», РФ) на иммунометаболические и нейропсихические нарушения при ХИМ I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени, II стадии, риск 2, проводилось с использованием иммуноферментного, электрофоретического анализа и других современных лабораторных методов оценки иммунного и метаболического статусов на системном и локальном уровне. Выраженность и степень нейропсихических нарушений оценивались с помощью разработанной шкалы оценки неврологического статуса и стандартных шкал оценки когнитивных функций. Полученные результаты обработаны с применением современных методов статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени установлены сходные на обеих стадиях заболевания изменения параметров иммунного статуса, более выраженные при II стадии, свидетельствующие о наличии иммунного воспаления. Отличительное повышение параметров

кислородзависимой метаболической активности циркулирующих нейтрофилов при II стадии хронической ишемии мозга можно рассматривать как прогностический биомаркер дальнейшего развития иммунного воспаления.

2. У пациентов с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни, в большей степени при II стадии, выявлены изменения лабораторных параметров плазмы крови и эритроцитов, свидетельствующие о наличии оксидантного стресса, эндотелиальной дисфункции и активации перекисного окисления липидов.

3. Проведенный курс фармакотерапии, состоящий из препаратов антигипертензивного, метаболического, ноотропного и антиоксидантного действия, не нормализовал 73,1% измененных до лечения исследованных параметров иммунного статуса у пациентов с хронической ишемией мозга I стадии и 80,8% со II стадией, что обуславливает необходимость использования в комплексной фармакотерапии заболевания уже на ранней стадии препаратов иммуномодулирующего действия.

4. По лабораторной иммунометаболической эффективности и изменениям показателей нейропсихического статуса при хронической ишемии мозга I стадии использование полиоксидония в сочетании с цераксоном и мексикором по сравнению с применением в схеме глутоксима оказалось более предпочтительным.

5. По клинико-лабораторной эффективности при хронической ишемии мозга II стадии сочетание глутоксима с цераксоном и мексикором идентично схеме полиоксидоний, цераксон и мексикор.

6. Оценка взаимосвязей между изученными лабораторными параметрами при хронической ишемии мозга показала их большее количество при II стадии, что свидетельствует о большей дезадаптации механизмов поддержания иммунного и метаболического гомеостаза у пациентов с более выраженной стадией заболевания.

7. Наибольшую информативность в коррекционной эффективности иммунометаболических лабораторных и нейропсихических показателей при хронической ишемии мозга I стадии на фоне гипертонической болезни II степени имеет определение в плазме крови стабильных метаболитов оксида азота, цитокинов

TNF α , IL-8, IL-10 и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов, а при II стадии заболевания – уровня в плазме крови TNF α , IL-8, IL-17, IL-10, фагоцитарного числа нейтрофилов и сорбционной емкости гликокаликса.

8. Оценка до начала лечения уровня плазменного IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов при I стадии хронической ишемии мозга, а при II стадии заболевания – TNF α , IL-10 и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов позволяет использовать персонализированный подход при назначении фармакотерапии.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Научные положения и выводы диссертационного исследования обоснованы использованием современных методов оценки иммунометаболического и нейропсихического статусов, статистической обработкой полученных результатов с применением пакета современных компьютерных программ, адекватных поставленным целям и задачам. Все это позволило сделать точные выводы, которые определены высокой достоверностью результатов, обосновать научную и практическую значимость работы. Полученные результаты согласуются с данными литературы по исследуемой тематике.

Основные положения диссертации представлены на Международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Казань, 2014), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины и фармации» (Орел, 2014), XX Международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Нью-Йорк, 2014), XXI Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Сингапур, 2015), XV Всероссийском научном форуме с международным участием им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015), XXII Всемирном конгрессе по клинической патологии и реабилитологии в медицине (Дубай, 2016), V съезде физиологов СНГ, V съезде биохимиков России (Сочи-Дагомыс, 2016), Международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтиче-

ского факультета (Курск, 2016), Международной научно-практической конференции «Возраст-ассоциированные и гендерные особенности здоровья и болезни» (Курск, 2016), XXIII Всемирном конгрессе по клинической медицине и иммуно-реабилитации (Нью-Йорк, 2017), X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2016), XVI Всероссийском научном форуме с международным участием им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017), Международном конгрессе, посвященном Всемирному дню инсульта (Москва, 2017), XXIV Всемирном конгрессе по клинической медицине и иммунореабилитации (Дубай, 2018), совместном заседании кафедр клинической иммунологии, аллергологии, фармакологии, неврологии и нейрохирургии, биологической химии Курского государственного медицинского университета (Курск, 2018).

Соответствие диссертации паспорту специальности. Выполненная научная работа соответствует паспорту специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология», областью исследования явилось изучение участия иммунных механизмов в патогенезе, разработка и усовершенствование методов диагностики, поиск эффективных способов коррекции иммунопатологических процессов при хронической ишемии головного мозга.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, проблемной комиссии «Экспериментальная и клиническая иммунология и аллергология» (номер государственной регистрации АААА-А15-115120110091-0).

Личный вклад автора. Диссертанту, после анализа отечественных и зарубежных источников литературы, принадлежит ведущая роль в выборе темы исследования. Вклад автора в работу является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: постановка цели и задач, экспериментально-теоретическая и клинико-лабораторная реализация, написание статей по теме исследования, обсуждение результатов на научных форумах. Диссертантом лично проведено обследование пациентов с хронической ишемией мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени, назначение различ-

ных комбинаций препаратов с иммуномодулирующим, антиоксидантным и ноотропным действием, мониторинг лабораторных иммунных и метаболических параметров, показателей нейропсихического статуса, аналитическая и статистическая обработка материала, научное обоснование, обобщение полученных результатов, внедрение их в практику Доля автора в совместных публикациях составила 80-90%.

Публикации. По материалам диссертации получен патент на изобретение, опубликовано 37 работ, из них 30 (18 оригинальных статей и 12 тезисов) входят в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. В материалах содержится полный объем информации, касающейся темы диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 322 страницах машинописного текста, иллюстрирована 66 таблицами и 13 рисунками, состоит из введения, обзора литературы (3 главы), описания материалов и методов исследования, изложения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 462 отечественных и 327 иностранных источников.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Патофизиологические и патохимические механизмы формирования и развития хронической ишемии головного мозга

Заболевания нервной системы в настоящее время входят в пятерку наиболее распространенных заболеваний лиц старшей возрастной группы входят, среди которых одно из ведущих мест занимает ХИМ. Данное заболевание нервной системы характеризуется диффузным медленно прогрессирующим нарушением кровоснабжения вещества головного мозга, что в свою очередь приводит к нарастающим постепенно разнообразным нарушениям функционирования нервной системы в целом [92, 93, 98, 104, 245, 310, 563].

По основным этиологическим причинам выделяют атеросклеротическую, гипертоническую, смешанную, венозную ХИМ, возможны и иные причины, приводящие к хронической сосудистой мозговой недостаточности (ревматизм, васкулиты другой этиологии, заболевания крови, сахарный диабет, нарушения структурно-функциональных свойств эритроцитов и др.) [93, 99, 155, 350, 463, 636].

Запуском ишемического каскада на начальном этапе ХИМ любой этиологии является снижение мозгового кровотока с развитием гипоксии и энергодефицита, приводящих к формированию микро- и макроангиопатий, развитию метаболических и гемодинамических нарушений. Повторяющиеся ишемические эпизоды в зонах кровоснабжения пенетрирующих мелких мозговых артериол и артерий обуславливают накопление вторичных дегенеративных изменений в головном мозге [92, 93, 312, 339, 578].

В механизмах развития ХИМ, ассоциируемой с АГ, приоритетная роль принадлежит морфологическим изменениям артериол и мелких артерий мозга (гиалиноз, гипертрофия меди с утолщением сосудистой стенки и сужением ее просвета), приводящим к ухудшению состояния белого вещества перивентрикулярной зоны мозга [519, 769]. На фоне хроническом прогрессирующем снижении кровоснабжения головного мозга при АГ развиваются острые ишемические эпи-

зоды в бассейне глубоких пенетрирующих артерий, что приводит к формированию небольших по диаметру лакунарных инфарктов в глубинных отделах головного мозга [59, 187, 360, 370].

Повышение АД ассоциируется с нарушением зависимой от эндотелия вазодилатации и увеличением жесткости сосудистой стенки [90, 117, 601, 609, 686]. Это способствует развитию некоторых ишемических изменений, влекущих увеличение проницаемости через ГЭБ, накопление межклеточной жидкости, в результате чего выявляется увеличение гиперинтенсивности белого вещества. Высокое АД способствует дальнейшему прогрессированию морфологических изменений и риску развития инфаркта головного мозга [119, 497, 641]. Многочисленные исследования показали, что АГ ассоциировано с глубокими изменениями в лобной доле головного мозга и изменениями микроструктуры белого вещества [500, 580, 599, 770, 780].

Начальным звеном патофизиологической цепочки возникновения и формирования ХИМ является развитие иммунновоспалительного ответа («цитокиновый ответ»), в последующем возникает эндотелиальная дисфункция, вызванная нарушениями внутриклеточного метаболизма капилляров, обусловленная в первую очередь с нарушением функциональной активности митохондрий и вызывающая нарушения в функционировании гематоэнцефалического барьера. В основе развивающейся ЭД, аналогично с ишемическими и вторичными дегенеративными изменениями в веществе головного мозга, лежит развитие и прогрессирование окислительного стресса. В связи с чем развивается дисбаланс между сосудосуживающими, сосудорасширяющими и антитромботическими, провоспалительными и пролиферативными факторами, активируются процессы перекисного окисления липидов [119, 478, 664]. Разрушенные внутриклеточные макромолекулы митохондрий ДНК (в первую очередь DAMPs) транспортируются во внеклеточное пространство в очаге развивающегося иммунного воспаления, обуславливая нейротоксическое действие, а в качестве дополнения – необратимое разрушение клеточных органелл и фосфолипидных мембранных комплексов, что является причиной нейроглиальных деструктивных изменений, которые на прямую корре-

лируют с клиническими проявлениями ишемии головного мозга [68, 93, 120, 162, 395, 683]. «Окислительный стресс» обуславливает развитие апоптоза, который в норме является природным морфобиохимическим механизмом уничтожения «не-нужных» и/или «старых» клеток, в том числе и в центральной нервной системе, играющим первостепенную роль в регулировании внутриклеточного гомеостаза нейронов. Однако в условиях гипоксии и развития ОС активируется гибель клеток по типу апоптоза [148, 195, 423, 535, 583, 638, 754].

При достаточном парциальном давлении кислорода, обеспечивающее адекватное кровоснабжение, в нейронах головного мозга, как и в большинстве других клеток органов и тканей животных и человека, из липидов, углеводов и белков в процессе катаболизма образуется универсальный продукт метаболизма— ацетил-СоА, который в дальнейшем окисляется по пути общего катаболизма (цикл Кребса) до углекислого газа и воды. NAD и FAD-зависимые ферменты цикл Кребса являются первичными донорами электронов и протонов в митохондриальные ЦПЭ, где при передвижении электронов образуется энергия, которая аккумулируется в макроэргических связях АТФ в результате окислительного фосфорилирования, тогда когда в результате тканевого дыхания последним акцептором электронов является молекула кислорода [211, 252, 490]. Источниками АТФ в головном мозге в норме являются глюкоза (97-98% потребляемой энергии) и кетоновые тела (их окисление дает 2-3% потребляемой клетками головного мозга энергии), при этом метаболизм одной молекулы глюкозы в аэробных условиях образует 38 молекул АТФ. Работа ЦТК в условиях нормального метаболизма дополняется целым рядом существующих шунтов, которые активируют окисление отдельных энергетических субстратов. Так, например, янтарная кислота в цикле Робертса окисляется, в цикле Кеннеди внутримембранные липиды окисляются до синтеза фосфатидилхолина, образование глюкозы из лактата происходит в печени в глюкозо-аланиновом цикле и цикле Кори, а окисление жирных кислот происходит в клетках различных органов и тканей в аэробном процессе β -окисления (за исключением эритроцитов и клеток головного мозга), при этом образовавшиеся в пече-

ни глюкоза и кетоновые тела являются источником энергии для головного мозга [72, 220, 328].

Ведущее значение в поддержании нормального функционирования головного мозга придается состоянию кровотока на микроциркуляторном уровне [698]. Эритроциты, имея максимальный диаметр 8 мкм, за счет своей деформируемости могут проходить через микрососуды диаметром всего 5 мкм, при этом площадь их поверхности и объем не изменяются. В дальнейшем для транспорта энергетически богатых веществ (в основном, глюкозы) в нейроны требуются специальные белки-транспортёры, поступление же кислорода осуществляется путем диффузии без участия энергозависимых механизмов [783].

Поскольку потребности головного мозга в энергетических ресурсах исключительно велики, а значительные и длительно хранящиеся запасы энергетических субстратов ЦНС отсутствуют (исключение составляют незначительные запасы гликогена в астроцитах), то для поддержания необходимого уровня метаболизма энергетические субстраты и кислород должны транспортироваться в структуры ЦНС кровью [511]. Также имеет значение и скорость, с которой происходит утилизация кислорода и глюкозы крови тканью головного мозга. Так, эта скорость выше в 10 раз для кислорода и в 12 – для глюкозы крови по сравнению со скоростью, с которой глюкоза и кислород потребляются остальными тканями организма. Уровень метаболизма в головном мозге человека в два раза выше, чем, например, в головном мозге крысы, причем 90% поступающей в мозг человека глюкозы метаболизируется до углекислоты и воды [99, 412, 688, 783].

Головной мозг получает до 15-20% общего сердечного выброса, при этом от 60 до 80% вырабатываемой энергии тратится на поддержание его в активном состоянии даже вне внешних воздействий, активация головного мозга сопровождается лишь 5% повышением его энергетических затрат. Составляя лишь 2% от общей массы тела, головной мозг потребляет 20% вырабатываемой в организме энергии – т.е. в 10 раз больше, чем гипотетически требуется, исходя из его веса. Вопреки устоявшемуся мнению, состояние «покоя» не означает выключения тех или иных нейронных систем, поскольку постоянный уровень фоновой активности

остается вне зависимости от того, поступает или нет в головной мозг информация извне. Подтверждением этому служат данные, свидетельствующие о лишь незначительном повышении энергозатрат головного мозга при поступлении внешних стимулов, от 50-60% до 80% которых приходится на поддержание глутамат/глутаминового цикла и обеспечение таким образом передачи сигнала [12, 373, 653, 689, 787].

Значительная часть вырабатываемой энергии затрачивается на активацию тормозящих интернейронов и астроцитов. Глутаматергические нейроны составляют большую часть нейронной популяции в головном мозге, остальные 15-20% – это тормозящие вставочные ГАМК-ергические нейроны. При этом, находясь в состоянии «покоя», головной мозг характеризуется спонтанно, вне связи с внешними воздействиями, возникающими изменениями (флюктуациями) активности. Эта спонтанная активность накладывается на активность, связанную с воздействием внешних стимулов, и определяет характер стимулзависимого церебрального ответа. Состояние фоновой активности является критически важным для планирования ответа на поступающие извне сигналы. Следует заметить, что то небольшое количество гликогена, которое имеется в астроцитах, расценивается как важный элемент нейропротекции в условиях ишемии [327, 495, 603, 687, 783, 787].

Снижение мозгового кровотока (церебральная ишемия) неизбежно приводит к дефициту O_2 , а следовательно, к дефициту энергии, что является первичным механизмом в запуске ишемического каскада на начальном этапе любой этиологии ХИМ. Далее в митохондриях снижается скорость аэробного окисления глюкозы, но усиливается получение энергии путем анаэробного гликолиза, но при этом в клетках образуется только 2 молекул АТФ на 1 моль глюкозы и накапливается лактат, компенсаторно происходит активация циклов Робертса и Кеннеди. При дальнейшем формировании ишемии данного механизма не хватает, что вызывает уменьшение количества АТФ и повышению образования АМФ и АДФ и, что в первую очередь резко уменьшает значение коэффициента $АТФ/(АДФ+АМФ)$, что активирует (стимулирует) активность фермента фосфофруктокиназы, которая незначительно повышает пропускную способность анаэ-

робного гликолиза. При этом резко расходуется гликоген печени, в гепатоцитах активируется глюконеогенез, обеспечивая энергией головной мозг в виде глюкозы, с непродолжительной стабилизацией его энергообмена [252, 412, 643].

Нарушение образования АТФ – универсального источника энергии любой клетки, начинается с дезорганизации дыхательных ферментативных систем, которые расположены на внутренней мембране митохондрий и делятся на 4 группы митохондриальных цепей переноса электронов – комплексы I-IV ЦПЭ. В результате работы комплексов I (NAD-дегидрогеназа) и II (сукцинатдегидрогеназа) электроны и протоны переносятся до низкомолекулярного переносчика коэнзима Q_{10} (убихинона), затем одни электроны посредством комплексов III (коэнзим Q-дегидрогеназа) и IV (цитохромоксидаза) поступают на O_2 .

В первую очередь (при начинающейся гипоксии) изменяется функционирование комплекса I, что проявляется активацией, а затем подавлением NAD-зависимых ферментов окисления ацетил-СоА в ЦТК – первичных акцепторов электронов и протонов в ЦПЭ. Среди компенсаторных реакций, позволяющих сохранить функцию комплекса III и IV, на компенсаторной стадии тканевой гипоксии (биоэнергетической гипоксии) особую роль играет активация сукцинатоксидазного пути окисления (комплекс II), но включающийся в этих условиях данный механизм имеет ограниченный по времени запас активности и ослабевает при длительном дефиците кислорода. Усугубление гипоксии сопровождается угнетением переноса электронов через комплекс III ЦПЭ (стадия декомпенсации), т.е. страдает участок дыхательной цепи на уровне цитохромов b-c. Критическое снижение парциального давления кислорода приводит к инактивации цитохромоксидазы (комплекса IV), сродство которой к кислороду очень велико (терминальная фаза тканевой гипоксии) [143, 200, 211, 408, 643].

В организме млекопитающих повышении в условиях гипоксии в митохондриях продукции сукцината, скорее всего, обусловлено не только частичным обращением цикла Кребса и неферментативным декарбоксилированием α -кетоглутарата, но и активизацией части цикла ЦТК в первую очередь в «прямом» направлении, а именно активацией ферментативного превращения в сукцинат α -

кетоглутарата. В условиях дефицита O_2 возникает недостаток окисленного NAD^+ , который принимает активное участие в ряде ключевых биохимических процессах, в первую очередь для функционирования цикла Кребса. Несмотря на это α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс, используя NAD , может синтезировать сукцинил-КоА, который образуется в результате превращения оксалацетата в малат. После этого сукцинил-КоА-лигаза катализирует реакцию, в которой АТФ (ГТФ) образуется из сукцинил-КоА и ГДФ (или АДФ), КоА-SH и сукцинат (субстратное фосфорилирование). Для бесперебойного обеспечения в условиях гипоксии потребности митохондрии в АТФ данная метаболическая цепочка в неполной мере компенсирует торможение окислительного фосфорилирования [82, 513, 642, 764, 765].

При АГ, как правило, возникает сложный синдром кислородной недостаточности различной тяжести. Доминирует при этом, особенно в ранних стадиях заболевания, кислородная недостаточность центральной нервной системы, связанная с поражением тканевых окислительно-восстановительных ферментных систем [16, 70, 381].

Церебральная гипоксия достаточно редко бывает очаговым (изолированным) процессом вследствие снижения регуляторно-трофических функций нейронов, вызванных местными или диффузными повреждениями нейронов. Данный процесс вызывает системные нарушения, вызывает развитие стресса с выбросом гормонов гипергликемического типа: глюкагона, адреналина и глюкокортикоидов, которые в печени активируют глюконеогенез, гликогенолиз и транспорт экзогенной глюкозы во все ткани и органы. Однако цена этой адаптации высока из-за слабой энергоэффективности анаэробного гликолиза, в отличие от аэробного варианта гликолиза. Накапливающийся конечный продукт анаэробного гликолиза обуславливает развитие локального и системного ацидоза. Если в самом начале гипоксии снижение рН можно интерпретировать как защитная реакция из-за стабилизирующего эффекта на клеточные мембраны, то при дальнейшей гипоксии блокируется активность фосфофруктокиназы, что ограничивает адаптацию. На данном этапе гипоксии внутри клеток образуется дефицит АТФ, поскольку из-за

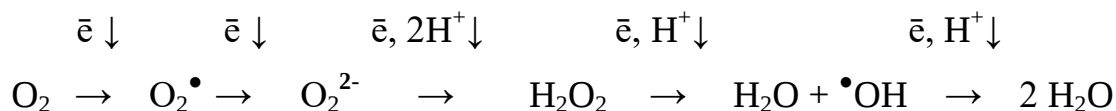
кислородного дефицита аэробный механизм метаболизма не функционирует, а анаэробный – из-за развивающегося ацидоза [252, 363, 412, 474].

Насколько бы разнообразны ни были причины поражения мозгового вещества, всех их объединяют вовлеченные в процесс свободные радикалы и активные формы кислорода. СР – это отдельные атомы или группы атомов или молекулы, у которых имеется неспаренный электрон, который обычно занимает наружную орбиту, что в свою очередь придает молекуле отчетливые физико-химические свойства: магнетизм и высокую реактивность. Процессы и реакции, происходящие с участием СР, именуются свободнорадикальными. Вещество, отдавая или приобретая неспаренный электрон, становится свободным радикалом, при этом процесс потери электрона называют окислением [200, 303, 643, 693].

Ключевую роль в метаболизме большинства живых существ играет O_2 . Головной мозг, составляя 2% от общей массы человека, использует до 50% O_2 , который потребляется организмом. Нейроны утилизируют O_2 в десятки раз более интенсивно, чем другие клетки и ткани (350-450 мкл O_2 /г в 1 мин по сравнению с 70-90 мкл для сердца; 1,6-2,4 мкл для скелетных мышц; 9-24 мкл для фагоцитов). До 95-98% молекулярного O_2 расходуется на окислительный катаболизм субстратов, так как он является конечным акцептором электронов в ЦПЭ в процессе митохондриального тканевого дыхания. Связываясь с атомом железа цитохромоксидазы, молекула O_2 подвергается четырехэлектронному восстановлению с образованием воды. В то же время в аэробных условиях часто происходит неполное восстановление O_2 . Даже в норме 5-10% электронов образует молекулы, имеющие в своем составе кислород с неспаренным электроном. Образующиеся при этом продукты неполного восстановления кислорода, составляющие группу первичных радикалов, получили название активных форм кислорода [143, 234, 252].

Супероксидный анион-радикал: $O_2 + e^- \rightarrow (O_2^{\bullet-})$, образуется при одноэлектронном восстановлении кислорода, который после принятия одного электрона преобразуется в пероксидный анион (O_2^{2-}), а при его полном протонировании получается пероксид водорода (H_2O_2). Образование гидроксильных радикалов происходит при взаимодействии O_2 с ионами двухвалентного железа (Fe^{2+}) и меди

(Cu⁺), которые инициируют радикальные реакции: $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \bullet\text{OH}$ (гидроксильный радикал) + OH⁻. В водной среде супероксид выступает как основание, которое является акцептором протона, при этом образуется гидроксипероксидный радикал ($\text{HO}_2^\bullet$), а гидроксипероксидный и гидроксильный радикал инициируют реакции перекисного окисления:



Условно СР по очередности их возникновения можно разделить на первичные: АФК при попадании электронов на молекулярный O_2 (анион-радикал супероксидный – $\text{O}_2^\bullet$, пергидроксильный радикал (анион пероксидный) – O_2^{2-} , являющийся более сильным окислителем, чем анион-радикал супероксидный, оксид азота – NO[•], пероксинитрит – ONOO⁻) и радикалообразующие молекулы – перекиси липидов, перекись водорода (H_2O_2), гипохлорит (OCl⁻), ионы двухвалентного железа (Fe^{2+}) [200, 206, 357, 363].

При определенных условиях дисмутация супероксидного анион-радикала может продуцировать еще одно электронно-возбужденное состояние кислорода, отличающее его от основной внутримолекулярной перестройки электронов и обладающее наиболее высоким энергетическим уровнем, а именно – синглетный кислород – $^1\text{O}_2$, обладающий, как и гидроксильный радикал, высокой реакционной и биохимической эффективностью [86, 303, 643].

Вторичные радикалы образуются из H_2O_2 , липоперекисей и OCl⁻ в присутствии ионов Fe^{2+} : гидроксил-анион ($\bullet\text{OH}$), отличающийся очень высокой реакционной способностью и выступающий в качестве одного из основных инициаторов реакций свободнорадикального окисления, липидные радикалы, которые участвуют в реакциях окисления ненасыщенных остатков жирных кислот фосфолипидов биологических мембран и липопротеинов плазмы крови [303, 536, 763].

Третичными считаются радикалы, которые синтезируются (метаболизируются) при действии на молекулы антиоксидантов вторичных радикалов и окисляющихся легко соединений, например, дегидроаскорбат, феноксильные радикалы и др. [152, 260, 592].

На продукцию АФК по минимальным оценкам у животных и человека в покое при дыхании уходит от 10 до 30% молекулярного O_2 . Для активации молекулярного кислорода, получаемого с дыханием, и дальнейшего метаболизма его организмом необходима активность соответствующих оксидазных систем организма (ксантиноксидазы, цитохром Р450-оксигеназы, NADPH-оксидазы и др.). В тканях и органах организма для бесперебойного и физиологичного функционирования необходим некий минимальный (физиологический) уровень генерации активных форм кислорода и, особенно, $O_2^\bullet$, который в норме достаточно низкий (порядка 10^{-10} - 10^{-11} М), что обусловлено мощной неферментативной и ферментативной системой регуляции их устранения и накопления [206, 261, 303, 378, 727].

Генерация супероксидных анион-радикалов в заметных количествах происходит при активации цитохром типа Р₄₅₀ – зависимых оксидоредуктаз эндоплазматического ретикулума, функционировании оксидаз (ксантиноксидаза) на определенных этапах окисления и биосинтеза катехоламинов [669]. Так как скорость образования $O_2^\bullet$ обуславливает активность ксантиноксидазной и NADPH-оксидазной систем, определяется снижение активности основных рабочих оксидазных систем при гипоксических поражениях тканей и органов и при низком парциальном давлении O_2 , которое обычно сопутствует ишемическим (гипоксическим) заболеваниям. Ксантиндегидрогеназа в оксидазной форме использует в качестве акцептора электронов молекулярный кислород, в результате данной реакции образуются H_2O_2 и $O_2^\bullet$ [539, 695, 710, 711, 785, 787].

Окислительно-восстановительные процессы происходят во всех живых организмах, особая роль в которых отводится образованию СР и активных форм кислорода, которые принимают непосредственное участие в поддержании функционирования организмов в окружающей среде, в приспособительных реакциях и в обеспечении надежности и бесперебойной работы защитных систем поддержания гомеостаза в организме, в первую очередь за счет образования высокой плотностной энергии электрон-возбужденных состояний. СР и активные формы кислорода принимают участие в образовании целого ряда биологически активных соединений (некоторые ферменты, простагландины), реакциях окислительного

фосфорилирования, метаболизме катехоламинов, принимают непосредственное участие в апоптозе, индуцируют или подавляют экспрессию многих генов, осуществляют регулирующую роль в процессах роста клеток и их клеточной адгезии, дифференцировки, свертывания крови [260, 339, 559, 643, 670, 693, 752].

Активные формы кислорода вызывают дилатацию церебральных артериол, стимулируя кальций-зависимые калиевые каналы. В веществе головного мозга СР, образующиеся в микроглиальных клетках, принимают непосредственное участие в процессах элиминации патогенов – продуктов разрушения погибших вследствие дегенерации нейронов, ишемии, травмы, способствуют уничтожению вредоносных микроорганизмов, представляющих угрозу для всего организма [493, 747]. В определенной степени СР определяют способность клеток к миграции, пролиферации, дифференцировке, адгезии. При незначительном увеличении образования активных форм кислорода и общих перекисных соединений во время ишемических стимулов происходит их положительное, а не негативное действие, т.е. их энергосберегающий эффект, что обусловлено ингибированием активности ферментов и АТФаз, использующих АТФ [207, 550, 576, 577, 710].

Интенсивность и направленность реакций, регулируемых, в том числе, СР и АФК, определяется потребностями тканей организма в данной конкретной ситуации, состоянием его адаптационных механизмов. В нормальных условиях интенсивность процессов их образования и устранения контролируется АОС организма, включающей различные антиоксиданты – вещества различной химической природы, обладающие способностью тормозить и уменьшать интенсивность СРО, нейтрализовывать СР и АФК путем обмена подвижного атома водорода (в большинстве случаев) на кислород [303, 382, 477, 705].

К группе антиоксидантов относят: антиоксидантные ферменты (СОД, каталаза, система глутатиона и другие); хелаторы, которые препятствуют участию ионов металлов с переменной валентностью в образовании СР низкомолекулярные антиоксиданты («ловушки» СР, которые могут быть жирорастворимыми (каротиноиды, токоферол) и водорастворимыми (метионин, мочевиная кислота, аскорбиновая кислота, билирубин, убихинон, аминокислоты цистеин, тирозин и содер-

жащие их белки и другие) [87, 140, 236, 247]. Системы оксигеназных ферментов – это такие системы имеющие обратную связь. Если активность антиоксидантов по тем или иным причинам возрастает, то процессы окисления и ферментативная активность в клетках замедляются. Повышение процессов окисляемости ведет, в связи с этим, к более быстрому потреблению и расходу антиоксидантов, и все показатели возвращаются к нормальным значениям [182]. Билирубин в физиологических концентрациях также является эндогенным антиоксидантом, защищающим клетки организма от свободнорадикального окисления, причем в этом отношении он сопоставим с активностью известных природных антиоксидантов, превышая активность убихинонов Q_6 и Q_{10} , β -каротина, α -токоферола, водорастворимого аналога токоферола тролокса [33, 301, 702].

Повышенная генерация митохондриями АФК считается одним из важных патогенных факторов ишемического и реперфузионного повреждения. Отрицательные последствия «оксидантного стресса» в настоящее время хорошо известны, однако повышение уровня АФК не является его синонимом. «Оксидантный стресс» по современным представлениям – не только отклонение от нейтрального баланса между утилизацией АФК и их продукцией. Концепция «оксидантного» стресса в настоящее время обязательно должно включать в себя дополнительные сведения о локализации активных форм кислорода (тканевой и/или субклеточной), химической природе активных форм кислорода (нерадикальные или свободнорадикальные, такие как пероксинитрит, гипохлорит, перекись водорода и другие), данные о кинетике деградации и образования активных форм кислорода. Состояние восстановительного стресса, возникающее при гипоксии, возможно более опасно для организма, чем непосредственно сам «оксидантный стресс». Активные формы кислорода являются необходимыми и естественными сигнальными метаболитами организма. В настоящий момент известно, что в условиях гипоксии митохондрии, как важный и главный источников активных форм кислорода в организме, вблизи ядра формируют кластер; содержание активных форм кислорода при этом в ядре возрастает, что является необходимым условием для связывания HIF1 α с VEGF-промоутором и экспрессии VEG. Краткосрочное повышение про-

дукции активных форм кислорода за счет окисления накопившегося во время эпизода гипоксии сукцината может быть не только неизбежной расплатой за сохранение жизнеспособности клеток в условиях ишемии, но и адаптационным (гомеостатическим) механизмом [82, 232, 260, 499, 605, 639, 673].

Свободнорадикальное окисление является одним из главных процессов, модифицирующим и повреждающим клеточные структуры ЦНС. Процесс активации СРО можно разделить на три отдельных этапа: кислородный или кислородная инициация; свободнорадикальный или генерация СР неорганического и органического происхождения; перекисный или генерация перекисей липидов.

Как при острой, так и при хронической ишемии головного мозга происходит резкое усиление окислительных процессов, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к развитию ОС [45, 206, 357, 422, 493, 498, 595].

Особая опасность развития ОС в ЦНС определяется значительной степенью интенсивности окислительного метаболизма мозга, составляющего 2% от общей массы человека, утилизирует до 50% всего потребляемого организмом кислорода, при этом его переход даже 0,1% в свободнорадикальную форму метаболизируемого нейронами кислорода окажется токсичным для мозговой ткани. Дополнительными факторами развития ОС в ЦНС являются: высокое содержание липидов (около 50% сухого вещества), ненасыщенные связи которых являются субстратом для ПОЛ; высокое содержание аскорбата (в 100 раз больше, чем в периферической крови), участвующего в качестве прооксиданта в неферментативных процессах ПОЛ, при этом активность ферментативных антиоксидантных систем (каталаза, глутатион-пероксидаза) в ЦНС значительно ниже, чем в других тканях организма, высокое содержание ионов двухвалентного железа, низкий уровень витамина А, трансферрина и церулоплазмина [188, 328, 422, 576].

Актуальность антиоксидантного эффекта для головного мозга заключается в том, что он уязвим для свободных радикалов: это объясняется тем, что мозг потребляет до 50% вдыхаемого кислорода, из 10 млрд митохондрий, находящихся в тканях нашего организма, половина приходится на головной мозг, для которого

характерно тотальное доминирование аэробного механизма энергопродукции, мозг богат полиненасыщенными жирными кислотами, поэтому возникает сверхактивация перекисного окисления в ответ на любое повреждающее воздействие. В норме активация перекисного окисления сопровождается активацией антиоксидантной системы, но сам головной мозг бедно представлен ею. По мере прогрессирования цереброваскулярной недостаточности усиливается дисбаланс прооксидантной и антиоксидантной систем, а именно нервные клетки наиболее чувствительны и одновременно наиболее расположены к индукции свободнорадикальных реакций, в связи с чем создаются «благоприятные» условия для интенсификации ПОЛ и накопления токсических липидных перекисей, которые активно разрушают структуру мембран нейронов, инактивируют ферменты и усугубляют деструктивные процессы в ткани мозга [13, 154, 206, 357, 419, 493].

В процессе ОС наиболее значимой мишенью для АФК и их производных являются белки, нуклеотиды, нуклеиновые кислоты и липиды. При этом в нормальных условиях измененные макромолекулы либо подвергаются репарации, либо уничтожаются. При ОС темпы восстановления недостаточны, вследствие чего в организме накапливаются поврежденные молекулы. Избыток активных форм кислорода вызывает изменения функций эндотелиальной выстилки сосудов: ингибирование эндотелийзависимого расширения сосудов; повышению синтеза адгезивных молекул, проникновение и прилипание моноцитов в стенку сосуда, хемотаксис провоспалительных клеток; повышение агрегации тромбоцитов и тромбообразования, активности процессов клеточного апоптоза и другое [553, 560]. У ряда важных ферментов, играющих большую роль в метаболических процессах, происходит снижение их каталитической активности при чрезмерном образовании СР и АФК, которые не нейтрализуются антиоксидантами. Это такие ферменты, как глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, аконитаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа и супероксиддисмутаза. В действительности список подобных веществ гораздо больше, следует упомянуть, в том числе, почти все ферменты, участвующие в метаболических процессах в разных тканях, а также ионные транспортеры, рецепторы и другие белки. В основном АФК окисляют остатки по-

линенасыщенных жирных кислот разнообразных липидов. Окисленные производные белков и липидов способны также повреждать другие молекулы, усугубляя последствия развивающегося окислительного стресса. Взаимодействие между активными образует пероксирадикалы жирных кислот ($R\text{-COO}^\cdot$), которые в свою очередь «атакуют» расположенные рядом жирные кислоты, стимулируя генерацию других липидных радикалов. Все они скапливаются внутри клеточной мембраны и могут приводить к негативному воздействию на функции клетки, что ведет, в частности, к разжижению плазмолеммы и нарушению функции мембраносвязанных рецепторов. Конечные продукты перекисного окисления липидов, включая ненасыщенные альдегиды и другие метаболиты, обладают выраженными мутагенными и цитотоксическими свойствами (рисунок 2) [206, 237, 267, 349, 570, 667].

Можно заключить, что первостепенную роль в реализации повреждения вещества головного мозга при ишемии играют реакции ОС. Активация и инициация СРО, вызванные первоначально гипоксией и сниженной активностью собственных антиоксидантных систем защиты организма, привлекают в патологический процесс интравнутрицеребральное капиллярное русло, вызывая ЭД и нарушению функционирования гематоэнцефалического барьера. Они необратимо повреждая фосфолипидные клеточные мембранные комплексы и органеллы внутри клеток, в итоге обуславливают и формируют нейроглиальную деструкцию, вызывающую клиническую картину ХИМ. При этом выраженность и интенсивность свободнорадикальных процессов, вызывающих разрушение митохондрий и формирующих вторичную энергодепрессию, напрямую связана с прогнозом заболевания и тяжестью течения. В результате развивающегося при гипоксии энергодефицита в цитоплазме клетки накапливается Ca^{2+} . Это связано с блокадой энергозависимых процессов удаления Ca^{2+} из клетки и сопровождается активацией фосфолипаз, зависимых от Ca^{2+} . Компенсаторно усиливается захват Ca^{2+} митохондриями, что ведет к повышению их метаболической активности и сопровождается повышением метаболизирования АТФ. Таким образом, замыкается так называемый «порочный круг»: гипоксия супрессирует энергетический обмен и активиру-

ет СРО, что в свою очередь из-за активации свободнорадикальных процессов, разрушения митохондриальной мембраны и мембраны лизосом усиливает выраженность энергодефицита [174, 206, 349, 350, 419, 455, 493].

При заболеваниях в цереброваскулярных системах дополнительно происходит супрессия синтеза оксида азота при возрастании концентрации свободных радикалов, при этом ОС играет роль катализатора, негативно влияя на функционирование эндотелиальных клеток и непосредственно их целостность. Эндотелий сосудов – сложная метаболическая система, обладающая разнообразным спектром регуляторных функций благодаря секреторной активности клеток. Секреторные продукты эндотелия по своим функциональным свойствам распределяют следующим образом: вазоактивные факторы (констрикторы и дилататоры, в первую очередь это соответственно ЭТ-1 и ON); факторы роста эндотелия и ингибиторы; медиаторы воспаления (молекулы адгезии, антигены); компоненты системы гемостаза (про- и антиагреганты). Эндотелиальные клетки, синтезируя и выделяя на локальном уровне медиаторы, принимает непосредственное участие в регуляции тонуса сосудов, гемостазе, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, миграции клеток крови в сосудистую стенку, иммунном ответе, осуществляет (защитные) барьерные функции [73, 113, 315, 423, 427].

Необходимость оценки морфофункционального состояния эндотелия диктуется тем, что он представляет собой неотъемлемую составляющую гематоэнцефалического барьера, повреждение которого ведет к запуску сложного каскада патологических реакций в веществе головного мозга. Оценка уровня маркеров ЭД (С-реактивный белок, хемоаттрактантный протеин I – MCP-1, VCAM-1, E-, P-селектин, молекулы адгезии ICAM-1, гомоцистеин, фактор роста эндотелия сосудов – VEGF, провоспалительные цитокины, тканевый активатор плазминогена и другие) имеет большое значение не только в ранней диагностике начальных стадий формирования ХИМ, но и является одним из основных методов оценки выраженности этого процесса, но и в оценке эффективности проводимых терапевтических медикаментозных и профилактических мероприятий [93, 345, 395, 397, 403, 464, 683].

Показателями повреждения эндотелия являются также важнейшие вазоактивные продукты эндотелия – констрикторы и дилататоры, в первую очередь это соответственно ЭТ-1 и ON. Последний в нормальных физиологических условиях является антиатерогенным и вазодилатирующим фактором, а эндотелин – мощный сосудосуживающий фактор, который при высвобождая кальций, стимулирует все фазы гемостаза [172, 258, 299, 446, 556].

В условиях нормы эндотелиоциты лишь изредка делятся (один раз в 7-10 лет). По количеству циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в крови оценивается выраженность процессов апоптоза эндотелиоцитов под воздействием патогенных факторов и функциональное состояние клеток эндотелия. В настоящий момент фактор Виллебранда является достаточно широко общепризнанным маркером, отражающим состояние эндотелиоцитов, [212, 421, 471], тогда как дополнительными биохимическими показателями в крови, позволяющих судить о степени выраженности эндотелиальной дисфункции являются факторы, повреждающие эндотелий: гомоцистеин, цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-8 и другие), липидные фракции [96, 307, 313, 746].

Эндотелий по своим морфологическим и функциональным показателям представляет первостепенную часть ГЭБ, при повреждении в головном мозге запускает целый каскад аутоиммунных реакций. В связи с этим, в настоящее время перспективным направлением исследований является анализ и оценка обмена мозгоспецифических белков, описывающих степень нейроиммунной аутоагрессии при повреждении ГЭБ. Белок S100 (P S100), использующийся в качестве диагностического маркера, является наиболее изученным при гипоксическом повреждении мозга среди представителей нейроспецифических Ca^{2+} -связывающих белков. Повышение концентрации данного белка в плазме крови коррелирует со степенью выраженности повреждений нервной ткани и позволяет оценить динамику нейродегенеративного процесса и состояние нервной системы [385, 388, 395, 422, 766].

ДЭ представляет собой нарушение баланса между продукцией протромбических, вазоконстрикторных, пролиферативных факторов (супероксид-аниона,

эндотелина, ингибитора тканевого активатора плазминогена, тромбоспандина A₂), с одной стороны, и ангиопротективных, вазодилатирующих, ангиопролиферативных факторов (простациклина, оксида азота, С-типа натрийуретического пептида, тканевого активатора плазминогена, эндотелиального гиперполяризующего фактора) – с другой. ДЭ может способствовать развитию атеротромбоза и атеросклероза, повышению агрегационной способности тромбоцитов и моноцитов, модуляции гиперкоагуляции и изменению уровня липопротеидов низкой плотности, играет важную роль в развитии артериальной гипертензии. Эти феномены приводят к деструкции сосудистой стенки, преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла. Вследствие этого развивается артериолосклероз, что обуславливает изменение физиологической реактивности сосудов (в том числе и периферических) [36, 219, 315, 544, 724]. Наблюдается нарушение структурных и функциональных свойств тромбоцитов и эритроцитов: супрессируется их способность к деформации, возрастает значения гематокрита, повышается вязкость крови, что, в свою очередь, также приводит к нарушению кровоснабжения на микроциркуляторном уровне, усугублению перфузии, развитию стаза в капиллярном русле. Формируется ЭД вследствие развития ОС, приводящего в микрососудах к нарушениям внутриклеточного метаболизма. В целом воспаление и иммунологическая дисфункция клеток эндотелия являются основной причиной в нарушении целостности гематоэнцефалического барьера, кроме этого это может происходить уже на ранних стадиях формирования нарушений мозгового кровообращения [290, 375, 628-630].

NO, биологическая активность которого зависит в первую очередь от места его образования и ферментов, его синтезирующих, является универсальным модулятором основных функций клеток эндотелия [634, 502, 723]. Разделяются конститутивные изоформы NOS, которые постоянно синтезируют очень небольшое количество NO, а их функциональная активность зависит от уровня кальция внутри клетки. В зависимости от того, в каких тканях находятся конститутивные изоформы NO-синтаз, выделяют различные виды эндотелиальной синтазы NO (eNOS, которая отвечает за специфическую эндотелиопротекторную функцию и нейро-

нальную NOS (nNOS – находится в нервных клетках коры больших полушарий (2%), глутаматергических зернистых клетках, полосатом теле, ГАМК-ергических корзинчатых клетках мозжечка). Третий вид (или третья изоформа) именуется индуцибельной (iNOS), она в первую очередь достаточно распространена астроцитах, в макрофагах, микроглиальных клетках, и ее активность не зависит от уровня кальция в цитоплазме. При активизации iNOS образуется достаточно большое количество оксида азота, который может повреждать нейрональные системы [218, 377, 480, 611, 743].

Известно дополнительно, что eNOS принимает участие в ремоделировании сосудов и непосредственно ангиогенезе, может активировать нейрогенез. Активация iNOS играет защитную роль, так как способствует снижению активности пограничных с очагом воспаления клеток, гибели микроорганизмов и внутриклеточных паразитов, улучшению микроциркуляции за счет торможения агрегации тромбоцитов [522, 562, 623, 646, 679].

Эндотелий непрерывно вырабатывает из L-аргинина ON с помощью eNOS для поддержания нормального тонуса сосудов. Оксид азота является мощным протектором сосудистой стенки, супрессирует пролиферацию моноцитов и гладкой мускулатуры сосудов, нивелируя выраженность прогрессирования атеросклероза и АГ, вызывает антиоксидантное воздействие, супрессирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействия и миграцию моноцитов, стимулирует ангиогенез, поддерживает достаточную проницаемость эндотелиального барьера для моноцитов и липопротеидов, супрессирует окисление в субэндотелии липопротеидов низкой плотности, является ключевым фактором в процессах ишемического preconditionирования [221, 307, 315, 507, 564, 604].

Различают прямое и косвенное влияние NO на биохимические и физиологические процессы в клетке. Прямое действие осуществляется при непосредственном взаимодействии NO с биомолекулами (гемовым и негемовым железом протеинов, свободным железом, Cu- и Zn-содержащими ферментами и др.) [610, 753]. Крайне важная биологическая роль NO в организме определяется его высокой ре-

активностью, малой величиной молекулы и способностью к диффузии в тканях. Молекулы NO нестабильны, период их полужизни составляет 6-10 с, при этом они способны диффундировать на расстоянии до 500 мкм. Прямые эффекты NO доминируют в организме при физиологических условиях, когда эта молекула синтезируется преимущественно eNOS в низких количествах для выполнения сигнальных и регуляторных функций. NO действует как межнейрональный (первичный), внутринеурональный (вторичный) и ретроградный мессенджер [307, 507, 561].

Участие NO в функциях нервной системы связывают прежде всего с обеспечением двух основных процессов: межнейронного взаимодействия в качестве высокоактивного вторичного мессенджера и нейромедиатора в регуляции церебрального кровотока. В последние годы появились сообщения о возможном участии NO в механизмах формирования нервной системы. Показано, что гиперактивность NO в культуре нервной ткани ведет к торможению клеточной пролиферации, а снижение активности, напротив, – к интенсификации этого процесса, стимулируя при этом рост и развитие дендритов и аксонов, увеличению количества синапсов [307, 309, 315, 561].

Механизм негативного воздействия NO нейронов при гипоксии головного мозга связывают с активацией глутаматных рецепторов. В настоящее время патогенез представляется следующим образом: открытию натриевых и кальциевых каналов с последующим увеличением потока кальция в нейрон вызывают гиперактивацию глутаматных NMDA-рецепторов возбуждающие аминокислоты в синаптической щели. Ионы кальция связываются с кальмодулином, активируется NOS, что стимулирует образование дополнительных порций оксида азота. Оксид азота в свою очередь стимулирует гуанилатциклазу, тем самым стимулируя синтез цГМФ, который запускает целый каскад внутриклеточных метаболических процессов [743].

Кроме этого, NO, синтезируемый синтазой внутри нейронов, снижает влияет выживаемость клеток, что ухудшает неврологический статус. Отсроченная во времени активация индуцибельной синтазы ухудшает течение гипоскического

повреждения. Токсичность NO, образуемого в большом количестве iNOS, может быть вызвана синтезом глутатиона и дисульфидов цистеина, образованием нитрозотиолов и/или нитрозилирования пептидов. Супрессивное влияние скорее всего вызвано повышенным синтезом свободнорадикальных продуктов; накопление в большом количестве NO и супероксид-аниона в очаге иммунного воспаления приводят к окислительному разрушению трехмерной структуры пептидов и липидов мембран цитоплазматических, ДНК и в целом клеток, сосудистого эндотелия, ускорению агрегации тромбоцитов, стимуляции процессов эндотоксемии, что приводит к прогрессированию нейродегенеративных повреждений. В сочетании с супероксидными радикалами оксид азота образует токсический пероксинитрит (ONOO^-), NO способен запускать непосредственно или через пероксинитрит апоптоз [66, 76, 191, 762, 788].

Для нейтрализации АФК в организме существует система антиоксидантной биологической защиты, ключевым звеном которой является фермент супероксид-дисмутаза в виде митохондриальной и цитоплазматической изоформ (Mn-SOD и Cu-Zn-SOD). В присутствии высокой концентрации NO SOD может образовывать ONOO^- , который способен ингибировать данные изоформы. ONOO^- с помощью нитритредуктаз может восстанавливаться в NO, в результате чего наблюдается снижение концентраций токсичных форм азота. Антиоксидантное действие оксида азота обусловлено ингибированием оксидантных реакций ионами Fe [210, 218, 210].

Процессы ОС и глутаматной токсичности в головном мозге тесно взаимосвязаны и образуют взаимоотягощающие порочные круги. АФК ингибируют в астроцитах глутаминсинтетазу, затрудняя обратный захват и метаболизм глутамата, что усугубляет и пролонгирует его действие в синаптической щели. Это, в свою очередь, приводит к стимуляции реакций глутаматкальциевого каскада с активацией NOS.

Высвобождение NO при ишемии головного мозга имеет двоякий эффект. Во первых, возрастает активность eNOS, что вызывает развитие нейропротективного эффекта за счет расширения сосудов периферического русла, снижения адгезии

лейкоцитов и агрегации тромбоцитов, а также из-за обратной блокады NMDA-рецепторов. С другой стороны, ишемия и цитокины стимулируют активацию iNOS и способствуют отсроченным нейрональным повреждениям при инсульте. Цитотоксический эффект NO реализуется при взаимодействии с $O_2^{\bullet}$, что приводит к образованию ONOO⁻. Вероятнее всего, NO может оказывать нейропротективный эффект на начальном этапе возникновения ишемии, но вместе с тем проявлять нейротоксическое действие во время реперфузии.

Развитие ишемии мозга может провоцировать гипергомоцистеинемия, которая также вызывает развитие ОС из-за снижения активности антиоксидантных ферментов и увеличения продукции $O_2^{\bullet}$. При этом в сосудах периферического звена за счет взаимодействия с $O_2^{\bullet}$ снижается уровень оксида азота и возрастает концентрация ONOO⁻, что вызывает повреждение не только мембран, но и развитие ЭД [58, 338].

Гомоцистеин в плазме крови при окислении образует большое количество СР, содержащих активный кислород. Все происходящее вызывает повреждение клеток эндотелия – эндотелиоцитов, что в свою очередь снижает эластичность внутрисосудистой выстилки, вызывает окислению ЛПНП, способствует развитию в первую очередь сосудистой патологии. [538, 745]. Синтез простациклина при гипергомоцистеинемии снижается, усиливается синтез ИЛ-6, активируется пролиферация гладкомышечных клеток. Гомоцистеинемия – независимый фактор риска развития атеросклероза, что повышает риск развития инфарктов не только миокарда, но и головного мозга и даже синдрому внезапной смерти. Гомоцистеинемия – одно из важнейших звеньев патогенеза тромботических осложнений у больных в первую очередь с инсулиннезависимым сахарным диабетом, увеличивает риск возникновения и прогрессирования деменции и болезни Альцгеймера [557, 676]. Продолжительное и значительное увеличение концентрации гомоцистеина может сопровождаться развитием вторичных аутоиммунных реакций и сейчас рассматривается как одна из важнейших причин развития антифосфолипидного синдрома [573]

Известно, что механизмы, связанные с повреждающим действием активных форм O_2 , эволюционно закреплены и используются клеткой для осуществления апоптоза. Найдены гены, имеющие отношение к регуляции редокс-состояния клетки, а также к балансу генераторов активных форм O_2 , и антиоксидантных защитных механизмов. Действие модифицированных липидов клеточных мембран связано с изменением содержания цитозольного кальция, опосредующего действие активных форм кислорода на различные транзиттерные системы, а также с прямым влиянием на экспрессию генов, участвующих в программированной клеточной смерти. В условиях гипоксии в ответ на изменение активного транспорта, мембранного потенциала и стимуляции рецепторов АФК происходит индукция генов раннего реагирования (с *fos*, с *jun*, *krox-20*) с активацией механизмов апоптоза. Увеличение содержания белка с *fos* приводит к преобладанию гибели клеток по типу апоптоза, снижение — к гибели клеток по типу некроза. Свободные радикалы стимулируют апоптоз и эксайтотоксическое повреждение нейронов, тем самым замыкая «порочный круг» патологических реакций, усиливая гибель олигодендроцитов и аксональную дегенерацию [387, 422, 423, 493, 535, 583, 726].

Известны только единичные работы, свидетельствующие о качественных и количественных изменениях форменных элементов периферической крови, в первую очередь эритроцитов, способствующих формированию АГ, хронической гипоксии мозга и являющихся ранними диагностическими критериями адаптационных процессов организма при хронической ишемии головного мозга [26, 57, 246, 254, 323, 366].

Кроме клинико-лабораторных данных, важную помощь оказывает изучение генетических полиморфизмов, которые напрямую играют роль в возникновении и развитии ХИМ [32, 383]. Известно, например, что ген *SERT* является полезным и удобным при использовании в качестве маркера риска развития данного заболевания у мужчин. Данный ген кодирует переносчик серотонина, который осуществляет захват и обратный транспорт медиатора для хранения в везикулах нейрона. Некоторые эффекты серотониновой нейромедитации определяются

скоростью обратного транспорта серотонина. Полиморфизм 5HTTLPR промоторного участка этого гена определяет нормальную (аллель L) или пониженную (аллель S) экспрессию гена. Данный полиморфизм влияет на тонус церебральных сосудов при стрессе, а также формирование лейкоареоза у пожилых людей. Генотип SS (пониженная аллель экспрессии гена) также однозначно свидетельствует о повышенном риске раннего развития ХИМ [170, 678, 715, 718].

1.2. Иммунологические проблемы хронической ишемии головного мозга на фоне гипертонической болезни

По данным МЗ РФ за последние 10 лет число больных с ХИМ выросло и составляет в настоящий момент не менее 700-1000 на 100 000 населения. Это явление можно объяснить ростом распространенности в первую очередь этиологических факторов ХИМ и связанных с ними иммуннометаболическими нарушениями: атеросклероза, сахарного диабета, АГ, болезней сердца [19, 154, 245, 308, 343].

Система иммунитета имеет две ветви: древний компонент – врожденный иммунитет (распознавание чужеродных молекул, экспрессируемых возбудителями инфекций, имеющих патогенассоциированные молекулярные паттерны, характерные для патогенов) и филогенетическое приобретение – адаптивный иммунитет (ответ на эндогенные сигналы опасности). Последняя ветвь основана на индивидуальном распознавании макромолекул, обычно чужеродных, но не обязательно связанных с патогенами, что придает адаптивным иммунным процессам высокую избирательность, но и создает риск аутоиммунного повреждения. Эффекторными клетками адаптивного звена являются Т- и В-лимфоциты, а врожденного иммунитета – лейкоциты миелоидного ряда (нейтрофилы, моноциты и конечно же их тканевые (периферические) формы – эозинофилы, дендритные клетки, базофилы и тучные клетки, макрофаги, а также некоторые лимфоидные цитотоксические клетки (Т-лимфоциты и NK-клетки) [46, 169, 251, 256, 326, 389, 458]. Важный вклад в системе врожденного иммунитета вносят гуморальные факторы системы комплемента, пентраксины, бактерицидные пептиды и т.д. В интеграции врожденного иммунитета основная роль принадлежит цитокинам. Главной особенностью адаптивного иммунитета является распознавание индивидуальных чужеродных молекул (независимо от их связи с патогенностью) и направленность реакций против этих конкретных молекул – антигенов [566, 652, 734]. Защита собственных тканей от повреждающего действия иммунных факторов достигается благодаря наличию аутоотолерантности (удаление аутоспецифических клонов в

тимусе, индукция их анергии на периферии, блок активности регуляторными Т-лимфоцитами). При повреждении механизмов аутоотолерантности развиваются аутоиммунные процессы, лежащие в основе многочисленных заболеваний [61, 91, 95, 159, 173, 225, 418, 458].

ЦНС пользуется статусом иммунной привилегии, поэтому наиболее уязвима к повреждениям, опосредованным иммунной системой. Это состояние поддерживается плотным эндотелиальным барьером кровь-мозг, отсутствием адекватных связей с иммунной системой и присутствием иммуносупрессивного окружения [690]. Нативные Т-клетки не пересекают барьер кровь-мозг и преимущественно циркулируют через лимфоидные органы. Паренхима ЦНС лишена лимфатических сосудов и дендритных клеток, которые в большинстве тканей поглощают, перерабатывают и транспортируют антигены в лимфоидные органы для инициации иммунного ответа. Однако ЦНС обладает собственными иммунными клетками (микроглия), приспособленными обслуживать мозг соответственно его функциональным потребностям и с минимальной возможностью повреждения иммунокомпетентными клетками. ЦНС неэффективно экспрессирует молекулы МНС класса I и II до низкого базового уровня, исключая тем самым повреждения, связанные с иммунной системой, что важно для сохранности нейронов от иммунного повреждения [518, 662]. Иммунологическая обособленность мозга регулируется сложной системой разных по своей природе механизмов, среди которых более всего изучен ГЭБ. Контроль иммунной реактивности к компонентам мозга включает также селекцию на уровне тимуса Т-лимфоцитов, распознающих нейроантигены и супрессию таких Т-лимфоцитов на периферии в случае обхода ими селекции в тимусе. Однако в случае повреждения ГЭБ ткани мозга может быть распознаны системой защиты как чужеродные за счет разрушения эндотелия и астроцитарной дисфункции. При сосудистом поражении головного мозга эти нарушения проявляются наиболее выражено, когда гематоэнцефалический барьер становится проницаем в ткань мозга для глобулинов и альбуминов, вероятен также механизм реверса в кровеносное русло антигенов мозга с последующим ответом на них иммунной системы [126, 240, 388, 406, 407, 458, 501].

Фенотипическим и функциональным сходством нервной и иммунной систем является способность клеток лимфоидной и нервной тканей к продукции одних и тех же гуморальных факторов: нейромедиаторов, простагландинов, интерлейкинов, нейропептидов, трофических факторов, гормонов, при этом в настоящее время подтверждено наличие функционально значимых их взаимовлияний. Иммунная, нервная и эндокринная системы играют совместную и важную роль сохранения динамического гомеостаза в целом организме, являются компонентами одной регуляторной системы, оказывая взаимное влияние по принципу взаимной регуляции, что одновременно определяет риск развития функциональных расстройств общей системы при первичном нарушении одной из них и обеспечивает надежность их совместного действия. Существование такой взаимосвязи между иммунной системами и нервной при заболеваниях центральной нервной системы обуславливает высокую вероятность развития патологических иммунных реакций [92, 125, 245, 278, 292, 388].

Известно все больше фактов о существенной роли иммунной системы при цереброваскулярной патологии, особенно если основными причинами возникновения и развития являются атеросклероз и АГ, ключевую роль в патогенезе которых играют иммуновоспалительные процессы. В ответ на внутриклеточный стресс (окислительный, метаболический, гипоксию, множественный) и апоптоз и аутофагию инициируется острое воспаление на клеточном уровне. Генерализованная реакция микрососудов на действие повреждающих факторов приводит к развитию микроциркуляторных расстройств – ключевого признака системного воспаления [19, 23, 75, 274, 309, 341, 457].

При ХИМ в иммуновоспалительном процессе участвуют обе ветви иммунитета. Для запуска адаптивного звена необходима активация врожденного иммунитета. С другой стороны, используя эффекторные механизмы врожденного иммунитета, адаптивный придает им высокую избирательность и значительно повышает эффективность. Реакции врожденного иммунитета тесно связаны с воспалением, на фоне которого они осуществляются. Важное значение в системе врожден-

ного иммунитета играют гуморальные факторы системы комплемента, а в его интеграции основная роль принадлежит цитокинам [168, 256, 418, 458, 615, 721].

Признаки воспалительных реакций выявляют как в мозге, так и в крови пациентов с нервно-психическими заболеваниями. В мозге эти изменения затрагивают морфологию и функциональную активность глиальных клеток, вспомогательных клеток, окружающих нейроны и выполняющих опорную, трофическую и защитную функции по отношению к ним [575, 616]. В крови и ликворе пациентов признаки воспаления проявляются в виде нарушения цитокинового баланса в сторону увеличения содержания провоспалительных факторов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , IL-17, IL-18) [545, 582, 654], повышения активности металлопротеиназ, активно участвующих в деструкции тканей при развитии воспалительного процесса, селектинов, молекул адгезии, белков острой фазы воспаления (в первую очередь СРБ). Известны признаки морфологических, количественных и функциональных изменений ряда иммунных клеток: Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, моноцитов [69, 517, 531, 640].

Вне зависимости от превалирования этиологического фактора развитие нейродегенеративных изменений при ХИМ зависит от повреждающего действия ишемии/гипоксии, развитие которой связано со стенозирующим атеросклеротическим поражением в головном мозге магистральных артерий и/или с обусловленными артериальной гипертензией микроангиопатиями [778]. К веществам, обеспечивающим в возникающем очаге гипоксии как повреждающее действие, так и систему жизнеспособности клеток, относятся цитокины, являющиеся трансммиттерами межклеточного взаимодействия в норме и при патологии, формирующими сеть коммуникативных сигналов между иммунocyтaми и клетками других органов и тканей [742]. Характер иммунного ответа и особенности развития патофизиологических изменений при ишемических/гипоксических тканевых расстройствах зависит от преимущественной активации субпопуляций Т-лимфоцитов, синтеза ими цитокинов различных типов и формирования «цитокинового каскада», а именно соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [93, 120, 340, 469]. Цитокины Т-лимфоцитов-хелперов (Th1) - IL-2, IFN γ , а

также макрофагальные хемокины, прежде всего MCP-1, рассматриваются в качестве проатерогенных, тогда как, цитокинам Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) отводят антиатерогенную роль [23, 166, 274, 624].

Изучение развития воспалительной реакции у больных с ОНМК на примере изолированных нейтрофилов показало, что уровень клеточной активности нейтрофилов прямо коррелирует с клиническим исходом в госпитальном периоде. Также продемонстрирован высокий уровень хронического воспаления у больных с ХИМ, что является неблагоприятным фоном прогрессирования ишемии мозга, ухудшая прогноз и исход заболевания. Нейтрофилы способны синтезировать и секретировать широкий спектр цитокинов (в основном IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra и IL-18) в ответ на разнообразные воспалительные стимулы, оказывая влияние на различные стороны функциональной активности как самих нейтрофильных гранулоцитов, так и других клеток [428, 658].

Цитокины контролируют множество физиологических и патологических процессов в ЦНС. Они являются как иммунорегуляторами, так и нейромодуляторами. Воздействуя на ЦНС различными путями, цитокины, в первую очередь провоспалительные IL-1 β и TNF α , могут вызывать нарушение физиологических функций ЦНС, нейротоксические и нейродегенеративные повреждения, стимуляцию синтеза IL-1 β в ядрах гипоталамуса и в заднем гипофизе. Они способны продуцировать «стресс-подобные» эффекты в ЦНС, влиять на активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, уровни нейропептидов в гипоталамических регионах мозга, синтез и утилизацию центральных моноаминов. Кроме этого, цитокины могут сигнализировать мозгу посредством следующих механизмов: проникновением в мозг через околожелудочковые органы, которые не имеют плотных областей, синтезом *de novo* в головном мозге, через разрушение барьера кровь-мозг периферическими цитокинами при системном воспалении, путем синтеза вторичных мессенджеров (NO и простагландины), стимуляцию вагусного нерва, передающего сигналы в соответствующие отделы мозга. Эти воздействия могут осуществлять эффекты перекрестной сенсibilизации, что усиливает нейроэндокринные ответы на более поздние стрессорные вызовы. Важную роль в ряде этих

процессов и поддержании баланса Th1/Th2 цитокинов играют микроглия и астроциты, вторичные мессенджеры и взаимодействия гипоталамуса и переднего гипофиза [185, 240].

Провоспалительные цитокины влияют на нейромедиаторный обмен и снижают концентрации триптофана и серотонина. При хроническом воспалении может снижаться интенсивность биосинтеза катехоламинов, что приводит к изменению нейротрансмиссии у больных с депрессией. Некоторые исследователи считают, что развитие депрессии в большей степени связано не с нарушенным метаболизмом серотонина, а окислительным стрессом и эксайтотоксичностью — процессом, ведущим к повреждению и гибели нервных клеток [68, 485].

Цитокиновая сеть в очаге продуктивного воспаления преимущественно связана с различными вариантами кооперативных взаимоотношений Th и макрофагов. Активные макрофаги, нейтрофилы, Th1 и Th2 вовлекаются в развитие продуктивного воспаления при аутоиммунном процессе. Альтернативная активация макрофагов 2-го типа (M2) больше связана с Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) и близкими им по функции, а в некоторых случаях и с происхождением Th5 (IL-5), Th6 (IL-6), Th9 (IL-9). Макрофаги M2 (a, b, c, d) гетерогенны, но в целом обладают умеренной провоспалительной активностью. Они предпочитают неактивационные механизмы фагоцитоза, независимые от комплемента и антител, участвуют в хронизации процесса [95, 213, 334, 520, 649, 660].

При начальных проявлениях ХИМ в плазме циркулирующей крови выявлено более высокое значение $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, уровень которых в мозге находится под контролем нейропептида Y и соматомедина, снижение $\text{TGF-}\beta$, что в условиях ишемического повреждения гематоэнцефалического барьера может вызвать на территории мозга активацию иммунных реакций из-за нарушения баланса супрессивных факторов. Для цитокинов важными клетками-мишенями являются астроциты, осуществляющие последовательное распространение данных эффектов. Цитокины активируют астроцитами синтез СРБ, факторов комплемента, ростковых факторов, оксида азота, что, в свою очередь, оказывает влияние на глутаматную эксайтотоксичность и интенсивность реакций СРО. Микроглия в условиях

активации, реализуя нейротоксическое влияние индукцией апоптоза нейронов либо инициацией локального воспалительного ответа и участвуя в фагоцитарных реакциях, приводит к нейрональным потерям и прогрессированию хронической ишемии головного мозга с появлением микросимптоматики, наблюдающейся при переходе начальных проявлений недостаточности кровообращения мозга в хроническую ишемию головного мозга I стадии [594, 709, 735].

В условиях ишемического повреждения ткани мозга активированная микроглия начинает продуцировать провоспалительные цитокины, в первую очередь IL-1, быстрая экспрессия которого обуславливает нейротоксичность, индуцирует апоптоз, способствует увеличению отека мозговой ткани и количества адгезированных к эндотелию и инфильтрующихся в область ишемии нейтрофилов. IL-1 осуществляет и не прямые воздействия на регуляторные центры ЦНС через индукцию IL-6 и IL-18, последний цитокин совместно с IL-1 стимулирует экспрессию IFN γ в микроглии, вызывая таким образом усиленную продукцию многих молекул клеточной поверхности: МНС класса I и II, молекул межклеточной адгезии I (ICAM-1), рецепторов CD40, CD 14, Fc и комплемента. Вместе с тем IFN γ способствует дополнительному освобождению микроглией провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1, IL-6), комплемента (Clq, C₂, C₃, C₄) и NO, а также осуществлению микроглией фагоцитоза особых антигенов (миелина на ранних стадиях множественного склероза). В итоге клетки микроглии становятся активными антиген-представляющими цитотоксическими и фагоцитирующими клетками, преимущественно вырабатывающими Th1 цитокины. Очевидно, что подобные эффекты IFN γ способствуют развитию воспалительных процессов в ЦНС и гибели нейронов. Это индуцирует и поддерживает воспалительную реакцию в очаге ишемии и ведет к отсроченным нейрональным потерям. В ответ на экспрессию IL-1 секретируется рецепторный антагонист IL-1 (IL-1Ra), который путем конкурентного связывания специфических мембранных рецепторов ингибирует данные эффекты, что способствует выживаемости нейронов и стимуляции процессов рубцевания постинфарктного [53, 127, 128, 224, 237, 277, 484, 600, 755].

Важная роль провоспалительных цитокинов становится очевидной, если учесть, что активированная микроглия может служить главным источником TNF α и семейства IL-1 и что IL-1 β и TNF α являются решающими эффекторными цитокинами, вовлекаемыми во многие неврологические процессы. Несмотря на то что этиология повреждений ЦНС варьирует, IL-1 β и TNF α оказываются общим звеном в процессах, ведущих к нейрональной гибели. Имеются также обширные доказательства вовлечения представителей семейства IL-1 и TNF α в нарушение таких физиологических функций ЦНС, как обучение и память, сон и аппетит, поддержание температуры тела и поведенческие реакции. Существенную роль в этих эффектах играет воздействие IL-1 β на ядра и нейроны гипоталамуса и клетки гипофиза, усиливающее их активность и влияющее на иммунный–нейроэндокринный кругооборот [123, 240, 459, 585, 740].

В условиях ХИМ наблюдается повреждение клеток эндотелия, развивается воспаления, цитокининдуцированное повреждение клеток-компонентов гематоэнцефалического барьера, вызванного гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, миграции трансэндотелиальной белых клеток крови. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , TNF α и IL-6, синтезируемые и экспрессируемые активированной микроглией, вызывают перегруппировку и нарушение экспрессии белков плотных контактов (окклюдин и ZO-1), что в конечном итоге вызывает патологическую проницаемость ГЭБ. Дополнительно наблюдается увеличение синтеза белков клеточной адгезии (ICAM-1, селектин), которые облегчают миграцию иммунных клеток в области дегенерации и воспаления. Повышение концентрации IL-1 и PGE2 предполагает, что данные медиаторы принимают непосредственное участие в распространении воспалительного сигнала на другие клетки вещества головного мозга (микроглию, перициты и периваскулярные макрофаги, астроциты) [622, 641]. Т.к. микроглия является единственным иммунокомпетентным компартментом в центральной нервной системе, она на повреждающее воздействие ишемии участвует во всех реакциях церебральной ткани. Хроническая ишемизация головного мозга, вызванная АГ, активирует микроглиальные клетки, приводя их в состояние готовности к фагоцитозу. Нейротоксическое влияние

микроглиальных клеток осуществляется по трем основным механизмам: с помощью продукции прямых нейротоксических факторов; продукции микроглиальных факторов, запускающих патобиохимические каскады, которые приводят к клеточной смерти; а также с помощью индукции местного воспалительного ответа [588, 619].

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин I (MCP-1) не определяется в сосудистой стенке в условиях нормы, но его синтез резко увеличен в зонах ишемии и конечно же непосредственно в атеросклеротической бляшке. Он является мощным медиатором воспаления, индуцируя выработку $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$ и $IL-4$, являясь фактором хемотаксиса моноцитов, осуществляет контроль за их трафиком к фокусам воспаления и выходом моноцитов из кровяного русла [235, 446, 749].

В ответ на повышение концентрации провоспалительных цитокинов в условиях ишемии головного мозга компенсаторно повышается продукция противовоспалительных как защитная реакция, однако высокий уровень противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови после проводимой терапии создает условия для длительного течения заболевания и его перевода в хроническую форму [183, 265, 316].

О вкладе адаптивного иммунитета в патогенез цереброваскулярных заболеваний свидетельствует наличие аутоантител в крови таких пациентов. В процессе прогрессирования ишемии происходят локальные сосудистые повреждения с нарушением ГЭБ и попаданием в сосудистое русло тканеспецифических нервных белков, что активирует развитие иммунного ответа с дальнейшим формированием воспаления и эндотелиальной дисфункции. Дендритными клетками осуществляется репрезентация нейроантигенов костномозгового происхождения, которые находятся в головном мозге и располагаются вдоль крупных кровеносных сосудов и в белом веществе, эндотелиальными клетками кровеносных сосудов мозга, способными к презентации антигенов, ассоциации их с антигенами главного комплекса гистосовместимости и поддержанию клонального роста специфических к этим антигена Т-лимфоцитов, клеток астро и микроглии. Принимая актив-

ное участие в формировании иммунного ответа в центральной нервной системе, астроциты приобретают свойства иммунных и эффекторных клеток, экспрессирующих целый ряд антигенов. Из-за того, что белки мозговой ткани по отношению к собственной иммунной системе антигенны, при повторных повреждениях гематоэнцефалического барьера происходит «сенсibilизация» к мозгоспецифическим антигенам [22, 146, 388, 501, 529, 626, 644].

Данные положения легко иллюстрируются «фоновой» сенсibilизацией к структурным нейроспецифическим белкам, для чего исследован уровень аутоантител к нейроспецифическим белкам S100 β , NGF, основному белку миелина в сыворотке крови у пациентов с ХИМ I, II и III стадий. При этом установлен высокий уровень первичных антител к основному белку миелина и к S100 β , выявлено, что вариабельность степени повышения титра первичных антител и величины его соотношения с титром вторичных антител описывает разную «остроту» происходящих в организме аутоиммунных процессов. Данные различия в соотношениях титров антител к S100 β и основному белку миелина у данных пациентов соответствуют индивидуальным топографическим особенностям деструктивных процессов, которые происходят в веществе головного мозга [92, 125, 126, 216, 571, 733].

Единичные работы посвящены роли системы комплемента при цереброваскулярных заболеваниях, несмотря на то, что комплемент является важнейшим эффекторным компонентом иммунной системы, медиатором воспаления. Участвуя в огромном разнообразии гуморальных и клеточных реакций и межмолекулярных взаимодействий, формирующих иммунный ответ, система комплемента представляет из себя цитотоксичную систему защиты организма, которая обеспечивает в условиях нормы элиминацию инородных патогенов, токсических продуктов тканевого распада, опсонизацию некротических и апоптотических клеток, усиление и в обязательном порядке индукцию воспаления, а также секрецию иммунорегуляторных молекул и удаление из системного и периферического кровотока иммунных комплексов. Несмотря на это, неконтролируемая длительная гиперактивация системы комплемента может вызвать повреждение здоровых тканей, что иногда

наблюдается при ряде других патологических состояний организма [131, 405, 458, 512, 647].

Известно, что каскад комплемента является неотъемлемой частью в иницировании и модуляции воспалительного процесса, увеличивая экспрессию адгезионных молекул, хемотаксис нейтрофилов, активацию тромбоцитов и образование реактивных радикалов кислорода. Глиальные клетки могут продуцировать белки комплемента, таким образом, в ЦНС может идти локальная продукция и активация комплемента. Кроме того, показано наличие рецепторов $C_{3a}R$, $C_{5a}R$ и C_5L2 на астроглиальных клетках, что указывает на возможность эскалации (или развития) комплемент-опосредованного воспаления в ЦНС. Комплемент играет повреждающую роль при различных воспалительных заболеваниях мозга. Анафилатоксины C_{3a} и C_{5a} – важные воспалительные медиаторы и, как полагают, играющие важную роль в воспалении ЦНС. В повышенных (воспалительных) концентрациях анафилатоксин C_{3a} определен как основной фактор, ответственный за воспалительное повреждение мозга. Вероятно, активация комплемента по альтернативному пути в ЦНС и связывание анафилатоксина C_{3a} с его рецептором $C_{3a}R$ на астроцитах являются ключевыми событиями, определяющими комплемент-опосредованное воспаление в ЦНС и нарушений гематоэ

нцефалического барьера. Установлено в настоящий момент, что, постгипоксический воспалительный ответ характеризуется гиперактивацией лектинового каскада системы комплемента, а его компоненты могут рассматриваться как фармакологические (терапевтические) мишени для коррекции индуцируемых гипоксией воспалительных реакций [56, 353, 406, 458].

Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга являются самыми ранними формами ХИМ. В основе ее формирования стоит поражение сосудистого русла атеросклеротического и/или гипертонического генеза. Поскольку в выполненной работе под постоянным наблюдением были пациенты с ХИМ на фоне АГ, необходимо остановиться отдельно на иммунных нарушениях при данной отдельно взятой патологии.

Головной мозг – при артериальной гипертонии один из главных органов-мишеней. Цереброваскулярные осложнения определяют во многом судьбу пациентов с артериальной гипертонией, оказываясь непосредственной причиной стойкой утраты трудоспособности и даже приводя порой к летальному исходу. Артериальная гипертония является наиболее распространенным и значимым модифицируемым фактором риска развития цереброваскулярной патологии независимо от этнической принадлежности населения и географического региона. Среди лиц с АГ вероятность развития инсульта повышена в 3-4 раза [19, 20, 100, 106, 341].

Неизбежным следствием АГ является ремоделирование сосудистой стенки и в условиях АГ одновременно служит механизмом ауторегуляции церебрального кровотока. Сейчас уже расшифрован ряд иммунных механизмов ремоделирования церебральных сосудов с участием иммунных и эндотелиальных клеток. Иммунная изолированность головного мозга связана прежде всего с наличием гематоэнцефалического барьера, а также влиянием факторов иммуносупрессии, территории мозга к которым относятся пул Т-регуляторных лимфоцитов, нейропептиды, цитокины (TGF- β), отсутствие конститутивной экспрессии продуктов МНС I и II класса. Отсутствие взаимодействия между эндотелиальными клетками, избирательность везикулярного транспорта являются структурной особенностью гематоэнцефалического барьера. В условиях артериальной гипертензии повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, обусловленная спазмом гладкомышечных клеток и нарушением между эндотелиоцитами плотных контактов, что вызывает запуск в головном мозге сложного каскада иммунных реакций. С участием системы рецепторов адгезии (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1), экспрессия которых меняется на фоне артериальной гипертонии реализуется фенотипическая трансформация гладкомышечных клеток сосудов. Артериальная гипертония изменяет способность астроглиальных, эндотелиальных и иммунокомпетентных клеток синтезировать и освобождать цитокины, васкулоэндотелиальный, тромбоцитарный ростковые факторы, вазоактивные факторы, матриксные металлопротеиназы [94, 67, 75, 341, 407, 504, 506, 586, 769].

Пациенты с разной длительностью АГ II стадии имеют сопоставимые принципы цитокинзависимого прогрессирования заболевания, при этом длительность патологии приводит к усилению связей между IL-1 β , IL-1 α с вазоконстрикторами и ослаблению с протективными компонентами, что наиболее выражено у лиц без терапии, но определяется и в группах больных с устойчивыми индивидуально высокими показателями IL-1 β , IL-1 α даже на фоне клинически эффективного лечения, что подтверждает актуальность выявления новых цитокинзависимых патогенетических типов развития АГ с целью выделения дополнительных групп прогрессирования заболевания [316].

Проблема АГ и тяжелой сосудистой патологии головного мозга сохраняет свою актуальность и имеет тенденцию к дальнейшему росту [325, 369, 417]. Известно, что иммунные механизмы играют важную роль в развитии различных заболеваний, в том числе гипертонической болезни и сосудистых поражений головного мозга [169, 206, 326, 357]. В настоящее время индукция иммунных реакций подразумевает разворачивание интегративных процессов. Пусковым моментом является трехчленная кооперация (макрофаг–Т-хелпер–В-лимфоцит). Кроме того, следует добавить наличие неспецифического регулирования этих процессов гормонами, цитокинами, миело- и тимусными пептидами, системой комплемента, фрагментами иммунных глобулинов и др. Наконец, конкретные расстройства иммунологической реактивности комплексно сопряжены с изменениями нуклеинового, белкового, липидного обменов, циклических нуклеотидов, антиоксидантной защиты, накоплением биогенных аминов и т.д. Таким образом, итоговое иммунопатологическое состояние характеризуется сочетанием различных иммунных и неиммунных механизмов, что подразумевает столь же многочисленную возможность его коррекции [75, 132, 169, 243, 326, 388, 428].

Хроническая ишемизация головного мозга, вызванная АГ, активирует микроглиальные клетки, приводя их в состояние готовности к фагоцитозу и способности продуцировать целый спектр токсичных для нервной ткани соединений: провоспалительных цитокинов, протеаз, катепсинов, эйкозаноидов, супероксидных анионов, оксида азота, пероксинитритов. Кроме этого, микроглия инициирует

цитотоксическое действие астроцитов, участвующих, в том числе, в снижении к тканям головного мозга иммунологической толерантности организма, что совместно с процессами апоптоза и ЭД ведет к повреждению нервных клеток. Нарушение липидного обмена и иммунное воспаление вызывают деструктивный процесс в нейроглии и необратимое повреждение фосфолипидных мембранных комплексов [75, 93, 312, 316, 484, 606, 607].

Можно заключить, что прогрессия на фоне АГ ранних форм хронической ишемии головного мозга сопровождается увеличением нейроспецифических белков в системном кровотоке – ростом цитокинемии, маркеров повреждения нервной ткани, дисбалансом факторов иммунной супрессии, разнообразных ростковых факторов [492, 668, 684]. Длительное истойкое возрастание АД сопровождается увеличением проницаемости и ДЭП-ремоделированием церебральных сосудов развития хронического процесса, из-за запуска к свойственным нейроспецифическим пептидам механизмов аутоиммунизации способствует структурному повреждению вещества головного мозга и появлению неврологической микросимптоматики, которая указывает на мозаичную вовлеченность различных отделов ЦНС при переходе к стадии ХИМ-1 от НПНКМ [118, 211, 327]. Прогрессивным компонентом мониторинга состояния пациента с АГ может стать анализ показателей иммунного статуса, во многом определяющих поражение органов-мишеней, формирование эндотелиальной дисфункции [24, 316, 618, 630].

В последние годы обсуждается проблема апоптоза как одного из механизмов повреждения головного мозга при хронической гипоперфузии. Предполагают существование нейронального апоптоза в случаях безинсультного течения церебрального сосудистого заболевания, кратковременной ишемии [93, 229, 466, 590]. В процессе воспаления клетке необходима эффективная работа митохондрий и обеспечение жесткого контроля митохондриальной динамики и биогенеза. Митохондрии являются основными генераторами АФК и эффективными индукторами клеточной гибели (апоптоза), они способны воспринимать «сигналы опасности» инициации воспаления за счет активации и управления врожденной иммунной системой. Митохондриальная дисфункция

может вызывать нарушения во всем организме, приводящие к развитию неврологической, эндокринной, онкологической и сердечно-сосудистой патологии [232]. Апоптоз играет ключевую роль и при развитии различных патологических процессов: в нервной системе – при травмах нервной системы, в патогенезе развития нейродегенеративных заболеваний, при шизофрении, в развитии недостаточности мозгового кровообращения, эпилепсии, демиелинизирующих и других заболеваниях нервной системы. В этом случае подразумевается «патологический» апоптоз [93, 148, 305, 488].

1.3. Фармакологическая коррекция иммунных и метаболических нарушений при хронической ишемии головного мозга

Обеспечение лекарственной безопасности – приоритетное направление современной медицины. Оно связано с созданием большого количества новых препаратов, выявлением новых биологических эффектов ранее синтезированных лекарственных средств, способных модифицировать функциональные связи органов и систем организма, сенсibilизацией пациентов вследствие полипрагмазии. Результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют том, что недооценка этой проблемы чревата развитием серьезных последствий, ростом числа тяжелых осложнений, требующих госпитализации и часто являющихся причиной летальных исходов [298, 306, 398, 568].

В рамках проблемы ОНМК и ХНМК значительный интерес представляет защита клеток мозга от повреждающих воздействий. Если раньше основное внимание уделялось вазотропной терапии с целью «расширения» артерий головного мозга и увеличения его кровенаполнения, то в настоящее время во главу угла ставится профилактика повторных ишемических атак, устранение причины микроангиопатии (АГ, сахарного диабета и др.), коррекция дисфункции эндотелия и обеспечение нейропротекции [109, 165, 228, 309, 525].

Многообразие этиологических факторов и патогенетических механизмов, участвующих в развитии ХНМК, определяет сложность выбора фармакологической терапии. Она должно иметь комплексный характер, отражающий влияние на основные факторы риска цереброваскулярных болезней [30, 111, 149, 174, 410, 572, 574]:

- лечение основного сосудистого заболевания, приведшего к развитию нарушений мозгового кровообращения (АГ, атеросклероз);
- улучшение кровоснабжения головного мозга (вазоактивные и анти тромботические препараты);
- улучшение функции нервных клеток, находящихся в условиях гипоксии с помощью препаратов, устраняющих оксидантный стресс, дисфункцию эндотелия,

улучшающих метаболизм нервной ткани. Данная фармакологическая терапия при ОНМК и ХНМК в литературе получила название комплексной нейропротекции.

Лечение основного сосудистого заболевания, приведшего к развитию нарушений мозгового кровообращения. При ХИМ, на основе АГ, необходима ликвидация внешних факторов, влияющих на повышение АД, и постоянная антигипертензивная терапия. Современный подход к ней подразумевает использование комбинированной терапии несколькими препаратами, принимаемыми в меньших дозах, чем при монотерапии – низкодозовая комбинированная антигипертензивная терапия. Все антигипертензивные фармакологические средства можно разделить на препараты основного и резервного ряда. К препаратам основного ряда относятся: диуретики; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; блокаторы медленных кальциевых каналов; β -адреноблокаторы; блокаторы рецепторов ангиотензина II. Резервными препаратами являются: агонисты центральных α -адренорецепторов; агонисты имидазолиновых рецепторов; прямые вазодилататоры [13, 92, 196, 390, 633, 750].

При подборе ангиотензивных препаратов необходимо руководствоваться принципами:

- применение низких дозировок ангиотензивных препаратов на начальном этапе лечения с их увеличением при недостаточной эффективности;
- предпочтение рациональных комбинаций ангиотензивных средств;
- замена ангиотензивных препаратов из другого класса АГП при отсутствии эффекта;
- использование ангиотензивных средств пролонгированного действия;
- одновременное применение в фармакологической терапии препаратов, улучшающих мозговой кровоток и обладающих нейропротекторными свойствами даже при хорошем контроле АД [17, 101, 273, 346, 505].

Улучшение кровоснабжения головного мозга. Для этих целей применяются вазоактивные препараты, которые в первую очередь улучшают церебральную микроциркуляцию за счет влияния на реологические свойства крови и тонус артериол. Наиболее часто применяются такие лекарственные средства, как винпоце-

тин (кавинтон), вазобрал, пентоксифиллин, сермион, гинкго билоба [110, 163, 198, 348, 370, 372, 424].

Винпоцетин (кавинтон) – это алкалоид синтетической природы этилаповинкамината, который выделен из листьев *Vinca minor*, известного как барвинок малый. Многочисленные доклинические и клинические исследования, проведенные за более чем 40-летнюю историю его применения, показывают множественные механизмы, ответственные за преимущественно нейропротективные эффекты винпоцетина. Поскольку никаких значимых серьезных побочных эффектов при его применении за эти годы зарегистрировано не было, винпоцетин рассматривается как безопасный препарат для длительного лечения. Препарат обладает рядом значимых свойств, наличие которых сохраняет актуальность его применения и в настоящее время [164, 279, 420, 699]:

- избирательное увеличение мозгового кровообращения без значительных изменений системной гемодинамики;
- повышение устойчивости головного мозга к гипоксии;
- улучшение когнитивных функций;
- снижение агрегации тромбоцитов;
- ослабление адгезии лейкоцитов;
- повышение пластичности эритроцитов;
- снижение ремоделирования гладкомышечных элементов сосудов;
- торможение процессов перекисного окисления липидов;
- нейропротекторное действие;
- противовоспалительное действие.

Первоочередным механизмом действия кавинтона на кровоток в веществе головного мозга является антивазоконстрикторный эффект, который опосредуется в основном с помощью блокирования сосудистых норадренергических реакций. В ряде наблюдений отмечается, что препарат способен перераспределять и усиливать кровообращение в областях ишемии головного мозга без эффекта «обкрадывания». Ключевым звеном механизмов действия винпоцетина является

влияние на различные этапы ишемического каскада: истощение АТФ, активацию Na^+ - и Ca^{2+} -АТФ-зависимых каналов, высвобождение глутамата и свободных радикалов. Ингибирование вольтаж-зависимых Na^+ -каналов, по-видимому, является основой нейропротективного эффекта винпоцетина. Исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии у приматов и человека продемонстрировали быстрое проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер и неоднородное распределение в мозге с наиболее высокой концентрацией в таламусе, базальных ганглиях, затылочной, теменной и височной коре, т.е. зонах, которые тесно связаны с когнитивными функциями [424, 699, 775].

Препарат кавинтон, спрессируя фосфодиэстеразу, повышает уровень цАМФ и цГМФ, что стимулирует экспрессию генов, участвующих в опосредовании клеточной адаптации. Повышение уровня циклических нуклеотидов обприводит к релаксации миофибрилл, увеличению диаметра кровеносных сосудов и возрастанию объемной скорости кровотока в гипоксимизированных тканях. Из-за того, что цГМФ является пострецепторным вторичным посредником для многих медиаторов центральной нервной системы (катехоламинов, серотонина ацетилхолина, и норадреналина), то повышение его концентрации оказывает в первую очередь прямое холинергическое действие, активируя кругооборот катехоламинов в тканях вещества головного мозга, стимулирует и усиливает эффекты норадреналина в области корковых нервных клеток, вызывая аденозиноподобные эффекты, лежащие в основе ноотропных эффектов кавинтона [164, 401, 596].

Дополнительно к этому, кавинтон ускоряет утилизацию и транспорт кислорода и глюкозы, увеличивает переносимость нейронами ишемии, оказывает антиоксидантный эффект, повышает эластичность и пластичность красных клеток крови, улучшает реологические свойства крови и восстанавливает должный (минимальный) уровень микроциркуляции [308, 348, 371, 540].

Нормализующее действие препарата кавинтона обусловлено тем, что он оказывает свое непосредственное влияние на мозговые сосуды как с повышенным, так и с пониженным тонусом, препятствуя, в частности, неадекватным сосу-

дистым реакциям. Препарат восстанавливает способность к ауторегуляции мозгового кровообращения, предотвращает развитие вазоконстрикторных изменений, обуславливающих феномен “no-reflow” в раннем постишемическом периоде, что имеет исключительное значение при лечении пациентов с ХИМ. Результаты клинических исследований доказывают, что применение препарата является эффективным средством терапии больных, страдающих хронической церебральной дисфункцией сосудистого генеза [107, 164, 310, 420].

Доказанным в настоящий момент является тот факт, что винпоцетин имеет высокое сродство к белку-транслокатору 18-кДа, который является биомаркером активированной микроглии, а также супрессирует пролиферацию микроглии из-за блокирования транскрипционного фактора AP-1 (активирующий протеин-1) пути NF- κ B. Кроме этого он супрессирует процесс высвобождения провоспалительных факторов. Установлено то, что подавление высвобождения провоспалительных молекул за счет ингибирования пути IKK/NF- κ B после того, как происходит активация TNF α , а также ингибирование дифференцировки олигодендроглиальных клеток-предшественников, что оказывает прямое негативное влияние на процесс ремиелинизации. Супрессируя процесс фосфорилирования IKK, винпоцетин супрессирует NF- κ B, в этого процесса не происходит его транслокации в ядро и не синтезируются молекулы адгезии и цитокины, такие как IL-6, IL-2, IL-1, и TNF α , а также не активируются молекулы хемотаксиса [424, 596, 614, 774, 775].

Винпоцетин специфически супрессирует тромбоцитарный фактора роста, активированное фосфорилирование внеклеточных регулируемых протеинкиназ (FRK1 и ERK2), супрессируя таким образом размножение и миграции гладкомышечных клеток сосудов, индуцированных этим же тромбоцитарным фактором роста. Дополнительно известно, что препарат винпоцетин существенно ингибирует внутриклеточное образование АФК, синтезируемых лейкоцитами клеток крови, это уменьшает продукцию гипохалогидных кислот, которые окисляют липопротеины. В экспериментальных условиях наглядно было показано, что этиловый эфир аповинкаминовой кислоты увеличивает содержание коллагена и значительно по-

вышает плотность фиброзной покрышки, что тем самым стабилизирует атеросклеротическую бляшку [542, 596, 776, 777].

Пентоксифиллин (трентал) – вазоактивный препарат, который представляет собой производное метилксантина. В настоящий момент принято считать, что основные фармакологические эффекты данного препарата обусловлены его способностью ингибировать активность фосфодиэстеразы 4 типа, поэтому в эритроцитах и тромбоцитах возрастает содержание цАМФ, при том что уровень ионов кальция внутри клетки значительно уменьшается. Данные фармакологические свойства обеспечивают существенное влияние трентала на уровень микроциркуляции за счет комплекса эффектов (снижение агрегации тромбоцитов, повышение пластичности эритроцитов, снижение вязкости цельной крови). Пентоксифиллин (трентал) не является истинным антиагрегантом и отличается от многих известных препаратов этой группы именно своей эксклюзивной способностью оказывать влияние на функциональные свойства красных клеток крови. Дополнительно, пентоксифиллин (трентал), стимулируя выработку простациклина, обладает способностью снижать выраженность спазма в сосудах. При использовании препарата в среднетерапевтических дозировках он способен оказывать супрессирующее влияние на активность нейтрофилов, циркулирующих мононуклеаров и Т-лимфоцитов, а также снижает синтез цитокинов с провоспалительными эффектами. Нельзя исключить тот факт, что именно с указанными свойствами данного препарата может быть связано протекторное действие на различные клетки и ткани, в том числе на спинной и головной мозг в условиях острой гипоксии (ишемии). Пентоксифиллин (трентал) кроме этого снижает выраженность воспалительного ответа путем уменьшения концентраций противовоспалительного медиатора СРБ и $TNF\alpha$, увеличивая также уровень противовоспалительных медиаторов (в первую очередь – IL-10) [154, 594].

В многоцентровых исследованиях О.С. Левина и сотр. [454] доказана эффективность и безопасность вазобрала у пациентов с 1-2 стадиями ХИМ, связанной с АГ. Препарат состоит из дигидрированного производного спорыньи α -дигидроэргокриптина и кофеина. Первый компонент блокирует α_1 и α_2 -

адренорецепторы гладкомышечных стенок сосудов, оказывает стимулирующее влияние на дофаминовые и серотониновые рецепторы ЦНС. Экспериментально доказано, что вазобрал снижает проницаемость сосудистой стенки, уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии. Кофеин оказывает стимулирующее действие на ЦНС, в основном на кору мозга, повышая умственную и физическую работоспособность и биодоступность дигидроэргокриптина.

В литературе, посвященной лечению ХИМ, имеются данные о положительном действии препаратов галидор и эскузан. Галидор, обладающий достаточно выраженным вазодилатирующим эффектом, имеет многонаправленный механизм действия, обусловленный блокадой фосфодиэстеразы, антисеротониновой активностью, кальциевым антагонизмом. Он тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов и эритроцитов, уменьшает вязкость крови. Эскузан, в свою очередь, оказывает венотонизирующее, капилляропротективное, противоотечное действие, уменьшает проявления венозного застоя, что положительно сказывается на состоянии просвета сосудов и венозных клапанов. Возможно, их позитивное действие связано с существенным влиянием на венозный компонент ХИМ, часто встречающийся в структуре этой патологии [30, 199, 398].

Улучшение функции нервных клеток применением комплексной нейропротекции. Многоступенчатость «ишемического каскада» обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению, который получил название комплексной нейропротекции, так как при его адекватном осуществлении можно сохранить и морфологическую целостность, и функциональную активность клеток мозга, что в конечном счете обеспечивает снижение частоты инвалидизации при тяжелых ишемических церебральных поражениях [52, 311, 414, 455].

Суть нейропротекторной терапии — уменьшение объема поражения ткани головного мозга как при острых цереброваскулярных событиях, так и при хронической прогрессирующей энцефалопатии. Если при острой церебральной ишемии нейропротекция направлена на прерывание каскада патобиохимических реакций, приводящих к гибели клеток и формированию инфаркта, то при ХИМ целью

нейропротекторной терапии является поддержание жизнедеятельности клеток мозга в условиях длительной гипоксии. Патогенетическим обоснованием комплексной нейропротекции (цитопротекции) является то, что в клинической практике наиболее часто применяются лекарственные средства, обладающие комплексным воздействием на различные клетки мозга, так как при нарушении мозгового кровообращения требуется защита не только нейронов, но и астроцитов, олигодендронитов, микроглии. Их применение может повысить степень адаптации мозга к ишемии, увеличить жизнеспособность клеток, обеспечить лучшее восстановление нарушенных функций. Первостепенное значение имеют процессы нейропластичности (включает процессы регенерации нервной ткани и рассматривается как адаптация нейрона к новым функциональным условиям) и нейропротекции (применение препаратов, устраняющих дисфункцию эндотелия, улучшающих метаболизм нервной ткани). Адекватное применение нейротрофических и нейропротективных препаратов, что обозначается термином комплексная нейропротекция, позволяет замедлить формирование ишемического повреждения и повысить устойчивость мозга к гипоксии [40, 174, 283, 306, 328, 725].

Ключевой фактор, определяющий характер изменений состояния головного мозга – это энергетический обмен. Гипоксия является ведущим фактором формирования поражений, приводящих к нарушению вегетативной регуляции церебральных сосудов, ухудшению энергетического обмена с уменьшением образования макроэргических соединений в митохондриях клеток, развитием оксидантного стресса. В этой связи современными направлениями нейропротективной терапии с учетом патогенетических особенностей ХИМ являются препараты, среди основных фармакологических эффектов которых: антиоксидантный, антигипоксанта́ный, энергокорректирующий [347, 386, 413, 455, 460]

Методы терапии ХИМ, которые основанные на энергетической коррекции, позволяют сбалансировать энергетику внутри клетки и снизить выраженность цереbro-васкулярных расстройств, обусловленных развитием «оксидантного стресса». Доказано, что максимально раннее применение энергокорректоров и антигипо-

ксантов – реальный путь сохранения жизнеспособности нервной ткани при ее ишемии [92, 174, 327, 328, 339, 661].

Известно, что восстановление метаболических процессов в организме больных с гипоксическими состояниями может быть достигнуто путем применения лекарственных препаратов, содержащих сукцинат. Отсутствие адекватного увеличения кислородного баланса организма не только становится препятствием на пути обеспечения полноценного эффекта от проводимой терапии, но и может привести к обратным последствиям. Поэтому предпосылкой для разработки эффективных энергокорректоров и антигипоксантов стало включение в их состав янтарной кислоты, имеющей свойства не только субстратного антигипоксанта, но, что самое главное, свойства сигнальной молекулы, запускающей важнейшие биохимические механизмы адаптации организма при воздействии экстремальных факторов среды [203, 205, 257, 266, 449, 450].

В неврологической практике широко используются регуляторы энергетического обмена на основе интермедиатов цикла Кребса – янтарной и яблочной кислоты (сукцината и малата) [450, 786]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) - действующее начало лекарственных препаратов: мексидола, мексикора, нейрокса, мексиприма, а N-ацетилглюкамин натрия сукцинат – реамберина, этилметилгидроксипиридина малат (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина малат) – этоксидола [145].

Механизм противогипоксического, энергокорригирующего действия сукцинатсодержащих препаратов связан со специфическим влиянием на энергетический обмен входящим в его состав сукцинатом, который в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться в цикле Кребса. Сукцинат поддерживает при гипоксии активность FAD-зависимого звена цикла Кребса, катализируемого сукцинатдегидрогеназой, угнетение которого в этих условиях происходит позднее, чем активность NAD-зависимых этапов ЦТК. Янтарная кислота обеспечивает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение угнетения окислительных процессов в ЦТК, что в анаэробных условиях увеличивает содержание АТФ и креатинфосфата, активирует энергосин-

тезирующие свойства митохондрий, функционирование которых в условиях гипоксии позволяет определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке [266, 450].

Наличие 3-гидроксипиридина в структуре мексидола, мексикора, нейрокса, мексиприма, других соединений и препаратов обеспечивает комплекс его антиоксидантных и мембранотропных эффектов, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов, что принципиально отличает эти лекарственные средства от других препаратов, содержащих янтарную кислоту [145, 249, 326].

Сочетание в структуре сукцинатсодержащих препаратов двух соединений с необходимыми свойствами обеспечивает их хорошую проходимость через ГЭБ, высокую биодоступность и воздействие на различные мишени, следствием чего является широкий спектр их эффектов и высокий терапевтический потенциал [65, 297, 308].

Фармакологические препараты на основе сукцината оказывают выраженный антиоксидантный эффект, увеличивая уровень полярных фракций липидов, таких как фосфатилиинозит и фосфатидилсерин в цитоплазматической мембране, а также фосфатидилхолина, фосфатидилэаноламина и общих ФЛ, что также способствует невыраженной активации СОД, при этом уменьшает отношение холестерол/фосфолипиды, а также снижает вязкость липидного слоя и увеличивает текучесть не только цитоплазматической мембраны. Они также подавляют процесс перекисного окисления липидов в цитоплазматических мембранах, увеличивают резистентность ЛПНП к процессу ПОЛ, что позволяет восстановить активность эндогенной антиоксидантной системы. Уменьшение синтеза АФК супрессирует активность лейкоцитов [9, 55, 65, 445].

Не исключено, что такое действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты может корректировать общеизвестное нейрохимическое звено патогенеза депрессии – функциональный дефицит серотонинергической нейротрансмиссии на церебральном уровне. Подобный механизм лежит в основе антидепрессивного действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Перечислен-

ные свойства препаратов янтарной кислоты формируют широкий спектр фармакологических эффектов на трех уровнях – сосудистом, нейрональном и метаболическом [11, 14, 348].

Благодаря вышеописанным механизмам сукцинатсодержащие препараты получили широкое распространение в клинической практике, в том числе в неврологической и при лечении ХИМ. Стоит остановиться на некоторых из них, часто используемых в лечении ХНМК.

Благодаря своему механизму действия мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых по крайней мере на двух уровнях — нейрональном и сосудистом. Он оказывает нейропротекторное, противогипоксическое, противоишемическое, ноотропное, вегетотропное, антистрессорное, анксиолитическое, противосудорожное и другие действия. Под влиянием мексидола наблюдается улучшение мозгового кровообращения и микроциркуляции, при этом его терапевтический эффект имеет дозозависимый характер [1, 4, 230, 324, 461, 737].

Нейропротективное действие препарата в условиях ишемии связано с активацией аэробного гликолиза и усвоения кислорода в ткани головного мозга. Мексидол является универсальным средством антиоксидантной фармакотерапии, поскольку влияет на различные звенья окислительного стресса: ингибирует свободнорадикальное окисление липидов биомембран, активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает уровень оксида азота, повышает активность супероксиддисмутазы и других антиоксидантных ферментов [14, 72, 280, 327, 687, 688, 689].

Мексидол обладает, кроме того, и выраженным анксиолитическим эффектом, т.е. способностью устранять страх, тревогу, напряжение, беспокойство. Мексидол оказывает влияние на различные типы стрессорных ситуаций, например, при стрессе на новизну обстановки, при тревоге и страхе, обусловленных ранее полученными в этих условиях негативными воздействиями, при стрессе ожидания боли, в ситуациях рассогласования желаемого и действительного. Анализ механизма реализации анксиолитического действия мексидола показал, что мексидол

не обладает способностью связываться с бензодиазепиновыми и ГАМК-рецепторами, однако обладает способностью усиливать связывание меченого диазепама с бензодиазепиновыми рецепторами. Таким образом, не обладая прямым аффинитетом к бензодиазепиновым и ГАМК-рецепторам, мексидол оказывает на них модифицирующее действие, усиливая их способность к связыванию [65, 208, 317].

Еще одной особенностью мексидола является его влияние на эндотелий сосудов, что особенно важно при цереброваскулярных заболеваниях, связанных с поражением мелких сосудов [280, 410, 687, 689].

Использование этоксидола (этилметилгидроксипиридина малата) у пациентов с ХИМ II, III стадии вызывает усиление скорости генерации супероксидного анион-радикала у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Через 5 дней курсового введения препарат индуцирует антиоксидантную систему защиты организма и снижает концентрацию вторичных продуктов перекисного окисления липидов, что свидетельствует об успешной коррекции окислительного стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца [182, 338].

Нейрокс – еще один фармакологический препарат из производных ЭМГПС, который повышает резистентность организма к гипоксии, стимулируя аэробный гликолиз и энергосинтезирующую функцию митохондрий внутри клеток. Через коррекцию реологических свойств крови, супрессирует агрегацию тромбоцитов, тем самым обладает антиатерогенным эффектом. Установлена его антигипоксическая, мембранопротективная и антиоксидантная активность. Нейрокс способствует сохранению структурной и функциональной организации биологических мембран, транспорту нейромедиаторов и ускорению синаптической передачи, модулируя активность Са-независимой фосфодиэстеразы, ацетилхолинэстеразы (мембраносвязанные ферменты), аденилатциклазы, рецепторных комплексов (гамма-аминомасляная кислота, бензодиазепиновый, ацетилхолиновый). С точки зрения практической медицины, производные 3-оксипиридина, в том числе и нейрокс, на данный момент являются наиболее применяемыми в связи с их высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. Практика показала

успешность их использования при восстановлении когнитивных функций (память, внимание, восприятие) [209].

Реамберин относится к субстратам энергетического обмена. В состав препарата входят соль янтарной кислоты и микроэлементы (магний, калий, натрия хлорид), он оказывает антиоксидантное и антигипоксическое, энергопротекторное действие, уменьшает продукцию свободных радикалов, утилизирует жирные кислоты и глюкозу в клетках, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови [108, 404].

Перспективным антиоксидантом в профилактике и лечении ишемических, возрастных и нейродегенеративных заболеваний мозга является α -липоевая кислота – тиоловое соединение с прямым антиоксидантным действием [265, 526, 632], которая применяется под торговым названием тиогамма. Антиоксидантные свойства α -липоевой кислоты обусловлены способностью препарата связывать свободные радикалы, являющиеся своеобразной их ловушкой, а также участием в восстановлении ключевого естественного антиоксиданта организма — витамина Е и синтезе другого важного антиоксиданта — глутатиона. Помимо того, что она обладает выраженным антиоксидантным эффектом, установлена ее способность повышать выживаемость шванновских клеток, обеспечивающих восстановление оболочки периферических нервов. Наконец, в экспериментальных условиях было продемонстрировано, что применение АЛК обеспечивает угнетение процессов апоптоза вследствие ингибирования активности каспаз 3 и 9, благодаря чему в условиях повреждения обеспечивается сохранность тела нейронов и миелиновой оболочки аксонов [64, 602, 751, 756]. В ходе экспериментальных и клинических исследований получены данные об эффективности применения препарата при заболеваниях не только периферической, но и центральной нервной системы, в частности при острых и хронических расстройствах мозгового кровообращения [152, 470].

Исходя из своей химической структуры и механизма действия, каждый антиоксидант более или менее эффективно влияет на отдельные звенья свободнорадикальных процессов, не являясь при этом универсальным средством. При назна-

чении антиоксидантной терапии в условиях длительного окислительного стресса на фоне измененного метаболического фона в связи с проявлением токсического действия АФК, действие препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, не проявляется сразу и в полной мере, что требует длительного и комбинированного применения антиоксидантных препаратов для получения положительного эффекта. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о большей терапевтической эффективности комплексного применения нескольких антиоксидантов с различными механизмами действия или использование многокомпонентных препаратов [48, 349, 413].

Цитофлавин является многокомпонентным антиоксидантным энергокорректором, оказывает противоишемическое действие, улучшает кровоток, ограничивает зону некроза и апоптоза, обладает выраженными нейропротекторными свойствами, способствуя восстановлению нарушенных функций. В соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации № 1938 от 11.11.2010 включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (№ 513 от 01.08.2007) включен в стандарт медицинской помощи больным с инсультом [215, 263, 339].

Цитофлавин содержит два фармакологически активных компонента: 10% янтарной кислоты и 2% инозина и два витамина: 0,2% рибофлавина мононуклеотида натрия (витамин В₂) и 1% никотинамида (витамин РР). Янтарная кислота в цитофлавине представлена в виде Na-N-метилглюкаммония сукцината, что способствует проникновению его через ГЭБ. Антиоксидантные эффекты сукцината опосредуются воздействием на транспорт медиаторных аминокислот и повышением внутримозгового содержания ГАМК через шунт Робертса. Янтарная кислота также как сукцинат активирует сукцинатдегидрогеназное окисление и стимулирует активность дыхательной цепи митохондрий, что обеспечивает ее выраженное антигипоксическое действие. Все компоненты данного препарата обладают энергoprотективным действием. Так, например, рибофлавин является кофактором, активирующим альтернативные NAD-метаболические пути и сукци-

натдегидрогеназу. Инозин (рибоксин) обладает выраженным антиоксидантным действием, реализующимся комплексом взаимосвязанных между собой метаболических путей. Инозин (рибоксин) активирует синтез NAD в митохондриях и анаэробный гликолиз с образованием лактата и NAD⁺, супрессирует фермент ксантаноксидазу и свободнорадикальные процессы. Никотинамид – нейпротектор прямого действия, один из фрагментов NAD, который активирует NAD-зависимые ферменты внутри клеток. Из-за данного эффекта и тщательно подобранному и сбалансированному составу, компоненты данного препарата оказывают взаимопотенцирующие метаболическое и энергокорректирующее действия, что в конечном итоге приводит к оптимизации ЦТК, способствуя быстрому ресинтезу АТФ и предотвращая прогрессирование постишемического энергодефицита [54, 174, 190, 355].

Широко применяемый в практике еще один комплексный препарат – актовегин получают методом ультрафильтрации из крови молодых телят. Это депротеинизированный гемодиализат, в который входят более 200 биологических субстанций с низкой молекулярной массой, включая аминокислоты, АМФ, биогенные амины, фосфолипиды, в первую очередь фосфатидилинозитолы и сфинголипиды, гексозы, сукцинат, холин, витамины. Кроме этого, в состав препарата входят микроэлементы — магний, натрий, кальций, фосфор, в том числе нейроактивные - кремний и медь. Многокомпонентная природа актовегина определяет его плеiotропный нейпротективный механизм действия и клиническую эффективность [425, 426, 467, 677].

Препарат стимулирует утилизацию головным мозгом глюкозы и O₂, повышая его устойчивость к гипоксии, активирует процессы нейропластичности. Компоненты актовегина активируют фермент аэробного метаболизма пировиноградной кислоты – пируватдегидрогеназу и энзим ЦТК – сукцинатдегидрогеназу, стабилизируя работу компонентов ЦПЭ в митохондриях, ускоряя утилизацию лактата, способствуя тем самым нормализации внутриклеточного pH. Кроме этого, актовегин увеличивает активность кислой фосфатазы и лизосомальных ферментов клетки, приток ионов калия в клетки, активирует калийзависимые ферменты, повыша-

ет обмен высокоэнергетических фосфатов. Важными свойствами препарата являются стабилизация плазматических мембран нейронов, выраженный антиоксидантный эффект. Дополнительно актовегин обладает инсулиноподобным действием, так как его олигосахаридные компоненты имитируют эффекты гормона: активацию транспорта глюкозы в клетку, стимуляцию липогенеза с ингибированием липолиза, торможение образования внутриклеточного цАМФ. Кроме этого, препарат обладает прямым эндотелиопротекторным действием на уровне микрососудистого русла [362, 399, 402, 425].

ЭД проявляется дисбалансом в системе функционирования и продукции многочисленных сосудистых факторов с нарушением сосудодвигательной функции, гомеостаза сосудистой стенки, с пролиферацией сосудистой стенки (на уровне меди), изменением количества и структуры клеток эндотелия, приобретением сосудистой стенкой адгезивных свойств, повышение проницаемости сосудистой стенки для провоспалительных цитокинов и факторов роста, модуляцией циркулирующих в крови тромбоцитов и гемостатических факторов по соответствующему пути тромбообразования. Хорошо уже известен тот факт, о положительном влиянии на функциональное состояние эндотелия препаратов разных фармакологических групп. К ним относятся заместительные органические протективные эндотелиальные вещества (нитровазодилататоры и аналоги простаглицлина); стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилататоров (ингибиторы фосфодиэстеразы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, небиволол); антагонисты или ингибиторы эндотелиальных вазоконстрикторов (антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, ингибиторы тромбоксансинтетазы ингибиторы рецепторов эндотелина, и тромбоксана); антиоксиданты; мембранопротекторы (омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, статины, эссенциальные ФЛ). Таким образом, на сегодняшний день большое количество лекарственных препаратов позиционируются как потенциальные корректоры эндотелиальной дисфункции, однако в ее коррекции существуют две основные медикаментозные стратегии: тактическая (использование антиоксидантов) и стратегическая

(статины, антигипертензивные препараты, антиагреганты) [121, 307, 315, 394, 447, 448, 674].

Антиоксиданты. Фармакологические средства данной группы уменьшают ОС, ингибируя перекисное окисление ЛПНП, повышают экспрессию eNOS, улучшая параметры функции эндотелия. Обладая дозозависимым эффектом, ЛС этой группы начинают положительно влиять на функцию эндотелия только в очень высокой концентрации, практически достижимой только при парентеральном пути введения препаратов [145, 309, 315, 327, 357, 386, 455, 687, 716].

Антигипертензивные препараты и статины – это ЛС, влияние которых на функциональное состояние эндотелия изучено наиболее полно во многих исследованиях, в том числе многоцентровых (RECIFI, TREND, QUASAR и др.). Способностью восстанавливать функцию эндотелия обладают, в частности, эналаприл, спираприл, периндоприл и фозиноприл, а выраженность их воздействия на эндотелий зависит, вероятно, от степени сродства к тканевому АПФ.

Статины за счет плеiotропных эффектов на сосудистый эндотелий восстанавливают его барьерные функции, обладают антиишемическим и вазодилатирующим действием, благоприятно влияют на систему гемостаза, снижая показатели агрегации тромбоцитов и активируя систему фибринолиза [309, 422, 714].

Антиагреганты. Этот класс ЛС у больных с ЦВЗ также улучшает функции поврежденного эндотелия, особенно это ценно в связи с высоким уровнем доказательной базы при пожизненном применении для профилактики инсультов. Однако 20% населения планеты толерантны к действию ацетилсалициловой кислоты, а его длительное применение может приводить к развитию тяжелых гастротоксических осложнений. Поэтому все большее значение приобретают ЛС, лишенные этих отрицательных свойств и обладающие выраженным эндотелийкорректирующим действием, например, дипиридамол (Курантил®). В то же время, поскольку антиоксиданты, статины, антиагреганты, во-первых, не могут быть одинаково эффективны у всех пациентов при ХНМК, а во-вторых, обладают разными механизмами действия, наиболее рациональным считается их комбинированное использование [307, 315, 429, 514, 697].

Для практического применения интерес представляет дипиридамо́л, который можно использовать для профилактики ЦВП у пожилых, при непереносимости ацетилсалициловой кислоты, при сопутствующем лечении ингибиторами АПФ. Препарат оказывает плеiotропное действие — антиагрегантное, антиадгезивное, ангиопротективное, кардиопротективное, вазодилатирующее, антиоксидантное и иммуномодулирующее, увеличивает содержание цАМФ двумя путями: путем торможения активности фосфодиэстеразы, инактивирующей цАМФ, и путем стимуляции образования цАМФ под воздействием аденозина, стимулирует ангиогенез, улучшает деформируемость эритроцитов и, как следствие, улучшает микроциркуляцию, благодаря чему увеличивается образование эндотелиального фактора роста с последующим развитием капиллярной сети [102, 315, 468, 482, 486].

Кроме того, препарат тормозит экспрессию цитокинов (TNF α , IL-6 и IL-2), замедляя транслокацию p65-субъединицы ядерного фактора κ B (NF- κ B) в ядро. Дипиридамо́л тормозит экспрессию матриксной металлопротеиназы-9, участвующей в механизмах метастазирования опухолевых клеток и сурвивина, повышает цитотоксическую активность апоптозиндуцирующего TNF-зависимого лиганда по отношению к опухолевым клеткам. Блокада адгезии тромбоцитов к субэндотелию и коллагену, стимуляция образования эндотелием простациклина создает предпосылки для длительного его использования [773].

Представляется весьма перспективным применение для коррекции ЭД лекарственных средств, улучшающих метаболизм мозговой ткани и обладающих нейропротективными свойствами. Это производные спорыньи (вазобрал), барвинка (винкамин, винпоцетин), гинкго билоба. Применяют препараты других групп (инстенон, циннаризин, нимодипин). В качестве метаболических средств используются препараты цитиколин (цераксон), холина альфосцерат (глиатилин), пирацетам, пиритинол (энцефабол), церебролизин [311, 315, 543, 782]. «Универсальным» эндотелиопротектором можно назвать эсцин. Из его лекарственных форм особый интерес представляет парентеральная форма эсцинсодержащих препаратов — L-лизина эсцинат® [275].

Одним из новых фармакологических препаратов, оказывающих влияние на состояние клеток эндотелия и всего эндотелия, является отечественный фармакологический препарат диваза, который у пациентов с ХИМ способствует улучшению клинических показателей, в первую очередь за счет способности контролировать течение и прогрессирование процессов, отражающих дисфункцию церебрального эндотелия, способная дополнительно решать проблему сосудистых когнитивных расстройств [8, 453].

Не считая сердечно-сосудистых средств с эндотелиопротективным действием, других эффективных препаратов для коррекции ЭД при цереброваскулярных заболеваниях с доказанной клинической эффективностью относительно немного. Исходя из важной роли эндотелиальной системы в развитии цереброваскулярных расстройств, с одной стороны, и отсутствия специфических средств профилактики и лечения ЭД — с другой, следует считать целесообразным и актуальным дальнейший поиск лекарственных средств с эндотелиопротективным действием [397, 453, 549].

Основным направлением патогенетической терапии ХИМ является использование нейропротективных препаратов, способных улучшать выживаемость нейронов в условиях хронической ишемии и гипоксии. К ноотропным средствам (поос — мышление, разум, душа, мысль, tropos — стремление, направление) относят широкий спектр психотропных веществ, различных по химической структуре и фармакологическим свойствам, способных активизировать пластические процессы в ЦНС, улучшать энергетический статус нервных клеток, повышать их резистентность к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза, оказывать специфическое стимулирующее влияние на интегративные функции мозга, обучение, память, умственную деятельность [184, 308, 310, 431, 508, 509].

В настоящее время существует более 10 «пирацетамоподобных» фармакологических препаратов, включая сам пирацетам, которые применяются в различных странах мира или находятся на той или иной стадии клинических исследований. Препарат пирацета, воздействия на ионные каналы и/или транспорт ионов в нейронах, повышает проницаемость клеточных мембран для промежуточных

продуктов ЦТК, нормализует нарушенные при ХИМ вязкость и проницаемость нейрональных мембран, нормализует дисбаланс нейромедиаторных систем в ЦНС путем регуляции ионного обмена (калий, натрий, кальций) между клеткой и ее окружением [154].

В настоящее время одним из широко применяющихся в практике препаратов, обладающих нейропротекторным действием, является цитиколин (цитидин 5'-дифосфохолин, ЦДФ; торговые названия — цераксон, нейпилепт, рекогнан), содержащейся во всех клетках организма и играющий важную роль в синтезе ФХ — основного мозгового ФЛ (путь Кеннеди). После всасывания препарат распадается на холин и цитидин, легко проникающие через ГЭБ, а после ряда химических реакций превращается в нейронах мозга в ЦТФ, распространяется в коре больших полушарий, белом веществе, подкорковых ядрах, мозжечке, становясь частью структурных ФЛ цитоплазматических и митохондриальных мембран. Препарат обладает высокой биодоступностью как при пероральном, так и внутривенном введении, стимулирует активность тирозингидроксилазы, секрецию дофамина, норадреналин, является предшественником АХ — важнейшего нейротрансмиттера в ЦНС, непосредственным образом принимающего участие в реализации когнитивных функций, уменьшает потерю ФХ, входящего в состав клеточной мембраны. Клинические эффекты препарата в условиях церебральной ишемии в значительной степени связаны с его антиоксидантными свойствами [129, 139, 310, 496, 621].

Цераксон оказывает выраженное нейрометаболическое действие, улучшая состояние энергетического обмена клеток головного мозга, препятствует деградации клеточных мембран во время ишемии мозга, предупреждает повреждающее действие возбуждающих нейротрансмиттеров, поддерживает целостность ГЭБ, тормозит процессы апоптоза. Будучи компонентом естественных метаболических процессов в организме, препарат отличается очень хорошей переносимостью и клинической безопасностью, его применение у пациентов с ХИМ II стадии приводит к регрессу неврологических синдромов, улучшению когнитивной сфе-

ры, способствует эффективной медицинской реабилитации [129, 139, 508, 509, 536].

Холин альфосцерат (церетон), попадая в вещество головного мозга, расщепляется на глицерофосфат и холин, содержит в структуре 40,5% «защищенного» холина, обладающего электрической нейтральностью, что способствует его проникновению через гематоэнцефалический барьер, используется в синтезе ацетилхолина – одного из основных медиаторов нервной системы, а глицерофосфат, как предшественник ФХ мембран нервных клеток, оказывает нейропротективное действие, участвует в восстановлении пластичности нейронов, улучшает функцию рецепторов и синаптическую передачу, усиливает метаболические процессы в ЦНС, увеличивает линейную скорость кровотока на стороне поражения, не повышая порога судорожной готовности [442, 628].

Нейропротективное действие источников экзогенного холина при ишемии было доказано как в доклинических, так и в клинических исследованиях, а у пациентов с ХИМ I-II стадии холин альфосцерат (церетон) является эффективным и безопасным лекарственным средством. Положительное влияние препарата на когнитивные нарушения напрямую связано с его ноотропным действием и активацией холинергических структур ствола мозга [147, 287, 368, 433].

Экспериментальные исследования показали, что холин альфосцерат способствует восполнению дефицита АХ в ЦНС, стимуляции холинергической нейротрансмиссии, восстановлению пластичности клеточных мембран. Получено подтверждение наличия у холина альфосцерата нейропротективного действия, не связанного непосредственно со стимуляцией холинергической нейротрансмиссии. Так, на модели спонтанно гипертензивных крыс показана его способность замедлять развитие астроглиоза и препятствовать разрушению фосфорилированных нейрофиламентов, предупреждая таким образом гибель нейронов [473, 537, 656].

Церебролизин также относится к ЛС с полимодальным эффектом на метаболизм нервной ткани, оказывая нейропротективное, нейротрофическое и репаративное действие. Это гидролизат головного мозга свиней, содержащий нейропептиды, нуклеиновые кислоты, витамины (В₁, В₉, В₁₂, Е), аминокислоты,

широкий спектр микроэлементов (Na, K, Ca, Mg, P, Se, Zn, Sn, Co, Si, Fe, Cu, Mn, Cr, Li), являющихся функциональными компонентами и стабилизаторами металлоэнзимов, что позволяет ему оказывать одновременно положительное влияние на самый широкий спектр патогенетических нарушений при ЦВЗ [88, 391].

За счет разнообразных составных частей препарат увеличивает синтез GLUT-1 (транспортер глюкозы через ГЭБ), усиливает аэробный гликолиз и синтез АТФ, корректирует агрегационные свойства тромбоцитов, эритроцитов и их морфофункциональные характеристики, снижает вязкостные характеристики крови и плазмы, способствует улучшению микроциркуляции. Церебролизин также изменяет белково-липидный состав мембраны эритроцита, снижает уровень холестерина в бислой мембраны клетки, что уменьшает образование ригидных патологических крупных форм клеток, повышает их деформируемость, нормализует состав эритрограммы, его гемодинамические и газотранспортные свойства. При этом, существенно улучшаются условия для газообмена в легких, между эритроцитами и мозговой тканью, что улучшает доставку O_2 в мозг с активацией аэробного гликолиза. Оптимизация микроэлементного гомеостаза также выступает существенным компонентом нейропротективного эффекта церебролизина [31, 384].

При лечении неврологических заболеваний отечественная неврология имеет многолетний опыт применения еще одного препарата – кортексина для низкодозной нейропротекции, представляющего собой нейропептидный комплекс, содержащий 90% коротких пептидов, около 10% различных аминокислот, микроэлементов и витаминов из головного мозга свиней и телят, необходимых для поддержания процессов жизнедеятельности нервных клеток. Препарат, за счет нейропептидов и нейротрофических факторов нейронов, оптимизирует метаболизм возбуждающих и тормозных аминокислот, дофамина, серотонина, снижает уровень пароксизмальной активности мозга, нормализует его биоэлектрическую активность. К другим механизмам воздействия кортексина также относятся антиоксидантное действие, стимуляция репаративных и нейротрофических процессов, противовоспалительное действие. Учитывая механизмы формирования ХИМ на фоне АГ и фармакологические эффекты кортексина, можно рекомендовать периодические

курсы его применения у больных АГ, как возможного препарата патогенетической терапии [83, 103, 276, 286, 593, 648].

Следует, однако, учитывать, что церебролизин и кортексин представляют собой пептидные вытяжки из тканей сельскохозяйственных животных, а применение подобных средств вызывает опасения во многих странах мира из-за опасности переноса прионных болезней. Поэтому очевидной остается необходимость поиска новых, более эффективных и безопасных средств лечения постгипоксических ишемических расстройств [543, 650, 789].

Нейропротекция – это создание условий для адаптации нейрона к новым функциональным условиям и уменьшение повреждений мозговой ткани. Конечным звеном повреждений является нарушение окислительно-восстановительных процессов, энергетического обеспечения клеток, нарушение метаболизма. В связи с этим перспективным направлением в нейропротекции считается использование плеiotропных препаратов с одновременным модулирующим эффектом на разные повреждающие патологические механизмы — эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз, оксидантный стресс и др. [155, 196, 397, 651, 738].

В этом отношении заслуживает внимание лекарственное средство – диваза с антиоксидантными, ноотропными, анксиолитическими, антидепрессантными, эндотелиопротективными свойствами, что позволяет поддерживать стабильный церебральный кровоток и обеспечить защиту нейроглиальных структур в условиях ишемии и гипоксии [665, 717]. Сочетанные механизмы действия дивазы обусловлены его оригинальным составом, который включает антитела к мозгоспецифическому белку S100 (АТ S100) и антитела к эндотелиальной NO-синтазе (АТ eNOS). АТ S100 модифицируют функциональную активность белка S100, который участвует в генерации нервного импульса и улучшает синаптическую передачу его на различные рецепторы (ГАМК, серотониновые, σ -1, NMDA) нейронов. Второй компонент дивазы – АТ eNOS – нормализует уровень NO в эндотелии, предупреждая сосудистый спазм, что улучшает церебральный кровоток и микроциркуляцию на фоне ишемии без феномена обкрадывания [3, 124, 453, 475, 675, 712].

Во многочисленных сериях клинических исследований была подтверждена эффективность препарата дивазы как фармакологического препарата не только симптоматической, но и патогенетической терапии в отношении большинства ведущих симптомов ХИМ у пациентов различных возрастных категорий [97, 239, 397, 453].

Современные представления о механизмах повреждения и последующей репарации с учетом процессов нейропластичности создают предпосылки для взвешенного подхода к нейропротекции при ХНМК [659, 685, 692]. В связи с этим пристальное внимание привлекает такой препарат, как нейромидин (ипидакрин) — обратимый ингибитор холинэстеразы, обладающий фармакологическими эффектами: восстановление и стимуляция нервно-мышечной передачи, проведение импульса в периферической нервной системе, усиление сократимости гладкомышечных органов под влиянием всех агонистов ацетилхолиновых, адреналиновых, серотониновых, гистаминовых и окситоциновых рецепторов. Препарат умеренно стимулирует ЦНС, улучшает память и обучение [294, 443, 696].

Одним из препаратов, оказывающих корригирующее действие на дофаминергическую систему, является пирибедил (проноран), относящийся к неэрголиновым агонистам дофаминовых рецепторов и стимулирующий D2- и D3-рецепторы. Рецепторы D2 локализуются преимущественно на холинергических и ГАМК-ергических нейронах стриатума и дофаминергических нейронах черной субстанции. Рецепторы D3 контролируют синтез и высвобождение дофамина. Агонисты дофаминовых рецепторов непосредственно стимулируют их. Важный аспект действия агонистов дофаминовых рецепторов — нейропротекция, что определяет их высокую эффективность при сосудистом поражении мозга. Нейрометаболические эффекты пронорана способствуют восстановлению нарушенных функций. Наиболее значительно влияние пронорана на внимание, память, выраженность аффективных нарушений [37, 38, 50, 591].

Витамин К выполняет несколько важных функций в организме и представлен в виде двух форм: филлохинона (витамин К₁) и менахинона (витамин К₂). Участвует в синтезе эндогенного антиоксиданта коэнзима Q₁₀, нейропротектор-

ную функцию витамин осуществляет напрямую (синтез сфинголипидов мембран нейронов) и опосредованно через активацию «витамин-зависимых белков» (Gas6 и протеин S), что позволяет рассматривать витамин в качестве перспективного нейропротектора [289].

Головной мозг только на 50% состоит из нервных клеток, тогда как вторая половина – клеточная масса, довольно разнообразная по своим функциям и свойствам. Изучение патогенеза повреждения вещества головного мозга выявили, что в данный патологический процесс вовлекаются в первую очередь клетки эндотелия, глиии, т.е. всей разнородной ткани вещества мозгов. Именно это является причиной отсутствия «универсального» (унифицированного) нейропротектора [41, 455, 725].

Задача современной медикаментозной терапии – не только выбрать безопасные и эффективные фармакологические препараты, но и определить эффективность использования их различных комбинаций и, в первую очередь – комбинации фармакологических препаратов с различными нейропротекторным фоздействием (эффектом). Наиболее патогенетически обоснованным является комбинация антиоксидантов (с целью нормализации энергообеспечения нейронов) и нейромедиаторов (коррекция в первую очередь рецепторной функциональной активности). Далее мы попытаемся проанализировать подробнее механизмы фармакотерапевтического влияния широко используемых в клинической практике препаратом неврологом нейропротекторов с учетом их эффектов [212, 306].

Векторное действие фармакологических препаратов определяет их место и направление применения в структуре «гипоксического каскада». Фармакологические препараты могут воздействовать односторонне через различные медиаторные, рецепторные или ферментные системы и разнонаправленно, нивелируя (антагонизм) или суммируя (синергизм) клинко-лабораторную эффективность других фармакологических препаратов. Чтобы более точно представить себе направленность воздействия, далее рассмотрим классификацию нейропротекторов по механизмам их влияния на систему поддержания гомеостаза [72, 276, 328]:

- стимулирующие производительность гликолиза и цикла Кребса (цитоплавин, мексиприм, реамберин);
- стимулирующие цикл эстренного синтеза энергии (цикл Варбурга) - инстенон, натрия оксибутират;
- активаторы гликолиза и котрансмиссии в трофных системах (актовегин);
- воздействующие на липидергические системы мембран и холинореактивные системы головного мозга (цитиколин);
- стимулирующие и растормаживающие гликолиз (рибоксин, инстенон, амтизол);
- действующие на холинергические системы головного мозга и липидергические системы клеточных мембран (глиатилин, церебро);
- действующие на пептидергические системы головного мозга (семакс, церебролизин, кортексин);
- разносистемные антагонисты глутаматных рецепторов (кортексин, глиатилин, церебролизин, ницерголин, семакс и т.д.);
- блокаторы окисления жирных кислот (ранолазин, триметазидин);
- действующие на глутаматергические системы (акатинол, пк-мерц);
- блокаторы рецепторов внутриядерных каспаз (этанерсепт, адалимумаб).

Эффективный нейропротектор должен корректировать как минимум три системных дисбаланса, которые развиваются при ишемическом поражении: оксидативный, метаболический, медиаторный. Этому требованию соответствуют несколько следующих комбинаций фармпрепаратов, широко применяющихся в клинической практике [52, 109, 139, 231, 306, 315, 433].

Цераксон (цитиколин) и церетон (холина альфосцерата).

Препараты имеют разные механизмы действия — основной эффект цитиколина связан с воздействием на мембраны, влияние на нейротрансмиссию менее выражено, доминирующий эффект холина альфосцерата — улучшение нейротрансмиссии при более слабом мембранопротективном действии. Таким образом, основные механизмы цитиколина — репарация нейрональных мембран, уменьшение дегенерации свободных жирных кислот, а холина альфосцерата — повы-

шение продукции и выделение АХ из терминалей. Отличием холина альфосцерата является способность восстанавливать уровень АХ, главные же нейропротективные свойства цитиколина заключаются в сохранении как наружных, так и внутренних нейрональных мембран. Цитиколин способствует стабилизации белоксинтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах. При несвоевременно начатой терапии коррекция деструкции этих мембран будет уже невозможна, поэтому для усиления эффектов этих препаратов целесообразно их комплексное применение в максимально ранние сроки заболевания. В течение определенного времени запасы холина для синтеза ацетилхолина могут обеспечиваться за счет гидролиза фосфатидилхолина фосфолипазами. Снижение его концентрации ведет к гибели холинергических нейронов. Этот биохимический феномен получил название аутоканнибализм фосфотидилхолина. Следовательно, необходимо усиление холинергического действия за счет использования донатора холина – холина альфосцерата.

Актовегин и мексиприм.

Актовегин и мексиприм (этилметилгидроксипиридина сукцинат) характеризуются симметрией фармакологического профиля, которая пролонгирует их действие при ишемии мозга. Комбинация этих препаратов, проявляя коэргизм действия, исправляет метаболический дисбаланс, усиливает скорость парциальных реакций анаэробного гликолиза и трансформации лактата в пируват (действие актовегина), определяет скорость кругооборота цикла Кребса, обеспечивает целостность нейрональных мембран (действие мексиприма), а также корректирует нейромедиаторный дисбаланс, усиливая нейромедиаторный эффект актовегина и оксидативный — мексиприма. Следует отметить, что при этой комбинации не требуется дополнительного назначения глюкозы.

Актовегин и цитофлавин.

Цитофлавин является сбалансированным комплексом из 2 метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и 2 коферментов витаминов (рибофлавина мононуклеотид – витамин В₂, никотинамид – витамин РР). Каждый из указанных компонентов довольно широко применяется в клинической практике при разных фор-

мах патологии. Рибоксин потенцирует эффекты аденозина, участвующего в образовании NO и развитии вазодилатации. Рибофлавин обеспечивает высокую активность дыхательных ферментов митохондрий. Никотинамид – прекурсор коферментов дегидрогеназ (NAD и NADP) обладает свойствами антигипоксанта. Янтарная кислота – эндогенный субстрат клетки, образующийся и метаболизирующийся в ЦТК, улучшает тканевое дыхание путем усиления транспорта электронов в митохондриях, ускоряет оборот дикарбоновой части ЦТК (сукцинат–фумарат–малат), чем усиливает энергообеспечение клетки.

Актовегин, мексиприм и глиатилин.

Глиатилин (холин-альфосцерат) оказывает выраженное прямое холиномиметическое действие. Являясь прямым стимулятором холинореактивных систем, он противостоит адренергическим влияниям и ограждает нейроны головного мозга от избыточных катехоламиновых воздействий; осуществляет роль нейропозитина для клеток мозга; способен оказывать метаболическое действие за счет шунта Кеннеди; входит в состав клеточных мембран и обеспечивает матричные функции последних. Оказывает выраженное нейромедиаторное действие. В комбинации с антиоксидантами его можно и нужно назначать еще в остром периоде инсульта, даже в первые часы после инсульта – таким образом обеспечивается синергизм антиэксайтотоксичного и метаболического действия препаратов.

Описанные ранее комбинации, включающие в себя донаторы холиновых групп, антигипоксанты и антиоксиданты, необходимо назначать с момента повреждения головного мозга, так как они воздействуют на патологические реакции, развивающиеся тотчас после развития инсульта; и ответственные за прогрессирование повреждения головного мозга.

Нейропептиды (кортексин, семакс, церебролизин).

Кортексин, семакс, церебролизин реализуют свое фармакологическое действие путем повышения функциональной активности структур головного мозга, в том числе и поврежденных. Подобная активация требует повышенного потребления энергоносителей, кислорода, пластического материала и протекает преимущественно в аэробной среде. В острейшем периоде инсульта это невозможно из-

за наличия обширных патологических зон с тканевой гипоксией и ограниченным кровотоком. Поэтому данные фармакологические препараты необходимо назначать в тот промежуток времени, когда устранена критическая тканевая гипоксия, стабилизированы витальные функции, пациент уже вышел из коматозного состояния (в среднем это происходит на 4-7-е сутки от начала заболевания). Назначение перечисленных выше фармакологических препаратов представляет собой интенсивную фармакологическую нейрореабилитацию. Способность нейропептидов влиять на уровень нейромедиаторов в функционально значимых структурах головного мозга оказывает выраженное положительное воздействие на его морфологическое и функциональное состояние и нивелирует развитие неблагоприятных исходов острых сосудистых событий. Сочетанное применение церебролизина, кортексина и семакса нецелесообразно, так как данная комбинация препаратов действуют разновекторно на медиаторный дисбаланс при гипоксии и ишемии.

Поэтому при создании оптимальных комбинаций фармакологических препаратов следует помнить, что векторы главного действия лекарственных средств должны быть однонаправленными и учитывать индивидуальные особенности фармакологических препаратов [217, 306, 308, 348, 455].

Учитывая, что тревожно-депрессивные расстройства независимо ассоциированы с нарушением социальной адаптации больных, проведение адекватной терапии может улучшить качество жизни больных и прогноз заболевания. Важным аспектом лечения является взаимодействие терапии психоактивными препаратами с лекарственными средствами для контроля основного заболевания [15, 62, 217]. В этой связи интерес представляет противотревожный препарат адаптол (tetramethyltetra-azabicyclooctandione), практически не имеющий аналогов. По своей химической структуре адаптол является бициклическим производным мочевины, т.е. близок к природным метаболитам организма, что обеспечивает его безопасность и хорошую переносимость. Адаптол — агонист небензодиазепинового локуса ГАМК-рецептора, благодаря чему реализуется его транквилизирующий эффект. Кроме того, адаптол обладает прямым антиоксидантным эффектом, что позволяет обсуждать наличие у него клинического адаптогенного эффекта [63].

Агомелатин также может быть использован для коррекции депрессивных эпизодов легкой и умеренной степени у лиц, страдающих ХИМ I-II степени. Препарат является агонистом мелатонинергических MT1- и MT2-рецепторов и антагонист 5-HT_{2c}-рецепторов серотонина – первый антидепрессант, не имеющий антигистаминовых нежелательных эффектов, способный эффективно улучшать ночной сон без седации в дневное время [15, 262, 269, 285, 781].

Немногочисленные данные литературы свидетельствуют о положительных эффектах при ЦВЗ витаминов и микроэлементных препаратов. Алиментарный дефицит Mg²⁺ значительно повышает риск развития АГ, что объясняется его участием в механизмах регуляции АД и его антагонизмом по отношению к Ca²⁺ на клеточном уровне. Этот естественный антагонизм при дефиците Mg²⁺ значительно утрачивает свою эффективность, что определяет внутриклеточное накопление кальция, которое приводит к активации фагоцитов, дальнейшему открытию кальциевых каналов, активации NMDA-рецепторов и ренин-ангиотензиновой системы, усилению СРО, а также повышению интенсивности процессов ПОЛ и может способствовать дальнейшему прогрессированию АГ и других сосудистых нарушений. Дефицит Mg²⁺ лежит также в основе гипоксического повреждения нейронов, приводящего к их гибели, поэтому проблема его коррекции у больных ХИМ представляет исключительный практический интерес. Применение витаминов группы В и препаратов магния стимулирует энергические обменные процессы, синтез белков в клетках, блокирует кальциевые каналы, активирует ферменты, содержащие в качестве коферментов производные витаминов группы В, что положительно сказывается на трофике тканей, в том числе, головного мозга. [5, 157, 296, 625, 635].

Предотвращение прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни больных — одна из ключевых задач неврологии. В связи с этим представляется важным поиск новых направлений воздействия на различные звенья патогенеза ишемических повреждений мозга, а также расширение представлений о механизмах действия уже известных немедикаментозных методов.

В эксперименте и в комплексном лечении ХИМ для немедикаментозной нейропротекции в патологии, применяют также физиотерапевтические методы, рефлексотерапию, психофармакотерапию, гипер- и гипобарическую терапию, санаторно-курортное лечение [71, 150, 192, 295, 329, 354, 456].

Гипоксические состояния имеют место в патогенезе многих заболеваний. Головной мозг характеризуется высокой потребностью в кислороде и обладает высокой чувствительностью к гипоксии. К настоящему времени для нейропротекторной профилактики и коррекции ишемических повреждений головного мозга активно изучается возможность использования прекондиционирования [160, 260, 329, 344, 759, 760].

Обсуждается эффективность комбинированного способа прекондиционирования, когда физический фактор (гипоксическая тренировка, дистантное ишемическое прекондиционирование) потенцируется с помощью лекарственных веществ, т.е. дополняется фармакологическим прекондиционированием. Экспериментально показана эффективность комбинированного применения по очереди амтизола (антигипоксанта) и умеренной гипобарической гипоксии в качестве факторов, стимулирующих метаболическую адаптацию к последующей циркуляторной гипоксии [47, 222, 248].

В работах Е.А. Рыбниковой и др. [329, 354] представлен сравнительный анализ эффективности нейропротективного действия гипоксического посткондиционирования и широко используемого в клинической практике препарата церебролизин в модели постгипоксической патологии на крысах. Животным, пережившим тяжелую гипоксию, производили гипоксическое посткондиционирование или инъекции церебролизина. Посткондиционирование предотвращало гибель нейронов гиппокампа (поля СА1, СА4) и неокортекса, тогда как церебролизин — только в СА4 и неокортексе. При этом посткондиционирование в отличие от церебролизина способствовало полной функциональной реабилитации после тяжелой гипоксии, нормализуя уровень тревожности животных, а также активность гипофизарно-адренкортикальной системы. Экспериментальные результаты свидетельствуют, что мощное протективное действие умеренной гипобарической ги-

поксии проявляется и при ее предъявлении не только до, но и после повреждающего воздействия. Гипоксическое посткондиционирование с применением умеренной гипобарической гипоксии в определенном режиме является перспективным способом реабилитации после действия гипоксии/ишемии, который после дополнительных исследований на приматах может быть внедрен в медицинскую практику.

Необходимыми условиями для проявления защитного эффекта гипоксического прекодиционирования являются кратковременность и повторность эпизодов гипоксии, т.е. чередование состояний гипоксии и реоксигенации, а также надлежащая (не низкая и не чрезмерная) интенсивность воздействия. Эти условия соблюдаются при использовании сукцинат-содержащих диализирующих растворов, где их можно рассматривать как своего рода гипоксическое или, точнее, псевдогипоксическое прекодиционирование [160, 344, 499, 704, 759].

Экспозиция организма по нескольким эпизодам умеренной гипоксии приводит к формированию гипоксической/ишемической толерантности мозга, а также кросс-толерантности к повреждающим факторам психоэмоциональной природы. Подобное прекодиционирование умеренной гипоксии функционирует как «предупредительная сигнализация» по И. П. Павлову, подготавливая организм и, в особенности, мозг к последующему вредоносному воздействию. Дозозависимое действие гипоксии на мозг также представляет собой частный случай универсального феномена гормезиса, или нейрогормезиса. Эндогенные защитные процессы, мобилизуемые гипоксическим прекодиционированием и приводящие к формированию толерантности мозга, связаны с активацией внутриклеточных сигнальных каскадов, транскрипционных факторов, регуляторных белков и экспрессией проадаптивных генов и их продуктов в уязвимых нейронах мозга. Важным механизмом системной адаптации, активируемым гипоксическим прекодиционированием, является модификация функции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы, направленная на повышение ее адаптивных возможностей. Все эти компоненты вовлекаются в нейропротективные процессы последовательно, обуславливая три фазы формирования гипоксической толерантно-

сти – инициация, индукция и экспрессия. Особая роль в формировании толерантности мозга принадлежит эпигенетической регуляции экспрессии генов, в особенности ацетилирования гистонов, обеспечивающей активированным прекондиционированием факторов транскрипции доступ к промоторам генов-мишеней. В отличие от прекондиционирования, гипоксическое посткондиционирование – сравнительно недавно описанный феномен, поэтому его механизмы изучены значительно слабее, однако показано вовлечение гипоксия-индуцибельного фактора, а также таких неспецифических протективных механизмов, как апрегуляция антиапоптотических факторов и нейротрофинов [167, 204, 205, 329, 450].

Среди освещенных выше способов фармакологического лечения и использованных при ХИМ препаратов почти нет сведений о влиянии фармакотерапии, в том числе и профильной, на состояние иммунологических показателей, хотя известно значение цитокинового каскада, иммунного воспаления эндотелиальной дисфункции, дезорганизации плазматических клеточных мембран, усилении генерации активных метаболитов кислорода, интенсификации процессов ПОЛ в возникновении и развитии данной патологии [93, 272, 554, 579].

В то же время из литературы известно, что в результате приведенных процессов появляются и накапливаются метаболиты, негативно влияющие на иммунную систему (продукты ПОЛ, аномальные метаболиты липидного обмена, гликозаминогликаны) и оказывающие прямое негативное влияние на иммунocyты, изменяя их функциональную активность, приводя к возникновению вторичного метаболического иммунодефицита [43, 44, 131, 135, 175, 193, 303, 452], для лечения которого широко используют иммуномодуляторы – большой группы препаратов с разнообразной структурой, регулирующих реакции врожденного и адаптивного иммунитета [171, 255, 291, 337, 451].

По данному вопросу известны единичные, в основном экспериментальные работы. Так, изучена церебропротекторная активность фенильных производных γ -аминомасляной кислоты (фенибута) и L-глутаминовой кислоты (нейроглутама) при моделировании ишемии головного мозга на фоне интактного и измененного иммунитета животных. Исследуемые вещества вводились виутрибрюшинно соот-

ветственно в дозах 25 и 26 мг/кг в течение 7 дней после завершения моделирования ИГМ методом поэтапной перевязки общих сонных артерий. Установлено, что супрессия иммунной системы, вызванная 13-дневным пероральным введением циклоспорина ежедневно в дозе 5 мг/кг, ухудшает течение ишемии мозга, что проявляется увеличением летальности, более выраженным неврологическим дефицитом, высоким содержанием в сыворотке крови маркеров повреждения нервной ткани нейронспецифической енолазы (NSE) и основного белка миелина (MBP), снижением мышечной силы, нарушением координации движений, угнетением двигательной и ориентировочно-исследовательской активности по сравнению с животными с ишемией мозга и интактным иммунитетом. И наоборот, экспериментальная ишемия в условиях стимуляции иммунитета липополисахаридом пирогеналом снижает летальность крыс, а у выживших животных наблюдался меньший неврологический дефицит и более низкие уровни NSE и MBP в сыворотке крови, более высокие показатели координации движений, мышечной силы и локомоторной активности. Состояние иммунной системы оказывало также значительное влияние на нейропротекторное действие исследуемых веществ: нейроглютам и фенибут были эффективны как при интактном иммунитете животных, так и на фоне измененной иммунореактивности [250]. Курсовое введение ингибитора IL-1 - IL-1Ra животным с ишемическим повреждением головного мозга способствовало стабилизации тиол-дисульфидного равновесия (снижение уровня окисленных форм глутатиона и тиолов, повышение содержания восстановленных форм глутатиона и тиолов и активности ферментов тиол-дисульфидной системы) [53].

Резюме

Центром патологических изменений при хронической ишемии головного мозга в настоящее время считается дисфункция церебрального эндотелия, лабораторным отображением которой служат измененные уровни маркеров в крови (оксида азота, эндотелин-1, гомоцистеин, фактор роста эндотелия сосудов и др.) до дебютирования симптомов ХИМ. Клиническая картина ХИМ I стадии определя-

ется неспецифическими неврологическими и психоэмоциональными проявлениями, которые являются критериями диагностики данного заболевания. Достаточно часто их клиническая выраженность незначительна и не всегда отражает истинную тяжесть состояния, степень поражения ЦНС и прогноз заболевания. Если не принимать во внимание показатели основных осложняющих факторов (концентрация в крови ЛОНП и ЛПОП, показатели свертываемости крови), при постановке диагноза практически не используются результаты лабораторного обследования [395].

Вместе с тем важность выявления ранних клинических и лабораторных признаков ХИМ связана с тем, что именно на ранних стадиях соответствующие лечебные мероприятия наиболее эффективны. Лечение, направленное на уменьшение выраженности клинических проявлений уже на I стадии заболевания, представляет важную медико-социальную проблему ангионеврологии [93, 154, 178, 262, 390].

Решение существующей проблемы безопасной и эффективной фармакотерапии является основой прогресса в ежедневной работе врача невролога. С одной стороны, большое количество новых фармакологических препаратов и лекарственных форм, создание лекарственных средств «нового поколения» затрудняют индивидуализировать выбор терапии конкретной патологии у конкретного больного. С другой – в подавляющем большинстве клинических случаев в рамках фармакологической терапии патологии нервной системы неизбежной является полипрагмазия, которая обусловлена в первую очередь сложностью патогенеза большинства неврологических заболеваний, требующих применения фармакологических препаратов, которые воздействуют на различные звенья развития патологического процесса, а также частой сопутствующей соматической патологией, которая потребует назначения достаточно большого числа лекарственных препаратов.

В итоге нередки случаи одновременного назначения одному пациенту нескольких различных фармакологических препаратов с разным механизмом действия, что ведет к целому ряду отрицательных моментов: «перекрещивание» пу-

тей биотрансформации различных фармакологических препаратов в организме человека, что приводит к значительному ослаблению или усилению их действия и в результате – к росту числа побочных эффектов и неконтролируемости в первую очередь клинического ответа; возможность потенцирования известных побочных эффектов отдельных фармакологических препаратов, усиление их токсического действия на печень, ЖКТ, почки и головной мозг; возможность возникновения новых, порой непредсказуемых побочных эффектов, в ряде случаев существенно осложняющих патогенез основного заболевания; сложность для врача-невролога подбора адекватного дозового режима для каждого фармакологического препарата, а для больного – соблюдение режима, приводящее к ухудшению компромисса или даже к отказу от назначенного лечения; значительное повышение цены фармакотерапии, особенно при долговременном лечении [30, 40, 41, 155, 328].

В литературе достаточно полно изучены и освещены вопросы закономерности продукции цитокинов, хемокинов, их патогенетическое значение, при атеросклерозе, АГ, острых формах цереброваскулярной патологии. Однако во многом остаются открытыми вопросы роли цитокиновой сети, других иммунных механизмов в возникновении и развитии ХИМ в зависимости от основного этиологического фактора, от стадии заболевания, недостаточно изучено взаимодействие при иммунных и метаболических механизмах. В анализируемых источниках имеются лишь единичные работы, в основном экспериментального характера, о способах коррекции иммунных нарушений при этом заболевании.

При ХИМ на фоне АГ имеет место ЭД с дезорганизацией плазматических мембран не только клеток-мишеней, но, возможно, также иммунокомпетентных клеток вследствие нарушения их энергообеспечения, усиления генерации АФК, активации ПОЛ. Механизмом этого процесса является появление или увеличение концентрации в циркулирующей крови метаболитов (продукты ПОЛ, аномальные метаболиты липидного обмена, гликозаминогликаны, белки острой фазы), оказывающих прямое действие на иммунocyты с изменением их функциональной активности. Иммунные и метаболические нарушения приводят к дальнейшей хронизации воспалительного процесса с развитием более глубоких нарушений

иммунного статуса. Участие иммунных механизмов в возникновении и развитии ХИМ обосновывает применение уже на ранних стадиях болезни препаратов, обладающих не только нейропротекторными, но и иммуномодулирующими эффектами.

При этом патогенетическая коррекция иммунных нарушений при ХИМ на фоне АГ может быть достигнута использованием по отдельности или сочетанием фармакологических и нефармакологических методов: воздействием на клетки поврежденных тканей головного мозга в условиях ишемии для исключения появления в крови иммуносупрессирующих метаболитических соединений и прямым стимулирующим воздействием на эффекторные иммунокомпетентные клетки.

Подводя итоги анализа современной отечественной и зарубежной литературы можно заключить, что проблема иммунологической реабилитации пациентов с ХИМ на фоне артериальной гипертензии остается сложной и далеко не решенной проблемой. Совершенствование представлений об участии иммунных механизмов в патогенезе данного заболевания имеет большое значение для выбора приоритетных направлений фармакологической коррекции нарушений. В соответствие с этим, кроме вазотропной терапии, устранения причин микроангиопатий (сахарного диабета, артериальной гипертензии и др.), коррекции ЭД, «оксидантного стресса», обеспечения нейропротекции, первостепенным является применение иммуномодуляторов для устранения иммунологических расстройств уже ранних стадиях заболевания [171, 176, 415].

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика клинических наблюдений

В течение 2014-2017 гг. ретроспективно под амбулаторным наблюдением находились 120 больных с ХИМ на фоне гипертонической болезни II степени, II стадии, риск 2, которые получали гипотензивную терапию, включавшую β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики.

В проспективное исследование было включено 104 пациента, из которых 76 больных женского пола и 28 мужского, составивших основную группу госпитализированных в неврологическое отделение БМУ «Курская областная клиническая больница», с скорректированным артериальным давлением до целевого уровня, с ХИМ на фоне гипертонической болезни II степени, из которых 52 больных были с I стадией (1-я основная группа) и 52 со II стадией (2-я основная группа) в возрасте 50 ± 5 лет.

Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия и решения регионального этического комитета (протоколы № 3 от 27 июня 2011 г. и № 9 от 11 декабря 2017 г.).

Распределение больных по возрасту и по длительности заболевания представлено в таблицах 1 и 2.

Кроме того, изучены клинические и лабораторные показатели у 22 здоровых доноров (52 ± 2 года), сформировавших контрольную 1-ю группу; полученные результаты приняты как условная норма.

Рандомизация больных с ХИМ проводилась по полу, возрасту, способу лечения, сопутствующей патологии, длительности заболевания.

Критериями включения в основную группу являлись: возраст от 40 до 60 лет; отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии обострения, наличие ХИМ на фоне гипертонической болезни II степени, II стадии, риск 2, диагностированной 5 и более лет тому назад в соответствии с рекомендациями Всемирной орга-

низации здравоохранения и Международного общества по артериальной гипертензии (МОГ, 1999).

Диагноз ХИМ II стадии обоснован клинико-визуализационным симптомокомплексом:

- 1) нарушение самочувствия;
- 2) органическая церебральная очаговая симптоматика в виде вестибулоатактического, мозжечкового, пирамидного, псевдобульбарного синдромов;
- 3) синдром когнитивной дисфункции;
- 4) сосудистая картина изменений головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в виде лейкоареоза, лакунарных очагов, внутренней нерезко и умеренно выраженной гидроцефалии.

Таблица 1. Распределение больных ХИМ по возрасту.

Возраст	Количество больных с ХИМ-1		Количество больных с ХИМ-2	
	абс.	%	абс.	%
40-50 лет	14	26,9	2	3,8
50-60 лет	33	63,5	41	78,8
Старше 60 лет	5	9,6	9	17,3
ИТОГО	52	100	52	100

Таблица 2. Распределение больных по длительности заболевания

Давность заболевания	Количество больных с ХИМ-1		Количество больных с II ХИМ-2	
	абс.	%	абс.	%
1-3 года	10	19,2	3	5,8
4-6 лет	26	50	18	34,6
7-10 лет	22	42,3	31	59,6
ИТОГО	52	100	52	100

Критериями исключения стали: симптоматическая артериальная гипертензия; выраженные или умеренные атеросклеротические изменения сосудов глазного дна; нарушения ритма сердечной деятельности и проводимости; хроническая сердечная недостаточность более II ФК в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA); гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных и церебральных сосудов, пороки сердца; инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз и прогрессирующая стенокардия или наличие указаний на них в анамнезе; сахарный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе.

Сопутствующие заболевания в стадии ремиссии представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сопутствующие заболевания пациентов ХИМ

Сопутствующие заболевания	Количество больных с ХИМ-1		Количество больных с ХИМ-2	
	абс.	%	абс.	%
Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника	37	71,2	44	84,6
Мигрень без ауры	1	1,9	-	0
Мононевропатия срединного нерва	1	1,9	-	0
Хронический гастрит	13	12,5	8	15,4
ИТОГО	52	100	52	100

Всем пациентам проводили комплексное клинико-инструментальное обследование по общепринятым стандартам, при этом во всех случаях имела место верификация диагноза ХИМ I и II стадии. Все больные консультированы кардиологом и офтальмологом.

В методы обследования входило: МРТ головного мозга (аппарат фирмы Philips, напряжение магнитного поля 0,3 Тесла); определение степени выраженности когнитивных расстройств по шкале общего ухудшения – Global Deterioration Rating [558] и Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), оценка неврологического статуса. Для объективизации и унификации оценки измене-

ний самочувствия и неврологического статуса пользовались разработанной нами балльной шкалой определения выраженности расстройств [142, 415].

Оценка клинико-лабораторных данных и неврологического статуса в основной группе предпринята в начале и через 2 недели после лечения. Оценка когнитивной дисфункции проводилась через 2 месяца после комплексного лечения (в основной группе).

Все больные находились на безнитратной диете, а лечение соответствовало принципам доказательной медицины,.

Все пациенты основных групп во время нахождения в стационаре в течение 14 дней ежедневно получали базовую фармакологическую терапию: ингибитор АПФ – эналаприла малеат (берлиприл), (поддерживающая гипотензивная терапия) и вазоактивный препарат – винпоцетин (кавинтон).

Дизайн исследования и препараты, которые получали пациенты основных групп, представлены в таблице 4.

Таблица 4. Распределение больных по способу проводимой фармакотерапии

Больные	№ группы	Фармакотерапия	Количество
Базовая фармакологическая терапия		Берлиприл и кавинтон	104
Хроническая ишемия мозга I стадии	1	Церетон и актовегин	12
	2	Цераксон и мексикор	12
	3	Цераксон, мексикор и глутоксим	14
	4	Цераксон и мексикор и полиоксидоний	14
Хроническая ишемия мозга II стадии	1	Церетон и актовегин	12
	2	Цераксон и мексикор	12
	3	Цераксон, мексикор и глутоксим	14
	4	Цераксон и мексикор и полиоксидоний	14
Всего			104
Доноры			22

Использованные фармакологические препараты и схемы их назначения у больных ХИМ приведены в таблице 5. Все препараты вводили согласно рекомендациям, изложенным в Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств (формулярная система) под редакцией А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова (Москва, 2014-2016) и в национальном руководстве «Неврология» под редакцией Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехта (Москва, 2016).

2.2. Лабораторные исследования

2.2.1. Иммунологические и биохимические методы исследования

Оценку клинико-лабораторных данных в основных группах осуществляли в начале лечения и через 2 недели после его окончания. Эритроциты и плазму получали из 10 мл гепаринизированной крови, для чего после ее центрифугирования и отделения плазмы, эритроцитарную массу отстаивали дважды в 20 мл 10 мМ Na-фосфатного буфера (рН=7,4), содержащего 0,9% хлорида натрия и 3% декстрана Т-500, в течение 30 минут при температуре 37°C. После центрифугирования удаляли надосадочную жидкость аспирацией, а эритроцитарную массу подвергали дополнительной очистке на хроматографической колонке через HBS-целлюлозу.

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в плазме крови и эритроцитах ацилгидроперекисей и малонового диальдегида, образующих с тиобарбитуровой кислотой окрашенный комплекс, экстрагируемый бутанолом. Определение МДА и АГП проводили с помощью набора ''ТБК-Агат'' («Агат-Мед» Россия), при использовании спектрофотометра «Апель-330» (Япония) при длине волны 535 нм и 570 нм.

Таблица 5. Использованные препараты и схемы назначения у больных ХИМ

Название препарата	Схема использования препарата
Базовая фармакотерапия	
БЕРЛИПРИЛ Латинское название: Берлиприл[®]. Международное название – Эналаприл. Торговые названия: Эналаприл[®], Багоприл[®], Берлиприл[®], Вазопрен, Инворил[®], Рениприл[®], Ренитек, Эднит, Эналаприла малеат[®], Энам[®], Энап[®], Энаренал[®], Энафарм[®], Энвас[®], Энвиприл[®]. Химическое название: (S)-1-[N-[1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]-L-аланил]-L-пролин (в виде малеата). Форма выпуска: таблетки. Производитель: Berlin-Chemie AG/Menarini Group (Германия), Берлиприл[®] плюс, Берлин-Фарма ЗАО, Россия. Регистрационный номер: П № 012342/01-2000 25.10.00ППР. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы АПФ.	10 мг в сутки внутрь, через 24 часа, № 14
КАВИНТОН Латинское название: Cavinton. Международное непатентованное название (МНН): винпоцетин (vinpocetine). Торговое название: КАВИНТОН[®]. Химическое название: этиловый эфир аповинкаминовой кислоты, метиловый эфир винкаминовой кислоты. Форма выпуска: таблетки, раствор для инъекций. Производитель: Gedeon Richter (Венгрия). Регистрационный номер: N06BX18. Фармакотерапевтическая группа: сосудорасширяющее, антиагрегационное, нейропротективное, антигипоксическое, улучшающее мозговое кровообращение.	10 мг в 200,0 мл 0,9% рас- твора хлорида натрия внутри- венно, капель- но, через 24 ча- са, № 14

Продолжение таблицы 5. Использованные препараты и схемы назначения у больных ХИМ

Название препарата	Схема использования препарата
<i>Иммуномодуляторы</i>	
<i>ПОЛИОКСИДОНИЙ</i>	
Латинское название: Polyoxidonium. Международное непатентованное название (действующее название): Азоксимера бромид (Azoximeri bromidum). Торговое название: Полиоксидоний®. Химическое название: сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)- 1,4-этиленпиперазиний бромида. Форма выпуска: суппозитории вагинальные и ректальные, таблетки, раствор для инъекций и капель. Производитель: ООО «НПО Петровакс Фарм», РФ. Регистрационный номер: Р N002935/04. Фармакотерапевтическая группа: иммуномодулирующее средство.	6 мг (внутримышечно), 8 раз (первые 2 дня через 24 часа, затем через 48 часов)
<i>ГЛУТОКСИМ</i>	
Латинское название: Glutoxim. Международное непатентованное название (действующее название): Глутамил-цистеил-глицин динатрия. Торговое название: Глутоксим®. Химическое название: бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль. Форма выпуска: раствор для инъекций. Производитель: Фарма Вам ЗАО, РФ. Регистрационный номер: Р N002010/01-290908. Фармакотерапевтическая группа: иммуностимулирующее средство.	30 мг в виде 3% раствора, 1 мл, внутримышечно, через 24 часа, № 14

Продолжение таблицы 5. Использованные препараты и схемы назначения у больных ХИМ

Название препарата	Схема использования препарата
<i>Антиоксиданты/антигипоксанты</i>	
<i>МЕКСИКОР</i> Латинское название: Mexicor. Международное непатентованное название (действующее название): Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Ethylmethylhydroxypyridine succinate). Торговое название: Мексидол[®], Этилметилгидроксипиридина сукцинат[®], Мексифин[®], Мексидант[®] Мексикор[®], Мексиприм[®]. Химическое название: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат. Форма выпуска: капсулы, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Производитель: ООО «ЭкоФармИнвест», РФ. Регистрационный номер: Р № 001245/01 (2010-09-08 – 0000-00-00). Фармакотерапевтическая группа: антиоксидантное средство.	200 мг через 24 часа, внутривенно, струйно в течение 5 минут, № 14
<i>АКТОВЕГИН</i> Латинское название: Actovegin. Международное непатентованное название (действующее название): депротеинизированный гемодериват крови телят (Deproteinized calf blood haemoderivative). Торговое название: Актовегин[®]. Химическое название: депротеинизированный гемодериват крови телят. Форма выпуска: таблетки, гель, раствор для инфузий и инъекций. Производитель: ЗАО «ФармФирма «Сотекс», РФ. Регистрационный номер: ЛС-001323. Фармакотерапевтическая группа: антигипоксант, стимулятор регенерации тканей.	200 мг в 5 мл, внутривенно, струйно, через 24 часа, № 14

Продолжение таблицы 5. Использованные препараты и схемы назначения у больных ХИМ

Название препарата	Схема использования препарата
Ноотропы	
ЦЕРАКСОН Латинское название: Серахон. Международное непатентованное название (действующее название): Цитиколин (Citicoline). Торговое название: Цераксон® Форма выпуска: таблетки, раствор для введения внутримышечно и внутривенно; раствор для перорального применения. Производитель: Ferrer Internacional S.A. (Испания). Регистрационный номер: ЛСР-000089-250116. Фармакотерапевтическая группа: ноотропное средство.	1000 мг внутривенно, струйно, через 24 часа, № 14
ЦЕРЕТОН Латинское название: Cereton. Международное непатентованное название (действующее название): Альфосцерат Холина (Choline Alfoscerate) Торговое название: Церетон®. Форма выпуска: раствор для внутривенного и внутримышечного введения, капсулы. Производитель: ЗАО «ФармФирма «Сотекс», РФ. Регистрационный номер: ЛСР-005608/09 (2013-07-09 – 0000-00-00). Фармакотерапевтическая группа: ноотропное средство.	1000 мг внутривенно капельно в 200,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия, через 24 часа, № 14

Состояние антиоксидантной системы определяли методом прямого/конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 с применением готовых коммерческих наборов: активность супероксиддисмутазы "Bender Medsystems" (Австрия) и каталазы "Cayman Chemical" (США). Общую антиокислительную активность выявляли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА [352]. Уровень стабильных метаболитов оксида азота выявляли при длине волны 540 нм с применением набора для твердофазного иммуноферментного анализа фирмы "R&D" (Англия).

Кроме этого, в плазме крови определяли иммуноферментным анализом уровень неоптерина "IBL" (Германия), эндотелина-1 "Biomedica" (Словакия) и эритропоэтина "Biomerica" (США). Церулоплазмин определяли методом имунотурбидиметрии с помощью набора "Сентинель" (Испания), а С-реактивный белок тем же методом набором "Вектор-Бест" (Россия) на полуавтоматическом анализаторе «BTS-350» (BioSystems, Испания).

Цитокины (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN γ , IL-2, IL-17, IL-18, G-CSF, IL-4, IL-10, IL-1RA) выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО "Вектор-Бест" (Россия), компоненты системы комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅, C_{5a}) и фактор Н – диагностическим набором ООО "Цитокин" (Россия). Активность C₁-ингибитора определяли хромогенным методом по способности ингибировать C₁-эстеразу.

Регистрация всех результатов иммуноферментного анализа осуществлялась при помощи микропланшетного фотометра "Sunrise", Tecan (Австрия).

Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов крови после их выделения из крови на градиенте плотности фиколл-урографин (d=1,077) оценивали, определяя фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и индекс активности фагоцитоза [226]. Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали на спектрофотометре PD 303 SApel (Япония) по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного и стимулированного зимозаном, индексу стимуляции и функциональному резерву нейтрофилов [115, 444].

2.2.2. Исследование структурно-функциональных свойств эритроцитов

Методом G.T. Dodge [532] получали мембраны эритроцитов, электрофоретическое разделение мембранных белков проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля по методу U.K. Laemmli [617]. Для линейного приготовления анализируемой пробы для электрофореза брали 50 мкл мембран эритроцитов. Электрофореграммы окрашивали красителем Кумасси R250 по модифицированной методике G. Fairbanks [552] (рисунок 1). Денситометрирование одномерных электрофореграмм проводили на лазерном денситометре "Ultroscan XL". Идентификацию и расчет белковых фракций согласно классификации Стека-Фербенкса проводили с использованием программы OneDscan. Количественное содержание белковых фракций рассчитывали через полученную площадь искомого белка, маркерного белка и известную массу маркерного белка человеческого сывороточного альбумина. Концентрацию белка во фракциях рассчитывали по установленной массе (мкг) и выражали в микрограммах на 1 мкл общего белка мембраны, или мг%.

Содержание липидов в мембране эритроцитов определяли методом жидкостной тонкослойной хроматографии [189]. С целью проявления хроматограмм пластины обрабатывали 5% спиртовым раствором фосфорномолибденовой кислоты с последующим нагреванием в термостате при 100°C в течение 5 мин до появления голубых пятен липидов. Идентификацию фракций липидов осуществляли с использованием стандартов компании "Sigma", США. Анализ полученных хроматограмм проводили денситометрическим методом с помощью программы OneDScan. Количество липидов (мг/дл) устанавливали по калибровочным графикам стандартных растворов.

Эритроциты использовали также для определения их общей сорбционной способности [380] и сорбционной емкости гликокаликса [335].

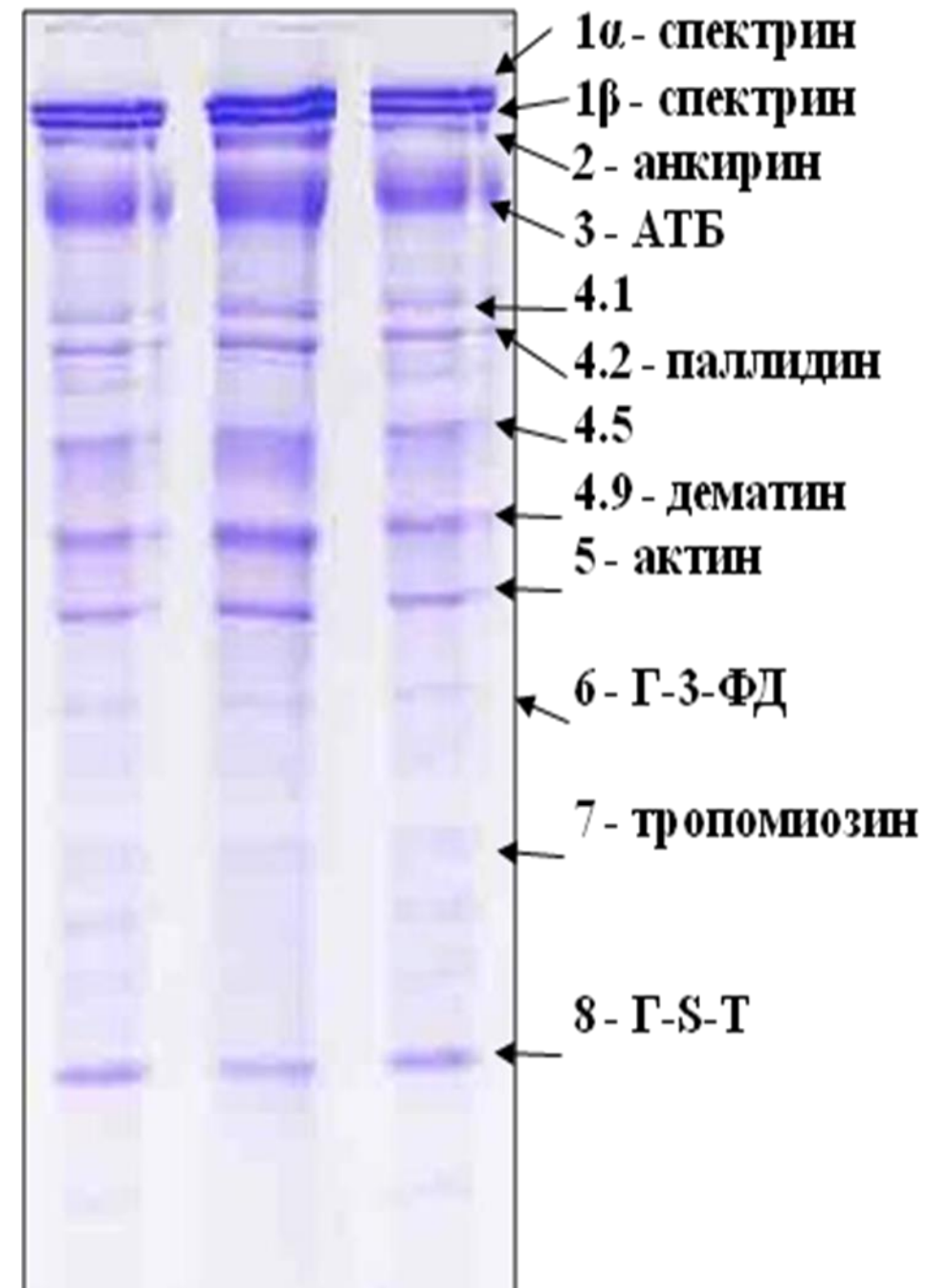


Рисунок 1. Электрофореграмма белков мембраны эритроцитов

Примечание. Определение иммунологических и биохимических показателей проведено в НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета и клинической лаборатории МУЗ ГКБ № 4 г. Курска, за что выражаем сотрудникам соответствующих подразделений глубокую признательность.

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

При статистической обработке результатов исследования для сравнения качественных параметров использовали критерий χ^2 (хи-квадрат). При сравнении качественных параметров использовали критерий χ^2 (хи-квадрат). Для оценки принадлежности количественных признаков к виду распределения использовали тест Шапиро-Уилка. Для сравнения нормально распределенных величин использовался t-критерий Стьюдента. Оценку статистической значимости различий количественных величин с ненормальным распределением осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона (при сравнении зависимых групп). Значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим (M) с ошибкой средней арифметической (m), а ненормально распределенных – медианой (Me) с межквартильным интервалом (P25; P75). Взаимосвязи устанавливали на основании факторного анализа, кластерного анализа и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [89, 194].

Степень расстройств для лабораторных показателей рассчитывали по формуле (1) [169, 243, 253]:

$$\left[\frac{\text{Показатель конкретного больного}}{\text{Показатель, принятый за норму}} - 1 \right] \times 100\% \quad (1)$$

Степень изменения лабораторных параметров под влиянием фармакологических препаратов определили по формуле (2) [169, 243, 253]:

$$\left[1 - \frac{\% \text{ больных со 2-3 степенью расстройств показателей после лечения разработанными методами}}{\% \text{ больных со 2-3 степенью расстройств показателей после базисного лечения}} \right] \times 100\% \quad (2)$$

Эффективность неврологического статуса проводимого лечения оценивали в баллах. В основе разработанной системы оценки лежат данные ретроспективного анализа 545 историй болезни пациентов с диагнозом ХИМ, находившихся на

стационарном лечении с 2009 г. по 2014 г. Для присвоения балла от одного до трех определенной совокупности симптомов была использована методика последовательной диагностической процедуры, в основе которой лежит метод секвенциального анализа, предложенный А. Вальдом [142, 415, 432] (таблица 6).

Таблица 6. Шкала оценки неврологического статуса при ХИМ на фоне гипертонической болезни

Жалобы / синдром	Степень выраженности		
	3 балла	2 балла	1 балл
Жалобы			
Снижение памяти, внимания	Выраженное	Умеренно выраженное	Периодически возникающее
Нарушение сна	Плохое засыпание, поверхностный сон, трудности при просыпании	Поверхностный сон, плохое засыпание	Периодически проблемы с просыпанием
Эмоциональная лабильность	Плаксивость, эмоциональная нестабильность, раздражительность, агрессия	Плаксивость, резкая смена настроения	Периодически на фоне провоцирующего фактора возникает резкая смена настроения
Шаткость при ходьбе	Постоянная	Периодическая	Редко возникающая
Шум в ушах	Постоянный, ощущение свиста и звона	Периодический, не зависит от времени суток	Возникающий только в ночные часы
Головная боль	Интенсивная, постоянная	Интенсивная, периодическая	Не интенсивная, периодическая
Головокружение	Постоянное	Периодическое	Редко возникающее
Клинические синдромы			
Псевдобульбарный	Нечеткость речи, «насиловственный» смех и плач, поперхивание при глотании	Нечеткость речи	Легкая дизартрия
Психопатологический	Эмоциональная лабильность, депрессия, когнитивные дисфункции	Эмоциональная лабильность, когнитивные дисфункции	Когнитивные дисфункции

**Продолжение таблицы 6. Шкала оценки неврологического статуса при
ХИМ на фоне гипертонической болезни**

Жалобы / синдром	Степень выраженности		
	3 балла	2 балла	1 балл
Пирамидный	Оживление сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон, анизорефлексия, умеренное повышение мышечного тонуса по спастическому типу, снижение мышечной силы, патологические знаки	Оживление сухожильных рефлексов, нечетко выраженная анизорефлексия, умеренное повышение мышечного тонуса по спастическому типу, снижение мышечной силы, рефлексы орального автоматизма	Нечетко выраженная анизорефлексия, рефлексы орального автоматизма
Вестибуло-атактический	Головокружение, пошатывание, положительная проба Ром-берга, неустойчивость при ходьбе	Головокружение, положительная проба Ромберга	Периодическое головокружение, проба Ромберга слабо положительная
Мозжечковый	Выраженный нистагм, выраженная интенция при выполнении координаторных проб, положительная проба Ромберга	Установочный нистагм, легкая интенция при выполнении координаторных проб, положительная проба Ромберга	Нечеткость при выполнении координаторных проб, слабо положительная проба Ромберга

3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Изменения иммунных и метаболических лабораторных параметров при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни

Ухудшение экологической обстановки и увеличение средней продолжительности жизни в большинстве развитых стран привело к росту цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний. В настоящее время в РФ число жителей старше 65 лет составляет около 20%. Хронические нарушения кровотока в головном мозге медленно протекают и прогрессивно приводят к диффузным или очаговым нарушениям симптоматики с большим риском развития острого нарушения мозгового кровообращения [93, 104, 245, 308].

Для ХИМ характерно, вызванное АГ, развитие местного воспалительного ответа с участием цитокинов, активирующее микроглиальные нарушения. Клетками-мишенями при этом являются астроциты, участвующие в снижении иммунной толерантности организма к тканям головного мозга, что совместно с процессами апоптоза и эндотелиальной дисфункции вызывает повреждение тканей головного мозга [69, 75, 312, 341, 371].

Иммунная, эндокринная, нервная системы взаимосвязаны и сохраняют совместно гомеостаз в организме, взаимодействуя по принципу взаимной регуляции. Обеспечивается это взаимодействием цитокинов, нейромедиаторов, трофических факторов, нейропептидов. С одной стороны это обеспечивает надежность системы, а с другой, при первичном нарушении одной из них возникает риск развития функциональных расстройств [93, 274, 388, 458].

В литературе недостаточно освещены вопросы по изучению факторов, обеспечивающих взаимодействие многообразия указанных патогенетических механизмов возникновения и развития ХИМ, в первую очередь иммунных и оксидантных, на различных стадиях заболевания, знания о которых позволят проводить профильную патогенетическую фармакологическую коррекцию.

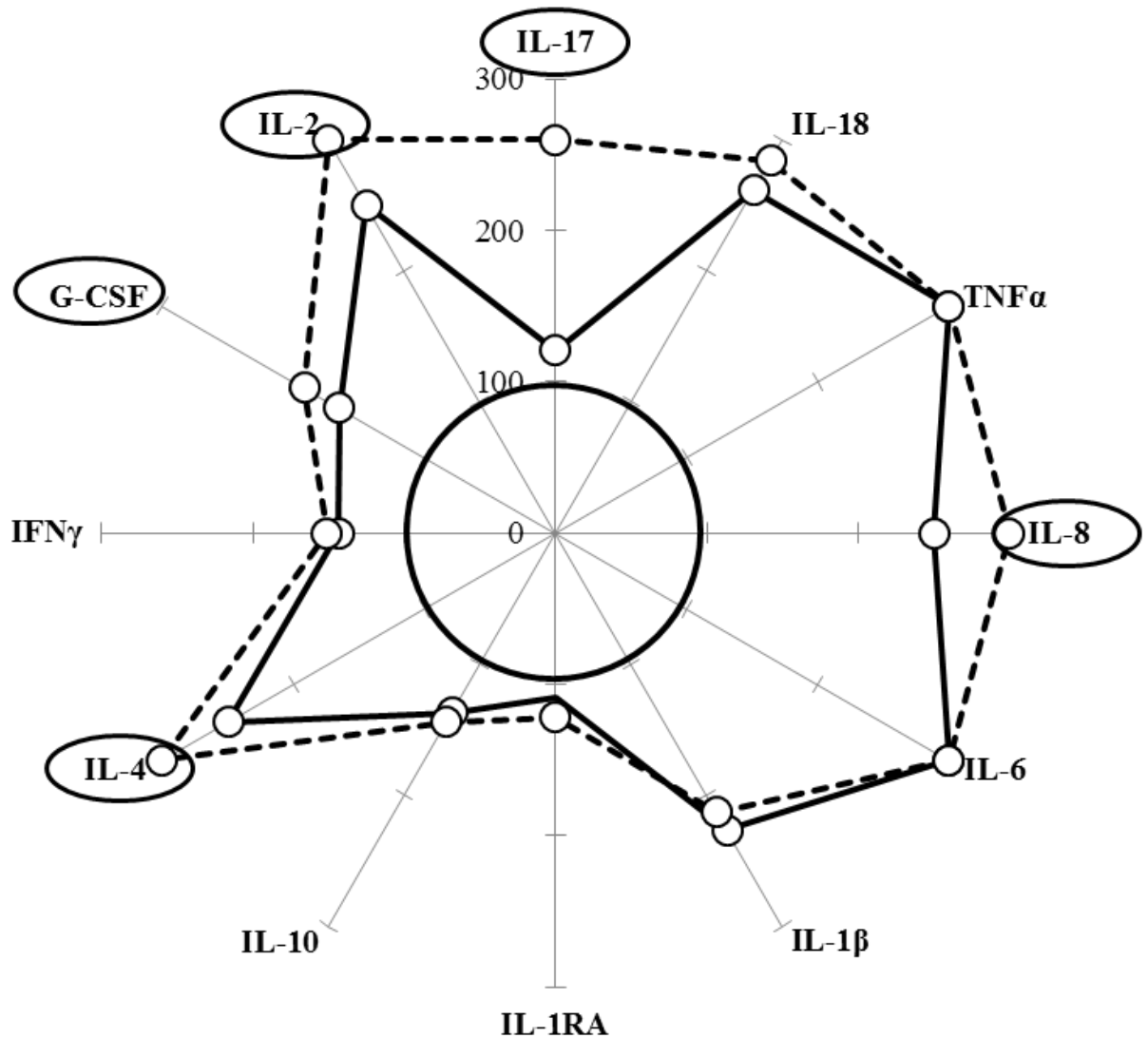
В связи с этим первоначальной целью исследования стало установление иммунных и метаболических нарушений у пациентов с ХИМ на фоне АГ в зависимости от стадии заболевания.

До начала лечения в плазме крови больных ХИМ с I стадией установлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов: $\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и IL-18 соответственно в 4,4; 2,4; 5,5; 5,9; 1,2; и 2,6 раза, противовоспалительных цитокинов: IL-4, IL-10 и IL-1RA соответственно в 8,0, 1,4 и 1,1 раза. Содержание IFN γ , IL-2 и ростового фактора G-CSF оказалось выше параметров здоровых доноров соответственно в 1,4; 45,0 и 1,7 раза (таблица 7, рисунок 2).

Таблица 7. Цитокиновый спектр плазмы крови при ХИМ**I и II стадии до лечения**

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1 (n=52)	ХИМ-2 (n=52)
IL-4	пкг/мл	0,4 [0,36; 0,44]	3,2 ^{*1} [3,0; 3,6]	8,0 ^{*1,2} [7,5; 8,4]
IL-10	пкг/мл	2,7 [2,5; 2,9]	3,7 ^{*1} [3,5; 3,8]	3,9 ^{*1} [3,8; 4,1]
IL-1RA	пкг/мл	137,7 [132,3; 139,6]	149,3 ^{*1} [143,3; 153,6]	167,8 ^{*1,2} [165,8; 170,1]
IL-1 β	пкг/мл	5,3 [5,1; 5,5]	12,0 ^{*1} [11,2; 13,1]	11,3 ^{*1} [10,5; 11,5]
IL-17	пкг/мл	8,7 [8,4; 8,9]	10,5 ^{*1} [9,8; 10,8]	22,6 ^{*1,2} [21,2; 23,6]
IL-18	пкг/мл	47,6 [45,1; 49,3]	124,4 ^{*1} [118,5; 128,4]	135,1 ^{*1} [130,1; 141,2]
TNF α	пкг/мл	2,9 [2,8; 3,0]	12,9 ^{*1} [12,6; 13,6]	13,5 ^{*1} [12,8; 13,9]
IL-8	пкг/мл	1,8 [1,7; 1,9]	10,6 ^{*1} [9,8; 11,1]	16,2 ^{*1,2} [15,2; 17,3]
IL-6	пкг/мл	2,4 [2,1; 2,8]	13,3 ^{*1} [12,5; 14,6]	14,2 ^{*1} [13,2; 14,9]
IL-1 β	пкг/мл	5,3 [5,1; 5,6]	12,0 ^{*1} [11,4; 12,6]	11,3 ^{*1} [10,8; 11,5]
IL-2	пкг/мл	0,14 [0,11; 0,16]	6,3 ^{*1} [6,0; 6,9]	6,8 ^{*1} [6,3; 7,1]
IFN γ	пкг/мл	15,6 [15,2; 15,9]	22,4 ^{*1} [21,9; 23,0]	23,6 ^{*1} [22,5; 24,2]
G-CSF	пкг/мл	12,3 [11,8; 13,0]	20,3 ^{*1} [19,1; 21,5]	23,6 $\pm$ 1,1 ^{*1,2} [22,5; 24,9]

Примечание: здесь и в других таблицах: звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.



Примечания: 1. Радиус окружности – показатели у здоровых доноров (1 группа); 2. – показатели у больных ХИМ I стадии до лечения (2 группа); 3. – показатели у больных ХИМ II стадии до лечения (3 группа); 4. – $p < 0,05$ между показателями по отношению к 1 группе; 5. – $p < 0,05$ между показателями 2 и 3 групп.

Рисунок 2. Уровень цитокинов в плазме крови при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни

При II стадии ХИМ в плазме крови выявлены в целом сходные по направленности изменения содержания цитокинов. Уровень $\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и IL-18 оказался повышенным соответственно в 5,2; 2,1; 5,8; 9,0; 2,6 и 2,8 раза. Содержание IL-4, IL-10 и IL-1RA увеличивалось соответственно в 20,0; 1,4 и 1,2 раза, а IFN γ , IL-2 и G-CSF в 1,5; 48,6 и 1,9 раза (таблица 7; рисунок 2).

У больных с I и II стадией ХИМ перед началом лечения в плазме крови выявлено снижение содержания C_3 и C_5 -компонентов комплемента, C_1 -ингибитора, повышение компонентов C_{3a} и C_{5a} , уровень C_4 остался в пределах нормы. Концентрация ингибитора – фактора Н при ХИМ I стадии не отличалась от значений доноров, а при II стадии оказалась снижена (таблица 8; рисунок 3).

Таблица 8. Состояние системы комплемента при ХИМ

I и II стадии до лечения

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1 (n=52)	ХИМ-2 (n=52)
C_5	мг/дл	0,1 [0,08; 0,12]	0,05 ^{*1} [0,04; 0,06]	0,05 ^{*1} [0,04; 0,06]
C_4	мг/дл	24,0 [23,4; 25,0]	25,1 [24,8; 26,8]	25,8 [24,8; 26,6]
C_3	мг/дл	82,2 [81,1; 84,0]	66,3 ^{*1} [65,1; 68,2]	65,1 ^{*1} [63,2; 67,4]
C_{3a}	нг/мл	38,2 [36,0; 40,2]	47,1 ^{*1} [45,9; 48,3]	47,3 ^{*1} [45,2; 49,0]
C_{5a}	нг/мл	78,4 [75,9; 80,2]	127,4 ^{*1} [124,8; 131,0]	127,3 ^{*1} [123,5; 132,1]
Фактор Н	нг/мл	39,7 [37,6; 41,2]	39,5 [38,5; 40,2]	36,8 ^{*1,2} [35,8; 37,8]
C_1 -инг.	нг/мл	288,5 [285,6; 292,6]	272,5 ^{*1} [268,8; 273,9]	274,7 ^{*1} [271,8; 276,8]

Несколько различными при поступлении в клинику у больных ХИМ с I и II стадией оказались результаты исследования функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови: отсутствие изменений по сравнению со здоровыми донорами показателей активности и интенсивности фагоцито-

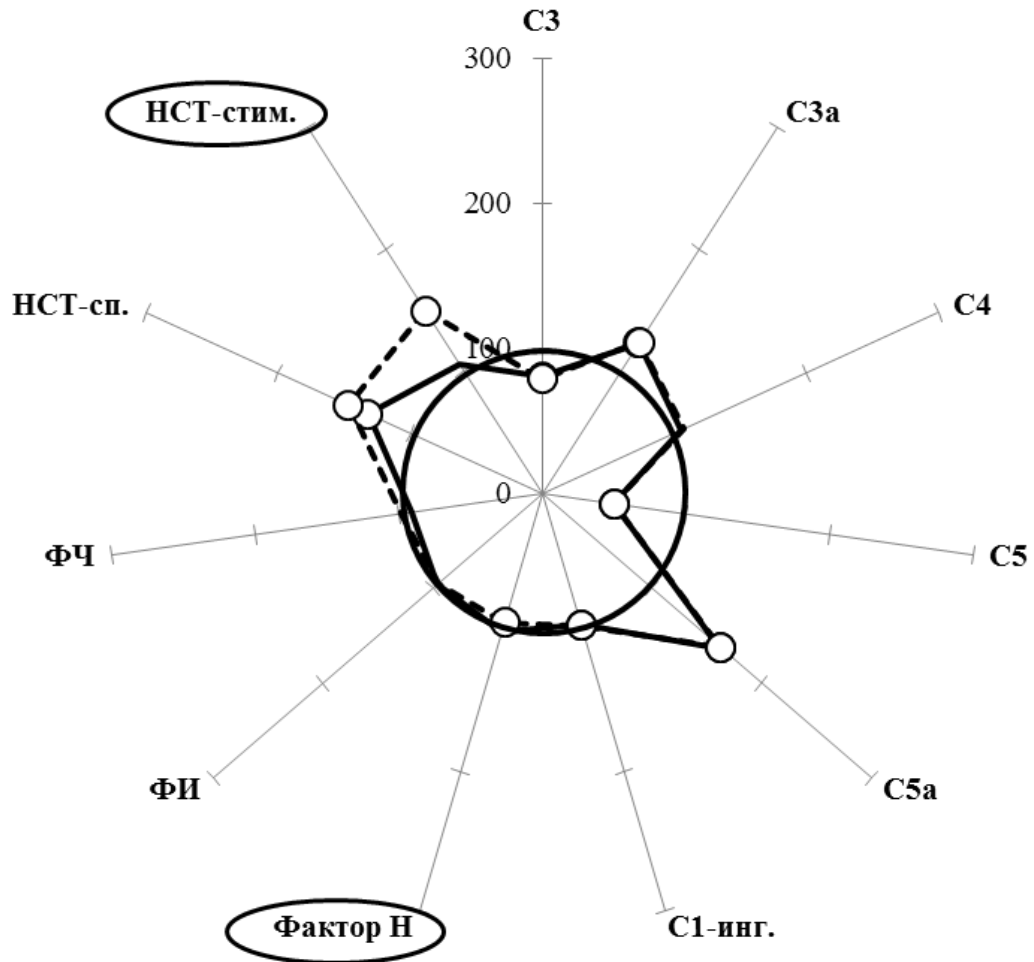
за (ФИ, ФЧ и ИАФ), увеличение НСТ-сп. со снижением ИСН у пациентов с I стадией ХИМ и повышение при II стадии исследованных параметров активности кислородзависимых систем полиморфноядерных лейкоцитов (НСТ-сп., НСТ-ст., ФРН), за исключением ИСН (таблица 9; рисунок 3).

При количественном сопоставлении числа нарушенных исследованных параметров иммунного статуса выявлено, что при ХИМ I стадии были измененными от значений нормы 19 (73,1%) исследованных показателей.

Таблица 9. Функционально-метаболическая активность нейтрофилов циркулирующей крови при ХИМ I и II стадии до лечения

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1 (n=52)	ХИМ-2 (n=52)
ФЧ	абс.	7,9 [7,5; 8,2]	7,2 [6,6; 7,6]	7,8 [7,2; 8,3]
ФИ	%	82,8 [80,1; 85,1]	79,1 [76,6; 81,5]	78,9 [75,4; 82,3]
ИАФ	-	6,6 [6,2; 7,0]	5,7 [5,1; 6,6]	6,4 [6,1; 6,8]
НСТ-сп.	%	7,5 [7,1; 8,0]	9,9 ^{*1} [9,7; 10,2]	11,0 ^{*1} [9,6; 12,5]
НСТ-ст.	%	25,1 [23,5; 27,5]	26,7 [25,1; 28,2]	37,5 ^{*1,2} [35,1; 39,8]
ФРН	%	17,6 [18,9; 19,2]	16,8 [15,1; 17,9]	26,5 ^{*1,2} [23,5; 29,3]
ИСН	-	3,8 [3,2; 4,2]	2,7 ^{*1} [2,6; 2,9]	3,4 ^{*2} [3,0; 3,8]

Для качественного сопоставления нарушенных показателей проведен их анализ по уровню с делением глубины нарушений по степеням [169, 243, 253]. При этом выявлено, что I степень нарушений имели 7 (26,9%), а II и III соответственно 4 (15,4%) и 8 (30,8%) показателей, что требует применения обязательной коррекции [44, 169, 171, 326]. В группе пациентов со II стадией заболевания нарушенными оказался 21 (80,8%) параметр, из них с I степенью 5 (19,2%), со II и III соответственно 5 (19,2%) и 11 (42,3%) (таблица 10).



Примечания: 1. Радиус окружности – показатели у здоровых доноров (1 группа); 2. – показатели у больных ХИМ I стадии до лечения (2 группа); 3. – показатели у больных ХИМ II стадии до лечения (3 группа); 4. – $p < 0,05$ между показателями по отношению к 1 группе; 5 – $p < 0,05$ между показателями 2 и 3 групп.

Рисунок 3. Система комплемента и ФМА нейтрофилов периферической крови при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни.

**Таблица 10. Изменения иммунных и метаболических параметров при
ХИМ I и II стадии до лечения**

Условия опыта	Измененные показатели		Измененные показатели по степени расстройств					
			I		II		III	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Иммунные параметры								
ХИМ I стадии	19	73,1	7	26,9	4	15,4	8	30,8
ХИМ II стадии	21	80,8	5	19,2	5	19,2	11	42,3
Метаболические параметры								
ХИМ I стадии	19	100,0	5	26,3	6	31,6	8	42,1
ХИМ II стадии	19	100,0	4	21,1	6	31,6	9	47,4
Иммунометаболические параметры								
ХИМ I стадии	38	84,4	12	26,7	10	22,2	16	35,6
ХИМ II стадии	40	88,9	9	20,0	11	24,4	20	44,4

Из 26 исследованных параметров иммунного статуса у пациентов с I и II стадией ХИМ на момент поступления в клинику оказались измененными от значений здоровых доноров соответственно 73,1% и 80,8% показателей, из которых 14 (66,7%) параметров у больных с обеими стадиями ХИМ оказались одинаковыми по величине и по направленности изменений, еще 5 (19,2%) идентичны по направленности. Исключение составили маркеры кислородзависимой активности циркулирующих нейтрофилов: НСТ-ст. и ФРН были повышенными у пациентов ХИМ II стадии по сравнению с их нормальными параметрами при I стадии. ИСН оказался сниженным при I стадии при его нормальном значении при II стадии. Кроме этого, концентрация ингибитора системы комплемента – фактора Н была снижена при II стадии заболевания при его нормальном значении при первой (таблицы 7-9).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с ХИМ I и II стадии на фоне АГ имеются сходные изменения параметров иммунного статуса, что говорит о наличии иммунного воспаления, но при этом одновременно установлено, что при II стадии заболевания 9 (34,6%) показателей в большей степени выражены или кардинально отличаются. Последнее касается повышенного значения показателей кислородзависимой активности циркулирующих нейтрофилов при II стадии ХИМ, что можно рассматривать как важнейшее звено дальнейшего развития воспаления [158, 251, 256].

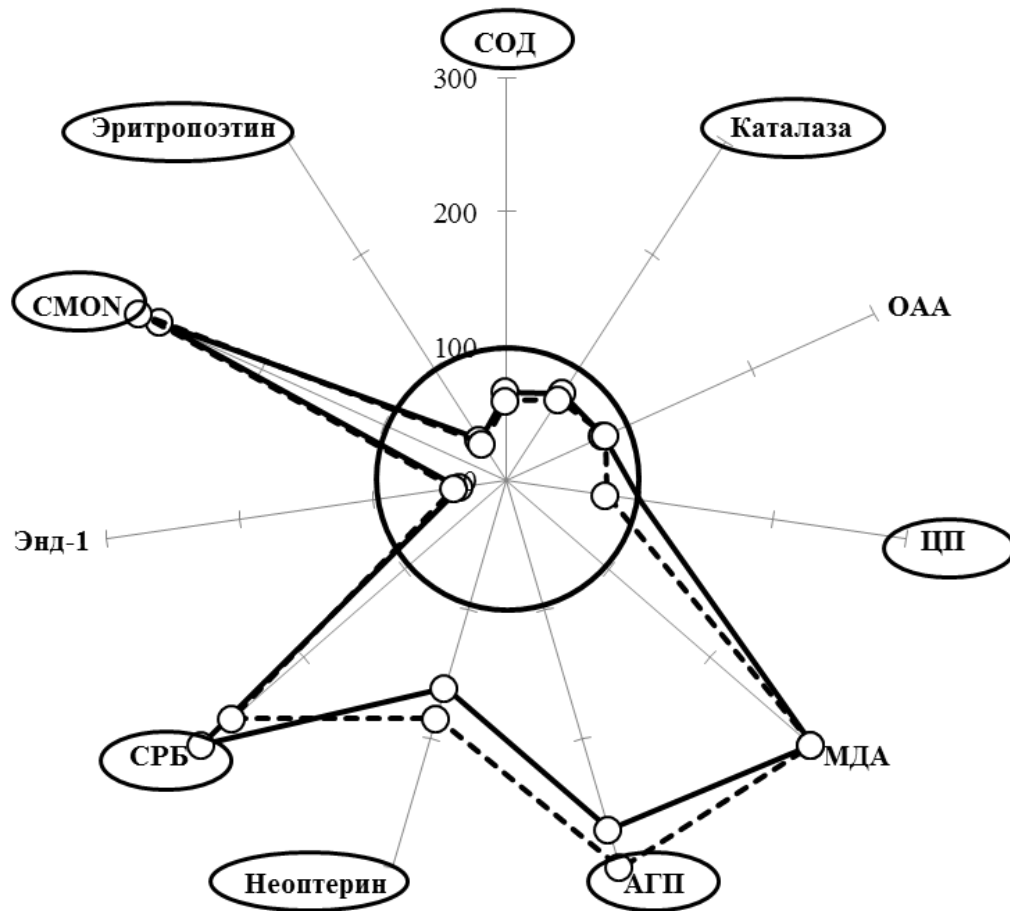
До начала лечения на системном уровне (плазма крови) при ХИМ I стадии установлена активация процессов ПОЛ (повышение концентрации МДА и АГП соответственно в 3,6 и 5,7 раза), снижение параметров антиоксидантной защиты (ОАА в 1,3 раза, активности СОД в 1,5, каталазы в 1,3 раза). Кроме этого, выявлено повышение уровня $СМ_{ON}$ в 2,8 раза, снижение эндотелина-1 и эритропоэтина соответственно в 2,9 и 2,7 раза и повышение концентрации маркеров воспаления: неоптерина в 1,6 раза и СРБ в 3,5 раза (таблица 11, рисунок 4).

При II стадии заболевания ХИМ изначально на системном уровне выявлены сходные по направленности лабораторные метаболические изменения по сравнению с I стадией: активация процессов ПОЛ со снижением факторов антиоксидантной защиты, о чем свидетельствовало повышение в плазме крови уровня МДА и АГП соответственно в 3,7 и 6,4 раза, снижение показателей антиоксидантной защиты: ОАА в 1,2 раза, активности СОД в 1,7 раза, каталазы в 1,4 и концентрации церулоплазмينا в 1,3 раза. Выявлено также повышение уровня $СМ_{ON}$ в 3,2 раза, неоптерина в 1,8 раза, СРБ в 3,2 раза и снижение ЭТ-1 и ЭП соответственно в 2,6 и 3,1 раза (таблица 11; рисунок 4).

**Таблица 11. Метаболические показатели плазмы крови при ХИМ
I и II стадии до лечения**

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1 (n=52)	ХИМ-2 (n=52)
СОД	пг/мл	53,8 [51,5; 55,2]	35,6 ^{*1} [34,1; 36,6]	32,1 ^{*1,2} [30,1; 33,0]
Каталаза	мкат/л	21,9 [20,5; 23,1]	16,9 ^{*1} [16,2; 17,2]	15,7 ^{*1,2} [14,7; 16,5]
Церулоплазмин	мг/дл	0,4 [0,3; 0,45]	0,4 [0,34; 0,45]	0,3 ^{*1,2} [0,24; 0,38]
ОАА	%	44,3 [42,8; 46,1]	35,2 ^{*1} [33,5; 36,8]	35,9 ^{*1} [33,8; 37,1]
МДА	ммоль/л	0,9 [0,8; 1,0]	3,2 ^{*1} [3,0; 3,3]	3,3 ^{*1} [3,21; 3,52]
АГП	усл. ед.	0,14 [0,11; 0,16]	0,8 ^{*1} [0,69; 0,84]	0,9 ^{*1,2} [0,85; 1,04]
Эндотелин-1	fmol/ml	2,3 [2,1; 2,5]	0,8 ^{*1} [0,6; 1,0]	0,9 ^{*1} [0,84; 0,95]
СМ _{ОН}	ммоль/л	1,2 [1,05; 1,3]	3,4 ^{*1} [3,2; 3,6]	3,8 ^{*1,2} [3,7; 4,0]
Эритропоэтин	МЕ/л	5,2 [5,0; 5,4]	1,9 ^{*1} [1,82; 2,06]	1,7 ^{*1,2} [1,6; 0,8]
СРБ	мг/дл	1,2 [1,1; 1,4]	4,2 ^{*1} [4,0; 4,4]	4,9 ^{*1,2} [4,7; 5,1]
Неоптерин	пг/мл	5,1 [4,9; 5,3]	8,2 ^{*1} [7,6; 9,0]	9,4 ^{*1,2} [9,1; 9,8]

У больных с ХИМ I стадии до начала лечения в эритроцитах установлена активация процессов пероксидации (повышение концентрации МДА и АГП соответственно в 5,0 и 4,0 раза), снижение факторов антиоксидантной защиты (ОАА в 1,4 раза, активности СОД и каталазы соответственно 1,5 и 1,9 раза). Кроме этого, выявлено повышение уровня СМ_{ОН} в 1,7 раза и показателей сорбционных свойств эритроцитов: СЕГ в 1,6 раза и ССЭ в 1,7 раза (таблица 12).



Примечания: 1. Радиус окружности – показатели у здоровых доноров (1 группа); 2. – показатели у больных ХИМ I стадии до лечения (2 группа); 3. – показатели у больных ХИМ II стадии до лечения (3 группа); 4. – $p < 0,05$ между показателями по отношению к 1 группе; 5. – $p < 0,05$ между показателями 2 и 3 групп.

Рисунок 4. Метаболические параметры плазмы циркулирующей крови при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни

У пациентов со II стадией ХИМ при поступлении в клинику выявлены сходные по направленности лабораторные метаболические изменения в эритроцитах по сравнению с I стадией: активация процессов ПОЛ со снижением факторов антиоксидантной защиты, о чем свидетельствовало повышение уровня МДА и АГП соответственно в 5,7 и 4,5 раза, снижение ОАА в 1,3 раза, активности СОД и каталазы соответственно в 1,7 и 1,9 раза. Также выявлено повышение уровня CM_{ON} в 2,1 раза и снижение СЕГ и ССЭ в 1,6 и 1,7 раза (таблица 12; рисунок 5).

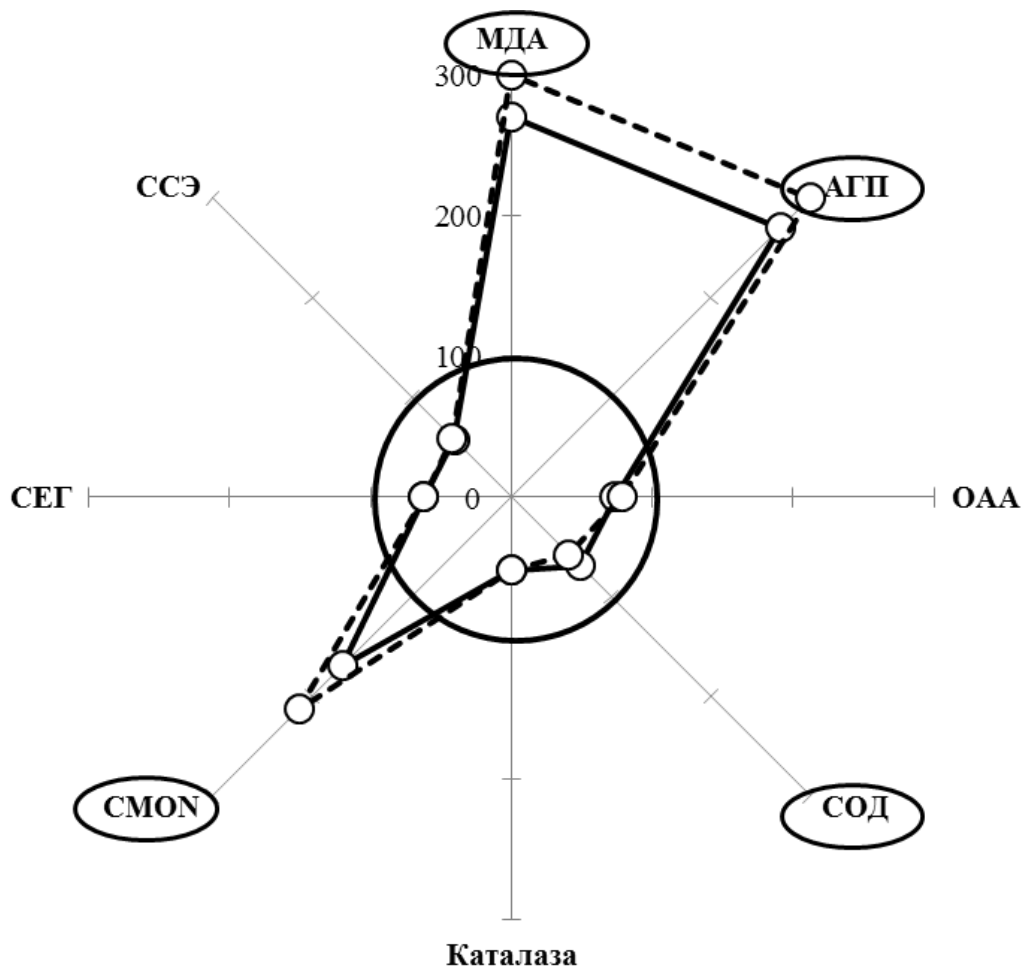
Таблица 12. Метаболические параметры эритроцитов при ХИМ

I и II стадии до лечения

Показатели	Единицы измерения	1	2	3
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1 (n=52)	ХИМ-2 (n=52)
ССЭ	%	32,6 [31,6; 33,2]	18,8 ^{*1} [17,4; 19,8]	19,4 ^{*1} [18,2; 21,0]
СЕГ	10 ⁻¹² г/эр.	1,6 [1,4; 1,9]	1,0 ^{*1} [0,92; 1,2]	1,0 ^{*1} [0,92; 1,1]
CM_{NO}	ммоль/л	2,3 [2,2; 2,5]	3,9 ^{*1} [3,8; 4,1]	4,9 ^{*1,2} [4,7; 5,3]
АГП	усл. ед.	0,2 [0,15; 0,28]	0,8 ^{*1} [0,72; 0,85]	0,9 ^{*1,2} [0,86; 0,93]
МДА	ммоль/л	0,3 [0,25; 0,36]	1,5 ^{*1} [1,4; 1,62]	1,7 ^{*1,2} [1,6; 1,9]
СОД	усл. ед.	19,2 [18,1; 20,9]	13,2 ^{*1} [12,8; 14,0]	11,1 ^{*1,2} [10,1; 12,6]
Каталаза	мкат/л	9,6 [9,2; 10,1]	5,0 ^{*1} [4,8; 5,3]	5,0 ^{*1} [4,5; 5,4]
ОАА	%	31,1 [30,2; 32,8]	22,8 ^{*1} [21,1; 24,0]	24,3 ^{*1} [23,3; 26,1]

При количественном сопоставлении числа нарушенных исследованных метаболических параметров (в основном характеризующих прямо или косвенно оксидантные нарушения) выявлено, что при ХИМ и I и II стадии были измененными от значений нормы все 19 (100%) исследованных показателей плазмы крови и

эритроцитов, при этом выявлено, что при I стадии заболевания I степень нарушений имели 5 (26,3%), а II и III соответственно 6 (26,3%) и 8 (42,1%).



Примечания: 1. Радиус окружности – показатели у здоровых доноров (1 группа); 2. – показатели у больных ХИМ I стадии до лечения (2 группа); 3. – показатели у больных ХИМ II стадии до лечения (3 группа); 4. – $p < 0,05$ между показателями по отношению к 1 группе; 5. – $p < 0,05$ между показателями 2 и 3 групп.

Рисунок 5. Метаболические параметры эритроцитов циркулирующей крови при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни

В группе пациентов со II стадией заболевания с I степенью нарушений оказалось 4 параметров (21,1%), со II и III соответственно 6 (31,6%) и 9 (47,4%) (таблица 10).

Суммируя полученные результаты, можно сделать вывод о том, что из 45 исследованных параметров иммунного и метаболического статуса у пациентов с I и II стадиями ХИМ на момент поступления в клинику оказались измененными от значений здоровых доноров соответственно 38 (84,4%) и 40 (88,9%) показателей, из которых 53,8% параметра оказались одинаковыми по величине и по направленности изменений при обеих стадиях заболевания, а 15,4% идентичны по направленности со статистически более выраженными показателями при II стадии. I степень нарушений при I стадии ХИМ выявлена в 26,7%, а II и III соответственно в 22,2% и 35,6%. В группе пациентов со II стадией заболевания с I степенью нарушений оказалось 20,0% параметров, со II и III соответственно 24,4% и 44,4% показателей (таблица 10).

Далее нами были сопоставлены изменения нейropsychического статуса у пациентов с I и II стадиями ХИМ.

Обследованные нами больные с ХИМ I и II стадии до начала лечения предъявляли стереотипные жалобы. Их беспокоили интенсивные периодические и/или постоянные цефалгии, локализующиеся в лобной и височных областях, выраженное или умеренно выраженное головокружение, шаткость при ходьбе, свист и шум в ушах, слабость в конечностях, нарушение сна, снижение памяти, внимания, эмоциональная лабильность, плаксивость и раздражительность.

При ХИМ I стадии до лечения доминировали субъективные расстройства в виде головных болей, головокружения, эмоциональной лабильности, нарушения сна, снижения памяти и внимания. При II стадии заболевания доминировали жалобы на головокружение несистемного характера, цефалгический синдром более четкой локализации, снижалась выраженность проявления астенического комплекса, при этом суммарный балл оказался статистически выше чем при I стадии заболевания (таблица 13).

**Таблица 13. Нейропсихический статус до лечения при ХИМ
I и II стадий**

Показатели	1	2	3
	Здоровые (n=22)	ХИМ-1 (n=52)	ХИМ-2 (n=52)
Субъективные нарушения	0,4 [0; 1]	2,52 ^{*1} [2; 3]	2,85 ^{*1,2} [2; 3]
Неврологические симптомы	0 [0; 0]	1,45 ^{*1} [1; 2]	2,3 ^{*1,2} [2; 3]
Когнитивные нарушения по шкале GDR	0,15 [0; 1]	1,85 ^{*1} [1; 2]	2,75 ^{*1,2} [2; 3]
Когнитивные нарушения по Монреальской шкале	27,1 [26; 28]	21,3 ^{*1} [19; 23]	18,8 ^{*1,2} [16; 19]

При оценке неврологического статуса больных до начала лечения была выявлена церебральная органическая симптоматика, которая интегрировалась в следующие синдромы: вестибулопатический, пирамидный, мозжечковый, когнитивной дисфункции, психопатологический, псевдобульбарный. Средние значения суммарного балла неврологического статуса при ХИМ I стадии составили $1,45 \pm 0,04$, при II стадии $2,3 \pm 0,04$, что свидетельствует о нарастании отчетливой очаговой симптоматики (таблица 13).

Общая оценка когнитивных нарушений у пациентов с ХИМ I стадии по Монреальской шкале до лечения составляла $21,3 \pm 0,4$, а по шкале общего ухудшения $1,85 \pm 0,06$ балла. При II стадии заболевания установлена более высокая степень когнитивных нарушений, о чем свидетельствуют соответствующие баллы: $18,8 \pm 0,7$ и $2,75 \pm 0,05$, что говорит о возможности наличия деменции легкой степени выраженности (таблица 13).

Таким образом, при II стадии заболевания все показатели нейропсихического статуса оказались более выраженными, но при этом большинство исследованных иммунометаболических лабораторных параметров оказалось одинаковыми в количественном и качественном выражении при обеих стадиях заболевания, что можно рассматривать как наличие уже при I стадии ХИМ иммунного воспаления,

оксидантного стресса, эндотелиальной дисфункции, активации ПОЛ, взаимосвязанных и взаимообусловленных между собой, что приводит к нарушению проходимости сосудов различного калибра и возникновению ХИМ, при которой главным патобиохимическим компонентом синдрома клеточной, тканевой и органной ишемии становится энергодефицит. Это обосновывает потребность во вмешательстве в патологический процесс уже на ранней стадии заболевания, восстановлении нормальной деятельности нервной системы и снижении инвалидизирующих последствий.

3.2. Состояние белков и липидов мембран эритроцитов при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни

Основными функциями эритроцитов циркулирующей крови являются: питательная, защитная, газотранспортная, буферная, транспортная, гуморальная, гомеостатическая, дезинтоксикационная, иммунная, участие в метаболизме гормонов, лекарственных препаратов, регуляция сосудистого тонуса [134, 175, 300, 364, 430].

Исходя из этого и немногочисленных литературных данных о роли нарушения структурно-функциональных свойств эритроцитов в развитии АГ и ХИМ [254, 392, 366], нами изучены изменения белково-липидного спектра мембран эритроцитов при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне АГ.

До начала лечения при ХИМ I стадии в мембране эритроцитов циркулирующей крови снижено содержание глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы на 9,6%, паллидина на 22,7%, белка полосы 4.5 на 36,4%, α - и β -спектрина соответственно на 10,7 и 9,0%, анкирина на 25,2%, дематина на 26,7%, повышена представленность актина на 17,0%, тропомиозина на 37,7% анионтранспортного белка на 9,9%, не изменен уровень глутатион-S-трансферазы и белка полосы 4.1 (таблица 14, рисунок 6).

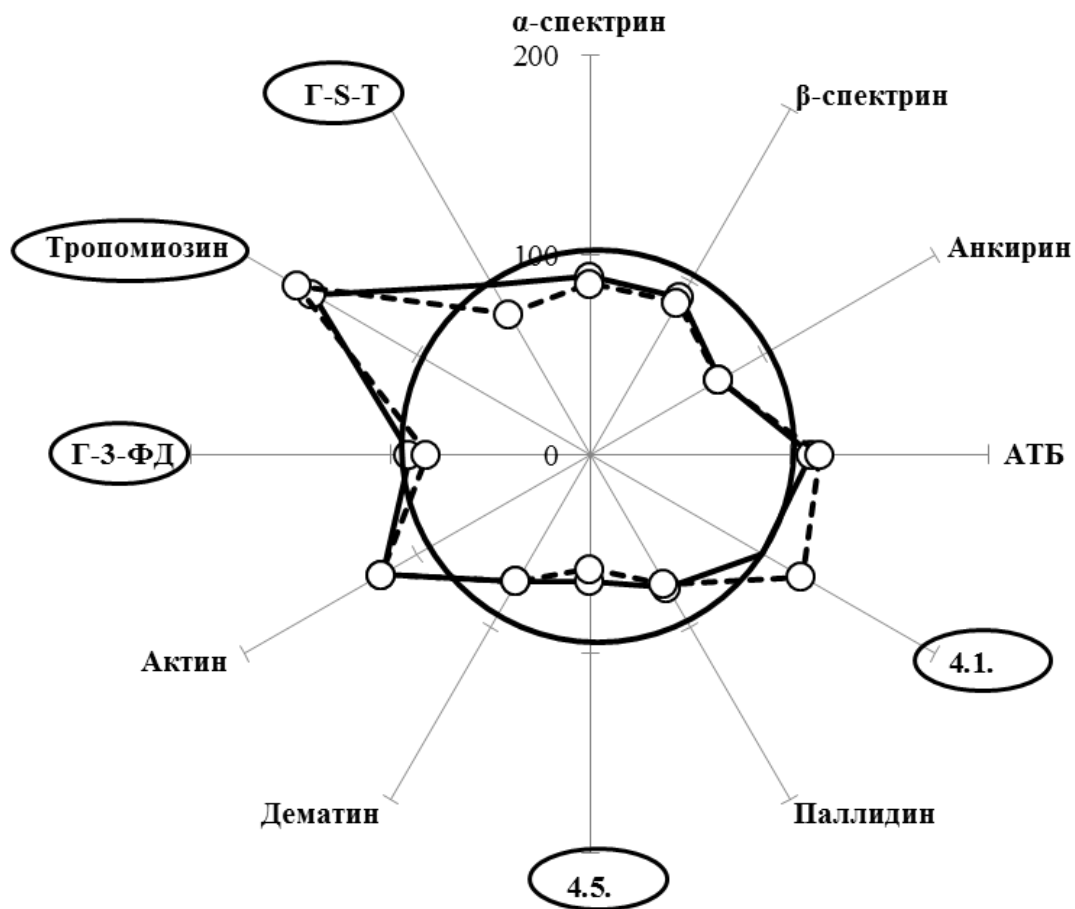
При II стадии заболевания выявлено снижение содержания белка полосы 4.1 на 18,6%, паллидина на 25,0%, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы на 18,4%, глутатион-S-трансферазы на 18,8%, α - и β -спектрина на 14,5 и 9,1%, анкирина на 25,4%, белка полосы 4.5 на 42,7% и дематина на 26,7%, при повышении представленности тропомиозина на 40,9%, анионтранспортного белка на 13,4% и актина на 17,0% (таблица 14; рисунок 6).

Таблица 14. Содержание белков в мембране эритроцитов при хронической ишемии мозга I и II стадии до лечения

Показатели	1	2	3
	Здоровые (n=22)	ХИМ-1 (n=52)	ХИМ-2 (n=52)
Паллидин	116,1 [110,2; 120,1]	89,8 ^{*1} [87,2; 90,3]	87,1 ^{*1} [83,7; 89,3]
Анкирин	100,5 [98,1; 102,3]	75,2 ^{*1} [73,4; 77,6]	74,9 ^{*1} [72,1; 76,3]
Анионтранспортный белок	153,8 [150,1; 156,4]	170,7 ^{*1} [162,5; 176,2]	177,6 ^{*1} [174,9; 180,2]
4.1	72,4 [70,6; 34,1]	72,2 [70,3; 74,2]	88,9 ^{*1,2} [85,1; 90,3]
β-спектрин	106,1 [104,1; 108,5]	96,6 ^{*1} [95,1; 98,6]	93,3 ^{*1} [90,8; 95,6]
α-спектрин	110,8 [107,5; 113,1]	98,9 ^{*1} [95,6; 101,1]	94,7 ^{*1} [92,2; 96,8]
Тропомиозин	65,6 [63,2; 67,2]	105,3 ^{*1} [103,2; 108,1]	111,0 ^{*1,2} [106,9; 113,4]
4.5	96,9 [94,3; 98,8]	61,6 ^{*1} [58,8; 63,2]	56,5 ^{*1,2} [53,4; 58,4]
Дематин	85,1 [82,3; 87,1]	62,4 ^{*1} [60,2; 64,2]	62,4 ^{*1} [60,7; 65,8]
Актин	94,0 [93,1; 96,3]	113,2 ^{*1} [100,3; 115,8]	113,3 ^{*1} [108,9; 116,1]
Глицеральальдегид-3-фосфатдегидрогеназа	45,0 [42,6; 46,1]	40,7 ^{*1} [38,2; 42,8]	36,7 ^{*1,2} [35,1; 38,2]
Глутатион-S-трансфераза	67,4 [65,1; 69,8]	66,0 [64,1; 68,7]	54,7 ^{*1,2} [52,9; 55,2]

Примечание: единицы измерения – мг%

Изначально при ХИМ I стадии в эритроцитарной мембране оказался сниженным уровень фосфолипидов на 12,5%, глицерофосфолипидов на 9,4%, фосфатидилинозитола на 23,5%, фосфатидилхолина на 27,1%, фосфатидилэтаноламина на 18,8%, сфингомиелина на 34,6%, холестерина на 7%, эфиров холестерина на 16,3%, при одновременном повышении содержания неэстерифицированных жирных кислот на 24,4%, триацилглицеролов на 34,7% и лизофосфатидилхолина на 39,0%.



Примечания: 1. Радиус окружности – показатели у здоровых доноров (1 группа); 2. – показатели у больных ХИМ I стадии до лечения (2 группа); 3. – показатели у больных ХИМ II стадии до лечения (3 группа); 4. – $p < 0,05$ между показателями по отношению к 1 группе; 5. – $p < 0,05$ между показателями 2 и 3 групп.

Рисунок 6. Белки мембраны эритроцитов при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни

Представительность моно- и диацилглицеролов, фосфатидилсерина и холестерина оказалась на уровне здоровых доноров. Кроме этого, установлены изменения соотношений липидных фракций мембраны: повышение соотношения ЛФХ/ФХ, ХС/ФЛ и Х/ЭХ и снижение отношений СМ/ФХ, СМ/ФС, СМ/ФИ, СМ/ГФЛ и ФХ/ФС (таблица 15; рисунок 7).

Таблица 15. Липиды мембраны эритроцитов при хронической ишемии мозга I и II стадии до лечения

Показатели	1	2	3
	Здоровые (n=22)	ХИМ-1 (n=52)	ХИМ-2 (n=52)
ФИ	4,4 [4,3; 4,5]	3,6 ^{*1} [3,4; 3,7]	3,5 ^{*1} [3,3; 3,6]
ФС	29,0 [27,6; 30,1]	28,7 [26,6; 29,3]	24,1 ^{*1,2} [23,1; 25,2]
ФЭ	32,5 [31,5; 33,8]	26,4 ^{*1} [24,8; 27,1]	25,5 ^{*1} [24,6; 26,8]
ФХ	20,7 [19,1; 22,0]	15,1 ^{*1} [14,5; 16,1]	15,9 ^{*1} [14,8; 16,8]
ЛФХ	6,4 [6,2; 6,9]	10,5 ^{*1} [9,5; 11,2]	10,0 ^{*1} [9,2; 11,0]
ГФЛ	93,0 [91,2; 95,0]	84,3 ^{*1} [82,2; 86,7]	79,0 ^{*1,2} [78,7; 80,2]
СМ	13,3 [12,8; 13,9]	8,7 ^{*1} [8,5; 8,9]	8,5 ^{*1} [8,2; 8,9]
ФЛ	106,3 [102,8; 108,6]	93,1 ^{*1} [92,1; 95,1]	82,5 ^{*1,2} [81,1; 85,2]
НЭЖК	3,4 [3,2; 3,6]	4,5 ^{*1} [4,3; 4,6]	4,3 ^{*1} [4,1; 4,6]
ДАГ+МАГ	11,5 [10,2; 12,1]	11,4 [10,8; 12,1]	11,0 [10,2; 11,6]
ТАГ	13,0 [11,9; 14,1]	19,9 ^{*1} [18,2; 20,9]	20,0 ^{*1} [19,3; 20,9]
Х	31,8 [30,3; 32,8]	32,2 [31,4; 33,3]	40,8 ^{*1,2} [38,0; 42,2]
ЭХ	27,1 [25,9; 28,0]	22,7 ^{*1} [21,2; 23,5]	23,2 ^{*1} [22,4; 24,6]
ХС	58,9 [57,8; 60,3]	54,8 ^{*1} [52,4; 55,3]	64,0 ^{*1,2} [62,2; 66,0]

**Продолжение таблицы 15. Липиды мембраны эритроцитов
при хронической ишемии мозга I и II стадии до лечения**

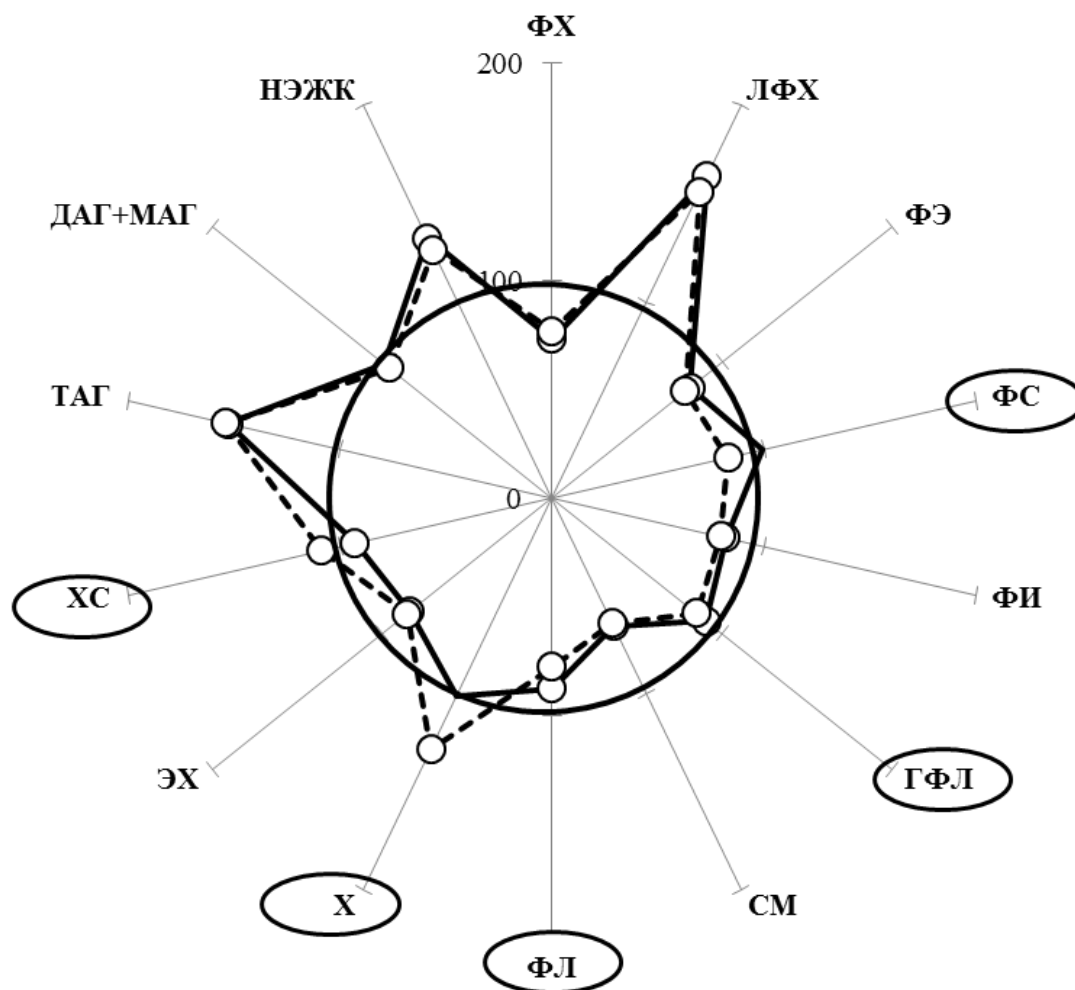
Показатели	1	2	3
	Здоровые (n=22)	ХИМ-1 (n=52)	ХИМ-2 (n=52)
Соотношение фракций липидов			
СМ/ФС	0,46 [0,41; 0,48]	0,3 ^{*1} [0,25; 0,36]	0,35 ^{*1} [0,32; 0,38]
СМ/ГФЛ	0,14 [0,12; 0,16]	0,1 ^{*1} [0,08; 0,12]	0,11 ^{*1} [0,09; 0,13]
СМ/ФИ	3,0 [2,8; 3,1]	2,4 ^{*1} [2,2; 2,6]	3,4 ^{*1,2} [3,1; 3,6]
СМ/ФХ	0,64 [0,59; 0,67]	0,58 ^{*1} [0,51; 0,61]	0,53 ^{*1} [0,48; 0,58]
ЛФХ/ФХ	0,31 [0,28; 0,36]	0,7 ^{*1} [0,62; 0,8]	0,63 ^{*1} [0,55; 0,7]
ХС/ФЛ	0,55 [0,51; 0,58]	0,59 ^{*1} [0,52; 0,68]	0,78 ^{*1,2} [0,73; 0,81]
Х/ЭХ	1,17 [1,02; 1,3]	1,41 ^{*1} [1,3; 1,5]	1,76 ^{*1,2} [1,5; 1,82]
ФХ/ФС	0,71 [0,65; 0,75]	0,53 ^{*1} [0,48; 0,59]	0,66 ^{*1,2} [0,6; 0,7]
ФХ/ФИ	4,7 [4,4; 4,9]	4,2 [3,9; 4,5]	4,5 [4,2; 4,7]
ФХ/ФЭ	0,64 [0,58; 0,70]	0,57 [0,52; 0,63]	0,62 [0,58; 0,67]

Примечание: единицы измерения – мг/дл

При II стадии заболевания оказались сниженными уровень ФХ, ФЭ, ФС, ФИ, ГФЛ, СМ, ФЛ и ЭХ соответственно на 23,2; 21,5; 16,9; 20,5; 15,1; 36,1; 22,4 и 14,4%, повышено содержание ЛФХ, Х, ХС, ТАГ и НЭЖК соответственно на 36,0; 22,1; 8,0; 35,0 и 20,9%, не изменена представительность ДАГ и МАГ, повышено соотношение ЛФХ/ФХ, СМ/ФИ, ХС/ФЛ, Х/ЭХ и снижено СМ/ФХ, СМ/ФС, СМ/ГФЛ (таблица 15, рисунок 7).

Таким образом, из всех исследованных параметров (36) белково-липидного спектра мембраны эритроцитов при ХИМ I и II стадии изначально оказались из-

мененными от параметров здоровых доноров соответственно 80,6% и 91,7% показателей, из которых 52,8% идентичны по величине и направленности изменений, 27,8% одинаковы по направленности. Примечательно, что при II стадии заболевания содержание липидной фракции ФС и белка глутатион-S-трансферазы оказалось сниженным, а X и белка полосы 4.1 – повышенным при их нормальном уровне при I стадии.



Примечания: 1. Радиус окружности – показатели у здоровых доноров (1-группа); 2. – показатели у больных ХИМ I стадии до лечения (2 группа); 3. – показатели у больных ХИМ II стадии до лечения (3 группа); 4. – $p < 0,05$ между показателями по отношению к 1 группе; 5. – $p < 0,05$ между показателями 2 и 3 групп.

Рисунок 7. Уровень липидных фракций в мембране эритроцитов при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни

Кроме этого, разнонаправленным оказалось содержание ХС и соотношение СМ/ФИ, а именно: сниженным на ранней стадии и повышенным при более поздней стадии заболевания (таблица 14, 15).

При анализе уровня глубины нарушений по степеням выявлено, что I степень нарушений имели 22 (61,1%) параметра белково-липидного спектра, а II и III соответственно 6 (16,7%) и 1 (2,8%), а в группе пациентов со II стадией заболевания с I степенью нарушений оказалось 25 (69,4%), со II и III соответственно 6 (16,7%) и 2 (5,6%) (таблица 16).

Таблица 16. Изменения белково-липидного спектра при ХИМ

I и II стадии до лечения

Условия опыта	Измененные показатели		Измененные показатели по степени расстройств					
			I		II		III	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ХИМ I стадии	29	80,6	22	6,1	6	16,7	1	2,8
ХИМ II стадии	33	91,7	25	69,4	6	16,7	2	5,6

Исходя из полученных данных, можно констатировать значительные изменения содержания белков мембраны эритроцитов при ХИМ как I, так и II стадии, ответственные за гибкость и формообразование мембраны (тропомиозин, актин), внутриклеточный метаболизм (глутатион-S-трансфераза, белок полосы 4.5, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, анионтранспортный белок), стабилизацию и структурообразование каркаса плазматической мембраны клетки (анкирин, белок полосы 4.1, анионтранспортный белок, α - и β -спектрин, дематин, паллидин) [44, 51, 74, 364].

Выявленные нарушения со стороны липидных эритроцитарных фракций при ХИМ (изменения их содержания и соотношения), а это в первую очередь снижение ГФЛ и СМ, составляющих основу липидного каркаса плазматической мембраны и играющих основную роль в упорядочивании белковых макромолекул и нормальном метаболизме эритроцитов [6, 175, 367, 430], наряду с изменениями

белков мембраны, могут привести к функциональным нарушениям в красных кровяных клетках циркулирующей крови уже на ранних стадиях заболевания.

Наличие хронической гипоксии при ХИМ на фоне АГ приводит к развитию иммунной воспалительной реакции метаболического характера с формированием «цитокинового каскада», увеличением на системном и локальном уровне содержания провоспалительных цитокинов, развитием эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, активацией ПОЛ [133, 118, 254, 320, 366, 392, 415]. По-видимому, такие же события развиваются и на уровне красных кровяных клеток, дополнительно при этом усугубляя церебральную гипоксию.

3.3. Взаимосвязь изменений лабораторных иммунных, метаболических параметров и показателей нейropsychического статуса при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни до лечения

Лечение хронической ишемии мозга до сих пор является проблемой, далекой от разрешения, поскольку в большинстве случаев не удается повлиять на неуклонно прогрессирующий характер течения заболевания. Особо актуальным является поиск взаимосвязей между лабораторными показателями и выраженностью клинических проявлений при хронической ишемии головного мозга с последующим поиском наиболее информативных показателей для своевременной оценки тяжести заболевания и прогнозировании исхода [43, 44].

В этой связи проведено определение взаимосвязей между неврологическими и когнитивными нарушениями с лабораторными показателями иммунного и оксидантного статуса у пациентов с хронической ишемией головного мозга I-II стадии до лечения.

У пациентов с ХИМ I стадии установлены следующие достоверные взаимосвязи между изученными показателями иммунного и оксидантного статусов на системном уровне между: МДА и IL-10 ($r = 0,60$); МДА и фактор Н ($r = -0,60$); ОАА и IL-1RA ($r = -0,64$); СОД и IL-6 ($r = 0,71$); СОД и IL-8 ($r = -0,74$); СОД и C₁-инг. ($r = -0,62$); каталаза и IL-1RA ($r = 0,64$); каталаза и C₅ ($r = -0,65$); каталаза и фактор Н ($r = -0,62$); каталаза и НСТ-сп. ($r = -0,70$); каталаза и НСТ-ст. ($r = -0,66$); церулоплазмин и IL-2 ($r = 0,64$); церулоплазмин и НСТ-сп. ($r = 0,65$); неоптерин и фактор Н ($r = -0,62$); ЭНД-1 и IL-10 ($r = 0,82$); С-реактивный белок и фактор Н ($r = -0,74$); С-реактивный белок и НСТ-сп. ($r = -0,67$) (таблица 17).

У больных с I стадией ХИМ определены достоверные взаимосвязи между показателями иммунного статуса и метаболического статуса эритроцитов между: МДА и IL-10 ($r = -0,64$); АГП и IL-2 ($r = 0,69$); АГП и C₃ ($r = -0,65$); каталаза и C₃ ($r = 0,72$); CM_{ON} и C₅ ($r = 0,63$); СЕГ и TNF α ($r = 0,64$); ССЭ и C₅ ($r = -0,70$) (таблица 18).

**Таблица 17. Матрица множественной корреляции между показателями иммунного
и оксидантного статусов при ХИМ I стадии**

Показатели	МДА	АГП	ОАА	СОД	Ката- лаза	ЦП	Неоп- терин	ЭНД-1	СРБ	СМ _{ОН}	Эритро- поэтин
IL-1RA	-0,17	0,10	<u>-0,64</u>	-0,18	<u>0,64</u>	-0,11	0,25	-0,38	0,58	0,44	0,17
IL-4	0,18	0,42	0,13	-0,05	0,23	-0,34	-0,04	-0,04	0,04	0,02	-0,38
IL-10	<u>0,60</u>	0,28	0,14	0,20	-0,08	-0,38	0,38	<u>0,82</u>	0,25	-0,17	-0,28
IL-8	0,22	-0,46	0,25	<u>-0,74</u>	0,04	0,10	-0,23	-0,31	-0,26	-0,22	0,13
IL-18	0,35	0,05	0,13	-0,24	-0,24	0,07	-0,05	0,04	-0,18	-0,05	-0,21
IL-1 β	-0,51	0,12	-0,24	0,35	0,41	-0,32	0,09	-0,03	0,27	-0,09	0,17
IL-17	0,30	0,42	0,16	0,25	-0,27	-0,18	-0,13	0,38	-0,18	-0,05	-0,43
IL-6	-0,23	0,15	-0,17	<u>0,71</u>	-0,14	0,23	0,10	0,05	0,06	-0,03	-0,16
IFN γ	-0,37	-0,37	-0,01	-0,22	0,28	0,21	0,14	-0,55	0,10	-0,07	0,46
IL-2	-0,06	-0,35	0,21	-0,02	-0,35	<u>0,64</u>	-0,32	-0,13	-0,43	-0,32	0,18
TNF α	-0,09	0,25	0,12	0,30	0,07	0,02	0,22	0,09	0,00	-0,09	0,49
G-CSF	0,19	-0,12	0,18	0,00	-0,40	-0,16	0,16	0,28	-0,09	0,43	-0,17
C ₃	-0,21	0,18	-0,16	0,17	0,14	-0,36	0,08	-0,18	0,14	0,40	-0,16
C _{3a}	-0,31	0,51	-0,42	0,40	0,29	-0,29	-0,14	-0,05	0,25	0,49	-0,42
C ₄	-0,09	0,32	0,04	0,31	-0,34	-0,10	-0,49	0,28	-0,34	0,18	-0,47
C ₅	0,30	-0,21	0,23	-0,21	<u>-0,65</u>	0,05	-0,26	0,26	-0,39	0,34	-0,20
C _{5a}	0,08	0,28	0,06	-0,30	0,47	-0,09	-0,08	-0,25	0,07	-0,21	0,48
C ₁ -инг.	-0,06	-0,37	0,10	<u>-0,62</u>	-0,13	-0,14	-0,38	-0,17	-0,20	0,41	0,23
Фактор Н	<u>-0,60</u>	-0,55	0,38	0,11	<u>-0,62</u>	0,58	<u>-0,62</u>	-0,41	<u>-0,74</u>	-0,19	0,07
ФП	-0,21	-0,19	-0,46	0,22	-0,18	0,21	0,21	-0,16	0,13	0,48	-0,27
ФЧ	0,07	0,06	-0,21	-0,17	0,19	-0,30	0,04	0,25	0,22	0,05	-0,07
НСТ-сп.	0,04	-0,52	0,42	-0,05	<u>-0,70</u>	<u>0,65</u>	-0,20	-0,12	<u>-0,67</u>	-0,17	0,02
НСТ-ст.	-0,55	-0,47	-0,04	0,29	<u>-0,66</u>	0,40	-0,44	-0,12	-0,45	0,47	-0,19

Примечание. Здесь и в таблицах 18-24 жирным курсивом отмечены достоверные взаимосвязи ($p < 0,05$).

**Таблица 18. Матрица множественной корреляции между показателями иммунного
и метаболического статусов эритроцитов при ХИМ I стадии**

Показатели	МДА	АГП	ОАА	СОД	Каталаза	СМ _{ОН}	СЕГ	ССЭ
IL-1RA	0,02	-0,02	0,52	0,21	-0,24	-0,43	-0,39	0,35
IL-10	<u>-0,64</u>	0,22	-0,10	-0,35	0,15	-0,14	-0,04	-0,12
IL-4	0,37	-0,54	-0,08	-0,08	0,47	0,08	0,21	0,17
IL-18	0,19	-0,14	-0,47	0,16	-0,05	0,20	0,06	-0,31
IL-8	0,26	0,08	-0,20	0,19	-0,23	0,20	-0,26	-0,28
IL-6	-0,43	0,26	0,24	-0,47	0,31	-0,02	0,20	0,40
IFN γ	0,23	-0,30	0,30	0,27	-0,03	-0,29	0,06	0,27
IL-2	-0,04	<u>0,69</u>	-0,32	-0,56	-0,46	0,35	0,17	-0,28
IL-17	0,02	-0,13	-0,31	-0,23	0,31	0,35	0,21	-0,12
G-CSF	0,07	-0,18	-0,11	0,11	0,38	0,15	0,14	-0,37
TNF α	0,28	-0,39	0,38	-0,35	0,39	0,03	<u>0,64</u>	0,17
IL-1 β	-0,14	-0,28	0,59	0,49	0,21	-0,52	-0,17	0,54
C ₃	0,20	<u>-0,65</u>	0,43	0,33	<u>0,72</u>	0,00	0,00	0,37
C _{3a}	0,13	-0,08	0,23	-0,04	0,17	-0,11	-0,07	0,32
C ₄	0,17	0,18	-0,38	-0,08	-0,03	0,38	0,06	-0,27
C ₅	0,09	0,24	-0,51	-0,08	-0,11	<u>0,63</u>	-0,05	<u>-0,70</u>
C _{5a}	0,44	-0,32	0,21	-0,44	-0,07	0,24	0,24	0,20
C ₁ -инг.	0,39	-0,01	-0,17	0,27	-0,40	0,44	-0,33	-0,49
Фактор Н	0,30	0,14	-0,39	0,11	-0,12	0,45	0,23	-0,20
ФП	-0,18	0,11	0,12	0,59	0,09	-0,33	-0,25	0,03
ФЧ	-0,17	0,11	-0,06	0,58	-0,41	-0,38	-0,47	-0,15
НСТ-сп.	0,22	0,28	-0,42	-0,14	0,08	0,39	0,40	-0,48
НСТ-ст.	0,01	0,51	-0,22	0,17	-0,19	0,28	-0,09	-0,37

У больных ХИМ I стадии также установлены взаимосвязи между изученными показателями иммунного статуса и нейропсихическими показателями: неврологической симптоматикой и C_1 -инг. ($r = -0,60$); неврологической симптоматикой и IL-1 β ($r = 0,63$); когнитивные нарушения по Монреальской шкале и IL-2 ($r = -0,65$) (таблица 19).

Таблица 19. Матрица множественной корреляции между показателями иммунного и нейропсихического статусов при ХИМ I стадии

Показатели	Субъективные нарушения	Неврологические симптомы	Когнитивные нарушения по шкале GDR	Когнитивные нарушения по Монреальской шкале
IL-1RA	-0,22	-0,35	0,16	0,25
IL-10	0,27	0,19	0,22	0,02
IL-4	0,51	0,07	-0,24	0,46
IL-18	0,15	-0,05	0,15	0,35
IL-17	0,34	0,11	0,13	0,28
IL-1 β	-0,27	<u>0,63</u>	0,14	-0,21
IFN γ	-0,31	0,03	-0,23	-0,19
TNF α	-0,39	-0,15	-0,12	-0,05
IL-2	-0,24	-0,23	-0,36	<u>-0,65</u>
G-CSF	0,50	-0,30	-0,07	0,48
IL-8	0,03	-0,02	-0,25	-0,29
IL-6	0,09	0,25	-0,09	-0,38
C_3	0,36	0,18	0,04	0,35
C_{3a}	0,35	-0,17	-0,06	0,49
C_4	0,33	-0,11	0,01	0,32
C_5	0,31	-0,50	0,14	0,30
C_{5a}	-0,52	-0,29	-0,01	-0,10
C_1 -инг.	-0,10	<u>-0,60</u>	0,16	0,26
Фактор Н	-0,04	0,16	-0,36	-0,44
ФП	0,28	0,03	0,10	0,28
ФЧ	-0,14	0,14	0,41	0,25
НСТ-сп.	0,21	-0,12	-0,55	-0,33
НСТ-ст.	0,27	-0,29	-0,22	-0,03

У пациентов с ХИМ I стадии установлены взаимосвязи между изученными показателями метаболического и нейропсихического статусов: субъективные нарушения и эритропоэтин ($r = -0,86$); когнитивные нарушения по шкале GDR и СЕГ ($r = -0,67$); когнитивные нарушения по Монреальской шкале и CM_{ON} в плазме крови ($r = 0,60$) (таблица 20).

Таблица 20. Матрица множественной корреляции между показателями метаболического и нейропсихического статусов при ХИМ I стадии

Показатели	Субъективные нарушения	Неврологические симптомы	Когнитивные нарушения по шкале GDR	Когнитивные нарушения по Монреальской шкале
В плазме крови				
МДА	-0,09	-0,16	0,26	-0,07
АГП	0,07	0,32	0,22	0,46
ОАА	-0,11	0,03	-0,42	-0,34
СОД	0,34	0,44	-0,10	0,17
Каталаза	-0,20	0,22	0,20	0,25
ЦП	0,04	-0,28	-0,51	-0,42
Неоптерин	0,04	-0,02	0,13	0,18
ЭНД-1	-0,06	0,18	0,39	0,06
СРБ	0,00	0,06	0,45	0,39
CM_{ON}	0,31	-0,47	0,29	<u>0,60</u>
Эритропоэтин	<u>-0,86</u>	-0,38	0,11	-0,45
Внутри эритроцитов				
МДА	-0,08	-0,26	-0,51	0,19
АГП	-0,04	-0,19	0,17	-0,43
ОАА	-0,24	0,11	0,28	0,06
СОД	0,25	0,26	0,13	0,35
Каталаза	0,42	0,36	-0,29	0,22
CM_{ON}	-0,24	-0,41	0,05	-0,34
СЕГ	-0,01	-0,04	<u>-0,67</u>	-0,04
ССЭ	0,11	0,47	-0,01	0,14

У пациентов со II стадией заболевания установлены следующие достоверные взаимосвязи между изученными показателями иммунного и оксидантного статусов на системном уровне между АГП и IFN γ ($r = -0,72$); АГП и НСТ-сп. ($r = -0,69$); СОД и IL-10 ($r = -0,60$); каталаза и IL-17 ($r = 0,60$); церулоплазмином и C₃ ($r = 0,65$); неоптерин и ФЧ ($r = -0,74$); эндотелин-1 и фактор Н ($r = 0,60$); СРБ и IL-2 ($r = 0,68$); CM_{ON} и IL-10 ($r = -0,61$); CM_{ON} и C_{5a} ($r = -0,72$) (таблица 21).

У больных ХИМ II стадии определены достоверные взаимосвязи между показателями иммунного статуса и метаболического статуса эритроцитов: между АГП и IFN γ ($r = -0,72$); АГП и НСТ-сп. ($r = 0,69$); СОД и IL-10 ($r = -0,60$); каталаза и IL-17 ($r = 0,60$); CM_{ON} и C₃ ($r = 0,65$); СЕГ и ФЧ ($r = -0,74$); ССЭ и фактор Н ($r = 0,60$) (таблица 22).

У больных ХИМ II стадии установлены взаимосвязи между изученными показателями иммунного и нейропсихического статусов: неврологическая симптоматика и IFN γ ($r = -0,72$); когнитивные нарушения по Монреальской шкале и IL-8 ($r = -0,63$), IL-4 ($r = -0,62$) и ФЧ ($r = 0,75$) (таблица 23).

У пациентов с ХИМ II стадии установлены взаимосвязи между изученными показателями метаболического и нейропсихического статусов: субъективные нарушения и СЕГ ($r = 0,68$); когнитивные нарушения по Монреальской шкале и CM_{ON} внутри эритроцитов ($r = -0,67$) (таблица 24).

Таблица 21. Матрица множественной корреляции между показателями иммунного и оксидантного статусов при ХИМ II стадии

Показатели	МДА	АГП	ОАА	СОД	Ката-лаза	ЦП	Неоп-терин	ЭНД-1	СРБ	СМ _{ОН}	Эритро-поэтин
IL-10	0,11	-0,19	-0,50	<u>-0,60</u>	-0,09	-0,15	-0,46	-0,11	-0,05	<u>-0,61</u>	-0,38
IL-1RA	0,11	0,25	-0,29	0,31	0,29	0,25	-0,40	0,30	-0,29	0,54	-0,11
IL-4	-0,32	-0,18	-0,08	-0,04	-0,42	-0,04	0,43	0,33	0,20	-0,17	
IL-18	0,00	-0,06	-0,48	0,19	0,25	0,09	-0,06	0,02	-0,16	-0,37	0,01
IL-17	0,40	0,18	0,05	0,11	<u>0,60</u>	-0,26	-0,11	0,46	0,33	0,16	0,12
IFN γ	0,10	<u>-0,72</u>	0,18	-0,39	0,28	0,25	0,00	-0,53	0,05	-0,44	-0,07
IL-2	-0,02	-0,25	0,42	-0,46	0,19	-0,47	-0,01	-0,39	<u>0,68</u>	-0,26	-0,26
IL-1 β	-0,16	-0,57	-0,18	-0,47	-0,15	0,38	-0,24	-0,33	-0,22	-0,52	-0,29
TNF α	0,28	-0,14	0,23	-0,30	-0,41	0,28	0,03	-0,32	-0,41	0,17	0,18
G-CSF	0,16	0,39	0,43	0,17	0,13	-0,56	-0,10	0,05	0,15	0,22	0,03
IL-8	-0,02	-0,39	0,11	0,20	-0,07	0,35	0,54	0,38	0,03	0,15	
IL-6	-0,01	0,27	0,00	0,10	0,24	-0,33	-0,24	0,45	0,21	0,20	-0,23
C ₃	0,25	-0,10	0,27	0,41	0,18	<u>0,65</u>	0,27	0,26	-0,45	0,56	0,33
C _{3a}	0,39	0,21	0,10	0,17	0,55	-0,26	-0,06	0,39	0,32	0,24	0,15
C ₄	0,08	0,08	0,07	0,36	0,02	-0,10	0,38	0,24	0,23	0,15	0,41
C ₅	-0,07	-0,49	0,41	-0,36	-0,43	0,37	0,10	-0,29	0,10	0,15	0,26
C _{5a}	0,08	-0,08	-0,52	-0,51	-0,25	-0,13	-0,28	-0,17	-0,19	<u>-0,72</u>	-0,21
C ₁ -инг.	0,16	-0,29	0,04	0,00	0,34	0,40	0,00	0,14	-0,05	0,34	-0,15
Фактор Н	0,42	0,18	-0,10	0,13	0,38	0,17	0,16	<u>0,60</u>	-0,01	0,17	0,31
ФП	0,14	-0,37	-0,01	0,05	0,18	0,22	-0,07	-0,08	-0,37	0,00	-0,22
ФЧ	0,14	0,11	-0,02	-0,20	0,31	-0,09	<u>-0,74</u>	-0,20	-0,05	0,15	-0,18
НСТ-сп.	-0,10	<u>-0,69</u>	-0,09	-0,40	0,33	0,08	0,16	-0,46	0,44	-0,46	-0,33
НСТ-стим.	0,15	0,27	0,13	0,07	-0,14	-0,44	0,21	0,04	-0,03	-0,19	0,18

Таблица 22. Матрица множественной корреляции между показателями иммунного и эритроцитарного метаболического статусов при ХИМ II стадии

Показатели	МДА	АГП	ОАА	СОД	Каталаза	СМ _{ОН}	СЕГ	ССЭ
IL-1RA	0,11	0,25	-0,29	0,31	0,29	0,25	-0,40	0,30
IL-10	0,11	-0,19	-0,50	<u>-0,60</u>	-0,09	-0,15	-0,46	-0,11
IL-4	-0,32	-0,18	-0,08	-0,04	-0,42	-0,04	0,43	0,33
IL-18	0,00	-0,06	-0,48	0,19	0,25	0,09	-0,06	0,02
IL-8	-0,02	-0,39	0,11	0,20	-0,07	0,35	0,54	0,38
IL-17	0,40	0,18	0,05	0,11	<u>0,60</u>	-0,26	-0,11	0,46
IFN γ	0,10	<u>-0,72</u>	0,18	-0,39	0,28	0,25	0,00	-0,53
IL-2	-0,02	-0,25	0,42	-0,46	0,19	-0,47	-0,01	-0,39
TNF α	0,28	-0,14	0,23	-0,30	-0,41	0,28	0,03	-0,32
G-CSF	0,16	0,39	0,43	0,17	0,13	-0,56	-0,10	0,05
IL-6	-0,01	0,27	0,00	0,10	0,24	-0,33	-0,24	0,45
IL-1 β	-0,16	-0,57	-0,18	-0,47	-0,15	0,38	-0,24	-0,33
C ₃	0,25	-0,10	0,27	0,41	0,18	<u>0,65</u>	0,27	0,26
C _{3a}	0,39	0,21	0,10	0,17	0,55	-0,26	-0,06	0,39
C ₄	0,08	0,08	0,07	0,36	0,02	-0,10	0,38	0,24
C ₅	-0,07	-0,49	0,41	-0,36	-0,43	0,37	0,10	-0,29
C _{5a}	0,08	-0,08	-0,52	-0,51	-0,25	-0,13	-0,28	-0,17
C ₁ -инг.	0,16	-0,29	0,04	0,00	0,34	0,40	0,00	0,14
Фактор Н	0,42	0,18	-0,10	0,13	0,38	0,17	0,16	<u>0,60</u>
ФП	0,14	-0,37	-0,01	0,05	0,18	0,22	-0,07	-0,08
ФЧ	0,14	0,11	-0,02	-0,20	0,31	-0,09	<u>-0,74</u>	-0,20
НСТ-сп.	-0,10	<u>-0,69</u>	-0,09	-0,40	0,33	0,08	0,16	-0,46
НСТ-ст.	0,15	0,27	0,13	0,07	-0,14	-0,44	0,21	0,04

**Таблица 23. Матрица множественной корреляции между показателями
иммунного и нейропсихического статусов при ХИМ II стадии**

Показатели	Субъективные нарушения	Неврологические симптомы	Когнитивные нарушения по шкале GDR	Когнитивные нарушения по Монреальской шкале
IL-1RA	0,08	0,50	0,10	-0,10
IL-10	-0,14	0,22	0,40	0,06
IL-4	0,06	-0,04	0,22	<u>-0,62</u>
IL-18	-0,08	-0,10	-0,07	-0,10
IL-8	-0,12	-0,33	0,32	<u>-0,63</u>
IFN γ	0,04	<u>-0,72</u>	-0,04	0,28
IL-1 β	-0,07	-0,28	0,44	-0,10
IL-2	0,05	-0,59	-0,27	0,44
IL-6	0,31	0,13	-0,39	0,08
G-CSF	0,13	-0,11	-0,39	0,36
TNF α	-0,17	0,33	0,58	0,03
IL-17	-0,24	-0,17	-0,25	0,22
C ₃	-0,25	-0,09	0,33	-0,45
C _{3a}	-0,29	-0,17	-0,16	0,16
C ₄	-0,34	-0,25	0,07	-0,13
C ₅	-0,20	-0,30	0,50	0,22
C _{5a}	-0,16	0,32	0,32	0,01
C ₁ -инг.	-0,06	-0,06	0,29	-0,32
Фактор Н	-0,35	0,17	-0,05	-0,16
ФП	0,25	-0,15	0,18	-0,26
ФЧ	0,28	0,18	-0,29	<u>0,75</u>
НСТ-сп.	0,07	-0,57	-0,04	0,00
НСТ-ст.	0,24	0,12	-0,44	0,19

Таблица 24. Матрица множественной корреляции между показателями метаболического и нейропсихического статусов при ХИМ II стадии

Показатели	Субъективные нарушения	Неврологические симптомы	Когнитивные нарушения по шкале GDR	Когнитивные нарушения по Монреальской шкале
В плазме крови				
МДА	-0,25	0,09	0,10	0,06
АГП	-0,08	0,49	-0,34	0,01
ОАА	-0,23	-0,39	-0,06	0,23
СОД	0,07	0,10	-0,35	-0,34
Каталаза	0,21	-0,23	-0,53	0,18
ЦП	-0,24	-0,01	0,49	-0,20
Неоптерин	-0,15	-0,20	0,06	-0,52
ЭНД-1	0,01	0,36	-0,15	-0,35
СРБ	0,11	-0,50	-0,39	0,34
СМОН	0,07	0,19	-0,21	-0,03
Эритропоэтин	-0,58	-0,10	0,19	0,08
Внутри эритроцитов				
МДА	0,46	-0,30	-0,52	0,35
АГП	0,36	0,09	-0,24	0,14
ОАА	-0,17	-0,44	-0,01	-0,05
СОД	-0,02	-0,17	-0,42	0,22
Каталаза	0,31	0,34	0,02	-0,11
СМ _{ОН}	0,01	0,19	0,53	<u>-0,67</u>
СЕГ	<u>0,68</u>	0,23	-0,34	0,34
ССЭ	-0,01	0,12	-0,31	0,01

Оценивая сумму взаимосвязей между изученными показателями иммунного и метаболического статусов у пациентов с ХИМ I и II стадии нами установлено, что достоверных взаимосвязей больше у пациентов с ранней стадией заболевания (30) по сравнению с таковыми у пациентов с ХИМ II стадии, что, вероятно, свидетельствует о большей дезадаптации механизмов поддержания иммунного и метаболического гомеостаза у пациентов с ХИМ II стадии, по сравнению с больными I стадией болезни (таблица 25).

**Таблица 25. Сравнительный анализ количества взаимосвязей
при ХИМ I и II стадии**

Группа показателей	ХИМ-1	ХИМ-2
Иммунный и оксидант- ный статусы	17	10
Иммунный и метаболиче- ский статусы эритроцитов	7	7
Иммунный статус и кли- нические показатели	3	4
Метаболический статус и клинические показатели	3	2
Итого	30	23

3.4. Эффективность ноотропных и антиоксидантных препаратов при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни

Одной из актуальных задач современной медицины является разработка терапевтической стратегии острых и хронических ишемических повреждений головного мозга [25, 155, 165, 306, 311, 331, 361, 397].

Основой выбора сочетаний ноотропных и антиоксидантных препаратов в коррекции клинических, иммунологических и метаболических нарушений при ХИМ стали данные литературы и результаты ранее проведенных исследований на кафедре неврологии и нейрохирургии Курского государственного медицинского университета, где показано, что включение в фармакологическую терапию пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ХИМ) II стадии на фоне гипертонической болезни сочетаний церебролизина и мексидола, эмоксипина и пирацетама корригирует, а актовегина и церетона – в большей степени нормализует клиническую симптоматику и иммунометаболические нарушения [133, 176, 415, 436, 437].

В соответствии с этим изучена динамика изменений нейропсихического статуса и лабораторных показателей у пациентов с ХИМ I и II стадии под влиянием двух сочетаний ноотропных и антиоксидантных препаратов: церетона и актовегина, цераксона и мексикора, с выявлением на этой основе наиболее эффективных фармакотерапевтических комбинаций ноотропных и антиоксидантных (антигипоксантных) препаратов.

В плазме крови больных ХИМ I стадии до начала лечения установлено повышение концентрации хемокина IL-8, провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-18) и противовоспалительных (IL-4, IL-10 и IL-1RA) цитокинов. Кроме этого, выявлено также повышение содержания IFN γ , IL-2 и G-CSF. После проведенной фармакотерапии, содержащей церетон и актовегин, концентрация провоспалительных цитокинов и хемокина (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8) корригировалась в сторону значений контроля, уровень IFN γ , IL-4 и IL-10 повышался в еще большей степени, содержание остальных исследованных цитокинов не изменялось. После

проведенного лечения, включающего цераксон и мексикор, концентрации IL-1 β и IL-1RA нормализовались, IL-10 повышался в еще большей степени, уровень TNF α , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18 сдвигался в сторону значений здоровых доноров, содержание остальных исследованных цитокинов не изменялось (таблица 26).

У пациентов со II стадией ХИМ при поступлении в клинику в плазме крови выявлены в целом сходные по направленности и величине изменения содержания исследованных цитокинов: повышение провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18), противовоспалительных (IL-4, IL-10 и IL-1RA), IFN γ , IL-2, G-CSF. Применение церетона и актовегина корригировало, но не до параметров здоровых доноров, концентрацию всех исследованных провоспалительных цитокинов и хемокина, IL-2 и G-CSF, в еще большей степени повышался уровень IFN γ и IL-10, содержание IL-4 и IL-1RA не изменялось. Использование цераксона и мексикора нормализовало содержание IL-1 β , корригировало в сторону показателей здоровых доноров концентрацию провоспалительных цитокинов и G-CSF, в большей мере повышался уровень IL-4, IL-1RA и IFN γ , концентрация IL-2 и IL-10 осталась на уровне начала лечения (таблица 27).

У больных с I и II стадией ХИМ перед началом лечения в плазме крови выявлено снижение содержания C₃ и C₅-компонентов комплемента, C₁-ингибитора, повышение компонентов C_{3a} и C_{5a}, уровень C₄ и ингибитора фактора Н остался в пределах нормы. Проведенное лечение у пациентов с ХИМ I стадии, включавшее церетон и актовегин, нормализовало концентрацию C₃-компонента комплемента, снизило уровень C_{5a}, повысило содержание C₅-компонента комплемента, но не до уровня здоровых доноров. При выписке из клиники пациентов, получавших цераксон и мексикор, нормализовалась концентрация компонентов комплемента C₃ и C_{3a} и в сторону значения здоровых доноров корригировался уровень C₅ и C_{5a} (таблица 28, 29).

Таблица 26. Цитокиновый спектр плазмы крови при ХИМ I стадии после лечения ноотропными и антиоксидантными препаратами

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1			
			Церетон + актовегин (n=12)		Цераксон + мексикор (n=12)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
IL-1RA	пкг/мл	137,7 [132,3; 139,6]	143,3 ^{*1} [142,2; 149,1]	152,6 ^{*1} [149,1; 155,6]	148,4 ^{*1} [145,6; 151,2]	133,9 ^{*4,5} [130,1; 136,4]
IL-6	пкг/мл	2,4 [2,1; 2,8]	13,6 ^{*1} [12,1; 14,8]	10,1 ^{*1,2} [9,0; 11,3]	13,1 ^{*1} [12,2; 14,6]	8,6 ^{*1,4} [7,5; 9,8]
IL-17	пкг/мл	8,7 [8,4; 8,9]	9,9 ^{*1} [9,0; 11,6]	9,8 ^{*1} [9,1; 10,6]	10,2 ^{*1} [9,8; 11,5]	9,5 ^{*1,4} [9,2; 9,8]
IL-10	пкг/мл	2,7 [2,5; 2,9]	3,8 ^{*1} [3,4; 4,0]	6,1 ^{*1,2} [5,8; 6,3]	3,6 ^{*1} [3,4; 4,0]	8,4 ^{*1,4,5} [8,0; 8,9]
IL-4	пкг/мл	0,4 [0,36; 0,44]	3,5 ^{*1} [3,0; 3,8]	3,7 ^{*1} [3,5; 4,1]	3,4 ^{*1} [2,9; 3,7]	3,2 ^{*1} [2,8; 3,6]
IL-18	пкг/мл	47,6 [45,1; 49,3]	129,1 ^{*1} [122,2; 138,6]	112,5 ^{*1} [106,4; 122,4]	122,5 ^{*1} [118,5; 139,7]	94,2 ^{*1,4} [89,9; 99,5]
IL-8	пкг/мл	1,8 [1,7; 1,9]	10,8 ^{*1} [9,0; 11,4]	7,1 ^{*1,2} [6,0; 8,5]	10,9 ^{*1} [9,2; 12,1]	6,2 ^{*1,4} [5,8; 6,6]
IFN γ	пкг/мл	15,6 [15,2; 15,9]	22,5 ^{*1} [21,0; 23,2]	34,6 ^{*1,2} [32,1; 36,4]	22,1 ^{*1} [21,5; 23,6]	22,2 ^{*1} [21,0; 23,6]
IL-1 β	пкг/мл	5,3 [5,1; 5,6]	10,9 ^{*1} [10,5; 12,4]	5,8 ^{*1,2} [5,5; 6,2]	11,6 ^{*1} [10,5; 12,6]	5,4 ^{*4} [5,2; 5,6]
IL-2	пкг/мл	0,14 [0,11; 0,16]	6,5 ^{*1} [5,1; 7,2]	5,6 ^{*1} [4,7; 6,5]	6,2 ^{*1} [5,9; 7,0]	5,9 ^{*1} [4,9; 6,9]
TNF α	пкг/мл	2,9 [2,8; 3,0]	13,2 ^{*1} [12,2; 14,1]	6,9 ^{*1,2} [6,1; 7,6]	13,4 ^{*1} [12,4; 13,5]	8,1 ^{*1,4} [3,5; 8,6]
G-CSF	пкг/мл	12,3 [11,8; 13,0]	19,9 ^{*1} [18,0; 23,4]	18,2 ^{*1} [16,5; 20,0]	20,4 ^{*1} [19,4; 22,4]	18,3 ^{*1} [16,5; 19,8]

Таблица 27. Цитокиновый спектр плазмы крови при ХИМ II стадии после лечения ноотропными и антиоксидантными препаратами

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые (n=22)	ХИМ-2			
			Церетон + актовегин (n=12)		Цераксон + мексикор (n=12)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
IL-1RA	пкг/мл	137,7 [132,3; 139,6]	163,8 ^{*1} [161,2; 168,4]	152,6 ^{*1} [149,5; 155,1]	167,2 ^{*1} [162,6; 171,1]	178,0 ^{*1} [173,2; 181,4]
IL-6	пкг/мл	2,4 [2,1; 2,8]	14,5 ^{*1} [13,2; 15,7]	10,1 ^{*1,2} [9,2; 11,3]	14,1 ^{*1} [12,9; 15,8]	10,5 ^{*1,5} [9,4; 11,3]
IL-17	пкг/мл	8,7 [8,4; 8,9]	22,7 ^{*1} [21,2; 23,6]	9,8 ^{*1} [9,4; 10,6]	21,9 ^{*1} [21,1; 24,3]	15,3 ^{*1,5} [14,6; 16,4]
IL-10	пкг/мл	2,7 [2,5; 2,9]	3,8 ^{*1} [3,5; 4,1]	6,1 ^{*1,2} [5,9; 6,4]	3,8 ^{*1} [3,6; 4,2]	4,1 ^{*1,5} [3,9; 4,3]
IL-4	пкг/мл	0,4 [0,36; 0,44]	8,6 ^{*1} [8,1; 8,9]	3,7 ^{*1} [3,6; 4,0]	8,4 ^{*1} [7,9; 8,7]	13,8 ^{*1,5} [12,5; 15,2]
IL-18	пкг/мл	47,6 [45,1; 49,3]	130,4 ^{*1} [123,2; 140,1]	112,5 ^{*1} [105,1; 120,5]	132,8 ^{*1} [125,2; 143,1]	96,8 ^{*1,5} [95,2; 102,1]
IL-8	пкг/мл	1,8 [1,7; 1,9]	15,4 ^{*1} [14,2; 15,9]	7,1 ^{*1,2} [6,1; 8,2]	15,5 ^{*1} [14,2; 16,7]	11,0 ^{*1,5} [10,2; 12,4]
IFN γ	пкг/мл	15,6 [15,2; 15,9]	21,8 ^{*1} [21,1; 22,8]	34,6 ^{*1,2} [32,5; 36,1]	22,9 ^{*1} [22,2; 24,1]	28,6 ^{*1,5} [26,7; 30,0]
IL-1 β	пкг/мл	5,3 [5,1; 5,6]	11,8 ^{*1} [11,3; 13,3]	5,8 ^{*1,2} [5,6; 6,1]	11,5 ^{*1} [10,2; 12,1]	5,2 ^{*5,6} [4,7; 6,0]
IL-2	пкг/мл	0,14 [0,11; 0,16]	6,6 ^{*1} [5,8; 7,1]	5,6 ^{*1} [4,7; 6,4]	6,9 ^{*1} [7,5; 7,9]	7,8 ^{*1,5} [6,5; 9,2]
TNF α	пкг/мл	2,9 [2,8; 3,0]	13,5 ^{*1} [12,8; 14,2]	6,9 ^{*1,2} [6,2; 7,7]	13,7 ^{*1} [12,8; 14,1]	7,8 ^{*1,5} [7,3; 8,1]
G-CSF	пкг/мл	12,3 [11,8; 13,0]	22,3 ^{*1} [19,1; 23,4]	18,2 ^{*1} [16,3; 19,8]	23,2 ^{*1} [21,5; 25,7]	20,2 ^{*1,5} [17,5; 23,5]

**Таблица 28. Система комплемента при ХИМ I стадии после лечения ноотропными
и антиоксидантными препаратами**

Показатели	Едини- цы измере- ния	1	2	3	4	5
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1			
			Церетон + актовегин (n=12)		Цераксон + мексикор (n=12)	
			До лечения	После лече- ния	До лечения	После лече- ния
Фактор Н	нг/мл	39,7 [37,6; 41,2]	39,4 [38,2; 40,1]	39,3 [38,2; 40,6]	39,1 [37,9; 40,0]	40,5 [39,2; 41,6]
C ₁ -инг.	нг/мл	288,5 [285,6; 292,6]	274,0 ^{*1} [269,2; 281,1]	275,6 ^{*1} [270,1; 280,3]	272,0 ^{*1} [268,5; 280,1]	278,8 ^{*4} [276,3; 301,1]
C ₅	мг/дл	0,1 [0,08; 0,12]	0,052 ^{*1} [0,046; 0,054]	0,08 ^{*1} [0,07; 0,09]	0,050 ^{*1} [0,041; 0,052]	0,071 ^{*1,4} [0,065; 0,08]
C ₄	мг/дл	24,0 [23,4; 25,0]	25,1 [23,4; 26,8]	26,6 [25,2; 27,7]	24,8 [23,1; 26,3]	23,8 [22,2; 24,7]
C ₃	мг/дл	82,2 [81,1; 84,0]	67,6 ^{*1} [63,3; 69,9]	78,2 ^{*2} [76,1; 80,3]	68,5 ^{*1} [63,0; 69,4]	83,8 ^{*4} [79,2; 88,2]
C _{5a}	нг/мл	78,4 [75,9; 80,2]	125,3 ^{*1} [121,1; 135,2]	101,4 ^{*1,2} [98,2; 105,2]	122,5 ^{*1} [120,2; 134,2]	91,3 ^{*1,4} [85,6; 96,1]
C _{3a}	нг/мл	38,2 [36,0; 40,2]	46,8 ^{*1} [45,9; 48,1]	45,4 ^{*1} [44,1; 46,8]	44,9 ^{*1} [45,8; 47,1]	40,3 ^{*4} [37,2; 43,1]

**Таблица 29. Система комплемента при ХИМ II стадии после лечения ноотропными
и антиоксидантными препаратами**

Показатели	Едини- цы измере- ния	1	2	3	4	5
		Здоровые (n=22)	ХИМ-2			
			Церетон + актовегин (n=12)		Цераксон + мексикор (n=12)	
			До лечения	После лече- ния	До лечения	После лече- ния
Фактор Н	нг/мл	39,7 [37,6; 41,2]	36,7 [35,1; 38,2]	39,5±2,7 [38,2; 41,3]	36,5 [35,0; 37,8]	40,7 [38,8; 43,3]
C ₁ -инг.	нг/мл	288,5 [285,6; 292,6]	272,2 ^{*1} [268,6; 275,6]	268,5±4,0 ^{*1} [263,1; 271,8]	271,9 ^{*1} [268,5; 276,1]	273,1 ^{*1} [270,8; 276,2]
C ₅	мг/дл	0,1 [0,08; 0,12]	0,049 ^{*1} [0,039; 0,06]	0,061±0,02 ^{*1,5} [0,057; 0,065]	0,045 ^{*1} [0,039; 0,05]	0,071 ^{*1,5,6} [0,06; 0,08]
C ₄	мг/дл	24,0 [23,4; 25,0]	25,7 [24,5; 26,8]	26,0±1,3 [24,8; 28,1]	25,8 [24,3; 26,5]	24,8 [22,2; 25,2]
C ₃	мг/дл	82,2 [81,1; 84,0]	65,1 ^{*1} [63,3; 68,2]	68,0±2,0 ^{*1} [65,8; 70,3]	64,8 ^{*1} [63,1; 67,8]	72,4 ^{*1,5,6} [71,1; 74,3]
C _{5a}	нг/мл	78,4 [75,9; 80,2]	131,5 ^{*1} [122,2; 140,2]	114,7±6,2 ^{*1,5} [107,2; 122,8]	130,8 ^{*1} [121,9; 139,5]	105,6 ^{*1,5,6} [98,2; 113,2]
C _{3a}	нг/мл	38,2 [36,0; 40,2]	47,0 ^{*1} [46,3; 48,8]	45,2±1,3 ^{*1} [44,1; 46,8]	46,8 ^{*1} [46,1; 48,3]	39,9 ^{*5,6} [36,7; 42,1]

После проведенного лечения у пациентов со II стадией ХИМ, включавшего церетон и актовегин, в сторону значений здоровых доноров корригировался уровень компонента комплемента C_{5a} , а применение цераксона и мексикора нормализовало концентрацию фактора Н, C_{3a} и корригировало C_{3-} , C_{5-} и C_{5a} -компонентов комплемента (таблица 28).

Как при поступлении в клинику, так и после проведенного лечения, вне зависимости от использованных сочетаний ноотропных и антиоксидантных препаратов, у больных ХИМ I стадии показатели активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов (ФИ, ФЧ и ИАФ) и некоторые параметры кислород-зависимого метаболизма (НСТ-ст., ФРН) остались на уровне нормы. Выявлено только увеличение НСТ-сп. и снижение ИСН (таблица 30).

При II стадии заболевания показатели фагоцитоза до и после лечения были на уровне здоровых доноров. Параметры активности кислородзависимых систем полиморфноядерных лейкоцитов при поступлении в клинику были повышенными (НСТ-сп., НСТ-ст., ФРН), за исключением нормального значения ИСН. После фармакотерапии с включением церетона и актовегина или цераксона и мексикора показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов не изменились (таблица 31).

У больных ХИМ I стадии до начала лечения в плазме крови и эритроцитах установлена активация процессов пероксидации (повышение концентрации МДА и АГП), снижение факторов антиоксидантной защиты (ОАА, активность СОД и каталазы). В плазме крови и эритроцитах установлено повышение уровня CM_{ON} , а в плазме крови снижение ЭТ-1 и повышение концентрации маркеров воспаления (неоптерин и СРБ). Кроме этого, выявлено снижение сорбционных показателей мембраны эритроцитов (СЕГ и ССЭ) (таблицы 32-35).

**Таблица 30. Система комплемента при ХИМ I стадии после лечения ноотропными
и антиоксидантными препаратами**

Показатели	Едини- цы измере- ния	1	2	3	4	5
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1			
			Церетон + актовегин (n=12)		Цераксон + мексикор (n=12)	
			До лечения	После лече- ния	До лечения	После лече- ния
ФЧ	абс.	7,9 [7,5; 8,2]	7,4 [7,1; 7,9]	8,0 [7,2; 8,8]	7,5 [7,2; 7,8]	7,8 [6,5; 8,1]
ФИ	%	82,8 [80,1; 85,1]	80,2 [75,2; 85,6]	81,5 [75,5; 84,3]	81,2 [75,1; 85,5]	79,5 [75,2; 82,9]
ИАФ	—	6,6 [6,2; 7,0]	5,9 [5,5; 6,3]	6,5 [6,0; 7,1]	5,8 [5,4; 6,5]	6,2 [5,5; 6,8]
НСТ-сп.	%	7,5 [7,1; 8,0]	10,1 ^{*1} [9,8; 10,8]	10,4 ^{*1} [9,8; 11,1]	9,9 ^{*1} [9,7; 10,7]	9,9 ^{*1} [9,5; 10,2]
НСТ-ст.	%	25,1 [23,5; 27,5]	25,1 [22,3; 27,7]	26,2 [23,1; 29,3]	24,8 [22,1; 27,8]	23,2 [19,5; 24,8]
ФРН	%	17,6 [18,9; 19,2]	15,0 [14,2; 16,0]	15,8 [14,2; 16,8]	15,2 [14,5; 16,4]	13,3 [12,1; 15,1]
ИСН	—	3,8 [3,2; 4,2]	2,5 ^{*1} [2,3; 2,7]	2,5 ^{*1} [2,2; 2,7]	2,6 ^{*1} [2,4; 2,9]	2,3 ^{*1} [2,1; 2,5]

**Таблица 31. Система комплемента при ХИМ II стадии после лечения ноотропными
и антиоксидантными препаратами**

Показатели	Едини- цы измере- ния	1	2	3	4	5
		Здоровые (n=22)	ХИМ-2			
			Церетон + актовегин (n=12)		Цераксон + мексикор (n=12)	
			До лечения	После лече- ния	До лечения	После лече- ния
ФЧ	абс.	7,9 [7,5; 8,2]	8,1 [7,5; 9,1]	8,2 [7,5; 9,1]	8,0 [7,3; 9,2]	7,9 [6,8; 8,9]
ФИ	%	82,8 [80,1; 85,1]	79,1 [76,3; 82,3]	82,0 [35,5; 88,5]	80,1 [76,2; 82,4]	84,1 [79,5; 87,2]
ИАФ	—	6,6 [6,2; 7,0]	6,5 [6,1; 7,1]	6,7 [6,1; 7,6]	6,6 [6,2; 7,5]	6,6 [5,9; 7,6]
НСТ-сп.	%	7,5 [7,1; 8,0]	11,1 ^{*1} [10,1; 12,8]	11,2 ^{*1} [10,1; 12,8]	11,5 ^{*1} [10,0; 12,7]	12,1 ^{*1} [11,0; 13,6]
НСТ-ст.	%	25,1 [23,5; 27,5]	37,1 ^{*1} [34,7; 39,4]	38,1 ^{*1} [35,6; 40,2]	36,8 ^{*1} [34,1; 39,8]	39,5 ^{*1} [35,4; 43,2]
ФРН	%	17,6 [18,9; 19,2]	26,8 ^{*1} [25,1; 28,9]	26,9 ^{*1} [24,1; 30,2]	26,9 ^{*1} [25,0; 28,5]	27,4 ^{*1} [25,6; 30,5]
ИСН	—	3,8 [3,2; 4,2]	3,3 ^{*1} [3,2; 3,5]	3,4 ^{*1} [3,2; 3,6]	3,2 ^{*1} [3,1; 3,4]	3,3 ^{*1} [3,2; 3,5]

Таблица 32. Метаболические показатели плазмы крови при ХИМ I стадии после лечения ноотропными и антиоксидантными препаратами

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1			
			Церетон + актовегин (n=12)		Цераксон + мексикор (n=12)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
МДА	ммоль/л	0,9 [0,8; 1,0]	3,2 ^{*1} [3,0; 3,4]	1,4 ^{*1,2} [1,2; 1,5]	3,3 ^{*1} [3,1; 3,6]	1,4 ^{*1,4} [1,2; 1,5]
АГП	усл.ед.	0,14 [0,11; 0,16]	0,8 ^{*1} [0,74; 0,86]	0,31 ^{*1,2} [0,28; 0,34]	0,9 ^{*1} [0,84; 0,95]	0,3 ^{*1,4} [0,27; 0,33]
ОАА	%	44,3 [42,8; 46,1]	34,4 ^{*1} [33,2; 35,1]	40,2 ^{*1,2} [39,1; 42,1]	34,5 ^{*1} [33,8; 36,0]	39,7 ^{*1,4} [39,2; 40,8]
СОД	пг/мл	53,8 [51,5; 55,2]	36,3 ^{*1} [35,2; 37,8]	45,4 ^{*1,2} [43,1; 46,8]	36,8 ^{*1} [36,2; 37,4]	38,6 ^{*1} [36,5; 40,6]
Каталаза	мкат/л	21,9 [20,5; 23,1]	16,9 ^{*1} [16,4; 17,2]	23,1 ^{*2} [22,3; 25,0]	17,2 ^{*1} [16,8; 17,8]	22,1 ^{*2} [21,4; 22,8]
Церулоплаз- мин	мг/дл	0,4 [0,3; 0,45]	0,36 ^{*1} [0,32; 0,41]	0,42 ^{*2} [0,38; 0,45]	0,38 ^{*1} [0,34; 0,45]	0,45 ^{*4} [0,41; 0,48]
Неоптерин	пг/мл	5,1 [4,9; 5,3]	8,2 ^{*1} [7,8; 8,4]	8,7 ^{*1} [8,2; 9,2]	8,4 ^{*1} [7,9; 8,9]	9,3 ^{*1} [8,5; 10,5]
Эндотелин-1	fmol/ml	2,3 [2,1; 2,5]	1,0 ^{*1} [0,9; 1,1]	1,01 ^{*1} [0,95; 1,06]	1,1 ^{*1} [0,9; 1,2]	1,03 ^{*1} [0,92; 1,05]
СРБ	мг/дл	1,2 [1,1; 1,4]	4,2 ^{*1} [3,9; 4,4]	2,4 ^{*1,2} [2,1; 2,7]	4,3 ^{*1} [4,0; 4,5]	1,6 ^{*1,4} [1,5; 1,8]
СМ _{ON}	ммоль/л	1,2 [1,05; 1,3]	3,4 ^{*1} [3,1; 3,5]	1,7 ^{*1,2} [1,6; 1,9]	3,6 ^{*1} [3,1; 3,8]	1,6 ^{*1,4} [1,5; 1,8]
Эритропоэтин	МЕ/л	5,2 [5,0; 5,4]	1,9 ^{*1} [1,8; 2,1]	3,3 ^{*1,2} [3,2; 3,4]	2,0 ^{*1} [1,9; 2,2]	4,5 ^{*1,4} [4,2; 4,8]

**Таблица 33. Метаболические показатели плазмы крови при ХИМ II стадии после лечения
ноотропными и антиоксидантными препаратами**

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые (n=22)	ХИМ-2			
			Церетон + актовегин (n=12)		Цераксон + мексикор (n=12)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
МДА	ммоль/л	0,9 [0,8; 1,0]	3,5 ^{*1} [3,4; 3,7]	2,4 ^{*1,2} [2,3; 2,6]	3,3 ^{*1} [3,1; 3,6]	1,9 ^{*1,4} [1,8; 2,1]
АГП	усл.ед.	0,14 [0,11; 0,16]	0,8 ^{*1} [0,7; 0,9]	0,74 ^{*1,2} [0,7; 0,8]	0,9 ^{*1} [0,8; 1,0]	0,7 ^{*1,4} [0,6; 0,75]
ОАА	%	44,3 [42,8; 46,1]	35,9 ^{*1} [34,6; 38,4]	40,7 ^{*1,2} [38,6; 41,8]	35,8 ^{*1} [34,1; 37,4]	41,0 ^{*1,4} [39,8; 43,1]
СОД	пг/мл	53,8 [51,5; 55,2]	32,8 ^{*1} [31,7; 33,5]	47,2 ^{*1,2} [44,7; 49,6]	32,4 ^{*1} [31,2; 33,8]	44,6 ^{*1,4} [43,5; 48,2]
Каталаза	мкат/л	21,9 [20,5; 23,1]	16,7 ^{*1} [16,1; 17,1]	20,8 ^{*2} [18,6; 22,4]	16,9 ^{*1} [15,5; 17,3]	21,0 ^{*4} [20,2; 22,6]
Церулоплаз- мин	мг/дл	0,4 [0,3; 0,45]	0,28 ^{*1} [0,24; 0,3]	0,44 ^{*2} [0,42; 0,48]	0,3 ^{*1} [0,2; 0,4]	0,42 ^{*4} [0,39; 0,47]
Неоптерин	пг/мл	5,1 [4,9; 5,3]	9,5 ^{*1} [9,2; 9,7]	9,2 ^{*1} [8,7; 9,7]	9,8 ^{*1} [9,6; 9,9]	9,3 ^{*1} [8,9; 9,7]
Эндотелин-1	fmol/ml	2,3 [2,1; 2,5]	1,0 ^{*1} [0,94; 1,04]	1,04 ^{*1,2} [0,95; 1,1]	1,1 ^{*1} [0,9; 1,2]	1,1 ^{*1,4} [1,0; 1,18]
СРБ	мг/дл	1,2 [1,1; 1,4]	4,8 ^{*1} [4,7; 5,0]	2,5 ^{*1,2} [2,2; 2,8]	4,7 ^{*1} [4,5; 4,9]	2,1 ^{*1,4} [1,95; 2,2]
СМ _{ON}	ммоль/л	1,2 [1,05; 1,3]	3,9 ^{*1} [3,7; 4,1]	2,4 ^{*1,2} [2,2; 2,6]	3,8 ^{*1} [3,6; 4,2]	2,3 ^{*1,4} [2,1; 2,5]
Эритропоэтин	МЕ/л	5,2 [5,0; 5,4]	1,6 ^{*1} [1,5; 1,7]	1,7 ^{*1,2} [1,5; 1,8]	1,6 ^{*1} [1,4; 1,8]	3,9 ^{*1,4} [3,7; 4,1]

Таблица 34. Метаболические показатели эритроцитов при ХИМ I стадии после лечения ноотропными и антиоксидантными препаратами

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1			
			Церетон + актовегин (n=12)		Цераксон + мексикор (n=12)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ССЭ	%	32,6 [31,6; 33,2]	19,6 ^{*1} [18,8; 20,5]	27,4 ^{*1,2} [26,2; 28,6]	19,8 ^{*1} [18,7; 20,8]	28,2 ^{*1,4} [27,1; 29,4]
СМ _{ОН}	ммоль/л	2,3 [2,2; 2,5]	4,0 ^{*1} [3,7; 4,2]	2,4 ^{*2} [2,3; 2,6]	3,8 ^{*1} [3,6; 4,1]	2,6 ^{*4} [2,5; 2,8]
СЕГ	10 ⁻¹² г/эр.	1,6 [1,4; 1,9]	1,0 ^{*1} [0,97; 1,07]	1,4 ^{*1,2} [1,3; 1,5]	1,1 ^{*1} [0,9; 1,2]	1,7 ^{*4} [1,6; 1,8]
Каталаза	мкат/л	9,6 [9,2; 10,1]	4,8 ^{*1} [4,6; 5,1]	7,4 ^{*1,2} [7,1; 7,6]	4,7 ^{*1} [4,5; 5,0]	9,5 ^{*4} [9,2; 9,8]
СОД	усл. ед.	19,2 [18,1; 20,9]	13,2 ^{*1} [12,8; 13,9]	18,9 ^{*2} [17,9; 19,9]	13,5 ^{*1} [12,7; 14,2]	23,5 ^{*1,4} [21,8; 25,6]
ОАА	%	31,1 [30,2; 32,8]	23,7 ^{*1} [22,8; 24,7]	30,9 ^{*2} [29,2; 32,0]	23,2 ^{*1} [22,5; 24,9]	29,3 ^{*4} [28,1; 30,2]
АГП	усл. ед.	0,2 [0,15; 0,28]	0,84 ^{*1} [0,8; 0,9]	0,4 ^{*1,2} [0,32; 0,47]	0,88 ^{*1} [0,7; 0,95]	0,38 ^{*1,4} [0,32; 0,42]
МДА	ммоль/л	0,3 [0,25; 0,36]	1,5 ^{*1} [1,4; 1,7]	0,72 ^{*1,2} [0,68; 0,79]	1,4 ^{*1} [1,3; 1,6]	0,66 ^{*1,4} [0,61; 0,72]

Таблица 35. Метаболические показатели эритроцитов при ХИМ II стадии после лечения ноотропными и антиоксидантными препаратами

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Здоровые (n=22)	ХИМ-2			
			Церетон + актовегин (n=12)		Цераксон + мексикор (n=12)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ССЭ	%	32,6 [31,6; 33,2]	19,5 ^{*1} [18,8; 20,3]	24,1 ^{*1,2} [22,8; 26,0]	19,1 ^{*1} [18,3; 20,8]	25,1 ^{*1,4} [24,4; 26,2]
СМ _{ОН}	ммоль/л	2,3 [2,2; 2,5]	4,7 ^{*1} [4,6; 4,8]	4,2 ^{*1,2} [3,9; 4,4]	4,5 ^{*1} [4,4; 4,7]	3,5 ^{*1,4} [3,4; 3,7]
СЕГ	10 ⁻¹² г/эр.	1,6 [1,4; 1,9]	0,9 ^{*1} [0,8; 1,05]	1,3 ^{*1,2} [1,2; 1,4]	1,0 ^{*1} [0,9; 1,2]	1,6 ^{*4} [1,5; 1,72]
Каталаза	мкат/л	9,6 [9,2; 10,1]	4,8 ^{*1} [4,6; 5,0]	10,1 ^{*2} [9,8; 11,3]	4,9 ^{*1} [4,7; 5,1]	9,7 ^{*4} [9,4; 9,8]
СОД	усл. ед.	19,2 [18,1; 20,9]	10,6 ^{*1} [9,7; 11,5]	17,2 ^{*1,2} [16,7; 18,6]	10,3 ^{*1} [9,9; 11,2]	19,3 ^{*4} [18,1; 20,6]
ОАА	%	31,1 [30,2; 32,8]	24,7 ^{*1} [23,6; 25,7]	28,4 ^{*1,2} [27,3; 29,7]	24,5 ^{*1} [23,8; 25,1]	29,4 ^{*1,4} [28,6; 31,1]
АГП	усл. ед.	0,2 [0,15; 0,28]	0,9 ^{*1} [0,8; 1,05]	0,4 ^{*1,2} [0,35; 0,45]	1,0 ^{*1} [0,9; 1,1]	0,42 ^{*1,4} [0,35; 0,48]
МДА	ммоль/л	0,3 [0,25; 0,36]	1,8 ^{*1} [1,6; 1,9]	0,62 ^{*1,2} [0,56; 0,71]	1,9 ^{*1} [1,7; 2,0]	0,44 ^{*1,4} [0,42; 0,49]

После проведенного лечения с использованием церетона и актовегина в плазме крови нормализовалась активность каталазы, в сторону уровня здоровых доноров сдвигались ОАА, содержание продуктов ПОЛ, СРБ, ЭТ-1, СМ_{ОН} и ЭП. В эритроцитах нормализовалась ОАА, активность СОД и содержание СМ_{ОН}, корректировались, но не до значений нормы, концентрация продуктов ПОЛ, активность каталазы и эритроцитарные сорбционные параметры. Использование цераксона и мексикора в плазме крови нормализует активность каталазы, повышает выше значений доноров уровень церулоплазмина, корректирует в сторону уровня здоровых доноров остальные исследованные метаболические параметры, за исключением активности СОД. В эритроцитах нормализовались СЕГ, активность каталазы и содержание СМ_{ОН}, повышалась выше значений нормы активность СОД, корректировались, но не до значений нормы, остальные исследованные параметры (таблицы 32-35).

У пациентов со II стадией ХИМ проведенное лечение, включавшее церетон и актовегин, в эритроцитах и плазме крови нормализовало активность каталазы и церулоплазмина и корректировало в сторону уровня здоровых доноров остальные исследованные метаболические показатели, за исключением содержания неопте-рина плазмы крови, который остался на уровне начала лечения. Применение цераксона и мексикора дало аналогичные результаты по направленности изменений, исключением стала нормализация СЕГ и активности СОД в эритроцитах (таблица 32-35).

Резюмируя полученные результаты, установлено, что у пациентов с I и II стадией ХИМ на момент поступления в клинику оказались измененными от значений здоровых доноров соответственно 84,4% и 88,9% исследованных параметров иммунометаболического статуса (таблица 36).

Таблица 36. Корректирующая эффективность различных сочетаний ноотропов и антиоксидантов при ХИМ I и II стадии

№ п/п	Схемы фармакологи- ческой коррекции	Иммуноме- таболиче- ские показа- тели до ле- чения (%)	Из них после лечения (%):					
			нормализованы или компенсаторно увеличены (абс./%)		корректирова- ны (абс./%)		не измени- лись (абс./%)	
ХИМ-1								
1	Церетон + актовегин	84,4	6	15,8	19	50,0	13	34,2
2	Цераксон+ мексикор		12	31,6	16	41,1	10	26,3
ХИМ-2								
1	Церетон + актовегин	88,9	3	7,5	27	67,5	10	25,0
2	Цераксон+ мексикор		7	17,5	26	65,0	7	17,5

Использование в лечении ХИМ I стадии церетона и актовегина или цераксона и мексикора нормализует или повышает от параметров начала фармакотерапии соответственно 15,8% и 31,6% лабораторных параметров, корректирует 50,0 и 41,1% и оставляет без изменения 34,2% и 26,3%.

Применение при II стадии ХИМ церетона и актовегина или цераксона и мексикора оставляет без изменения соответственно 25,0% и 17,5% показателей, корректирует измененных на начало лечения 67,5% и 65,0%, нормализует или повышает от параметров начала фармакотерапии 7,5% и 17,5% (таблица 36).

На фоне проведенного лечения во всех группах пациентов, включенных в исследование, отмечалась положительная динамика при оценке как неврологического статуса, так и когнитивного дефицита.

В группах больных, которые получали церетон и актовегин по сравнению с данными при поступлении в клинику отмечалось снижение интенсивности и частоты жалоб, улучшения общего самочувствия пациентов. Показатель субъективных нарушений в данных группах составил $1,82 \pm 0,05$, у пациентов с ХИМ I стадии и $1,92 \pm 0,08$ со II стадией заболевания. В неврологическом статусе отмечалось

уменьшение шаткости в позе Ромберга, улучшение когнитивных функций, улучшение сна. Установлена соответственно степень выраженности неврологических симптомов – $1,13 \pm 0,03$ и $1,8 \pm 0,03$. При оценке когнитивных функций по шкале GDR общий балл составил $1,53 \pm 0,05$ у пациентов с ХИМ I стадии и $2,0 \pm 0,02$ с ХИМ II стадии, а по Монреальской шкале соответственно – $24,6 \pm 0,9$ и $22,54 \pm 0,82$ (таблица 37).

Таблица 37. Нейропсихический статус до и после лечения при ХИМ I и II стадии церетонимом и актовегином

Показатели	1	2	3	4	5
	Здоровые (n=22)	ХИМ I		ХИМ II	
		До лечения (n=12)	После лечения (n=12)	До лечения (n=12)	После лечения (n=12)
Субъективные нарушения	0,4 [0; 1]	2,6 ^{*1} [2; 3]	1,8 ^{*1,2} [1; 3]	3,0 ^{*1} [3; 3]	1,9 ^{*1,4} [1; 3]
Неврологические симптомы	0 [0; 0]	1,5 ^{*1} [1; 2]	1,13 ^{*1,2} [1; 3]	2,3 ^{*1} [2; 3]	1,8 ^{*1,4} [1; 3]
Когнитивные нарушения по шкале GDR	0,15 [0; 1]	1,9 ^{*1} [1; 3]	1,5 ^{*1,2} [1; 2]	2,8 ^{*1} [2; 3]	2,0 ^{*1,4} [1; 3]
Когнитивные нарушения по Монреальской шкале	27,1 [26; 28]	21,6 ^{*1} [20; 23]	24,6 ^{*1,2} [23; 25]	19,4 ^{*1} [18; 21]	23,1 ^{*1,4} [21; 24]

При использовании в терапии сочетания цераксона и мексикора были получены следующие результаты: общий балл степени выраженности субъективных нарушений составил $1,72 \pm 0,09$ у пациентов ХИМ I стадии и $1,7 \pm 0,1$ у больных со II стадией заболевания; общий балл степени выраженности неврологических симптомов – $1,09 \pm 0,08$ и $1,65 \pm 0,1$, а общий балл по шкале GDR и по Монреальской шкале при ХИМ I стадии составил $1,41 \pm 0,13$ и $24,58 \pm 0,6$; у пациентов со II

стадией заболевания – $1,9 \pm 0,1$ и $24,0 \pm 0,71$, что говорит о положительной динамике на фоне применения данных препаратов (таблица 38).

Таблица 38. Нейропсихический статус до и после лечения при ХИМ I и II стадии цераксоном и мексикором

Показатели	1	2	3	4	5
	Здоровые (n=22)	ХИМ-1		ХИМ-2	
		До лечения (n=12)	После лечения (n=12)	До лечения (n=12)	После Лечения (n=12)
Субъективные нарушения	0,4 [0; 1]	2,4 ^{*1} [2; 3]	1,7 ^{*1,2} [1; 2]	2,9 ^{*1} [2; 3]	1,7 ^{*1,4} [1; 2]
Неврологические симптомы	0 [0; 0]	1,6 ^{*1} [1; 2]	1,1 ^{*1,2} [1; 2]	2,4 ^{*1} [2; 3]	1,65 ^{*1,4} [1; 2]
Когнитивные нарушения по шкале GDR	0,15 [0; 1]	1,8 ^{*1} [1; 3]	1,41 ^{*1,2} [1; 2]	2,7 ^{*1} [2; 3]	1,9 ^{*1,4} [1; 3]
Когнитивные нарушения по Монреальской шкале	27,1 [26; 28]	20,9 ^{*1} [19; 22]	25,6 ^{*1,2} [24; 27]	19,5 ^{*1} [18; 21]	24,0 ^{*1,4} [23; 25]

Таким образом, проведенное лечение, включающее различные сочетания ноотропных и антиоксидантных (антигипоксантных) препаратов, подтвердило данные, полученные ранее у пациентов со II стадией ХИМ [133, 176, 415, 436, 437], не нормализует большое количество измененных параметров иммунного и метаболического статусов, особенно иммунного, на обеих стадиях заболевания, хотя следует отметить несколько большую эффективность на обеих стадиях заболевания сочетания цераксона и мексикора. Полученные результаты обуславливают необходимость совместного применения иммуномодуляторов в комплексной фармакотерапии ХИМ с наиболее эффективными сочетаниями препаратов антиоксидантного, ноотропного, метаболического действия, применяющихся для лечения цереброваскулярной патологии, причем перспективным в этом отношении являются те из них, которые изменяют соотношение про- и противовоспалительных цитокинов [29, 53, 128, 171].

3.5. Использование иммуномодуляторов полиоксидония и глутоксима в коррекции иммунометаболических и нейропсихических параметров при хронической ишемии мозга I стадии на фоне гипертонической болезни

В литературе достаточно полно изучены и освещены вопросы участия иммунных механизмов в возникновении и развитии атеросклероза, АГ, острых форм цереброваскулярной патологии [23, 69, 75, 264, 274, 278, 388, 624]. Однако во многом остаются открытыми вопросы роли иммунитета в патогенезе ХИМ, особенно в зависимости от основного этиологического фактора и стадии заболевания, что не позволяет проводить патогенетическую дифференцированную фармакологическую коррекцию иммунных нарушений.

В главах 2.2 и 2.5 доказана необходимость применения иммуномодуляторов в комплексной фармакотерапии ХИМ. Показано также, что наиболее эффективным сочетанием препаратов антиоксидантного, ноотропного, метаболического действия в отношении коррекции иммунных, метаболических и клинических нарушений при ХИМ I и II стадии являются цераксон и мексикор.

В связи с этим изучена эффективность глутоксима и полиоксидония в сочетании с данными препаратами в коррекции лабораторных и нейропсихических нарушений при хронической ишемии мозга I стадии.

При ХИМ I стадии до начала лечения на системном уровне (плазма циркулирующей крови) установлено повышение концентрации про- (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и IL-18) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10 и IL-1RA). Содержание IFN γ , IL-2 и ростового фактора G-CSF оказалось также выше параметров здоровых доноров. После использования в лечении цераксона и мексикора концентрация IL-1 β и IL-1RA нормализовалась, IL-10 повышался в еще большей степени, уровень IFN γ , IL-2, G-CSF и IL-4 не изменялся, содержание остальных исследованных цитокинов сдвигалось в сторону параметров здоровых доноров (таблица 39).

У пациентов, получавших к цераксону и мексикору дополнительно глутоксим, по сравнению с предыдущей группой пациентов, нормализовалась концен-

трация IL-17, в еще большей степени корригировалось в сторону, но не до параметров нормы, содержание TNF α , IL-6, IL-8, IL-18 и IL-2. Уровень противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10 и IL-1RA), IL-1 β , IFN γ , G-CSF при этом остался без изменения (таблица 39).

Применение полиоксидония, по сравнению с использованием цераксона и мексикора, нормализовало концентрацию TNF α и IL-17, корригировало, но не до параметров нормы, уровень IL-6, IL-8, IL-18, IL-2 и G-CSF и в еще большей степени повышало содержание IL-4 и IL-1RA. Содержание IL-10 и IFN γ при этом осталось без изменения (таблица 39).

Следует отметить большую эффективность применения полиоксидония, чем глутоксима, так как, дополнительно нормализовалась концентрация TNF α , в большей степени корригировался уровень IL-6, IL-8, IL-2 и G-CSF, повышалось содержание IL-4 и IL-1RA (таблица 39).

У больных с I стадией ХИМ перед началом лечения в плазме крови выявлено снижение содержания C₃ и C₅-компонентов комплемента, C₁-ингибитора, повышение концентрации компонентов C_{3a} и C_{5a}, при этом уровень C₄ и ингибитора фактора Н остался в пределах нормы (таблица 40).

После лечения, включающего цераксон и мексикор, у пациентов нормализовалась концентрация компонентов комплемента C₃ и C_{3a} и в сторону значения здоровых доноров корригировался уровень C₅ и C_{5a}. Использование глутоксима дополнительно нормализовало содержание C₅-компонента комплемента и C₁-ингибитора. По сравнению с глутоксимом, полиоксидоний дополнительно нормализовал концентрацию C_{5a}-компонента комплемента (таблица 40).

**Таблица 39. Цитокиновый спектр плазмы крови при ХИМ I стадии после применения
глутоксима и полиоксидония**

Показатели	Едини- цы измере- ния	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1					
			Цераксон + мексикор (n=12)		Цераксон + мексикор + глуток- сим (n=14)		Цераксон + мексикор + полиоксидоний (n=14)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
IL-1RA	пкг/мл	137,7 [132,3; 139,6]	148,4 ^{*1} [145,6; 151,2]	133,9 ^{*2} [130,1; 136,4]	147,9 ^{*1} [145,6; 151,2]	139,2 ^{*4} [136,2; 145,2]	148,6 ^{*1} [145,2; 152,2]	149,2 ^{*1,6} [147,6; 152,9]
IL-6	пкг/мл	2,4 [2,1; 2,8]	13,1 ^{*1} [12,2; 14,6]	8,6 ^{*1,2} [7,5; 9,8]	13,2 ^{*1} [12,1; 14,2]	4,3 ^{*1,4} [3,8; 4,7]	13,0 ^{*1} [12,1; 14,1]	2,9 ^{*6} [2,7; 3,1]
IL-17	пкг/мл	8,7 [8,4; 8,9]	10,2 ^{*1} [9,8; 11,5]	9,5 ^{*1,2} [9,2; 9,8]	10,1 ^{*1} [9,8; 11,6]	8,8 ^{*4} [8,5; 9,0]	10,5 ^{*1} [9,9; 11,1]	9,0 ^{*6} [8,7; 9,5]
IL-10	пкг/мл	2,7 [2,5; 2,9]	3,6 ^{*1} [3,4; 4,0]	8,4 ^{*1,2} [8,0; 8,9]	3,8 ^{*1} [3,4; 4,1]	8,9 ^{*1,4} [8,7; 9,2]	3,6 ^{*1} [3,5; 4,2]	8,6 ^{*1,6} [8,4; 8,9]
IL-4	пкг/мл	0,4 [0,36; 0,44]	3,4 ^{*1} [2,9; 3,7]	3,2 ^{*1} [2,8; 3,6]	3,3 ^{*1} [2,9; 3,8]	3,8 ^{*1} [3,5; 4,1]	3,2 ^{*1} [2,8; 3,5]	4,7 ^{*1,6} [4,5; 5,1]
IL-18	пкг/мл	47,6 [45,1; 49,3]	122,5 ^{*1} [118,5; 139,7]	94,2 ^{*1,2} [89,9; 99,5]	122,6 ^{*1} [118,5; 139,6]	55,5 ^{*1,4} [53,3; 57,4]	122,1 ^{*1} [118,0; 139,6]	60,3 ^{*1,6} [56,6; 63,8]
IL-8	пкг/мл	1,8 [1,7; 1,9]	10,9 ^{*1} [9,2; 12,1]	6,2 ^{*1,2} [5,8; 6,6]	10,5 ^{*1} [9,2; 12,0]	3,9 ^{*1,4} [3,8; 4,1]	10,4 ^{*1} [9,4; 12,2]	2,0 ^{*6} [1,95; 2,1]
IFN γ	пкг/мл	15,6 [15,2; 15,9]	22,1 ^{*1} [21,5; 23,6]	22,2 ^{*1} [21,0; 23,6]	22,5 ^{*1} [21,5; 23,7]	18,3 ^{*1} [17,8; 19,6]	22,1 ^{*1} [21,2; 23,5]	22,7 ^{*1} [21,1; 24,8]
IL-1 β	пкг/мл	5,3 [5,1; 5,6]	11,6 ^{*1} [10,5; 12,6]	5,4 ^{*2} [5,2; 5,6]	11,4 ^{*1} [10,5; 12,0]	5,7 ^{*4} [5,4; 6,0]	11,6 ^{*1} [10,5; 12,7]	5,2 ^{*6} [4,9; 5,4]
IL-2	пкг/мл	0,14 [0,11; 0,16]	6,2 ^{*1} [5,9; 7,0]	5,9 ^{*1} [4,9; 6,9]	6,4 ^{*1} [5,0; 7,1]	3,2 ^{*1,4} [2,8; 3,6]	6,3 ^{*1} [5,8; 7,1]	2,4 ^{*1,6} [2,0; 2,6]
TNF α	пкг/мл	2,9 [2,8; 3,0]	13,4 ^{*1} [12,4; 13,5]	8,1 ^{*1,2} [3,5; 8,6]	13,5 ^{*1} [12,2; 13,5]	4,1 ^{*1,4} [3,8; 4,4]	13,3 ^{*1} [12,1; 13,4]	3,0 ^{*2,6} [2,9; 3,2]
G-CSF	пкг/мл	12,3 [11,8; 13,0]	20,4 ^{*1} [19,4; 22,4]	18,3 ^{*1} [16,5; 19,8]	20,1 ^{*1} [19,1; 22,4]	16,8 ^{*1} [15,6; 17,8]	20,2 ^{*1} [19,1; 22,2]	14,0 ^{*1,6} [13,0; 15,8]

Таблица 40. Система комплемента при ХИМ I стадии после применения глутоксима и полиоксидония

Показатели	Едини- цы измере- ния	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1					
			Цераксон + мексикор (n=12)		Цераксон + мексикор + глуток- сим (n=14)		Цераксон + мексикор + полиоксидоний (n=14)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Фактор Н	нг/мл	39,7 [37,6; 41,2]	39,1 [37,9; 40,0]	40,5 [39,2; 41,6]	39,5 [37,8; 40,5]	39,5 [35,6; 40,6]	38,9 [37,8; 40,2]	41,9 [40,6; 43,0]
C ₁ -инг.	нг/мл	288,5 [285,6; 292,6]	272,0 ^{*1} [268,5; 280,1]	278,8 ^{*2} [276,3; 301,1]	271,5 ^{*1} [268,4; 280,9]	291,2 ^{*2,3} [287,3; 296,3]	271,9 ^{*1} [268,3; 279,3]	302,2 ^{*1-4} [297,6; 306,4]
C ₅	мг/дл	0,1 [0,08; 0,12]	0,050 ^{*1} [0,041; 0,052]	0,071 ^{*1,2} [0,065; 0,08]	0,051 ^{*1} [0,040; 0,055]	0,09 ^{*2} [0,07; 0,1]	0,049 ^{*1} [0,040; 0,053]	0,11 ^{*2,3} [0,09; 0,12]
C ₄	мг/дл	24,0 [23,4; 25,0]	24,8 [23,1; 26,3]	23,8 [22,2; 24,7]	24,5 [23,2; 26,9]	28,6 [27,6; 29,5]	24,5 [23,0; 25,9]	25,5 ^{*4} [23,4; 27,3]
C ₃	мг/дл	82,2 [81,1; 84,0]	68,5 ^{*1} [63,0; 69,4]	83,8 ^{*2} [79,2; 88,2]	68,2 ^{*1} [63,2; 69,1]	82,4 ^{*2} [80,2; 83,7]	67,4 ^{*1} [62,8; 69,9]	84,2 ^{*2} [79,6; 89,2]
C _{5a}	нг/мл	78,4 [75,9; 80,2]	122,5 ^{*1} [120,2; 134,2]	91,3 ^{*1,2} [85,6; 96,1]	122,9 ^{*1} [120,1; 134,5]	101,3 ^{*1,2} [98,8; 104,2]	121,6 ^{*1} [120,2; 133,1]	77,7 ^{*2-4} [75,2; 80,3]
C _{3a}	нг/мл	38,2 [36,0; 40,2]	44,9 ^{*1} [42,8; 47,1]	40,3 ^{*2} [37,2; 43,1]	44,1 ^{*1} [45,9; 47,2]	36,1 ^{*2,3} [35,1; 27,3]	43,8 ^{*1} [42,8; 45,2]	44,4 ^{*2,4} [42,5; 48,1]

При ХИМ I стадии выявлено отсутствие изменений, по сравнению со здоровыми донорами, показателей активности и интенсивности фагоцитоза (ФИ, ФЧ и ИАФ), увеличение НСТ-сп. со снижением ИСН. Применение цераксона и мексикора не изменило значения показателей ФМА полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови. Применение глутоксима, по сравнению с его отсутствием в лечении, корректирует, но не до значений здоровых доноров НСТ-сп., а использование полиоксидония дополнительно нормализует ИСН (таблица 41).

У больных ХИМ I стадии при поступлении в клинику установлена активация процессов ПОЛ на системном уровне (повышение концентрации МДА и АГП в плазме крови), снижение факторов антиоксидантной защиты (ОАА, активности СОД и каталазы). В плазме крови также установлено повышение уровня $СМ_{ON}$, неоптерина, СРБ, снижение ЭТ-1 и ЭП. После включения в комплексную фармакотерапию цераксона и мексикора нормализовалась активность каталазы, повышался выше нормы уровень ЦП, в сторону уровня здоровых доноров сдвигались ОАА, концентрация продуктов ПОЛ, $СМ_{ON}$, СРБ, ЭТ-1 и ЭП. Активность СОД и концентрация неоптерина остались на уровне начала лечения (таблица 42).

Дополнительное применение глутоксима, по сравнению с цераксоном и мексикором, нормализует концентрацию $СМ_{ON}$ и СРБ и достоверно приближает к значениям доноров, но не до их уровня, ОАА, содержание АГП, ЭТ-1, ЭП и активность СОД. Включение полиоксидония, по сравнению с глутоксимом, дополнительно нормализует ОАА, концентрацию ЭТ-1 и ЭП, еще в большей степени корректирует содержание продуктов ПОЛ и неоптерина (таблица 43).

**Таблица 41. Функционально-метаболическая активность нейтрофилов крови при ХИМ I стадии
после применения глутоксима и полиоксидония**

Показатели	Едини- цы измере- ния	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1					
			Цераксон + мексикор (n=12)		Цераксон + мексикор + глу- токсим (n=14)		Цераксон + мексикор + полиоксидоний (n=14)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФЧ	абс.	7,9 [7,5; 8,2]	7,5 [7,2; 7,8]	7,8 [6,5; 8,1]	7,4 [7,1; 7,7]	6,9 [6,0; 7,6]	7,6 [7,2; 7,9]	7,6 [6,8; 8,4]
ФИ	%	82,8 [80,1; 85,1]	81,2 [75,1; 85,5]	79,5 [75,2; 82,9]	81,3 [75,2; 85,8]	83,0 [79,6; 86,2]	81,4 [75,1; 85,5]	85,2 [79,3; 89,8]
ИАФ	—	6,6 [6,2; 7,0]	5,8 [5,4; 6,5]	6,2 [5,5; 6,8]	5,7 [5,3; 6,6]	5,7 [5,0; 6,6]	5,9 [5,3; 6,5]	6,4 [5,7; 7,3]
НСТ-сп.	%	7,5 [7,1; 8,0]	9,9 ^{*1} [9,7; 10,7]	9,9 ^{*1} [9,5; 10,2]	9,8 ^{*1} [9,6; 10,6]	9,0 ^{*1-3} [8,8; 9,3]	9,8 ^{*1} [9,7; 10,7]	8,6 ^{*1,6} [8,1; 9,1]
НСТ-ст.	%	25,1 [23,5; 27,5]	24,8 [22,1; 27,8]	23,2 [19,5; 24,8]	24,9 [22,0; 27,7]	22,0 [19,7; 24,8]	24,9 [22,1; 27,7]	26,1 [23,6; 29,6]
ФРН	%	17,6 [18,9; 19,2]	15,2 [14,5; 16,4]	13,3 [12,1; 15,1]	15,1 [14,3; 16,3]	13,2 [12,4; 16,1]	15,1 [14,5; 16,5]	17,5 [16,0; 20,4]
ИСН	—	3,8 [3,2; 4,2]	2,6 ^{*1} [2,4; 2,9]	2,3 ^{*1} [2,1; 2,5]	2,5 ^{*1} [2,3; 2,9]	2,5 ^{*1} [2,3; 2,8]	2,7 ^{*1} [2,4; 2,8]	3,2 ^{*6} [2,8; 3,5]

**Таблица 42. Метаболические показатели плазмы крови при ХИМ I стадии после применени
глутоксима и полиоксидония**

Показатели	Едини- цы измере- ния	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1					
			Цераксон + мексикор (n=12)		Цераксон + мексикор + глу- токсим (n=14)		Цераксон + мексикор + полиоксидоний (n=14)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
МДА	ммоль/л	0,9 [0,8; 1,0]	3,3 ^{*1} [3,1; 3,6]	1,4 ^{*1,2} [1,2; 1,5]	3,2 ^{*1} [3,0; 3,5]	1,4 ^{*1,4} [1,3; 1,6]	3,4 ^{*1} [3,1; 3,6]	1,0 ^{*1,6} [0,95; 1,1]
АГП	усл.ед.	0,14 [0,11; 0,16]	0,9 ^{*1} [0,84; 0,95]	0,3 ^{*1,2} [0,27; 0,33]	1,0 ^{*1} [0,8; 1,1]	0,2 ^{*1,4} [0,18; 0,24]	0,95 ^{*1} [0,84; 0,95]	0,2 ^{*1,6} [0,18; 0,23]
ОАА	%	44,3 [42,8; 46,1]	34,5 ^{*1} [33,8; 36,0]	39,7 ^{*1,2} [39,2; 40,8]	34,3 ^{*1} [33,8; 36,1]	42,2 ^{*1,4} [41,1; 43,2]	34,6 ^{*1} [33,8; 36,0]	42,7 ^{*6} [41,1; 44,0]
СОД	пг/мл	53,8 [51,5; 55,2]	36,8 ^{*1} [36,2; 37,4]	38,6 ^{*1} [36,5; 40,6]	36,4 ^{*1} [36,2; 37,7]	46,5 ^{*1,4} [43,6; 48,1]	36,9 ^{*1} [36,2; 37,4]	47,5 ^{*1,6} [46,1; 48,3]
Каталаза	мкат/л	21,9 [20,5; 23,1]	17,2 ^{*1} [16,8; 17,8]	22,1 ^{*2} [21,4; 22,8]	17,5 ^{*1} [16,8; 18,2]	23,0 ^{*4} [22,5; 23,8]	17,1 ^{*1} [16,8; 17,8]	23,6 ^{*6} [21,2; 26,8]
Церулоплаз- мин	мг/дл	0,4 [0,3; 0,45]	0,38 ^{*1} [0,34; 0,45]	0,45 ^{*2} [0,41; 0,48]	0,32 ^{*1} [0,34; 0,5]	0,5 ^{*1,4} [0,45; 0,54]	0,4 ^{*1} [0,34; 0,46]	0,5 ^{*1,6} [0,45; 0,56]
Неоптерин	пг/мл	5,1 [4,9; 5,3]	8,4 ^{*1} [7,9; 8,9]	9,3 ^{*1} [8,5; 10,5]	8,6 ^{*1} [7,9; 9,1]	9,7 ^{*1} [8,8; 10,6]	8,3 ^{*1} [7,9; 8,8]	7,4 ^{*1,6} [7,1; 7,7]
Эндотелин-1	fmol/ml	2,3 [2,1; 2,5]	1,1 ^{*1} [0,9; 1,2]	1,03 ^{*1} [0,92; 1,05]	1,0 ^{*1} [0,9; 1,3]	1,8 ^{*1,4} [1,7; 2,0]	1,2 ^{*1} [0,9; 1,3]	2,3 ^{*6} [2,1; 2,5]
СРБ	мг/дл	1,2 [1,1; 1,4]	4,3 ^{*1} [4,0; 4,5]	1,6 ^{*1,2} [1,5; 1,8]	4,1 ^{*1} [4,1; 4,4]	1,3 ^{*4} [1,2; 1,5]	4,1 ^{*1} [4,0; 4,4]	1,0 ^{*6} [0,8; 1,2]
СМ _{ОН}	ммоль/л	1,2 [1,05; 1,3]	3,6 ^{*1} [3,1; 3,8]	1,6 ^{*1,2} [1,5; 1,8]	3,8 ^{*1} [3,2; 3,9]	1,3 ^{*4} [1,2; 1,5]	3,7 ^{*1} [3,1; 3,9]	1,3 ^{*6} [1,2; 1,4]
Эритропоэтин	МЕ/л	5,2 [5,0; 5,4]	2,0 ^{*1} [1,9; 2,2]	4,5 ^{*1,2} [4,2; 4,8]	2,1 ^{*1} [1,8; 2,3]	4,8 ^{*1,4} [4,6; 5,0]	2,0 ^{*1} [1,8; 2,2]	5,0 ^{*6} [4,8; 5,3]

Таблица 43. Метаболические параметры эритроцитов при ХИМ I стадии после применения глутоксима и полиоксидония

Показатели	Едини- цы измере- ния	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые (n=22)	ХИМ-1					
			Цераксон + мексикор (n=12)		Цераксон + мексикор + глутоксим (n=14)		Цераксон + мексикор + полиоксидоний (n=14)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ССЭ	%	32,6 [31,6; 33,2]	19,8 ^{*1} [18,7; 20,8]	28,2 ^{*1,2} [27,1; 29,4]	19,5 ^{*1} [18,6; 20,7]	26,9 ^{*1,4} [25,6; 28,0]	19,7 ^{*1} [18,7; 20,5]	31,7 ^{*6} [30,1; 33,6]
CM _{NO}	ммоль/л	2,3 [2,2; 2,5]	3,8 ^{*1} [3,6; 4,1]	2,6 ^{*2} [2,5; 2,8]	3,7 ^{*1} [3,5; 4,2]	2,3 ^{*4} [2,2; 2,4]	3,9 ^{*1} [3,6; 4,3]	2,4 ^{*6} [2,3; 2,5]
СЕГ	10 ⁻¹² г/эр.	1,6 [1,4; 1,9]	1,1 ^{*1} [0,9; 1,2]	1,7 ^{*2} [1,6; 1,8]	1,2 ^{*1} [0,8; 1,3]	1,5 ^{*4} [1,4; 1,6]	1,0 ^{*1} [0,8; 1,1]	1,6 ^{*6} [1,5; 1,7]
Каталаза	мкат/л	9,6 [9,2; 10,1]	4,7 ^{*1} [4,5; 5,0]	9,5 ^{*2} [9,2; 9,8]	4,5 ^{*1} [4,3; 5,1]	10,4 ^{*4} [9,7; 11,1]	4,5 ^{*1} [4,5; 5,1]	10,0 ^{*6} [9,5; 10,2]
СОД	усл. ед.	19,2 [18,1; 20,9]	13,5 ^{*1} [12,7; 14,2]	23,5 ^{*1,2} [21,8; 25,6]	13,4 ^{*1} [12,8; 14,5]	23,8 ^{*1,4} [22,3; 24,5]	13,6 ^{*1} [12,5; 14,1]	26,4 ^{*1,6} [24,9; 27,9]
ОАА	%	31,1 [30,2; 32,8]	23,2 ^{*1} [22,5; 24,9]	29,3 ^{*2} [28,1; 30,2]	23,3 ^{*1} [22,4; 24,7]	32,5 ^{*4} [31,7; 33,2]	23,3 ^{*1} [22,2; 24,9]	32,3 ^{*2,6} [31,5; 33,6]
АГП	усл. ед.	0,2 [0,15; 0,28]	0,88 ^{*1} [0,7; 0,95]	0,38 ^{*1,2} [0,32; 0,42]	0,84 ^{*1} [0,7; 0,9]	0,3 ^{*1,4} [0,25; 0,4]	0,85 ^{*1} [0,8; 0,95]	0,3 ^{*1,6} [0,28; 0,32]
МДА	ммоль/л	0,3 [0,25; 0,36]	1,4 ^{*1} [1,3; 1,6]	0,66 ^{*1,2} [0,61; 0,72]	1,5 ^{*1} [1,4; 1,7]	0,5 ^{*1,4} [0,45; 0,54]	1,3 ^{*1} [1,2; 1,6]	0,3 ^{*6} [0,25; 0,34]

При изучении эритроцитарных метаболических показателей у больных ХИМ I стадии до начала лечения установлены активация процессов пероксидации (повышение концентрации МДА и АГП), снижение параметров антиоксидантной защиты (ОАА, активности СОД и каталазы), повышение уровня $СМ_{ON}$ и снижение сорбционной способности мембраны эритроцитов (снижение СЕГ и ССЭ). Проведенное лечение с включением цераксона и мексикора нормализовало СЕГ, активность каталазы и уровень $СМ_{ON}$, в сторону уровня здоровых доноров сдвигалась ОАА, ССЭ и концентрация продуктов ПОЛ, выше контроля повышалась активность СОД (таблица 43).

Использование глутоксима, по сравнению с цераксоном и мексикором, нормализует ОАА, корректирует, приближая к значениям здоровых доноров, концентрацию продуктов ПОЛ. Включение в фармакологическую терапию полиоксидония, по сравнению с глутоксимом, дополнительно нормализовало уровень МДА и ССЭ и повышало активность СОД (таблица 43).

Таким образом, из 45 исследованных лабораторных параметров, характеризующих иммунные и метаболические нарушения у пациентов с I стадией ХИМ до лечения, оказались измененными от значений здоровых доноров 38 (84,4%) показателей, на основании чего можно сделать вывод о глубоких нарушениях уже на ранней стадии заболевания, которые можно рассматривать как наличие иммунного воспаления с развитием цитокинового каскада, оксидантного стресса, активации ПОЛ, эндотелиальной дисфункции (таблица 44).

**Таблица 44. Фармакологическая эффективность глутоксима
и полиоксидония при ХИМ I стадии**

№ п/п	Схемы фармакологической коррекции	Иммуно- метабо- лические показате- ли до ле- чения (%)	Из них после лечения (%)					
			нормализо- ваны или компенса- торно увеличены (абс./%)	Корриги- рованы (абс./%)		не изме- нились (абс./%)		
ХИМ-1								
1.	Цераксон+ мексикор	84,4	11	28,9	17	44,7	10	26,3
2.	Цераксон+ мексикор+ глутоксим		20	52,6	14	36,8	4	10,5
3.	Цераксон+ мексикор+ полиоксидоний		30	78,9	3	7,9	5	13,2

После проведенного курса фармакотерапии, включавшего цераксон и мексикор, у пациентов с I стадией ХИМ из измененных до лечения 38 иммунометаболических параметров, установлена нормализация (или компенсаторное увеличение некоторых противовоспалительных цитокинов и ферментов антиоксидантной защиты) 28,9% показателей, коррекция в сторону здоровых доноров, по сравнению с началом лечения, 44,7% параметров. Не изменилось 26,3% показателей. Дополнительное применение глутоксима улучшило лабораторные данные соответственно до 52,6%, 36,8% и 10,5%. Использование полиоксидония оказалось наиболее эффективным, так как нормализовало 78,9% и корригировало 7,9% измененных до лечения иммунометаболических параметров. Без изменений осталось 13,2% показателей (таблица 44).

В ходе проведения сравнительного анализа показателей нейropsychического статуса у пациентов с ХИМ I на фоне различных схем лечения получены результаты, представленные в таблице 45.

На фоне проведенного лечения во всех группах пациентов, включенных в исследование, отмечалась положительная динамика при оценке как неврологического статуса, так и когнитивного дефицита.

При использовании в терапии сочетания цераксона и мексикора общий балл степени выраженности субъективных нарушений составил $1,72 \pm 0,09$; общий балл степени выраженности неврологических симптомов – $1,09 \pm 0,08$, а общий балл по шкале GDR и по Монреальской шкале в группе пациентов ХИМ I стадии составил $1,41 \pm 0,13$ и $24,58 \pm 0,6$; что говорит о положительной динамике на фоне применения данных препаратов (таблица 40).

Совместное применение с цераксоном и мексидолом глутоксима приблизило к значениям здоровых доноров баллы, характеризующие субъективные нарушения ($0,94 \pm 0,03$), когнитивные нарушения по шкале GDR ($1,33 \pm 0,03$), и нормализовало показатели когнитивных нарушений по Монреальской шкале ($26,34 \pm 0,46$), не влияя на показатели неврологической симптоматики (таблица 40).

Более положительная клиническая динамика отмечается на фоне совместного применения цераксона, мексикора и полиоксидония, так как у пациентов с ХИМ I на фоне применения данной схемы лечения наблюдались нормализация балла субъективных нарушений до $0,5 \pm 0,08$, когнитивных нарушений по шкале GDR до $1,09 \pm 0,05$, коррекция в сторону показателей здоровых доноров, но не до их уровня, баллов неврологических симптомов до $0,62 \pm 0,02$ (таблица 45).

Полученные результаты указывают, что у пациентов с ХИМ I стадии на фоне гипертонической болезни выявлены значительные клинические, иммунные и метаболические нарушения, а проведенное лечение с применением различных сочетаний ноотропных, антиоксидантных и иммуномодулирующих препаратов не нормализует часть исследованных измененных показателей, при этом лучшим корригирующим эффектом обладает фармакотерапия с включением полиоксидония.

Таблица 45. Нейропсихический статус при ХИМ I стадии после применения глутоксима и полиоксидония

Показатели	1	2	3	4	5	6	7
	Здоровые (n=22)	Цераксон + мексикор (n=12)		Цераксон + мексикор + глутоксим (n=14)		Цераксон + мексикор + полиоксидоний (n=14)	
		До лечения (n=12)	После лечения (n=12)	До лечения (n=14)	После лечения (n=14)	До лечения (n=14)	После лечения (n=14)
Субъективные нарушения	0,4 [0; 1]	2,4 ^{*1} [2; 3]	1,7 ^{*1,2} [1; 2]	2,3 ^{*1} [2; 3]	0,94 ^{*1,4} [1; 3]	2,5 ^{*1} [2; 3]	0,5 ^{*6} [0; 1]
Неврологические симптомы	0 [0; 0]	1,6 ^{*1} [1; 2]	1,1 ^{*1,2} [1; 2]	1,5 ^{*1} [1; 2]	1,04 ^{*1,4} [0; 2]	1,6 ^{*1} [1; 2]	0,62 ^{*1,6} [0; 1]
Когнитивные нарушения по шкале GDR	0,15 [0; 1]	1,8 ^{*1} [1; 3]	1,41 ^{*1,2} [1; 2]	1,9 ^{*1} [1; 3]	1,33 ^{*1,4} [1; 2]	2,0 ^{*1} [1; 3]	1,09 ^{*1,6} [0; 2]
Когнитивные нарушения по Монреальской шкале	27,1 [26; 28]	20,9 ^{*1} [19; 22]	25,6 ^{*1,2} [24; 27]	20,7 ^{*1} [18; 22]	26,34 ^{*4} [25; 28]	20,5 ^{*1} [18; 23]	26,51 ^{*6} [25; 27]

3.6. Полиоксидоний и глутоксим в коррекции иммунных, метаболических и нейропсихических показателей при хронической ишемии мозга II стадии на фоне гипертонической болезни

Далее исследована эффективность глутоксима и полиоксидония в сочетании с цераксоном и мексикором в коррекции нейропсихических и лабораторных нарушений при хронической ишемии мозга II стадии.

У пациентов со II стадией ХИМ до лечения в плазме крови выявлено повышение уровня всех исследованных цитокинов: провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и IL-18), противовоспалительных (IL-4, IL-10 и IL-1RA), IFN γ , IL-2 и G-CSF. Проведенное лечение, включавшее цераксон и мексикор, нормализовало концентрацию IL-1 β , снижало, но не до значений здоровых доноров, содержание других провоспалительных цитокинов и G-CSF, еще в большей степени повышало концентрацию IFN γ и противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-1RA), не влияя на повышенный уровень IL-10, IL-2 (таблица 46).

Включение в комплексную фармакотерапию глутоксима, по сравнению с предыдущей группой пациентов, нормализовало содержание IL-17 и G-CSF, сдвигало в сторону, но не до значений показателей здоровых доноров, концентрацию TNF α , IL-6, IL-8, IL-18, в еще большей степени повышало уровень IL-10, не влияя на концентрацию остальных исследованных цитокинов. У больных, получавших полиоксидоний, по сравнению с глутоксимом, дополнительно еще в большей мере повышалось содержание противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-1RA и корригировалась в сторону нормы концентрация IL-6, IL-8, IL-18 и IL-2 (таблица 46).

**Таблица 46. Цитокиновый спектр плазмы крови при ХИМ II стадии после лечения
глутоксимом и полиоксидонием**

Показатели	Едини- цы измере- ния	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые (n=22)	ХИМ-2					
			Цераксон + мексикор (n=12)		Цераксон + мексикор + глуток- сим (n=14)		Цераксон + мексикор + полиоксидоний (n=14)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
IL-1RA	пкг/мл	137,7 [132,3; 139,6]	167,2 ^{*1} [162,6; 171,1]	178,0 ^{*1} [173,2; 181,4]	167,5 ^{*1} [162,7; 170,2]	177,2 ^{*1,4} [175,2; 180,2]	167,3 ^{*1} [162,5; 172,2]	196,7±3,8 ^{*1,6} [192,2; 202,6]
IL-6	пкг/мл	2,4 [2,1; 2,8]	14,1 ^{*1} [12,9; 15,8]	10,5 ^{*1,2} [9,4; 11,3]	14,2 ^{*1} [12,8; 15,7]	7,4 ^{*1,4} [6,8; 7,9]	14,5 ^{*1} [12,4; 15,9]	3,9±0,07 ^{*1,6} [3,8; 4,1]
IL-17	пкг/мл	8,7 [8,4; 8,9]	21,9 ^{*1} [21,1; 24,3]	15,3 ^{*1,2} [14,6; 16,4]	21,5 ^{*1} [20,4; 24,4]	8,9 ^{*4} [8,5; 9,4]	21,4 ^{*1} [20,3; 23,8]	8,3±0,5 ^{*6} [7,8; 8,9]
IL-10	пкг/мл	2,7 [2,5; 2,9]	3,8 ^{*1} [3,6; 4,2]	4,1 ^{*1,2} [3,9; 4,3]	3,9 ^{*1} [3,7; 4,2]	6,8 ^{*1,4} [6,5; 7,1]	3,9 ^{*1} [3,5; 4,1]	8,3±0,6 ^{*1,6} [7,6; 8,9]
IL-4	пкг/мл	0,4 [0,36; 0,44]	8,4 ^{*1} [7,9; 8,7]	13,8 ^{*1,2} [12,5; 15,2]	8,2 ^{*1} [7,8; 8,8]	14,8 ^{*1,4} [13,2; 16,1]	8,1 ^{*1} [7,8; 8,5]	14,1±1,3 ^{*1,6} [12,9; 16,1]
IL-18	пкг/мл	47,6 [45,1; 49,3]	132,8 ^{*1} [125,2; 143,1]	96,8 ^{*1,2} [95,2; 102,1]	132,1 ^{*1} [125,3; 143,2]	67,4 ^{*1,4} [63,4; 72,1]	132,3 ^{*1} [123,9; 141,0]	52,8±2,7 ^{*1,6} [51,8; 54,3]
IL-8	пкг/мл	1,8 [1,7; 1,9]	15,5 ^{*1} [14,2; 16,7]	11,0 ^{*1,2} [10,2; 12,4]	15,6 ^{*1} [14,3; 16,8]	8,3 ^{*1,4} [7,9; 9,4]	15,7 ^{*1} [14,3; 16,8]	2,5±0,05 ^{*1,6} [2,0; 3,1]
IFN γ	пкг/мл	15,6 [15,2; 15,9]	22,9 ^{*1} [22,2; 24,1]	28,6 ^{*1,2} [26,7; 30,0]	22,4 ^{*1} [22,6; 24,5]	27,4 ^{*1,4} [26,1; 29,4]	22,8 ^{*1} [22,2; 23,9]	35,8±1,9 ^{*1,6} [33,8; 26,9]
IL-1 β	пкг/мл	5,3 [5,1; 5,6]	11,5 ^{*1} [10,2; 12,1]	5,2 ^{*2} [4,7; 6,0]	11,8 ^{*1} [10,1; 12,2]	5,7 ^{*4} [5,5; 6,0]	11,6 ^{*1} [10,2; 12,1]	5,4±0,2 ^{*6} [5,1; 5,5]
IL-2	пкг/мл	0,14 [0,11; 0,16]	6,9 ^{*1} [7,5; 7,9]	7,8 ^{*1,2} [6,5; 9,2]	6,8 ^{*1} [7,4; 7,8]	7,4 ^{*1} [6,8; 8,1]	6,4 ^{*1} [7,4; 7,5]	2,7±0,8 ^{*1,6} [2,0; 3,5]
TNF α	пкг/мл	2,9 [2,8; 3,0]	13,7 ^{*1} [12,8; 14,1]	7,8 ^{*1,2} [7,3; 8,1]	13,5 ^{*1} [12,3; 14,2]	5,9 ^{*1,4} [5,8; 6,3]	13,5 ^{*1} [12,8; 14,1]	5,5±0,2 ^{*1,6} [5,3; 5,7]
G-CSF	пкг/мл	12,3 [11,8; 13,0]	23,2 ^{*1} [21,5; 25,7]	20,2 ^{*1,2} [17,5; 23,5]	23,4 ^{*1} [20,9; 24,9]	15,2 ^{*4} [13,1; 17,6]	23,5 ^{*1} [21,6; 25,3]	14,3±1,0 ^{*6} [13,2; 15,6]

У больных со II стадией ХИМ перед началом лечения в плазме крови выявлено снижение содержания C_3 и C_5 -компонентов и ингибиторов системы комплемента (C_1 -ингибитор и фактор Н), повышение компонентов C_{3a} и C_{5a} , а уровень C_4 остался в пределах нормы. После включения в фармакотерапевтическое лечение цераксона и мексикора нормализовалась концентрация C_{3a} -компонента комплемента и ингибитора фактора Н, в сторону значений здоровых доноров корригировался уровень C_3 , C_5 и C_{5a} -компонентов комплемента (таблица 47).

Включение в схему фармакотерапии иммуномодулятора глутоксима дополнительно, по сравнению с цераксоном и мексикором, нормализовало в плазме крови пациентов содержание C_3 и C_5 -компонентов комплемента и C_1 -ингибитора. Применение полиоксидония, по сравнению с глутоксимом, дополнительно повышало концентрацию ингибиторов системы комплемента (C_1 -ингибитор и фактор Н) (таблица 47).

Исследования ФМА нейтрофилов периферической крови показали отсутствие изменений, по сравнению со здоровыми донорами, показателей активности и интенсивности фагоцитоза (ФИ, ФЧ и ИАФ) и повышение исследованных параметров активности кислородзависимых систем полиморфноядерных лейкоцитов (НСТ-сп., НСТ-ст., ФРН), за исключением ИСН. После применения в лечении цераксона и мексикора показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов не изменились (таблица 48).

Включение в схему фармакотерапии иммуномодуляторов глутоксима или полиоксидония нормализует НСТ-сп. и снижает в сторону, но не до уровня показателей здоровых доноров, НСТ-ст. и ФРН, не влияя на ИСН (таблица 48).

Таблица 47. Система комплемента при ХИМ II стадии после лечения глутоксимом и полиоксидонием

Показатели	Едини- цы измере- ния	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые (n=22)	ХИМ-2					
			Цераксон + мексикор (n=12)		Цераксон + мексикор + глуток- сим (n=14)		Цераксон + мексикор + полиоксидоний (n=14)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Фактор Н	нг/мл	39,7 [37,6; 41,2]	36,5 [35,0; 37,8]	40,7 [38,8; 43,3]	36,4 [35,0; 37,7]	41,9 ^{*4} [40,6; 42,5]	36,1 [35,1; 37,5]	55,6 ^{*1,6} [53,4; 55,2]
C ₁ -инг.	нг/мл	288,5 [285,6; 292,6]	271,9 ^{*1} [268,5; 276,1]	273,1 ^{*1} [270,8; 276,2]	271,8 ^{*1} [268,5; 276,8]	291,2 ^{*4} [288,8; 294,6]	271,8 ^{*1} [268,6; 276,2]	306,4 ^{*1,6} [304,2; 309,1]
C ₅	мг/дл	0,1 [0,08; 0,12]	0,045 ^{*1} [0,039; 0,05]	0,071 ^{*1,2} [0,06; 0,08]	0,042 ^{*1} [0,04; 0,06]	0,1 ^{*4} [0,09; 0,12]	0,049 ^{*1} [0,04; 0,06]	0,09 ^{*6} [0,07; 0,1]
C ₄	мг/дл	24,0 [23,4; 25,0]	25,8 [24,3; 26,5]	24,8 [22,2; 25,2]	25,7 [24,2; 26,6]	26,8 [25,7; 28,2]	25,4 [24,5; 26,6]	25,3 [24,3; 26,8]
C ₃	мг/дл	82,2 [81,1; 84,0]	64,8 ^{*1} [63,1; 67,8]	72,4 ^{*1,2} [71,1; 74,3]	64,9 ^{*1} [63,5; 68,1]	78,9 ^{*4} [76,2; 80,4]	64,3 ^{*1} [63,2; 67,4]	81,2 ^{*6} [79,8; 83,2]
C _{5a}	нг/мл	78,4 [75,9; 80,2]	130,8 ^{*1} [121,9; 139,5]	105,6 ^{*1,2} [98,2; 113,2]	130,7 ^{*1} [121,9; 138,2]	99,5 ^{*1,4} [94,6; 104,2]	130,2 ^{*1} [121,8; 139,3]	101,3 ^{*1,6} [98,6; 105,4]
C _{3a}	нг/мл	38,2 [36,0; 40,2]	46,8 ^{*1} [46,1; 48,3]	39,9 ^{*2} [36,7; 42,1]	46,5 ^{*1} [46,3; 48,4]	42,4 ^{*4} [40,6; 43,9]	46,9 ^{*1} [46,5; 48,4]	42,5 ^{*6} [40,6; 44,5]

Таблица 48. Функционально-метаболическая активность нейтрофилов крови при ХИМ II стадии после лечения глутоксимом и полиоксидонием

Показатели	Едини- цы измере- ния	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые (n=22)	ХИМ-2					
			Цераксон + мексикор (n=12)		Цераксон + мексикор + глутоксим (n=14)		Цераксон + мексикор + полиоксидоний (n=14)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФЧ	абс.	7,9 [7,5; 8,2]	8,0 [7,3; 9,2]	7,9 [6,8; 8,9]	8,1 [7,0; 9,3]	7,8 [7,1; 8,5]	8,2 [7,3; 9,1]	8,9 [7,8; 9,6]
ФИ	%	82,8 [80,1; 85,1]	80,1 [76,2; 82,4]	84,1 [79,5; 87,2]	80,2 [76,5; 82,4]	80,6 [75,6; 84,6]	80,0 [76,2; 82,3]	89,7 [82,5; 92,3]
ИАФ	—	6,6 [6,2; 7,0]	6,6 [6,2; 7,5]	6,6 [5,9; 7,6]	6,5 [6,3; 7,3]	6,3 [5,8; 7,0]	6,7 [6,2; 7,7]	6,8 [6,3; 7,2]
НСТ-сп.	%	7,5 [7,1; 8,0]	11,5 ^{*1} [10,0; 12,7]	12,1 ^{*1} [11,0; 13,6]	11,6 ^{*1} [10,2; 12,4]	8,4 ^{*4} [7,6; 9,3]	11,4 ^{*1} [10,0; 12,8]	8,1 ^{*6} [7,5; 8,7]
НСТ-ст.	%	25,1 [23,5; 27,5]	36,8 ^{*1} [34,1; 39,8]	39,5 ^{*1} [35,4; 43,2]	36,9 ^{*1} [34,5; 39,4]	29,5 ^{*1,4} [28,2; 31,1]	36,1 ^{*1} [34,1; 39,7]	29,6 ^{*1,6} [28,2; 32,1]
ФРН	%	17,6 [18,9; 19,2]	26,9 ^{*1} [25,0; 28,5]	27,4 ^{*1} [25,6; 30,5]	26,7 ^{*1} [25,1; 28,4]	21,1 ^{*1,4} [20,3; 23,5]	26,8 ^{*1} [25,0; 28,4]	21,5 ^{*1,6} [19,6; 24,1]
ИСН	—	3,8 [3,2; 4,2]	3,2 ^{*1} [3,1; 3,4]	3,3 ^{*1} [3,2; 3,5]	3,3 ^{*1} [3,2; 3,5]	3,5 [3,0; 4,1]	3,1 ^{*1} [3,0; 3,3]	3,7 [3,3; 4,0]

У больных ХИМ II стадии при поступлении в клинику установлены активация процессов ПОЛ на системном уровне (повышение в плазме крови концентрации МДА и АГП), снижение показателей антиоксидантной защиты (ОАА, активности СОД, каталазы и содержания ЦП), повышение уровня $СМ_{ON}$, неоптерина, СРБ, снижение ЭТ-1 и ЭП. После лечения, включающего цераксон и мексикор, нормализовались активность каталазы и уровень ЦП, в сторону уровня здоровых доноров сдвигались ОАА, концентрация продуктов ПОЛ, $СМ_{ON}$, СРБ, ЭП, ЭТ-1 и активность СОД. Не изменялась концентрация неоптерина (таблица 49).

Применение глутоксима, по сравнению с предыдущей группой пациентов, нормализовало активность СОД и уровень ЭП, корригировало в сторону здоровых доноров концентрацию ЭТ-1. Включение полиоксидония, по сравнению с глутоксимом, дополнительно корригирует в сторону здоровых доноров концентрацию продуктов ПОЛ, неоптерина, ЭТ-1 и СРБ, в еще большей степени повышает показатели антиоксидантной защиты (ОАА, активность СОД и каталазы) (таблица 49).

При исследовании метаболизма в эритроцитах изначально выявлены активация ПОЛ (повышение концентрации МДА и АГП), снижение факторов антиоксидантной защиты (ОАА, активности СОД и каталазы), повышение уровня $СМ_{ON}$ и снижение сорбционной способности мембраны эритроцитов (снижение СЕГ и ССЭ). Проведенное лечение с включением цераксона и мексикора нормализовало СЕГ, активность СОД и каталазы, в сторону уровня здоровых доноров сдвигались ОАА, ССЭ, концентрация продуктов ПОЛ и $СМ_{ON}$ (таблица 50).

Использование глутоксима, по сравнению с цераксоном и мексикором, нормализовало ОАА и корригировало в сторону здоровых показателей доноров содержание АГП и $СМ_{ON}$. Включение в фармакологическую терапию полиоксидония, по сравнению с глутоксимом, дополнительно нормализовало ССЭ, корригировало в сторону доноров уровень МДА и выше значений нормы повышало активность СОД и каталазы (таблица 50).

Таблица 49. Метаболические показатели плазмы крови у пациентов с ХИМ II стадии после лечения

глутоксимом и полиоксидонием

Показатели	Едини- цы измере- ния	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые (n=22)	ХИМ-2					
			Цераксон + мексикор (n=12)		Цераксон + мексикор + глу- токсим (n=14)		Цераксон + мексикор + полиоксидоний (n=14)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
МДА	ммоль/л	0,9 [0,8; 1,0]	3,3 ^{*1} [3,1; 3,6]	1,9 ^{*1,2} [1,8; 2,1]	3,2 ^{*1} [3,1; 3,5]	1,8 ^{*1,4} [1,7; 1,9]	3,4 ^{*1} [3,2; 3,6]	1,4 ^{*1,6} [1,2; 1,5]
АГП	усл.ед.	0,14 [0,11; 0,16]	0,9 ^{*1} [0,8; 1,0]	0,7 ^{*1,2} [0,6; 0,75]	0,8 ^{*1} [0,7; 1,1]	0,6 ^{*1,4} [0,5; 0,7]	0,9 ^{*1} [0,8; 1,1]	0,4 ^{*1,6} [0,35; 0,45]
ОАА	%	44,3 [42,8; 46,1]	35,8 ^{*1} [34,1; 37,4]	41,0 ^{*1,2} [39,8; 43,1]	35,9 ^{*1} [34,1; 37,2]	40,0 ^{*1,4} [39,4; 40,6]	35,7 ^{*1} [34,1; 37,5]	54,1 ^{*1,6} [53,1; 55,2]
СОД	пг/мл	53,8 [51,5; 55,2]	32,4 ^{*1} [31,2; 33,8]	44,6 ^{*1,2} [43,5; 48,2]	32,2 ^{*1} [31,2; 33,7]	53,5 ^{*4} [52,1; 55,2]	32,5 ^{*1} [31,2; 33,7]	64,4 ^{*1,6} [63,2; 65,9]
Каталаза	мкат/л	21,9 [20,5; 23,1]	16,9 ^{*1} [15,5; 17,3]	21,0 ^{*2} [20,2; 22,6]	16,8 ^{*1} [15,5; 17,8]	23,4 ^{*4} [22,1; 24,6]	16,8 ^{*1} [15,5; 17,2]	27,4 ^{*1,6} [26,5; 28,4]
Церулоплаз- мин	мг/дл	0,4 [0,3; 0,45]	0,3 ^{*1} [0,2; 0,4]	0,42 ^{*2} [0,39; 0,47]	0,4 ^{*1} [0,3; 0,5]	0,4 ^{*4} [0,3; 0,5]	0,4 ^{*1} [0,3; 0,5]	0,4 ^{*6} [0,35; 0,44]
Неоптерин	пг/мл	5,1 [4,9; 5,3]	9,8 ^{*1} [9,6; 9,9]	9,3 ^{*1} [8,9; 9,7]	9,7 ^{*1} [9,6; 10,2]	9,2 ^{*1} [8,8; 9,5]	9,7 ^{*1} [9,6; 10,2]	8,6 ^{*1,6} [8,4; 8,7]
Эндотелин-1	fmol/ml	2,3 [2,1; 2,5]	1,1 ^{*1} [0,9; 1,2]	1,1 ^{*1,2} [1,0; 1,18]	1,2 ^{*1} [0,9; 1,3]	1,6 ^{*1,4} [1,5; 1,7]	1,1 ^{*1} [0,9; 1,3]	1,8 ^{*1,6} [1,6; 1,9]
СРБ	мг/дл	1,2 [1,1; 1,4]	4,7 ^{*1} [4,5; 4,9]	2,1 ^{*1,2} [1,95; 2,2]	4,6 ^{*1} [4,5; 4,8]	2,2 ^{*1,4} [2,1; 2,3]	4,8 ^{*1} [4,5; 5,1]	1,4 ^{*1,6} [1,3; 1,5]
СМ _{ОН}	ммоль/л	1,2 [1,05; 1,3]	3,8 ^{*1} [3,6; 4,2]	2,3 ^{*1,2} [2,1; 2,5]	3,7 ^{*1} [3,6; 4,3]	2,5 ^{*1,4} [2,4; 2,6]	3,9 ^{*1} [3,6; 4,3]	2,5 ^{*1,6} [2,3; 2,6]
Эритропоэтин	МЕ/л	5,2 [5,0; 5,4]	1,6 ^{*1} [1,4; 1,8]	3,9 ^{*1,2} [3,7; 4,1]	1,7 ^{*1} [1,4; 1,9]	4,9 ^{*4} [4,8; 5,0]	1,5 ^{*1} [1,4; 1,7]	5,1 ^{*6} [5,0; 5,3]

**Таблица 50. Метаболические показатели эритроцитов у пациентов с ХИМ II стадии после лечения
глутоксимом и полиоксидонием**

Показатели	Едини- цы измере- ния	1	2	3	4	5	6	7
		Здоровые (n=22)	ХИМ-2					
			Цераксон + мексикор (n=12)		Цераксон + мексикор + глу- токсим (n=14)		Цераксон + мексикор + полиоксидоний (n=14)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ССЭ	%	32,6 [31,6; 33,2]	19,1 ^{*1} [18,3; 20,8]	25,1 ^{*1,2} [24,4; 26,2]	19,2 ^{*1} [18,5; 20,1]	26,5 ^{*1,4} [25,6; 27,3]	18,9 ^{*1} [18,5; 20,9]	32,7 ^{*6} [31,5; 33,2]
СМ _{NO}	ммоль/л	2,3 [2,2; 2,5]	4,5 ^{*1} [4,4; 4,7]	3,5 ^{*1,2} [3,4; 3,7]	4,4 ^{*1} [4,2; 4,9]	3,0 ^{*1,4} [2,8; 3,1]	4,5 ^{*1} [4,3; 4,8]	2,9 ^{*1,6} [2,8; 3,1]
СЕГ	10 ⁻¹² г/эр.	1,6 [1,4; 1,9]	1,0 ^{*1} [0,9; 1,2]	1,6 ^{*2} [1,5; 1,72]	1,1 ^{*1} [0,9; 1,3]	1,5 ^{*4} [1,4; 1,7]	1,1 ^{*1} [0,8; 1,1]	1,6 ^{*6} [1,5; 1,7]
Каталаза	мкат/л	9,6 [9,2; 10,1]	4,9 ^{*1} [4,7; 5,1]	9,7 ^{*2} [9,4; 9,8]	4,8 ^{*1} [4,5; 5,2]	20,0 ^{*4} [19,0; 21,0]	4,9 ^{*1} [4,8; 5,2]	27,9 ^{*1,6} [26,5; 28,7]
СОД	усл. ед.	19,2 [18,1; 20,9]	10,3 ^{*1} [9,9; 11,2]	19,3 ^{*2} [18,1; 20,6]	10,5 ^{*1} [9,8; 11,1]	10,6 ^{*4} [10,0; 11,0]	10,4 ^{*1} [9,8; 11,1]	18,6 ^{*1,6} [18,1; 19,2]
ОАА	%	31,1 [30,2; 32,8]	24,5 ^{*1} [23,8; 25,1]	29,4 ^{*1,2} [28,6; 31,1]	24,2 ^{*1} [23,7; 25,5]	30,4 ^{*4} [29,1; 32,1]	24,2 ^{*1} [23,2; 25,2]	32,1 ^{*6} [31,6; 33,0]
АГП	усл. ед.	0,2 [0,15; 0,28]	1,0 ^{*1} [0,9; 1,1]	0,42 ^{*1,2} [0,35; 0,48]	1,1 ^{*1} [0,9; 1,2]	0,33 ^{*1,4} [0,3; 0,4]	0,9 ^{*1} [0,7; 1,1]	0,3 ^{*1,6} [0,24; 0,33]
МДА	ммоль/л	0,3 [0,25; 0,36]	1,9 ^{*1} [1,7; 2,0]	0,44 ^{*1,2} [0,42; 0,49]	1,8 ^{*1} [1,6; 2,0]	0,47 ^{*1,4} [0,4; 0,6]	1,8 ^{*1} [1,8; 2,1]	0,34 ^{*6} [0,3; 0,4]

Таким образом, у пациентов со II стадией ХИМ из 45 исследованных иммунометаболических параметров, характеризующих иммунные, оксидантные и воспалительные нарушения, на начало лечения оказались измененными от значений здоровых доноров 40 (88,9%) показателей, на основании чего можно сделать вывод о глубоких нарушениях, которые можно рассматривать как наличие иммунного воспаления, оксидантного стресса и активацию ПОЛ (таблица 51).

Таблица 51. Фармакологическая эффективность глутоксима и полиоксидония при ХИМ II стадии

№ п/п	Схемы фармакологи- ческой коррекции	Иммуноме- таболиче- ские пока- затели до лечения (%)	Из них после лечения (%)					
			нормализованы или компенса- торно увеличены (абс./%)		корриги- рованы (абс./%)		не измени- лись (абс./%)	
ХИМ-1								
1.	Цераксон+ мексикор	88,9	9	22,5	20	50,0	11	27,5
2.	Цераксон+ мексикор+ глутоксим		19	47,5	18	45,0	3	7,5
3.	Цераксон+ мексикор+ полиоксидоний		23	57,5	15	37,5	2	5,0

После проведенного курса фармакотерапии, включавшего цераксон и мексикор, у пациентов с II стадией ХИМ из измененных до лечения 40 лабораторных параметров, установлена нормализация (или компенсаторное увеличение некоторых противовоспалительных цитокинов и ферментов антиоксидантной защиты) 22,5% показателей, коррекция в сторону здоровых доноров, по сравнению с началом лечения, 50,0% параметров. Не изменились 27,5% параметров. Дополнительное применение глутоксима улучшило лабораторные данные соответственно до 47,5%, 45,0% и 7,5%. Использование полиоксидония оказалось наиболее эффективным, так как нормализовало 57,5% и корректировало 37,5% измененных до ле-

чения иммунометаболических параметров. Не измененными после данного лечения осталось 5,0% показателей (таблица 51).

Применение в фармакотерапии больных ХИМ II стадии цераксона и мексикора корригировало, но существенно не до уровня здоровых доноров, все показатели выраженности субъективных нарушений и неврологических симптомов (соответственно до $1,7 \pm 0,1$ и $1,65 \pm 0,12$), не влияя на баллы выраженности когнитивных нарушений (таблица 52).

Дополнение цераксона и мексикора глутоксимом статистически значимо приблизило к значениям здоровых доноров баллы, характеризующие субъективные нарушения ($1,21 \pm 0,09$), неврологические симптомы ($1,4 \pm 0,04$) и когнитивные нарушения по шкале GDR ($1,61 \pm 0,13$) и Монреальской шкале ($24,31 \pm 0,71$) (таблица 52).

Более положительная клиническая динамика отмечается на фоне совместного применения цераксона, мексикора и полиоксидония, так как при ХИМ II стадии на фоне применения данной схемы лечения наблюдалась более выраженная коррекция в сторону показателей здоровых доноров суммы баллов субъективных нарушений, неврологических симптомов и когнитивных нарушений по шкале GDR (соответственно до $0,86 \pm 0,09$; $1,18 \pm 0,08$ и $1,38 \pm 0,49$) (таблица 52).

В настоящее время не вызывает сомнения участия иммунных механизмов в формировании и развитии ХИМ [23, 69, 93, 118, 388, 415], что также подтверждено в данных исследованиях. Исходя из фармакологических свойств глутоксима, вероятней всего, его эффективность обеспечивается избирательным влиянием на функционально-метаболическую активность иммунокомпетентных клеток, повышая или снижая их активность в зависимости от исходных значений. Кроме этого, препарат оказывает выраженное противовоспалительное, антиоксидантное и регенеративное действие [169, 243, 326, 406, 451].

Таблица 52. Сравнительный анализ показателей нейропсихического статуса при использовании различных схем фармакологической коррекции при ХИМ II стадии

Показатели	1	2	3	4	5	6	7
	Здоровые (n=22)	Цераксон + мексикор (n=12)		Цераксон + мексикор + глю- токсим (n=14)		Цераксон + мексикор + полиоксидоний (n=14)	
		До лечения (n=12)	После лечения (n=12)	До лечения (n=14)	После лечения (n=14)	До лечения (n=14)	После лечения (n=14)
Субъективные нарушения	0,4 [0; 1]	2,9 ^{*1} [2; 3]	1,7 ^{*1,2} [1; 2]	2,8 ^{*1} [2; 3]	1,21 ^{*1,4} [1; 2]	3,0 ^{*1} [2; 3]	0,86 ^{*1,6} [0; 2]
Неврологические симптомы	0 [0; 0]	2,4 ^{*1} [2; 3]	1,65 ^{*1,2} [1; 2]	2,3 ^{*1} [2; 3]	1,4 ^{*1,4} [1; 2]	2,5 ^{*1} [2; 3]	1,18 ^{*1,6} [0; 2]
Когнитивные нарушения по шкале GDR	0,15 [0; 1]	2,7 ^{*1} [2; 3]	1,9 ^{*1,2} [1; 3]	2,6 ^{*1} [2; 3]	1,61 ^{*1,4} [1; 2]	2,6 ^{*1} [2; 3]	1,38 ^{*1,6} [1; 2]
Когнитивные нарушения по Монреальской шкале	27,1 [26; 28]	19,5 ^{*1} [18; 21]	24,0 ^{*1,2} [23; 25]	19,4 ^{*1} [18; 21]	24,31 ^{*1,4} [22; 26]	19,7 ^{*1} [18; 21]	24,35 ^{*1,6} [22; 26]

Эффекты же полиоксидония в первую очередь лежат в плоскости его выраженного иммунокорригирующего воздействия на иммунокомпетентные клетки, повышая или снижая их активность в зависимости от исходных значений. Кроме того, препарат оказывает выраженное противовоспалительное, антитоксическое, антиоксидантное, мембраностабилизирующее и регенеративное действие [169, 233, 243, 326, 291, 434, 451].

Результаты работы расширяют существующие представления о патогенезе ХИМ и являются основой для дальнейшего направленного поиска эффективных средств коррекции иммунных и оксидантных нарушений. Перспективным в этом отношении является сочетание других препаратов с антиоксидантным и иммуномодулирующим свойствами [44, 53, 131, 171, 282].

3.7. Корреляционный анализ между лабораторными иммунометаболическими и нейропсихическими параметрами при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни после лечения

Проведено определение взаимосвязей между неврологическими и когнитивными нарушениями с лабораторными показателями иммунного и оксидантного статуса у пациентов с хронической ишемией головного мозга I-II стадии на фоне лечения.

Для выявления независимых факторов в поддержании иммунного и оксидантного гомеостаза в исследуемых группах больных ХИМ нами был проведен факторный анализ.

При ХИМ I и II стадии имеет место наличие примерно одинаковых по значимости факторов у каждой из групп пациентов (таблица 53).

У пациентов с I стадией наиболее значимыми являются на системном уровне – $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-8 , IL-10 , МДА, АГП, эндотелин-1, СРБ, CM_{NO} , эритропоэтин, а внутри эритроцитов – МДА, АГП, СОД, каталаза, CM_{NO} , СЕГ и ССЭ (таблица 53).

У больных со II стадией заболевания по данным факторного анализа наиболее значимыми являются следующие показатели в крови – $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-8 , IL-17 , IL-18 , IL-10 , ФЧ, АГП, СОД, эндотелин-1, СРБ, эритропоэтин, внутри эритроцитов – МДА, АГП, СОД, СЕГ и ССЭ (таблица 53).

Определенным доказательством интегративных процессов между слагаемыми лабораторного статуса является наличие достоверных корреляционных связей между ними [169, 243, 253, 326]. После проведенного корреляционного анализа между составляющими иммунного и метаболического статусов у пациентов с ХИМ I и II стадии на фоне проведенного лечения нами анализировались виды связей: внутрисистемные и межсистемные.

Таблица 53. Факторные нагрузки при ХИМ I и II стадии

Показатели	ХИМ-1	ХИМ-2
IL-1RA	0,18	-0,62
IL-10	<u>-0,90</u>	<u>-0,74</u>
IL-8	<u>0,76</u>	<u>0,73</u>
IL-4	-0,40	-0,60
IL-18	0,70	<u>0,76</u>
IL-17	0,43	<u>0,75</u>
IFN γ	-0,01	-0,57
IL-6	<u>0,75</u>	<u>0,75</u>
IL-2	0,55	0,28
TNF α	<u>0,92</u>	<u>0,85</u>
G-CSF	0,41	0,50
IL-1 β	<u>0,83</u>	<u>0,77</u>
C ₃	-0,59	-0,44
C _{3a}	0,36	0,21
C ₄	-0,04	0,02
C ₅	0,26	-0,50
C _{5a}	0,67	0,42
C ₁ -инг.	-0,51	-0,53
Фактор Н	-0,05	-0,63
ФП	-0,22	-0,13
НСТ-ст.	0,12	0,11
ФЧ	-0,06	<u>0,85</u>
НСТ-сп.	0,30	0,19
АГП	<u>0,86</u>	<u>0,75</u>
МДА	<u>0,89</u>	-0,09
Церулоплазмин	-0,61	-0,45
Каталаза	-0,61	-0,69
СОД	-0,59	<u>-0,90</u>
ОАА	-0,67	-0,61
Неоптерин	-0,13	0,18
Эндотелин-1	<u>-0,73</u>	<u>-0,83</u>
СРБ	<u>0,90</u>	<u>0,92</u>
СМ _{NO}	<u>0,92</u>	0,65
Эритропоэтин	<u>-0,92</u>	<u>-0,86</u>
*МДА	<u>0,89</u>	<u>0,86</u>
*АГП	<u>0,85</u>	<u>0,80</u>
*ОАА	-0,69	-0,56
*СОД	<u>-0,79</u>	<u>-0,85</u>
*Каталаза	<u>-0,85</u>	-0,58
*СМ _{NO}	<u>0,74</u>	0,68
СЕГ	<u>-0,74</u>	<u>-0,87</u>
ССЭ	<u>-0,77</u>	<u>-0,70</u>
Общ. дисп.	17,42	17,26
Доля общ., %	0,41	0,41

В контрольной группе документировано наличие 73 достоверных корреляционных связей, 32 из которых – внутрисистемные, а 41 – межсистемные. У больных ХИМ I таких связей 53 (23 и 30 соответственно). В группе больных ХИМ I стадии, получавших церетон и актовегин, таких связей 54 (22 и 32 соответственно), у пациентов после применения цераксона и мексикора таких связей становится 59 (25 и 34 соответственно), у больных, получавших цераксон, мексикор и глутоксим – 70 (28 и 42 соответственно), а у пациентов, которым назначались цераксон, мексикор и полиоксидоний, наблюдалось максимальное количество таких взаимосвязей – 76 (31 и 45 соответственно) (таблица 54).

Таблица 54. Интегративные связи между составляющими показателями иммунного и метаболического статусов при ХИМ I стадии

Группы	Корреляционные связи		
	Внутрисистемные	Межсистемные	Σ
Здоровые доноры	32	41	73
До лечения	23	30	53
Церетон + актовегин	22	32	54
Цераксон + мексикор	25	34	59
Цераксон + мексикор + глутоксим	28	42	70
Цераксон + мексикор + полиоксидоний	31	45	76

У больных ХИМ II стадии была установлена 41 взаимосвязь (18 – внутрисистемные, а 23 – межсистемные). В группе больных ХИМ II стадии, получавших церетон и актовегин, таких связей 46 (20 и 26 соответственно), у пациентов после применения цераксона и мексикора связей становится 54 (25 и 29 соответственно), а у больных, получавших цераксон, мексикор и глутоксим, – 59 (25 и 34 соответственно), при применении цераксона, мексикора и полиоксидония наблюдалось максимальное количество взаимосвязей – 66 (28 и 38 соответственно) (таблица 55).

Таблица 55. Интегративные связи между составляющими показателями иммунного и метаболического статусов при ХИМ II стадии

Группа пациентов	Корреляционные связи		
	Внутрисистемные	Межсистемные	Σ
Здоровые доноры	32	41	73
До лечения	18	23	41
Церетон + актовегин	20	26	46
Цераксон + мексикор	25	29	54
Цераксон + мексикор + глутоксим	25	34	59
Цераксон + мексикор + полиоксидоний	28	38	66

Использование кластерного анализа позволило выявить сгруппированность ряда показателей иммунного статуса и метаболического звена у больных ХИМ I и II стадии. Так, у пациентов первой и второй групп имеет место наличие 4 группированных кластеров показателей, при этом по представленным показателям внутри каждого из кластеров в группах с ХИМ I и ХИМ II имеют место некоторые существенные различия (рисунок 8 и рисунок 9).

Данные дендрограммы (рисунок 8 и рисунок 9) наглядно свидетельствуют о выраженной дезадаптации механизмов поддержания иммунного и метаболического гомеостаза в условиях ранней и более поздней стадии заболевания.

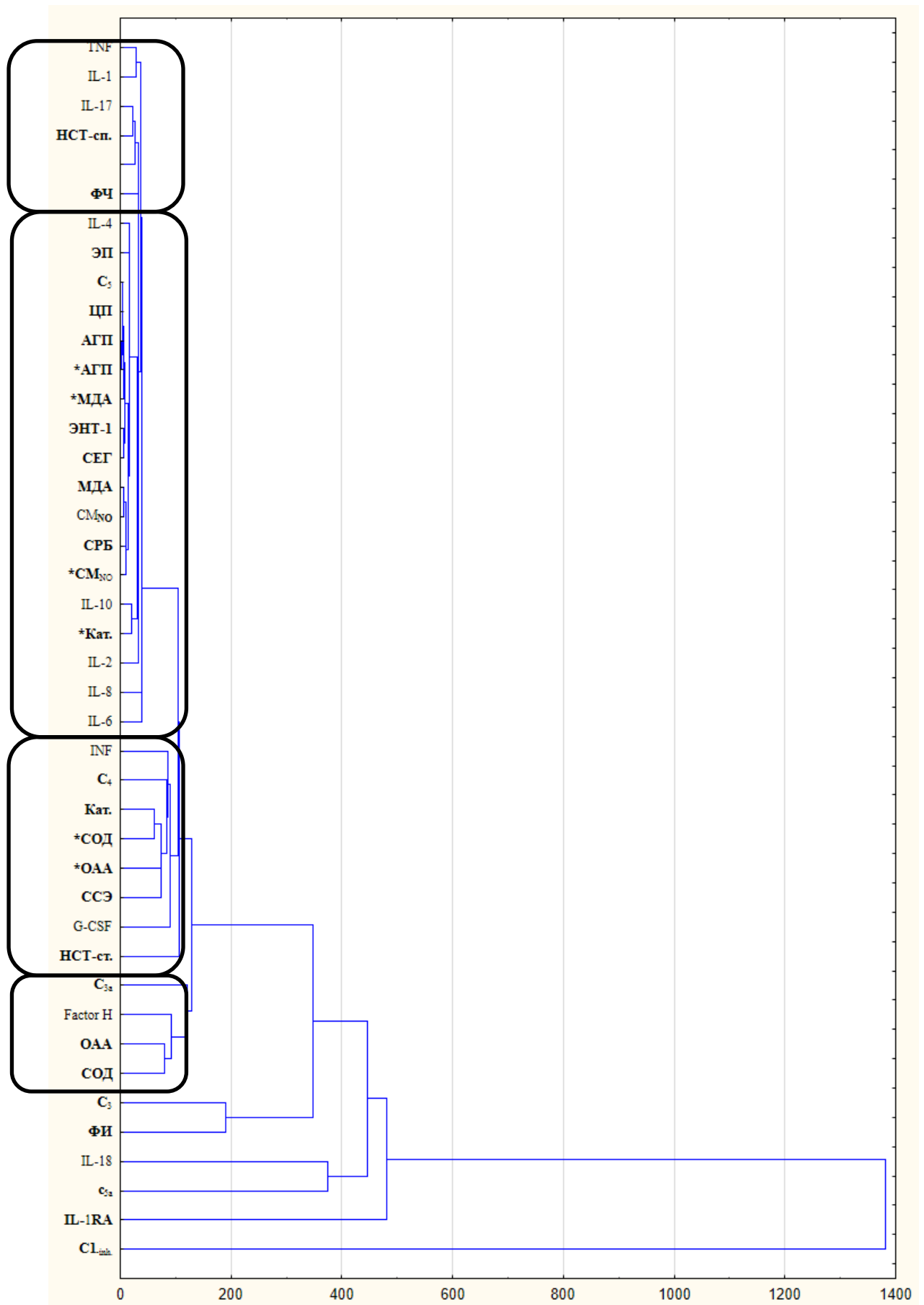


Рисунок 8. Кластеризация показателей иммунного и метаболического статуса при ХИМ I стадии

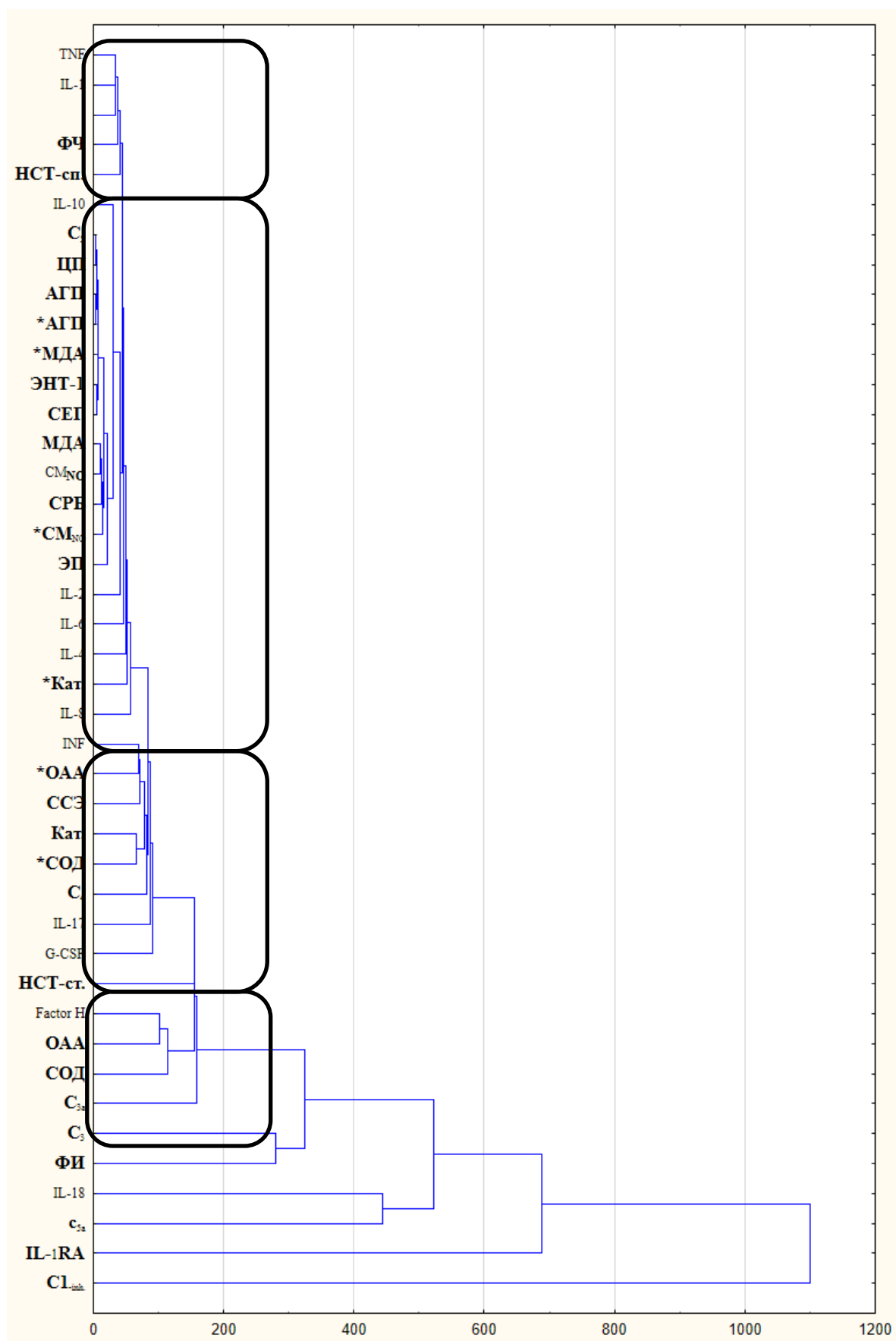


Рисунок 9. Кластеризация показателей иммунного и метаболического статуса при ХИМ II стадии

Проводя сравнительную оценку результатов корреляционного, факторного и кластерного анализов оценки показателей иммунного и метаболического статуса у пациентов с ХИМ I стадии можно выявить наиболее значимые показатели иммунометаболического статуса, необходимые для определения в клинике с целью объективной оценки выраженности иммунных и метаболических нарушений: $\text{TNF}\alpha$, IL-8, IL-10, CM_{NO} и СЕГ (таблица 56).

У больных ХИМ II стадии для определения в клинике с целью объективной оценки выраженности иммунных и метаболических нарушений возможно рекомендовать следующие параметры: $\text{TNF}\alpha$, IL-8, IL-17, IL-10, ФЧ и СЕГ (таблица 57).

**Таблица 56. Сравнительная оценка корреляционного, факторного
и кластерного анализов оценки показателей иммунного
и метаболического статуса при ХИМ I стадии**

Показатели	Корреляция	Факторный анализ	Кластерный анализ
TNF α	+	+	+
IL-1 β	+	+	
IL-6	+	+	+
IL-8	+	+	+
IL-17			
IL-18			
IL-4			
IL-10	+++	+	+
IL-1RA	++		
IFN γ			
IL-2	+++		
G-CSF			
C ₃	++		
C _{3a}			+
C ₄			+
C ₅	+++		
C _{5a}			
C ₁ -инг.	++		+
Фактор Н	++++		+
ФП			
ФЧ			
НСТ-сп.	+++		+
НСТ-ст.	+		
МДА		+	
АГП		+	
ОАА			
СОД			
Каталаза			
Церулоплазмин			
Неоптерин			
Эндотелин-1		+	
СРБ		+	
СМ _{NO}	+	+	+
Эритропоэтин	+	+	
*МДА		+	
*АГП		+	
*ОАА			
*СОД		+	
*Каталаза		+	
*СМ _{NO}		+	+
СЕГ	+	+	+
ССЭ		+	+

Таблица 57. Сравнительная оценка корреляционного, факторного и кластерного анализов оценки показателей иммунного и оксидантного статусов при ХИМ II стадии

Показатели	Корреляция	Факторный анализ	Кластерный анализ
TNF α	+	+	+
IL-1 β		+	
IL-6		+	
IL-8	+	+	+
IL-17	++	+	+
IL-18		+	
IL-4	+		
IL-10	+++	+	+
IL-1RA			
IFN γ	+++		
IL-2	+		
G-CSF			
C ₃	++		
C _{3a}			+
C ₄			
C ₅			
C _{5a}	+		
C ₁ -инг.			
Фактор Н	++		+
ФП			
ФЧ	+++	+	+
НСТ-сп.	++		
НСТ-ст.			+
МДА		+	
АГП		+	
ОАА			
СОД		+	
Каталаза			
Церулоплазмин			
Неоптерин			
Эндотелин-1		+	
СРБ		+	
СМ _{NO}			
Эритропоэтин		+	
*МДА		+	
*АГП		+	
*ОАА			
*СОД		+	
*Каталаза		+	
*СМ _{NO}	+		
СЕГ	+	+	+
ССЭ		+	

3.8. Сравнительная эффективность способов коррекции иммунных, метаболических и нейропсихических показателей при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни

В предыдущих главах представлены данные о клинико-лабораторных нарушениях и способах их фармакологической коррекции при I и II стадии хронической ишемии головного мозга на фоне гипертонической болезни. Естественно, возникла необходимость применения различных статистических методов для сравнения эффективности примененных схем фармакотерапии на каждой стадии заболевания.

При количественном сопоставлении числа нарушенных исследованных иммунологических параметров выявлено, что при ХИМ I стадии до начала лечения были измененными от значений нормы 19 (73,3%) исследованных показателей, при этом выявлено, что I степень нарушений имели 26,9%, а II и III соответственно 15,4% и 30,8%. После комплексного лечения, включающего церетон и актовегин, измененными оказалось 69,2% параметров иммунного статуса, а соответственно I, II и III степень нарушений имели 34,6%, 3,8% и 30,8%. После использования цераксона и мексикора нарушенными осталось 57,7% показателей (соответственно I, II и III степень нарушений была у 19,2%, 11,5% и 26,9%). После применения цераксона, мексикора и глутоксима остались нарушенными от значений здоровых доноров 38,5% (I, II и III степени 7,7%, 11,5% и 19,2%). Наиболее эффективной схемой фармакотерапии оказалось сочетание цераксона, мексикора и полиоксидония, так как измененными оказалось 26,9% показателей, а I, II и III степень нарушений имели соответственно 7,7%, 7,7% и 11,5% параметров (таблица 58).

Таблица 58. Сравнительная иммунологическая эффективность различных схем фармакологической терапии при ХИМ I стадии

Условия исследования	Измененные от значений здоровых доноров показатели		Измененные показатели по степени расстройств					
			I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лечения	19	73,1	7	26,9	4	15,4	8	30,8
Церетон и актовегин	18	69,2	9	34,6	1	3,8	8	30,8
Цераксон и мексикор	15	57,7	5	19,2	3	11,5	7	26,9
Цераксон, мексикор и глутоксим	10	38,5	2	7,7	3	11,5	5	19,2
Цераксон, мексикор и полиоксидоний	7	26,9	2	7,7	2	7,7	3	11,5

При количественном сопоставлении числа нарушенных исследованных метаболических параметров (в основном характеризующих прямо или косвенно оксидантные нарушения) выявлено, что при ХИМ I стадии до начала лечения были измененными от значений нормы все 100% исследованных показателей, при этом выявлено, что I степень нарушений имели 26,3%, а II и III соответственно 31,6% и 42,1%. После комплексного лечения, включающего церетон и актовегин, измененными оказалось 73,7% параметров метаболического статуса, а соответственно I, II и III степень нарушений имели 26,3%, 26,3% и 30,8%. После использования цераксона и мексикора нарушенными осталось 63,2% показателей (соответственно I, II и III степень нарушений была по 21,1%). После применения цераксона, мексикора и глутоксима остались нарушенными от значений здоровых доноров 52,6% (I, II и III степени 26,3%, 21,1% и 5,3%). Наиболее эффективной схемой фармакотерапии оказалось сочетание цераксона, мексикора и полиоксидония, так как измененными оказалось 26,9% показателей, а I и II степень нарушений имели по 10,5% параметров (таблица 59).

Таблица 59. Сравнительная метаболическая эффективность различных схем фармакологической терапии при ХИМ I стадии

Условия исследования	Измененные от значений здоровых доноров показатели		Измененные показатели по степени расстройств					
			I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лечения	19	100,0	5	26,3	6	31,6	8	42,1
Церетон и актовегин	14	73,7	5	26,3	4	21,1	5	26,3
Цераксон и мексикор	12	63,2	4	21,1	4	21,1	4	21,1
Цераксон, мексикор и глутоксим	10	52,6	5	26,3	4	21,1	1	5,3
Цераксон, мексикор и полиоксидоний	4	21,0	2	10,5	2	10,5	-	-

При количественном сопоставлении числа всех нарушенных иммунометаболических параметров выявлено, что при ХИМ I стадии до начала лечения были измененными от значений нормы 84,4% исследованных показателей, при этом II и III степень нарушений, требующих коррекции, оказалась у 57,8% параметров. После применения церетона и актовегина измененными оказалось 71,1% лабораторных параметров, в том числе со II и III степенью нарушений 40,0%. После использования цераксона и мексикора нарушенными осталось 60,0% показателей (со II и III степенью 40,0%). После включения глутоксима в схему цераксон + мексикор остались нарушенными от значений здоровых доноров 44,4% показателей (со II и III степенью 28,9%). Большую эффективность показало сочетание цераксона, мексикора и полиоксидония, так как измененными оказалось 24,4% показателей, а II и III степень нарушений имели 15,6% параметров (таблица 60).

Таблица 60. Сравнительная иммунометаболическая эффективность различных схем фармакологической терапии при ХИМ I стадии

Условия исследования	Измененные от значений здоровых доноров показатели		Измененные показатели по степени расстройств					
			I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лечения	38	84,4	12	26,7	10	22,2	16	35,6
Церетон и актовегин	32	71,1	14	31,1	5	11,1	13	28,9
Цераксон и мексикор	27	60,0	9	20,0	7	15,6	11	24,4
Цераксон, мексикор и глутоксим	20	44,4	7	15,6	7	15,6	6	13,3
Цераксон, мексикор и полиоксидоний	11	24,4	4	8,9	4	8,9	3	6,7

Результаты оценки собственных корригирующих эффектов различных сочетаний цераксона, мексикора, глутоксима и полиоксидония при ХИМ I стадии представлены в таблица 61.

За базисную фармакотерапию при этом принято наименее эффективное сочетание церетон+актовегин (главы 2.5-2.7). При этом по иммунологической и метаболической эффективности при ХИМ I стадии сочетание цераксона и мексикора не отличалось от церетона и актовегина, а схема цераксон, мексикор и полиоксидоний (61 балл) оказалась более предпочтительной, чем цераксон, мексикор и глутоксим (28 баллов) (таблица 61).

Таблица 61. Собственные корригирующие эффекты различных сочетаний цераксона, мексикора, глутоксима и полиоксидония при ХИМ I и II стадии

Схемы фармакологической коррекции	Сумма показателей коррекции
ХИМ-1	
Цераксон и мексикор	0
Цераксон, мексикор и глутоксим	28
Цераксон, мексикор и полиоксидоний	61
ХИМ-2	
Цераксон и мексикор	8
Цераксон, мексикор и глутоксим	42
Цераксон, мексикор и полиоксидоний	34

При количественном сопоставлении числа нарушенных исследованных иммунологических параметров выявлено, что при ХИМ II стадии до начала лечения были измененными от значений нормы 80,8% исследованных показателей, при этом выявлено, что I и II степень нарушений имели по 19,2%, а III – 42,3% показателей. После лечения, включающего церетон и актовегин, измененными остался тот же процент иммунных параметров. После фармакотерапии с включением цераксона и мексикора нарушенными осталось 73,1% показателей (I и II степени по 19,2% и III – 34,6%). После применения цераксона, мексикора и глутоксима остались нарушенными от значений здоровых доноров 50,0% (I, II и III степени 19,2%, 3,8% и 26,9%). После использования сочетания цераксона, мексикора и полиоксидония, измененными оказалось 57,7% показателей, при этом I, II и III степень нарушений имели по 19,2% параметров (таблица 62).

Таблица 62. Сравнительная иммунологическая эффективность различных схем фармакологической терапии при ХИМ II стадии

Условия исследования	Измененные от значений здоровых доноров показатели		Измененные показатели по степени расстройств					
			I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лечения	21	80,8	5	19,2	5	19,2	11	42,3
Церетон и актовегин	21	80,8	5	19,2	5	19,2	11	42,3
Цераксон и мексикор	19	73,1	5	19,2	5	19,2	9	34,6
Цераксон, мексикор и глутоксим	13	50,0	5	19,2	1	3,8	7	26,9
Цераксон, мексикор и полиоксидоний	15	57,7	5	19,2	5	19,2	5	19,2

При количественном сопоставлении числа нарушенных исследованных метаболических параметров выявлено, что при II стадии ХИМ до начала лечения были измененными от значений нормы все 100% исследованных показателей, при этом выявлено, что I, II и III степени нарушений соответственно имели 21,1%, 31,6% и 47,4%. После комплексного лечения, включающего церетон и актовегин, измененными оказалось 84,2% параметров метаболического статуса, а соответственно I, II и III степень нарушений имели 31,6%, 5,3% и 47,4% параметров. После использования цераксона и мексикора нарушенными осталось 73,7% показателей (I и II степени нарушений по 21,1%, III - 31,6%). После включения в фармакотерапию цераксона, мексикора и глутоксима остались нарушенными от значений здоровых доноров 57,9% параметров (I, II и III степени 21,1%, 5,3% и 31,6%). После лечения сочетанием цераксона, мексикора и полиоксидония измененными оказалось 73,7% показателей, а I, II и III степень нарушений имели соответственно 36,8%, 10,5% и 26,3% параметров (таблица 63).

Таблица 63. Сравнительная метаболическая эффективность различных схем фармакологической терапии при ХИМ II стадии

Условия исследования	Измененные от значений здоровых доноров показатели		Измененные показатели по степени расстройств					
			I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лечения	19	100,0	4	21,1	6	31,6	9	47,4
Церетон и актовегин	16	84,2	6	31,6	1	5,3	9	47,4
Цераксон и мексикор	14	73,7	4	21,1	4	21,1	6	31,6
Цераксон, мексикор и глутоксим	11	57,9	4	21,1	1	5,3	6	31,6
Цераксон, мексикор и полиоксидоний	14	73,7	7	36,8	2	10,5	5	26,3

При количественном сопоставлении числа нарушенных исследованных иммунологических и метаболических параметров в сумме выявлено, что при ХИМ II стадии до начала лечения были измененными от значений нормы 88,9% исследованных показателей, при этом II и III степени нарушений, требующих коррекции, оказались у 68,8% параметров. После лечения с включением церетона и актовегина измененными оказалось 82,2% лабораторных параметров, со II и III степенью нарушений в сумме 57,7%. После применения цераксона и мексикора нарушенными осталось 73,3% показателей (со II и III степенью 53,3%). После включения глутоксима в схему цераксона и мексикора остались нарушенными от значений здоровых доноров 53,3% показателей (со II и III степенью 33,3%). После фармакотерапии с включением цераксона, мексикора и полиоксидония измененными осталось 64,4% показателей, а II и III степень нарушений имели 37,8% параметров (таблица 64).

Таблица 64. Сравнительная иммунометаболическая эффективность различных схем фармакологической терапии при ХИМ II стадии

Условия исследования	Измененные от значений здоровых доноров показатели		Измененные показатели по степени расстройств					
			I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лечения	40	88,9	9	20,0	11	24,4	20	44,4
Церетон и актовегин	37	82,2	11	24,4	6	13,3	20	44,4
Цераксон и мексикор	33	73,3	9	20,0	9	20,0	15	33,3
Цераксон, мексикор и глутоксим	24	53,3	9	20,0	2	4,4	13	28,9
Цераксон, мексикор и полиоксидоний	29	64,4	12	26,7	7	15,6	10	22,2

Результаты оценки собственных корректирующих эффектов различных сочетаний цераксона, мексикора, глутоксима и полиоксидония при ХИМ II стадии представлены в таблица 61.

За базисное фармакотерапию при этом принято наименее эффективное сочетание церетона с актовегином (главы 2.5– 2.7). По лабораторной эффективности при ХИМ II стадии сочетание цераксона и мексикора оказалось несколько эффективнее церетона и актовегина, а схема цераксон, мексикор и глутоксим (42 балла) оказалась почти равна сочетанию цераксон, мексикор и полиоксидоний (34 балла) (таблица 61).

В ходе проведения сравнительного анализа показателей нейропсихического статуса у пациентов с ХИМ I и II стадии на фоне различных схем лечения получены результаты, представленные на рисунках 8 и 9.

При использовании в терапии сочетания церетона и актовегина или цераксона и мексикора общий балл степени выраженности субъективных нарушений, неврологических симптомов и когнитивных нарушений у пациентов с ХИМ I стадии статистически оказался одинаковым (рисунок 8).

Совместное применение цераксона мексидола и глутоксима, по сравнению с предыдущими группами исследования, приблизило к значениям здоровых доно-

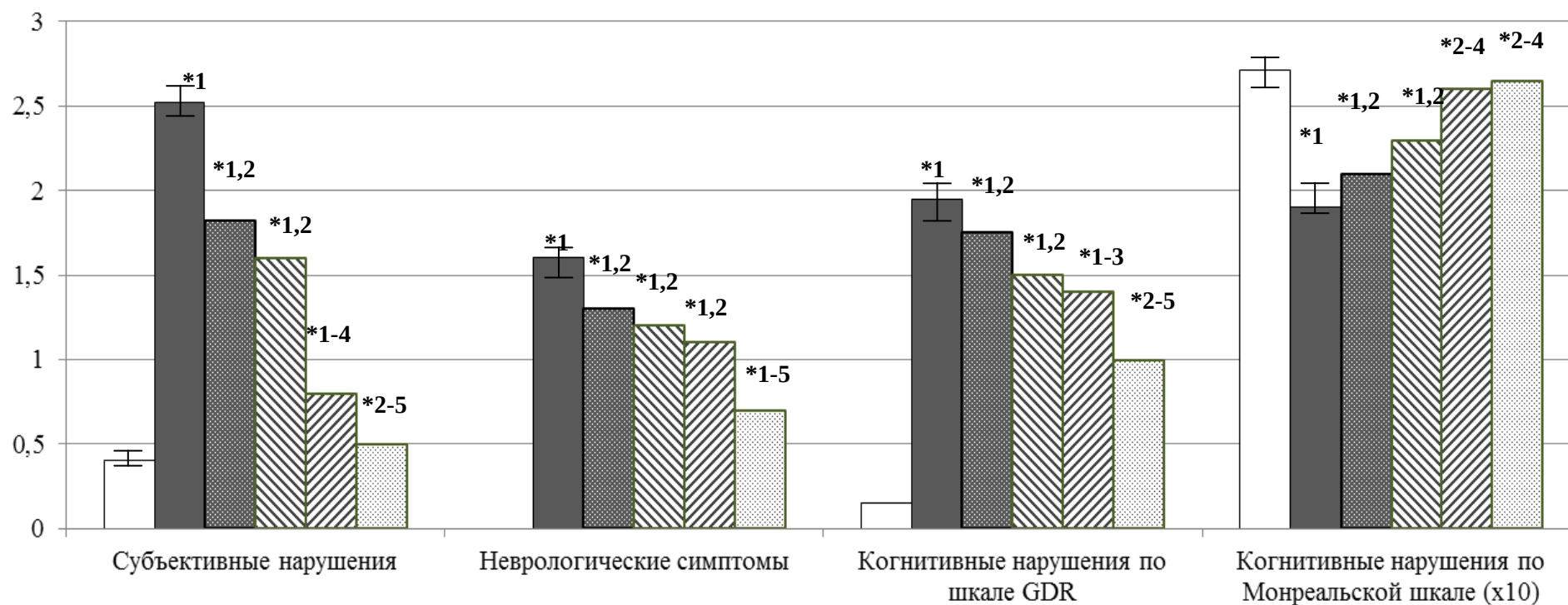
ров баллы, характеризующие субъективные и когнитивные нарушения по шкале GDR, нормализовало показатели когнитивных нарушений по Монреальской шкале, не влияя на показатели неврологической симптоматики (рисунок 8).

Более положительная клиническая динамика отмечается на фоне применения полиоксидония по сравнению с глутоксимом, а именно: наблюдалась нормализация баллов субъективных и когнитивных нарушений по шкале GDR, коррекция в сторону показателей здоровых доноров, но не до их уровня, баллов неврологических симптомов (рисунок 8).

Применение в фармакотерапии больных ХИМ II стадии цераксона и мексикора, по сравнению с церетоном и актовегиним, корригировало, но не до уровня здоровых доноров, показатели субъективных нарушений и неврологических симптомов, не влияя на выраженность когнитивных нарушений (рисунок 9).

Дополнение цераксона и мексикора глутоксимом статистически существенно приблизило к значениям здоровых доноров баллы, характеризующие субъективные нарушения, неврологические симптомы и когнитивные нарушения (рисунок 9).

Более положительная клиническая динамика отмечается на фоне совместного применения цераксона, мексикора и полиоксидония, так как у пациентов с ХИМ II стадии на фоне применения данной схемы лечения наблюдалась более выраженная коррекция в сторону показателей здоровых доноров суммы баллов субъективных нарушений, неврологических симптомов и когнитивных нарушений по шкале GDR (рисунок 9).



Примечание: Группы пациентов: 1. Здоровые; 2. До лечения; 3. Церетон + актовегин; 4. Цераксон + мексикор; 5. Цераксон + мексикор + глутоксим; 6. Цераксон + мексикор + полиоксидоний.

Рисунок 8. Сравнительный анализ показателей нейропсихического статуса при лечении пациентов с ХИМ I стадии различными схемами фармакологической терапии.

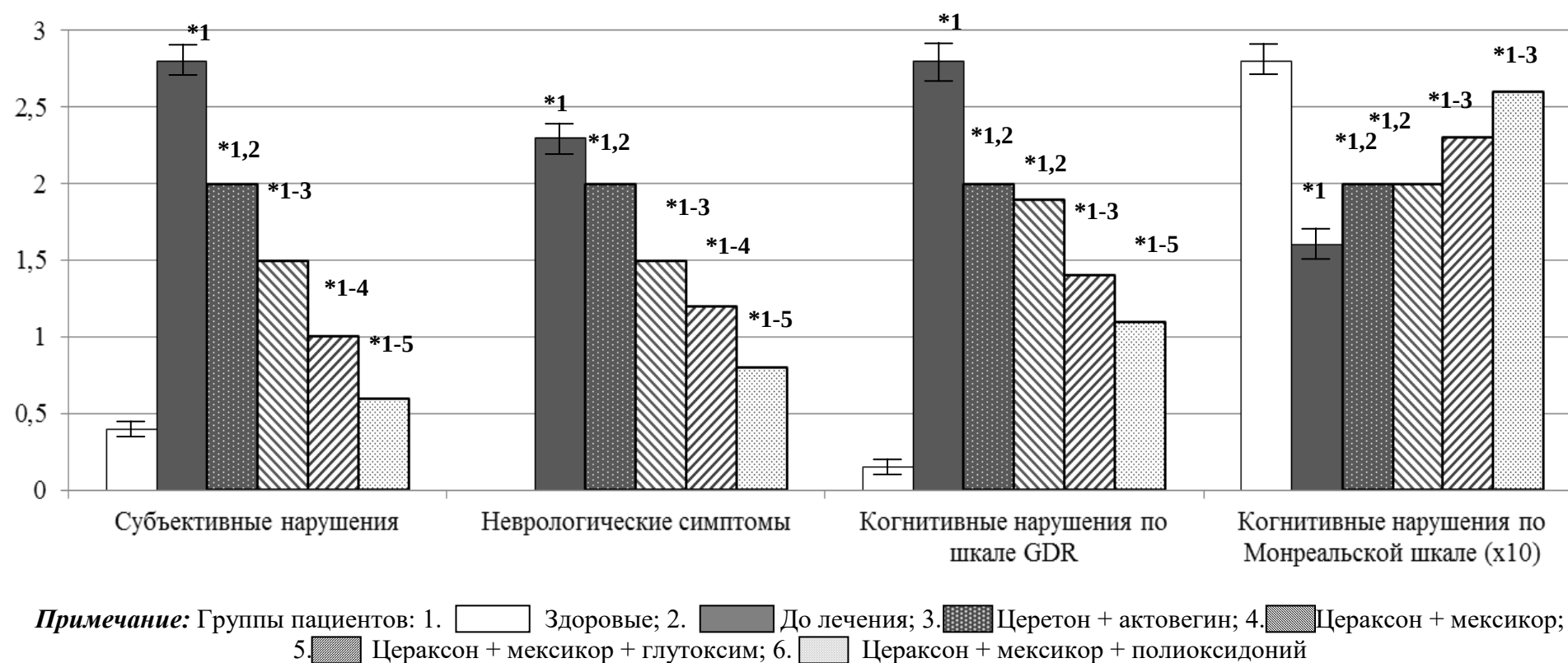


Рисунок 9. Сравнительный анализ показателей нейропсихического статуса при лечении пациентов с ХИМ II стадии различными схемами фармакологической терапии

3.9. Персонализированная фармакологическая коррекция иммунных, метаболических и нейропсихических параметров при хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни

В настоящее время персонализированная, или прецизионная, медицина – это новая доктрина современного здравоохранения, в основе которой лежит использование новых методов молекулярного анализа (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, микробиомика) для улучшения оценки предрасположенности (прогнозирование) к болезням и их «управления» (профилактика и лечение). Персонализированная медицина учитывает генетическую программу отдельного человека, клинические, демографические, лабораторные, инструментальные предикторы ответа на проводимую терапию и риски возможных осложнений, включает анализ метаболизма лекарственного препарата, иммунный ответ, существенно влияющие на специфику ответа организма в целом на тот или иной препарат, а также мониторинг лечения посредством биомаркеров. Это позволяет сделать медикаментозное лечение максимально эффективным и безопасным для конкретного пациента. Таким образом, персонализированная медицина может рассматриваться как инновационный и наукоемкий инструмент модернизации системы здравоохранения и улучшения качества жизни пациентов [35, 283, 284, 491.

С целью персонификации представленных фармакологических схем лечения пациентов с ХИМ нами каждая из групп пациентов была разделена дополнительно на 2 подгруппы в зависимости от лабораторной и клинической корригирующей эффективности: максимальная и минимальная (таблица 65).

С целью получения достоверных различий нами были объединены группы пациентов, получавших церетон и актовегин, с пациентами, получавшими цераксон и мексикор, и пациентов, которым назначался цераксон, мексикор и глутоксим, с больными, получавшими цераксон, мексикор и полиоксидоний.

Нами сравнивались показатели иммунного и метаболического статусов до лечения у пациентов с ХИМ с максимальной и минимальной клинико-лабораторной эффективностью (таблица 66).

Установлено, что у пациентов с ХИМ I, получавших церетон и актовегин или цераксон и мексикор, имеющих максимальный клинико-лабораторный эффект от проведенной фармакотерапии, из 27 показателей иммунного статуса до лечения только один показатель отличался от группы пациентов с минимальным клинико-лабораторным эффектом (IL-8); из 11 показателей метаболического статуса отличный показатель был так же один (G-CSF) (таблица 66).

Таблица 65. Распределение больных по эффективности проводимой фармакотерапии

№ груп- пы	Фармакотерапия	Эффективность	
		Макси- мальная	Минималь- ная
Хроническая ишемия мозга I стадии			
1	Церетон и актовегин	6	6
2	Цераксон и мексикор	6	6
3	Цераксон, мексикор и глутоксим	7	7
4	Цераксон и мексикор и полиоксидоний	7	7
Хроническая ишемия мозга II стадии			
1	Церетон и актовегин	6	6
2	Цераксон и мексикор	6	6
3	Цераксон, мексикор и глутоксим	7	7
4	Цераксон и мексикор и полиоксидоний	7	7

У больных ХИМ I, получавших цераксон, мексикор и глутоксим или цераксон, мексикор и полиоксидоний, с максимальным клинико-лабораторным эффектом от проведенной фармакотерапии, из 27 показателей иммунного статуса до лечения один показатель отличался от группы пациентов с минимальным клинико-лабораторным эффектом (IL-10); из 11 показателей метаболического статуса от-

личных показателей было два (CM_{NO} и АГП); из 8 показателей метаболического статуса эритроцитов отличным показателем был только один (СЕГ) (таблица 66).

У пациентов с ХИМ II, получавших церетон и актовегин или цераксон и мексикор, имеющих максимальный клинико-лабораторный эффект от проведенной фармакотерапии, показателей, до лечения отличных от группы пациентов с минимальным клинико-лабораторным эффектом, не было (таблица 66).

Таблица 66. Количество показателей иммунного и метаболического статуса, отличных у пациентов с ХИМ в зависимости от эффективности проводимой фармакотерапии (абс.)

Группы пациентов	Иммунный статус		Метаболический статус плазмы		Метаболические параметры эритроцитов	
	Σ	p<0,05	Σ	p<0,05	Σ	p<0,05
Хроническая ишемия мозга I стадии						
Церетон и актовегин или цераксон и мексикор	27	IL-8	11	G-CSF	8	СЕР
Цераксон, мексикор и глутоксим или цераксон, мексикор и полиоксидоний		IL-10		CM _{NO} АГП		
Хроническая ишемия мозга II стадии						
Церетон и актовегин или цераксон и мексикор	27		11		8	СЕР АГП
Цераксон, мексикор и глутоксим или цераксон, мексикор и полиоксидоний		TNFα IL-10		АГП		

У больных ХИМ II, получавших цераксон, мексикор и глутоксим или цераксон, мексикор и полиоксидоний, с максимальным клинико-лабораторным эффектом от проведенной фармакотерапии, из 27 показателей иммунного статуса до лечения 2 показателя отличались от группы пациентов с минимальным клинико-

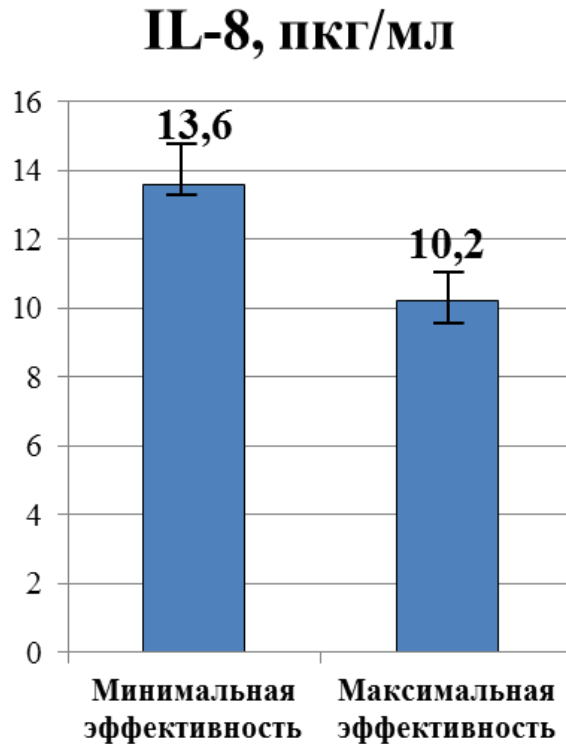
лабораторным эффектом ($\text{TNF}\alpha$ и IL-10); из 11 показателей метаболического статуса отличным был один показатель (АГП); из показателей метаболического статуса эритроцитов отличными были 2 показателя (СЕГ и АГП) (таблица 66).

Обращает на себя внимание следующий факт, что по результатам корреляционного, кластерного и факторного анализов наибольшую информативность в коррекционной эффективности клинических и лабораторных показателей при хронической ишемии мозга I стадии имеет определение в плазме крови концентрации цитокинов $\text{TNF}\alpha$, IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов, а при II стадии заболевания – уровень в плазме крови $\text{TNF}\alpha$, IL-8, IL-17, IL-10, фагоцитарного числа нейтрофилов и сорбционной емкости гликокаликса (глава 3.7), поэтому нами для более детального анализа были выбраны именно данные показатели.

Так, у пациентов с ХИМ I, получавших церетон и актовегин или цераксон и мексикор, с минимальной эффективностью от проводимого лечения определяется достоверно более высокая концентрация в плазме крови IL-8, чем у пациентов с максимальной клинико-лабораторной эффективностью проведенного лечения (рисунок 10).

Тогда как у пациентов с ХИМ I, получавших цераксон, мексикор и глутоксим или цераксон, мексикор и полиоксидоний, с минимальной эффективностью от проводимого лечения достоверно определяются более низкая концентрация в плазме крови IL-10, CM_{NO} и более высокие значения СЕГ, чем у пациентов с максимальной клинико-лабораторной эффективностью проведенного лечения (рисунок 11).

У больных с ХИМ II, получавших цераксон, мексикор и глутоксим или цераксон, мексикор и полиоксидоний, с минимальной эффективностью от проводимого лечения достоверно определяются более низкая концентрация в плазме крови $\text{TNF}\alpha$, IL-10 и более высокие значения СЕГ, чем у пациентов с максимальной клинико-лабораторной эффективностью проведенного лечения (рисунок 12).



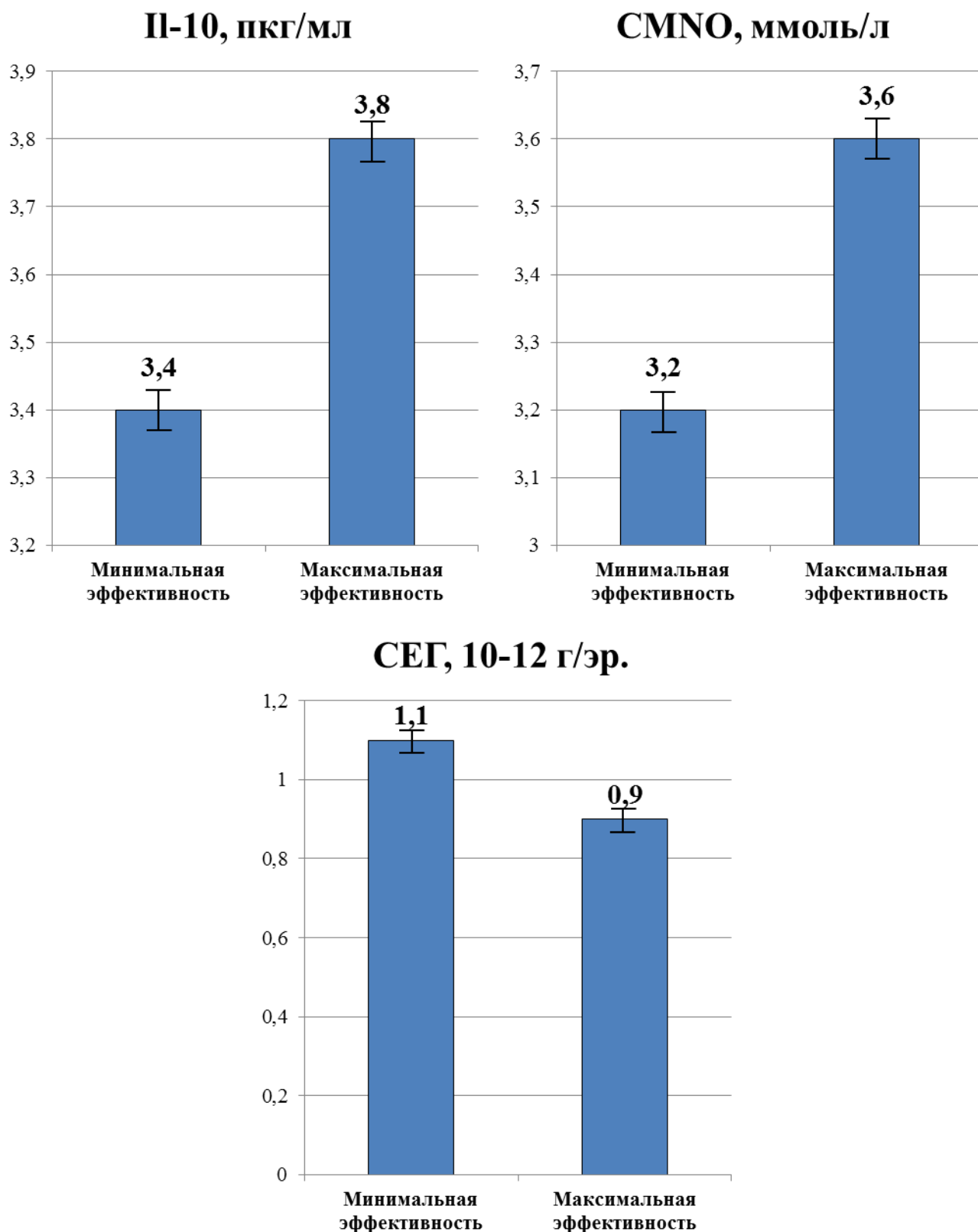
Примечание: $p < 0,05$.

Рисунок 10. Отличия в показателях до лечения у пациентов с ХИМ I, получавших церетон и актовегин или цераксон и мексикор, в зависимости от эффективности проводимой фармакотерапии

Таким образом, можно констатировать, что пациентам с ХИМ I с высокими значениями концентрации IL-8, IL-10, CM_{NO} и низким показателем СЕГ, прием церетона и актовегина или цераксона и мексикора будет недостаточен для эффективной коррекции иммунометаболических нарушений, что требует дополнительного назначения иммуномодулятора к схеме фармакотерапии.

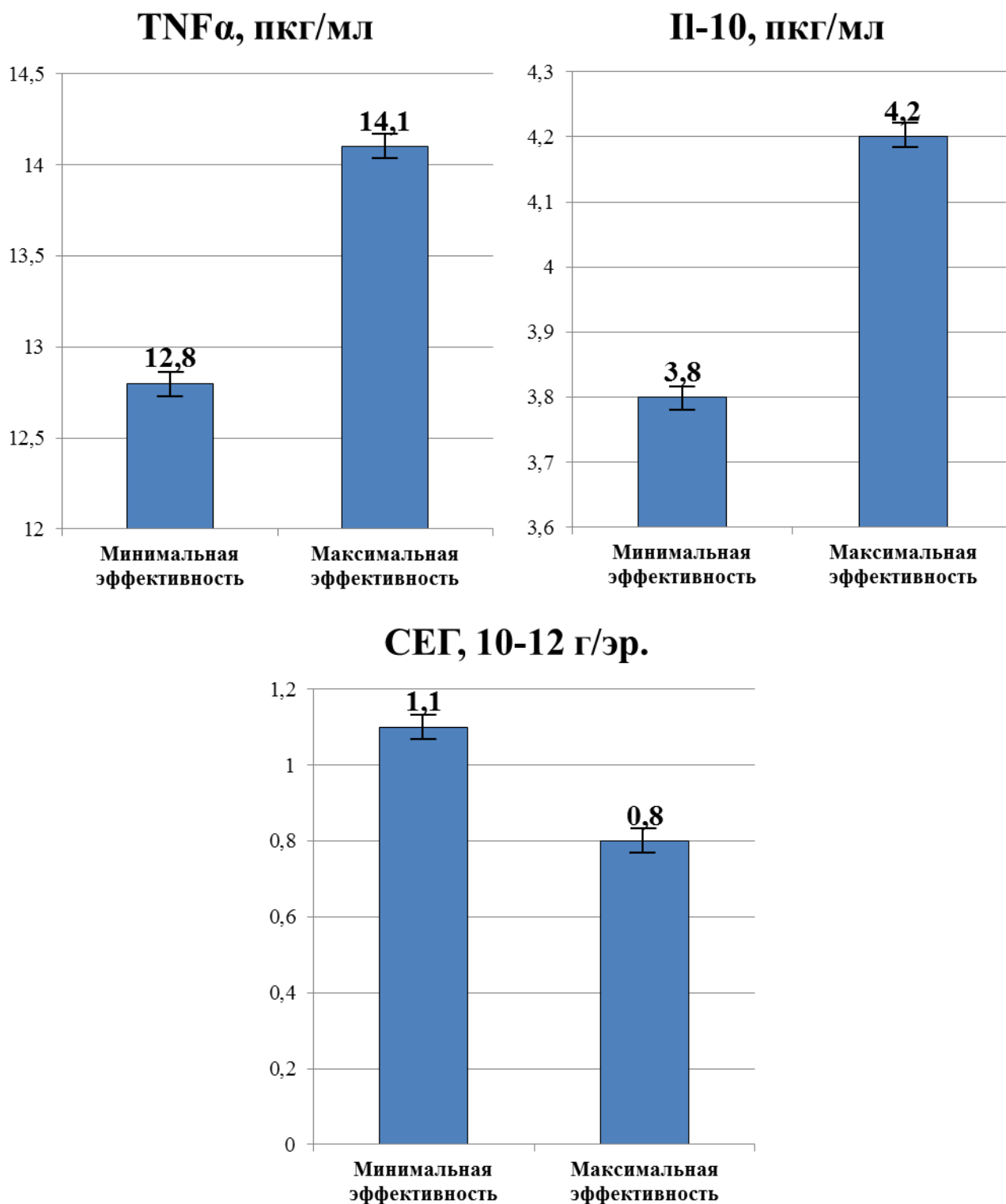
Пациентам с ХИМ II, имеющим более высокий уровень в плазме $TNF\alpha$, IL-10 и низкие значения СЕГ, необходимо назначение цераксона, мексикора и глутоксима или цераксона, мексикора и полиоксидония с целью получения максимального клинико-лабораторного положительного эффекта.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности и перспективности использования в лечении пациентов с ХИМ принципа персонализированной фармакотерапии.



Примечание: $p < 0,05$.

Рисунок 11. Отличия в показателях до лечения у пациентов с ХИМ I, получавших цераксон, мексикор и глутоксим или цераксон, мексикор и полиоксидоний, в зависимости от эффективности проводимой фармакотерапии



Примечание: $p < 0,05$.

Рисунок 12. Отличия в показателях до лечения у пациентов с ХИМ II, получавших цераксон, мексикор и глутоксим или цераксон, мексикор и полиоксидоний, в зависимости от эффективности проводимой фармакотерапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение населения, увеличение продолжительности жизни, ухудшение экологии в комплексе ежегодно приводит во всем мире к росту, и в том числе и на территории Российской Федерации, больных с цереброваскулярной патологией [98, 109, 149, 214, 314]. Хроническая ишемия мозга, являясь особой разновидностью церебральной сосудистой патологии, характеризуется медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с медленно нарастающими разнообразными дефектами его функциональной активности, сопровождается дополнительно двигательными и координаторными нарушениями, а главенствующую роль в социальной дезадаптации таких пациентов играет когнитивная дисфункция [104, 111, 112, 196, 244, 245, 683].

Провоцирующими факторами возникновения ХИМ являются артериальная гипертония, старение, атеросклероз, сахарный диабет, и их частое сочетание [69, 245], а в патогенезе большинства заболеваний, ХИМ при этом не исключение, большое значение имеет активация процессов перекисного окисления липидов, оксидантный стресс, воспаление, иммунологическая и эндотелиальная дисфункция [37, 93, 197, 238, 268, 415, 521, 590, 636].

АГ – наиболее распространенный фактор риска смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости в большинстве стран мира. При выполнении целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» получены результаты, что распространенность АГ стандартизованная по возрасту в РФ за 2013 год составила 39,5% (среди женщин выше, чем среди мужчин – 40,4% против 37,2%). В течение последних 10-15 лет наблюдался рост показателей смертности и инвалидности от АГ, являющейся основным фактором риска ассоциированных клинических состояний, определяющим прогноз заболеваемости и смертности среди населения России. Скорость роста заболеваемости артериальной гипертензией и ассоциированных клинических состояний в настоящее время опережают естественный прирост населения [18, 67, 312, 325, 381, 534].

АГ является наиболее распространенным и значимым модифицируемым фактором риска развития цереброваскулярной патологии независимо от этнической принадлежности населения и географического региона и, а среди больных АГ возможность развития инсульта повышена в более чем 3-4 раза. Основными факторами влияния АГ на риск возникновения острого цереброваскулярного нарушения являются: формирование гипертонической микроангиопатии, усугубление атеротромботического поражения артерий крупного калибра, дестабилизация атеросклеротических бляшек и возникновение эмболов, аневризматизация (истончение) сосудистой стенки. Часто перечисленные нарушения развиваются параллельно [19, 75, 341, 472, 608].

Развивающиеся в сосудистой системе головного мозга при АГ патологические процессы определяют поражение вещества головного мозга с формированием гипертензивной цереброваскулярной патологии, в которой главное и первостепенное место принадлежит проблеме хронической ишемии головного мозга или дисциркуляторной энцефалопатии [19, 161, 580, 599]. В развитие артериальной гипертонии огромное значение имеют развитие активация перекисного окисления липидов, «оксидативного стресса», эндотелиальная дисфункция, иммунное воспаление, приводящие к ишемии соответствующего органа или ткани и нарушению проходимости сосудов различного калибра, а дополнительно главным патобиохимическим компонентом синдрома тканевой, клеточной и органной ишемии становится развивающийся энергодефицит [93, 118, 341, 415].

ХИМ, вызванная АГ, активирует микроглиальные клетки, приводя их в состояние готовности к фагоцитозу и способности продуцировать целый спектр токсичных для нервной ткани соединений: провоспалительных цитокинов, протеаз, катепсинов, эйкозаноидов, супероксидных анионов, оксида азота, пероксинитритов. Кроме этого, микроглия инициирует цитотоксическое действие астроцитов, участвующих, в том числе, в супрессии иммунологической толерантности организма к веществу головного мозга, что ведет к повреждению нейронов совместно с процессами апоптоза и эндотелиальной дисфункции. Нарушение липидного обмена и иммунное воспаление вызывают необратимое повреждение фосфоли-

пидных мембранных комплексов и деструктивный процесс в нейроглии [69, 312, 371].

Из-за того, что среди причин прогрессирования и развития ХИМ на первом месте стоит артериальная гипертония, в наших последующих исследованиях критерием включения является именно данный этиологический фактор. Возникающая у пациентов церебральная гипоперфузия связана не столько со стенозирующим поражением магистральных артерий головного мозга, сколько с обусловленными АГ микроангиопатиями. Развивающаяся на этом фоне гипоксия провоцирует развитие иммуно-воспалительной реакции, носящей метаболический характер и сопровождающаяся формированием «цитокинового каскада» [19, 69, 93, 155].

Итоги выполненного исследования. В проводимых нами исследованиях из 26 оцениваемых показателей иммунного статуса у пациентов на момент поступления в клинику с I и II стадией ХИМ оказались измененными от значений здоровых доноров соответственно 73,1% и 80,8% показателей, из которых 14 (66,7%) параметров у больных с обеими стадиями ХИМ оказались одинаковыми по направленности и по величине изменений, кроме этого 5 (19,2%) идентичны по направленности. В отличие от предыдущего наблюдения маркеры кислородзависимой активности циркулирующих нейтрофилов (НСТ-ст. и ФРН) были повышенными у пациентов ХИМ II стадии по сравнению с их значениями при I стадии заболевания. ИСН оказался сниженным при I стадии, но нормальным при II стадии. Кроме этого, концентрация ингибитора системы комплемента – фактора Н была снижена при II стадии заболевания при нормальном значении при I стадии (глава 2.2) [130, 138, 436, 437, 439, 440].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ХИМ I и II стадии на фоне АГ имеются сходные изменения показателей иммунного статуса, что свидетельствует о наличии иммунного воспаления, но при этом одновременно установлено, что при II стадии заболевания 9 (34,6%) показателей в большей степени выражены или кардинально отличаются.

Гипоксия является одной из основных причин, вызывающих воспалительную реакцию, носящую метаболический характер, поэтому обнаруженное нами

увеличение в системной циркуляции пациентов ХИМ с I и II стадией содержания хемокинов и провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-1 β , IL-17, IL-6, TNF α , IL-18) с компенсаторным увеличением концентрации противовоспалительных цитокинов (IL-1RA, IL-10, IL-4) отражает реакцию резидентных и рекрутированных клеток врожденного иммунитета и эпителия на молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением [118, 151, 237, 321, 459, 555, 627, 748].

TNF α (фактор некроза опухолей альфа) – первичный медиатор воспаления, который активно участвует в патогенезе большинства иммунопатологических и инфекционных заболеваний, координирует цитокиновый каскад ответ и воспалительный (IL-1 β , IL-6, IL-8).

IL-1 – один из главных медиаторов инициирующих местную воспалительную реакцию, ключевой факторов развития иммунного ответа, в том числе при стерильном (асептическом) воспалении, принимает участие в переходе местного воспаления в системное, стимулирует синтез IL-12, TNF α , IL-6, IL-8, IL-23, IFN γ , стимулирует активацию лимфоцитов, экспрессию молекул адгезии на клетках эндотелия, повышает активность NO-синтазы, участвует в продукции белков острой фазы воспаления, проявляет нейрорегуляторную активность. Массивная продукция IL-1 β развивается при ишемии, а блокада сигнальных каскадов, связанных с IL-1, может значительно снизить повреждение тканей и продукцию других цитокинов [293, 458, 589, 627].

IL-6 – провоспалительный цитокин широкого действия, участвует в индукции практически всего комплекса местных проявлений воспаления, влияет на миграцию фагоцитов, усиливая выработку СС-хемокинов, привлекающих моноциты и макрофаги, и ослабляя продукцию СХС-хемокинов, привлекающих нейтрофилы, индуцирует выработку гепатоцитами белков острой фазы, повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов.

Провоспалительный хемокин IL-8 обеспечивает экстравазацию нейтрофилов и их направленную миграцию в очаг воспаления, где его источниками выступают макрофаги воспалительного очага и эндотелиальные клетки сосудов в зоне воспаления. Вырабатываемый ими IL-8 обеспечивает привлечение нейтрофилов к

сосудистой стенке, активацию их интегринов и эмиграцию клеток из сосуда. Кроме этого хемокин стимулирует выработку мононуклеарами цитокинов и проявляет ангиогенное действие [293, 458, 589, 627].

IL-17 через активацию выделения иммунными и эндотелиальными клетками IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , G-CSF оказывает проатерогенный провоспалительный эффект, индуцирует образование ангиогенных факторов, VEGF, регулирует представительство нейтрофилов, активирует адгезию и проникновение нейтрофилов и моноцитов в стенку артерий и артериол, но в то же время есть данные о стимулирующем влиянии IL-17 на выработку противовоспалительных цитокинов. IL-18 активирует макрофаги и моноциты, стимулирует процессы апоптоза, инициирует синтез в Т-лимфоцитах, макрофагах и NK-клетках, IFN γ и IL-8, способствует дифференцировке Т-лимфоцитов в Th1 клеточную линию, которая лежит в основе развития проатерогенного Th1 и провоспалительного иммунного ответа, дестабилизирует атеросклеротическую бляшку [166, 340, 612].

Заслуживает внимания установление высокого уровня IFN γ (реализатор клеточного иммунного ответа воспалительного типа) и длительное сохранение в крови увеличенного соотношения IFN γ /IL-4, не снижающегося после проведенного лечения у больных ХИМ как с I, так и II стадией. Это свидетельствует об активации IFN γ -продуцирующих NK-клеток, являющихся лимфоидными клетками врожденного иммунитета 1-го типа (ILC-1), которые обеспечивают поляризацию дифференцировки Т-клеток в сторону Т-хелперов 1-го типа (Th1), активирующих макрофаги, экспрессирующие ферменты, ответственные за формирование активных форм кислорода, NO-синтазы, образование NO. В дальнейшем ILC-1 и Th1 синергично поддерживают главным образом Т-клеточный ответ [597].

Кроме этого, выявлено существенное увеличение содержания колонистимулирующего фактора G-CSF и IL-2, также не снижающееся после проведенного лечения при ХИМ I и II стадиях. G-CSF активирует зрелые нейтрофилы и поддерживает рост как смешанных гранулоцитарно-моноцитарных колоний, так и отдельных колоний гранулоцитов и моноцитов/макрофагов.

IL-2 обладает выраженной способностью индуцировать активность практически всех клонов цитотоксических клеток, активирует моноциты и макрофаги, повышает цитолитическую функцию Т-киллеров и NK-клеток, повышая тем самым секрецию и синтез хемокинов, провоспалительных цитокинов, колониестимулирующих факторов GM-CSF, активирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и восстановление макрофагами своего функционального резерва [166, 340, 458].

Повышение при обеих стадиях ХИМ противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-1RA, IL-4) носит компенсаторный характер, ограничивающий воспалительную реакцию, одновременно высокий уровень IL-6 и IL-17 также может оказывать противовоспалительный эффект при значительном повышении провоспалительных цитокинов за счет стимуляции выработки IL-10, IL-1RA, кортизола. При этом следует отметить более значительное повышение уровня IL-4 и IL-1Ra до и после лечения у пациентов со II стадией ХИМ, особенно при использовании в комплексной фармакотерапии полиоксидония [291, 274].

У пациентов с ХИМ I и II стадии установлена активация системы комплемента с отсутствием компенсаторного повышения ингибитора фактора Н со снижением C₁-инг., о чем свидетельствовало снижение начальных компонентов комплемента C₃ и C₅ с повышением уровня освобождающихся при активации фрагментов C_{3a} и C_{5a} - активных хемотаксических и сосудорасширяющих факторов, обладающих анафилактической активностью и участвующих в реакциях воспаления и гиперчувствительности. Кроме этого, система комплемента взаимодействует с другими гуморальными системами, активируемыми при воспалительных процессах, и способствует вовлечению этих систем в реакцию иммунного воспаления. Наконец, отложение компонентов комплемента в составе иммунных комплексов на биологических мембранах инициирует развитие иммунопатологии в результате привлечения в очаг поражения макрофагов и других эффекторов иммунного воспаления [56, 132, 353, 405, 458].

При исследовании функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови при поступлении в клинику у больных с ХИМ I и II стадии установлено отсутствие изменений показателей активности и интенсивно-

сти фагоцитоза (ФИ, ФЧ и ИАФ), увеличение НСТ-сп. со снижением ИСН у пациентов с I стадией ХИМ и повышение при II стадии большинства исследованных параметров активности кислородзависимых систем полиморфноядерных лейкоцитов (НСТ-сп., НСТ-ст., ФРН). Отличительной особенностью различий стадий ХИМ явилось то, что при II установлено повышение показателей кислородзависимого метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови, не компенсируемое проведенной фармакотерапией и свидетельствующее о повышенной продукции активных форм кислорода в результате респираторного взрыва, что, вероятно, можно рассматривать как важнейшее звено дальнейшего развития воспаления при данной стадии ХИМ [251, 256, 349, 350]. Последнее относится к повышенному значению показателей кислородзависимой активности циркулирующих нейтрофилов при II стадии ХИМ, что можно рассматривать как важнейшее звено дальнейшего развития воспаления [29, 128, 158].

В современной литературе существуют доказательства тесной взаимосвязи ишемических, реперфузионных и оксидантных нарушений с развитием воспаления, эндотелиальной дисфункции, изменений различных форм иммунного ответа, как следствие, нарушений процессов репаративной регенерации [44, 85, 131, 176, 379, 483, 494, 640, 671].

Гипоксия головного мозга запускает каскад патологических и физиологических механизмов, которые приводят к повреждению ткани мозга. Полученные в настоящее время фундаментальные и клинические данные позволяют считать первичными эффектами церебральной ишемии снижение доставки субстрата энергетического метаболизма, замедленное выведение молочной кислоты, нейротрансмиттеров и токсических веществ, вовлекаемых в ишемический каскад. В областях головного мозга подверженных ишемии последовательно развиваются энергодефицит, переход на анаэробный гликолиз, накопление в клетках ионов кальция, развивается метаболический ацидоз, «оксидантный стресс», который, в свою очередь, приводит к активации процессов перекисного окисления белков и липидов в мембране клеток [13, 155, 442].

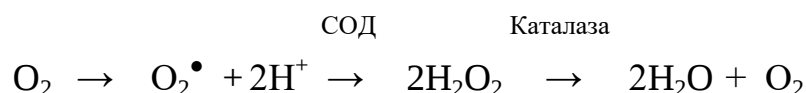
При количественном сопоставлении числа нарушенных исследованных метаболических параметров плазмы крови (во многом характеризующих прямо или косвенно оксидантные нарушения) выявлено, что при ХИМ и I и II стадии были измененными от значений нормы все 19 (100%) исследованных показателей плазмы крови и эритроцитов, при этом выявлено, что при I стадии заболевания I степень нарушений имели 5 (26,3%), а II и III соответственно 6 (26,3%) и 8 (42,1%). В группе пациентов со II стадией заболевания с I степенью нарушений оказалось 4 параметра (21,1%), со II и III соответственно 6 (31,6%) и 9 (47,4%) (глава 2.2) [176, 179, 436, 440].

О нарушении равновесия между прооксидантами и антиоксидантами, при котором преобладают прооксиданты, т.е. о развитии оксидантного стресса [140, 241, 303, 516, 669, 708] при ХИМ I и II стадии свидетельствуют следующие изменения: возрастание в плазме крови и эритроцитах концентрации продуктов ПОЛ (МДА, АГП), CM_{NO} , снижение показателей антиоксидантной защиты (ОАА, активности каталазы, СОД), а в плазме крови при ХИМ II стадии еще и снижение уровня ЦП, повышение в плазме маркеров, о чем свидетельствуют литературные данные, системной воспалительной реакции: СРБ [21, 116, 332, 351, 359, 515] и неоптерина [81, 333, 416, 655].

Развитие ОС характеризуется избыточной продукцией АФК (супероксидный анион радикал, пероксидный анион, гидроксильный радикал), оксида азота, пероксинитрита. При оксидантном стрессе преодолевается защитная функция АОС клетки, что становится сильным патогенным фактором, повреждая мембраны митохондрий, белки, подавляя ключевые функции клетки, включая окислительное фосфорилирование и аэробное окисление, что в конечном итоге приводит к продолжающемуся образованию АФК, опосредуя тем самым повреждение ДНК и ПОЛ, вызывая изменение функций эндотелиоцитов, активация синтеза адгезивных молекул, проникновение после прилипания моноцитов в стенку сосудов, привлечение в первую провоспалительных медиаторов, повышение тромбообразования путем активации агрегации тромбоцитов [122, 140, 206, 241, 376, 537, 656, 680].

В наших исследованиях, особенно при ХИМ II стадии, сниженными оказалась и на системном (плазма крови) и локальном (эритроциты) изученные параметры АОС. Это ОАА, характеризующая суммарную антиоксидантную способность компонентов сыворотки крови или эритроцитов, обусловленная антиоксидантными ферментами (СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и др.) и антиоксидантами неферментного действия (альбумин, трансферрин, липоевая кислота, глутатион, убихинон, витамины С и Е, каротиноиды и др.), а также ферментные системы – СОД и каталаза [87, 247, 363, 479, 523, 585].

Клетки головного мозга (как и другие клетки организма, сыворотка крови) имеют мощную ферментную антиоксидантную систему: СОД инактивирует супероксидный анион, переводя его в перекись водорода, последнюю каталаза разлагает на кислород и воду:



Кроме ОАА, из факторов АОС при ХИМ II стадии выявлено снижение в плазме крови антиоксиданта ЦП, являющегося медной оксидазой, одним из гликопротеинов «острой фазы», эндогенным модулятором воспалительного ответа. ЦП играет роль ингибитора на ряде этапов образования активированных кислородных метаболитов, принимая участие в удалении токсичных свободных радикалов супероксиданиона, ингибируя образование стабильной перекиси водорода, не инактивируемой основным клеточным антиоксидантным ферментом СОД. Следует подчеркнуть, что ЦП не только ингибирует активированные процессы ПОЛ, но и предотвращает окисление липидов клеточных мембран [28, 530, 741].

В литературе накопилось достаточно фактов о признании того, что увеличение содержания СРБ является маркером повреждения тканей, развития воспаления, осложнения инфекцией, причем тяжесть процесса коррелирует с его уровнем, что выходит за рамки свойств и назначения его как острофазного белка [551, 736, 758]. Так, доказано участие СРБ в вялотекущих воспалительных и метаболических процессах, приводящих к нестабильности атеросклеротических бляшек. Многочисленные проспективные эпидемиологические исследования

показали, что у здоровых лиц уровень СРБ имеет прогностическую ценность при инфаркте миокарда, заболеваниях периферических сосудов, застойной сердечной недостаточности, инсульте, аритмии, в том числе при внезапной сердечной смерти. В последнее время установлено участие С-реактивного белка в формировании заболеваний, протекающих в субклинической форме. СРБ – не просто связующее звено между фактором повреждения и механизмами защиты, показана его роль в активной иммунорегуляции через влияние на механизмы врожденного иммунитета, в частности на фагоцитоз, активации кислородзависимых механизмов киллинга. Эти механизмы обеспечиваются прямым действием СРБ на фагоцитирующие клетки и, за счет активации цитокинов [21, 116, 332, 359, 515, 516, 708].

Появились сообщения о связи между психическими заболеваниями и увеличением уровня СРБ. Исследователи, которые занимаются изучением биомаркеров, отмечают в настоящее время, что на самых малозаметных начальных стадиях ХИМ с активизацией атеросклеротического процесса возрастает уровень СРБ. Данными авторами установлена достоверная связь маркеров воспаления (СРБ и МСР-1) с развитием неврозоподобных тревожно-депрессивных расстройств и когнитивными нарушениями при ХИМ и между числом тревожно-депрессивных эпизодов и повышенным уровнем СРБ и МСР-1 в крови. Существует корреляция системного воспаления с риском возникновения тревожных расстройств. Среди маркеров внутрисосудистого воспаления (стабильные метаболиты оксида азота, эндотелин-1, цитокины IL-6, IL-10) наиболее ярко и раньше других реагирует СРБ. Повышение базовых уровней СРБ наблюдается уже при слабом воспалительном ответе, вызывая коронарные заболевания в результате прямой активации эндотелиальных клеток [332, 772].

Считается, что и неоптерин является маркером воспаления, участвуя в патогенезе многих заболеваний, связанных с активацией клеточного звена иммунитета. Увеличение его концентрации коррелирует с изменениями $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$ и связано с системным воспалительным ответом. Установлено, что гиперпродукция неоптерина напрямую сопряжена с активаторным влиянием концентрации дан-

ных цитокинов на метаболизм иммунных клеток. Таким образом, неоптерин описывается как маркер активации клеточного иммунитета при различной патологии. Повышение содержания неоптерина в крови отражает взаимодействие различных цитокинов на популяцию моноцитов/макрофагов, стимулированных $IFN\gamma$. Основным источником его являются моноциты, макрофаги, дендритные клетки и эндотелиальные клетки, активированные $IFN\gamma$. Количество синтезируемого неоптерина прямо пропорционально количеству $IFN\gamma$, а также косвенно свидетельствует о повышении $IFN\alpha$ [81, 333, 416, 655].

О наличии у пациентов с ХИМ эндотелиальной дисфункции, приводящей в конечном счете к нарушению гематоэнцефалического барьера и запуску нейроиммунной аутоагрессии, свидетельствуют дисбаланс между продукцией вазодилатирующего (ON) и вазоконстрикторного (эндотелин-1) факторов, повышенный уровень провоспалительных цитокинов ($TNF\alpha$, IL-1, IL-17) [35, 268, 290, 458, 655] и маркеров системной воспалительной реакции (неоптерина и СРБ) [21, 81, 359, 516]. Кроме этого, маркером тканевой гипоксии является снижение в плазме крови содержания эритропоэтина [49, 78, 288, 302, 304, 351], что тоже выявлено в наших исследованиях.

В условиях ХИМ I и II стадиях в плазме крови и эритроцитах повышена концентрация стабильных конечных продуктов – нитрита и нитрата (косвенные маркеры концентрации оксида азота в организме), являющихся продуктом реакции оксида азота с кислородом, причем эти процессы тесно связаны с образованием и функционированием АФК. В физиологических условиях ON является одним из наиболее мощных вазодилататоров, принимает активное участие в регуляции сосудистого тонуса и кровотока, уровня АД, системной и регионарной гемодинамики, тормозит образование эндотелиального сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и высвобождение норадреналина, препятствует осуществлению чрезмерных эффектов других вазоконстрикторов (ангиотензина, тромбксана А). В условиях патологии индуктивными агентами для индуцибельной (iONS) синтазы оксида азота являются эндотоксин, IL-1, $INF\gamma$, $TNF\alpha$, причем оптимальным является сочетанное действие $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$ [76, 191, 210, 742], что также было выяв-

лено нами. Высокие концентрации ON оказывают прямое цитотоксическое, иммуногенное действие, происходит резкая вазодилатация, усиливается сосудистая проницаемость, формируется отек и последующее развитие воспалительной реакции. При этом активируется высвобождение IL-1 β , IL-6, IL-8, других индукторов воспалительной реакции, ON соединяется с супероксид-анионом, образует пероксинитрит (ONOO $^-$), вызывающий повреждение мембран и ДНК клетки, мутации, апоптоз, способствующий дальнейшему развитию воспалительных процессов и других нарушений [218, 268, 441, 622, 717].

В механизмах уменьшения нейронального повреждения роль NO при гипоксии не однозначна. В ответ на гипоксию увеличивается содержание nNOS и iNOS, а количество eNOS в сосудах головного мозга снижается вследствие увеличения продукции АФК. Далее, в начале воспаления под действием провоспалительных медиаторов продолжается стимуляция продукции NO с участием nNOS, но одновременно усиливается активность eNOS, что вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов и увеличение сосудистой проницаемости, способствуя экссудации жидкости. Позднее в развитие воспаления вносит вклад только NO, продуцируемый с помощью iNOS, так как оксид азота стимулирует синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов, которые запускают миграцию макрофагов в очаг воспаления [395, 396, 487, 767].

Следует остановиться на результатах по изучению плазменного эритропоэтина, снижение уровня которого нами выявлено при обеих формах хронической ишемии мозга, более выраженное у пациентов с ХИМ II стадии.

По результатам клинических и экспериментальных исследований известны его плеiotропные эффекты (антианемические, иммунотропные, антиоксидантные, положительное действие при энцефалопатии и ретинопатии, регулирующее воздействие на поглотительную и НСТ-редуцирующую способности нейтрофилов) [49, 270, 271, 288, 533], выявлена также связь между концентрацией эритропоэтина в крови у недоношенных детей и маркерами системного воспалительного ответа [510, 547]. Но, кроме этого, эритропоэтин является также мощным нейропротекторным гликопротеином. Данный эффект является следствием двух про-

цессов: прямого защитного действия на нейроны и поддержания ангиогенного эффекта VEGF [541]. Механизм увеличения толерантности органов и тканей к гипоксии базируется на эффекте накопления транскрипционного фактора HIF-1 α с последующим увеличением экспрессии генов, усиливающих синтез эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов VEGF и нейропротекторных белков [78, 319, 587].

Исходя из этого, снижение в плазме крови содержания эритропоэтина является защитным антигипоксическим механизмом, но это может быть связано и с ингибированием его выработки повышенным уровнем провоспалительных цитокинов [78, 116, 587, 597].

Из 36 исследованных параметров белково-липидного спектра мембраны эритроцитов у пациентов с I и II стадией ХИМ до начала лечения оказались измененными от значений здоровых доноров соответственно 80,6% и 91,7% показателей, из которых 52,8% параметров у больных с обеими стадиями ХИМ оказались одинаковыми по величине и по направленности изменений, еще 27,8% идентичны по направленности. При этом следует отметить, что при ХИМ II стадии содержание белка Г-S-T и липидной фракции ФС оказалось сниженным, а белка полосы 4.1 и X повышенным, при их нормальном уровне при заболевании I стадии. Кроме этого, содержание ХС и соотношение СМ/ФИ оказалось сниженным на ранней стадии ХИМ и повышенным при более поздней стадии заболевания. При анализе по уровню с делением глубины нарушений по степеням выявлено, что I степень нарушений имели 22 (61,1%) параметра белково-липидного спектра, а II и III соответственно 6 (16,7%) и 1 (2,8%), а в группе пациентов со II стадией заболевания с I степенью нарушений оказалось 25 (69,4%), со II и III соответственно 6 (16,7%) и 2 (5,6%) [177, 180, 392, 393].

Таким образом, можно констатировать о значительных изменениях содержания белков мембраны эритроцитов при ХИМ как I, так и II стадии, ответственных за гибкость и формообразование мембраны (тропомиозин, актин), внутриклеточный метаболизм (глутатион-S-трансфераза, белок полосы 4.5, глицеральальдегид-3-фосфатдегидрогеназа, анионтранспортный белок), стабилизацию и структу-

рообразование каркаса плазматической мембраны клетки (анкирин, белок полосы 4.1, анионтранспортный белок, α - и β -спектрин, дематин, паллидин) [51, 281, 364, 365]. Выявленные нарушения со стороны липидных эритроцитарных фракций при ХИМ (изменения их содержания и соотношения), а это в первую очередь снижение ГФЛ и СМ, составляющих основу липидного каркаса плазматической мембраны и играющих основную роль в упорядочивании белковых макромолекул и нормальном метаболизме эритроцитов [134, 175, 330, 367, 430] наряду с изменениями белков мембраны могут привести к функциональным перестройкам красных кровяных клеток циркулирующей крови уже на ранних стадиях заболевания.

Внутриэритроцитарное повышение процессов ПОЛ и содержания стабильных метаболитов оксида азота, снижение активности ферментов антиоксидантной защиты [44, 365, 430, 452] приводит к серьезным нарушениям в функциональных свойствах эритроцитов периферической крови уже на ранних стадиях развития ХИМ, что подтверждается в наших исследованиях выраженными нарушениями сорбционных свойств мембраны красных кровяных клеток.

Хроническая гипоксия при ХИМ на фоне АГ приводит к развитию иммунной воспалительной реакции метаболического характера с формированием «цитокинового каскада», увеличением на системном и локальном уровне содержания провоспалительных цитокинов, развитию окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, активации ПОЛ [93, 118, 190, 415], что, по-видимому, стало основой для изменения белково-липидного спектра эритроцитов при ХИМ, дополнительно усугубляя имеющуюся при этом церебральную гипоксию.

В настоящее время доказана универсальность механизмов повреждения клеток при различных патологических процессах. Конечным звеном в этих случаях является нарушение метаболизма и энергетического обеспечения клеток [37, 98, 303, 339, 369, 413, 455, 661].

Принцип лечения ХИМ заключается в ликвидации внешних факторов, влияющих на повышение АД, постоянной антигипертензивной терапии и применении препаратов, оптимизирующих кровоток в головном мозге, нейромедиаторного и метаболического действия, с выраженным антиоксидантным и антигипокси-

ческим эффектом, имеющих мультифакторный характер действия на вещество головного мозга и создающих нейрометаболическую защиту клеток головного мозга от ишемии и гипоксии, стимулирующих репаративные процессы в головном мозге [109, 154, 196, 306, 315, 419, 706].

К лекарственным средствам, улучшающим мозговой кровоток, относятся производные спорыньи (ницерголин, вазобрал), производные барвинка (винкамин, винпоцетин). В качестве метаболических и нейромедиаторных средств используют пирацетам и его производные, церебролизин, цитиколин, холина альфосцерат, γ -аминомасляную кислоту, винотропил, а также препараты с выраженным антиоксидантным эффектом, имеющие мультифакторный характер воздействия на мозговую ткань – солкосерил, актовегин, препараты янтарной кислоты (мексидол, мексикор мексиприм) [92, 153, 297, 420, 423, 687, 707, 786].

Перспективным направлением в нейропротекции считается или использование плейотропных препаратов, обладающих одновременным модулирующим влиянием на различные повреждающие механизмы (эксайтотоксичность, воспаление, дисфункция, апоптоз, оксидантный стресс и др.) [423, 677, 728, 748], или использование сочетания препаратов, обладающих ограниченным числом эффектов. Последнее также имеет подтвержденный положительный клинический опыт в неврологической практике, что отражено в литературе по совместному применению винпоцетина и актовегина, церетона и мексидола, церетона и актовегина, церетона, цитофлавина и мексидола [139, 176, 223, 415], а также других сочетаний [111, 230, 231, 306, 308, 328, 348, 467, 730].

Учитывая полученные нами результаты по оценке иммунометаболического статуса у данной категории пациентов, необходимо применение в комплексной фармакологической терапии различных сочетаний ноотропных, антиоксидантных и иммуномодулирующих препаратов.

В основе выбора сочетаний ноотропных и антиоксидантных препаратов в коррекции иммунологических и оксидантных расстройств послужили данные литературы и результаты ранее проведенных исследований на кафедре неврологии и нейрохирургии Курского государственного медицинского

университета, где доказано, что включение в лечение больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ХИМ) II стадии на фоне гипертонической болезни сочетания церебролизина и мексидола либо эмоксипина и пирацетама корректирует, а актовегина и церетона – в большей степени нормализует иммунные и оксидантные показатели и клиническую симптоматику [176, 392, 415, 437].

В наших исследованиях установлено, что у пациентов с I и II стадией ХИМ на момент поступления в клинику оказались измененными от значений здоровых доноров соответственно 84,4% и 88,9% исследованных параметров иммунометаболического статуса. Во всех группах у пациентов с ХИМ в качестве базовой терапии использовали препарат гипотензивного действия эналаприл и препарат с нейрометаболическим эффектом кавинтон. Использование в лечении ХИМ I стадии церетона и актовегина или цераксона и мексикора нормализует или повышает от параметров начала фармакотерапии соответственно 15,8% и 31,6% лабораторных параметров, корректирует 50% и 41,1% и оставляет без изменения 34,2% и 26,3%. Применение при II стадии ХИМ церетона и актовегина или цераксона и мексикора оставляет без изменения соответственно 25,0% и 17,5% показателей, корректирует измененных на начало лечения 67,5% и 65,0%, нормализует или повышает от параметров начала фармакотерапии 7,5% и 17,5% (глава 2.5) [138, 435, 436, 438].

Установленные нами клинико-лабораторные корректирующие эффекты использованных препаратов можно объяснить гипотензивным действием эналаприла, прямым воздействием кавинтона, церетона и актовена на ткани мозга с улучшением мозгового кровотока, нейромедиаторным и метаболическим действием холина альфосцерата с активацией синтеза ацетилхолина и фосфатидилхолина – одного из основных фосфолипидных компонентов клеточных мембран, [129, 155, 287, 350, 442, 682, 703]. Кроме этого, кавинтон и актовегин обладают нейрометаболическими, плейотропными эффектами с выраженным антигипоксическим, антиоксидантным и антиапоптотическим механизмом действия, поскольку ускоряет окисление и транспорт глюкозы клетками, стимулируется потребление O_2 , что

стабилизирует клеточные мембраны нейронов и супрессирует процессы анаэробного гликолиза, приводит к увеличению устойчивости нейронов к ишемии, уровень цГМФ, АТФ, АМФ, усиливается обмен серотонина и норадреналина в веществе головного мозга [7, 164, 310, 399, 420, 425, 546]. В настоящий момент нельзя исключать факт прямого воздействия актовегина и церетона на иммунокомпетентные клетки за счет указанных патофизиологических эффектов.

Более подробно следует обсудить установленную нами более выраженную по лабораторным параметрам, чем по клиническим показателям, эффективность сочетания цераксона (цитокولين) и мексикора (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината – ЭМГПС) по сравнению с актовегином и церетоном у пациентов с ХИМ I и II стадии.

Механизм энергокорректирующего действия ЭМГПС (рисунок 10) связан со специфическим влиянием на энергетический обмен входящим в его состав сукцинатом, который в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться в цикла Кребса. Сукцинат поддерживает при гипоксии активность FAD-зависимого звена цикла ЦТК, катализируемого сукцинатдегидрогеназой, обеспечивает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение супрессии окислительных процессов в цикле Кребса, что в условиях анаэробных увеличивает содержание креатинфосфата и АТФ, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий, что в условиях ишемии позволяет некоторое время поддерживать энергопродукцию в клетке на должном уровне. В основе антигипоксанта и ряда системных эффектов сукцината может лежать его доказанная способность влиять на белок HIF-1, обеспечивающий индукцию генетического аппарата, ответственного за формирование структурной основы долговременной адаптации к гипоксии. Наличие 3-гидроксипиридина в структуре мексикора облегчает внутриклеточное проникновение янтарной кислоты, обеспечивает комплекс его антиоксидантных и мембранотропных эффектов, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов, что принципиально отличает эти лекарственные средства от других

препаратов, содержащих янтарную кислоту [10, 34, 139, 143, 203, 257, 259, 318, 449].

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин, ЦДФ) распадается на холин и цитидин после всасывания, достаточно легко проникающие через гематоэнцефалический барьер, а в результате метаболизма превращается в нервных клетках мозга в ЦТФ, распространяется по веществу коры больших полушарий, подкорковых ядрах, мозжечке, белом веществе, становясь частью структурных фосфолипидов цитоплазматических и митохондриальных мембран. Клинические эффекты препарата в условиях церебральной ишемии в значительной степени связаны с его антиоксидантными и репаративными свойствами (рисунок 10). Снижая, но не подавляя активность фосфолипазы A_2 , цитиколин восстанавливает содержание арахидоновой кислоты ФХ, что способствует стабилизации мембраны, приводящей к увеличению скорости связывания СОД с субстратами, и повышению ее активности. Способствуя аккумуляции на мембране клетки неферментативного компонента антиоксидантной системы – α -токоферола, цитиколин приводит к снижению образования гидропероксидов жирных кислот и пероксидных радикалов, участвующих в генерации окислительно-модифицированных ФЛ. Высвобождающийся из цитиколина холин способен метаболизироваться до глутатиона, который является одним из основных эндогенных антиоксидантных компонентов защиты в головном мозге, осуществляет удаление перекиси водорода и липидных пероксидов и предотвращает инактивацию глутатионредуктазы [139, 227, 315, 496, 621].

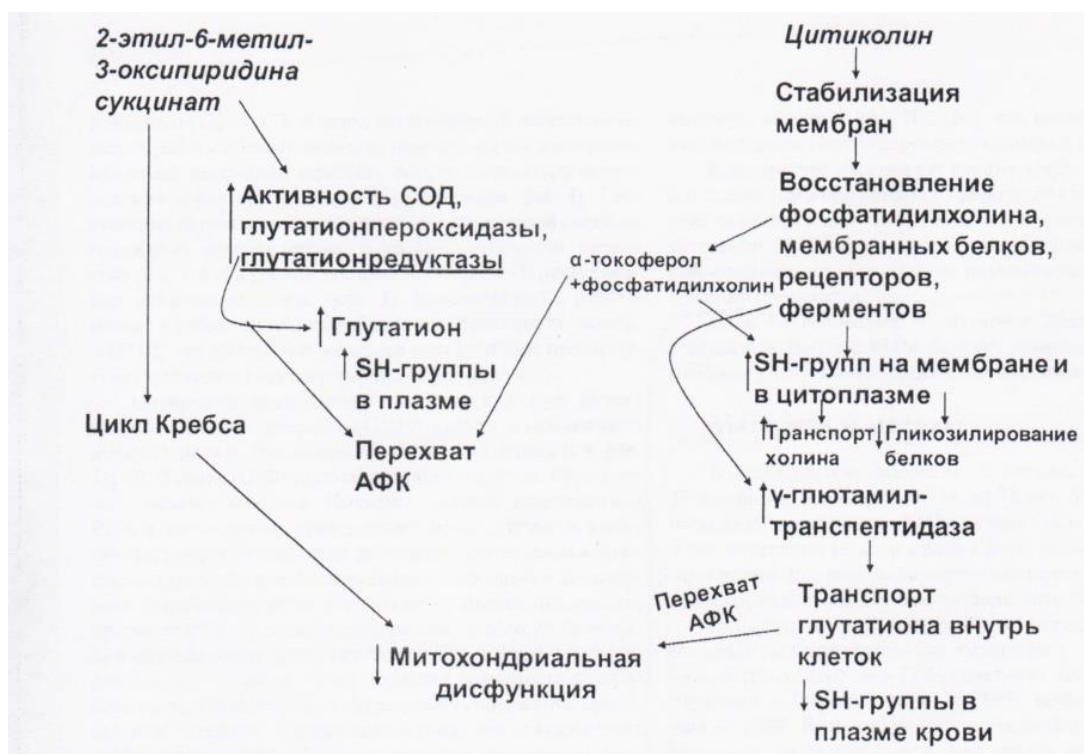


Рисунок 13. Механизм действия ЭМГПС и цитиколина
(по Э. Ю. Соловьевой и др.) [139]

Таким образом, в настоящее время, с учетом литературы и результатов приведенных в данной работе данных, убедительно доказывает участие иммунных механизмов в развитии и формировании ХИМ [69, 75, 93, 118, 176, 320], что потребовало назначение для коррекции иммунных нарушений препаратов из группы иммуномодуляторов: глутоксима и полиоксидония.

При количественном сопоставлении числа нарушенных исследованных иммунологических и метаболических параметров в сумме выявлено, что при ХИМ I стадии до начала лечения были измененными от значений нормы 84,4% исследованных показателей, при этом II и III степени нарушений, требующих коррекции, оказалось у 57,8% параметров. После лечения с церетоном и актовегином измененными оказалось 71,1% лабораторных параметров, со II и III степенью нарушений в сумме 40,0%. После применения цераксона и мексикора нарушенными осталось 60,0% показателей (со II и III степенью 40,0%). После фармакотерапии с участием цераксона, мексикора и глутоксима остались нарушенными от значений здоровых доноров 44,4% показателей (со II и III степенью 28,9%). Большую эффективность показало сочетание цераксона, мексикора и полиоксидония, так как

измененными оказалось 24,4% показателей, а II и III степень нарушений имели 15,6% параметров (глава 2.6) [136, 138, 435, 438, 440].

При количественном сопоставлении числа нарушенных исследованных иммунологических и метаболических параметров в сумме выявлено, что при ХИМ II стадии до начала лечения были измененными от значений нормы 88,9% исследованных показателей, при этом II и III степени нарушений, требующих коррекции, оказались у 68,8% параметров. После лечения с включением церетона и актовегина измененными оказалось 82,2% лабораторных параметров, а со II и III степенью нарушений 57,7%. После применения цераксона и мексикора нарушенными осталось 73,3% показателей (со II и III степенью 53,3%). После использования схемы цераксон, мексикор и глутоксим остались нарушенными от значений здоровых доноров 53,3% показателей (со II и III степенью 33,3%). Замена полиоксидония на глутоксим не изменило 64,4% показателей, а II и III степень нарушений имели 37,8% параметров (глава 2.7) [136, 138, 435, 438, 440].

Выраженная иммуннокорригирующая эффективность глутоксима, на наш взгляд, обеспечивается его избирательным влиянием на функционально-метаболическую активность нейтрофилов, НК-клеток, моноцитов/макрофагов, модулируя в зависимости от исходных значений их активность. Дополнительно данный препарат осуществляет выраженное антиоксидантное, противовоспалительное и регенеративное действие [169, 171, 213, 243, 326].

Эффекты полиоксидония в первую очередь обусловлены выраженным иммуннокорригирующим воздействием на иммунокомпетентные клетки, модуляция (повышение и/или снижение) их активность в зависимости от начальных значений, уменьшая тем самым патохимические изменения в микроглии и нейронах. Дополнительно данный препарат осуществляет выраженное антиоксидантное, антитоксическое, противовоспалительное, мембраностабилизирующее и регенеративное действие [171, 291, 233, 406, 434, 443, 451].

В ходе проведения сравнительного анализа параметров иммунометаболического статуса у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне различных примененных в исследовании схем лечения установлено, что при ХИМ I стадии по

лабораторной эффективности в порядке возрастания используемые препараты расположились в следующей последовательности: церетон + актовегин = цераксон + мексикор → цераксон + мексикор + глутоксим → цераксон + мексикор + полиоксидоний.

При ХИМ II стадии возрастающая лабораторная эффективность примененных сочетаний оказалась следующей: церетон + актовегин → цераксон + мексикор → цераксон + мексикор + полиоксидоний = цераксон + мексикор + глутоксим.

В клинической картине хронической ишемии головного мозга ведущее место, кроме неврологического дефицита, занимают постоянно усиливающиеся когнитивные нарушения, к которым в настоящий момент относится по сравнению с исходными индивидуальным или средневозрастным и образовательным уровнями снижение познавательных функций, влияющими на эффективность процесса обучения, бытовой, профессиональной и социальной деятельности. Первыми симптомами при когнитивном дефиците наиболее часто является замедленность мышления: пациентам требуется больше усилий и времени для выполнения различных умственных упражнений, им становится все труднее сосредотачиваться. Наблюдаются нарушения произвольного внимания: пациенты с ХИМ испытывают трудности переключения с одного этапа деятельности на другой, или, наоборот, отвлекаются от необходимой программы. Когнитивные нарушения практически повсеместно сочетаются с эмоциональными и поведенческими нарушениями – часто отмечается легкая депрессия на самых ранних стадиях сосудистой мозговой недостаточности. Из-за этого данный вид эмоциональных расстройств лежит в основе неспецифических жалоб пациентов на тяжесть в голове, повышенную утомляемость, головную боль, несистемное головокружение, которые регулярно встречаются на в раннем периоде ХИМ. Для II стадии уже характерно формирование сформированных клинических синдромов, значительно снижающих функциональные возможности пациента: клинически значимые и явные когнитивные расстройства, связанные с дисфункцией лобных долей и выражающиеся в снижении процессов мышления, памяти, способности контролировать и планировать свои

действия; псевдобульбарный синдром, вестибулоомозжечковые расстройства, пирамидная недостаточность. На этой стадии страдает социальная и профессиональная адаптация больного, снижается его работоспособность, но еще сохраняется способность к самообслуживанию [117, 156, 170, 196, 197, 310].

Повреждение вещества головного мозга вследствие ишемии и гипоксии представляет собой гибель нервных клеток, потерю межнейрональных связей и нарушение функциональной активности рецепторов. В результате этого уже на начальных стадиях ХИМ нарушен обмен медиаторов всех систем, в первую очередь – холинергической, дофаминергической и глутаматергической. Медиатор дофамин относится к нейромедиаторам, играющим первостепенную роль в осуществлении процессов внимания и памяти. Мезокортикальный дофаминергический путь связан в первую очередь с лобными долями головного мозга, и при его недостаточности развиваются когнитивные симптомы, которые как раз и характерны для лобной дисфункции. Мезолимбический дофаминергический путь принимает активное участие в регулировании наших эмоций; его нарушения способствуют развитию у человека в первую очередь депрессии. Недостаточность дофаминергической системы может быть связана как с его сосудистым поражением, так и с процессами старения мозга. У больных без симптомов деменции отмечается достоверная корреляция между представленностью когнитивного дефицита и выраженностью дофаминергической недостаточности [37, 170, 244, 421].

В ходе проведения сравнительного анализа показателей нейропсихического статуса у пациентов с ХИМ на фоне различных примененных в исследовании схем лечения установлено, что при ХИМ I стадии по эффективности в порядке возрастания используемые сочетания препаратов расположились в следующей последовательности, идентичной изменениям лабораторного статуса: цераксон + мексикор = церетон + актовегин → цераксон + мексикор + глутоксим → цераксон + мексикор + полиоксидоний.

При ХИМ II стадии по возрастанию эффективности коррекции показателей нейропсихического статуса примененные схемы лечения расположились в следующей последовательности: по субъективным нарушениям и неврологической

симптоматике: церетон + актовегин → цераксон + мексикор → цераксон + мексикор + глутоксим → цераксон + мексикор + полиоксидоний, а по когнитивным нарушениям: церетон + актовегин = цераксон + мексикор → цераксон + мексикор + глутоксим = (по Монреальской шкале) и → (по шкале GDR) цераксон + мексикор + полиоксидоний.

По результатам корреляционного, кластерного и факторного анализом наибольшую информативность в коррекционной эффективности клинических и лабораторных показателей при хронической ишемии мозга I стадии имеет определение в плазме крови концентрации цитокинов $\text{TNF}\alpha$, IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов, а при II стадии заболевания – уровень в плазме крови $\text{TNF}\alpha$, IL-8, IL-17, IL-10, фагоцитарного числа нейтрофилов и сорбционной емкости гликокаликса (глава 3.7), поэтому нами для более детального анализа были выбраны именно данные показатели.

После сравнения показателей иммунного и метаболического статусов до лечения у пациентов с ХИМ с максимальной и минимальной клинико-лабораторной эффективностью установлено, что пациентам с ХИМ I с высокими значениями концентрации IL-8, IL-10, CM_{NO} и низкими значениями СЕГ, назначение церетона и актовегина или цераксона и мексикора будет недостаточно для эффективной коррекции иммунно-метаболических нарушений и требует назначения дополнительно иммуномодулятора, по нашим данным более предпочтителен полиоксидоний, к схеме фармакотерапии.

Пациентам с ХИМ II, имеющих более высокий уровень в плазме $\text{TNF}\alpha$, IL-10 и низкие значения СЕГ, необходимо назначение цераксона, мексикора и глутоксима или цераксона, мексикора и полиоксидония с целью получения максимального клинико-лабораторного положительного эффекта.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности и перспективности использования в лечении пациентов с ХИМ принципа персонализированной фармакотерапии [283, 284, 491].

ВЫВОДЫ

1. При хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени выявлены сходные на обеих стадиях заболевания изменения параметров системы цитокинов и комплемента, более выраженные при II стадии: повышение концентрации провоспалительных ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-8 , IL-17 , IL-18), противовоспалительных (IL-4 , IL-10 , IL-1RA), $\text{IFN}\gamma$, IL-2 и G-CSF цитокинов, снижение содержания C_3 и C_5 -компонентов комплемента, C_1 -ингибитора, повышение компонентов C_{3a} и C_{5a} .

2. При хронической ишемии мозга I и II стадии на фоне гипертонической болезни II степени не изменены показатели активности и интенсивности фагоцитоза циркулирующих нейтрофилов, при II стадии заболевания повышена активность кислородзависимых систем полиморфноядерных лейкоцитов, что можно рассматривать как прогностический биомаркер дальнейшего развития иммунного воспаления.

3. У пациентов с хронической ишемией мозга, в большей мере на II стадии заболевания, выявлены изменения лабораторных параметров плазмы крови и эритроцитов, свидетельствующие о наличии оксидантного стресса, эндотелиальной дисфункции, активации перекисного окисления липидов, нарушении белково-липидного спектра мембраны эритроцитов, ответственных за их стабилизацию, структурообразование, гибкость, формообразование и внутриклеточный метаболизм.

4. Проведенный курс фармакотерапии, включающий церетон и актовегин, у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни II степени не корригировал до уровня здоровых доноров при I и II стадии заболевания соответственно 84,2% и 92,5% измененных до лечения исследованных параметров иммунного статуса, а при использовании цераксона и мексикора соответственно 67,4% и 82,5%, что обуславливает необходимость использования в комплексной фармакотерапии заболевания уже на ранней стадии препаратов иммуномодулирующего действия.

5. По лабораторной иммунометаболической эффективности и изменениям показателей нейропсихического статуса при хронической ишемии мозга I стадии применение полиоксидония по сравнению с глутоксимом в сочетании с цераксоном и мексикором оказалось более предпочтительным, а при II стадии сочетание глутоксима с цераксоном и мексикором идентично схеме полиоксидоний, цераксон и мексикор.

6. Оценка взаимосвязей между изученными лабораторными показателями при хронической ишемии мозга показала их большее количество при II стадии, что свидетельствует о большей дезадаптации механизмов поддержания иммунного и метаболического гомеостаза у пациентов с данной стадией заболевания.

7. Наибольшую информативность в коррекционной эффективности иммунометаболических и нейропсихических показателей при хронической ишемии мозга I стадии на фоне гипертонической болезни имеет определение в плазме крови концентрации цитокинов $\text{TNF}\alpha$, IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов, а при II стадии заболевания – уровень в плазме крови $\text{TNF}\alpha$, IL-8, IL-17, IL-10, фагоцитарного числа нейтрофилов и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов.

8. У пациентов с хронической ишемией мозга I стадии на фоне гипертонической болезни высокая концентрация в плазме крови IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота и низкое значение сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов свидетельствует о необходимости введения в фармакотерапию глутоксима или полиоксидония.

9. Пациентам с хронической ишемией мозга II стадии с высоким уровнем в плазме крови $\text{TNF}\alpha$, IL-10 и низкими значениями сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов для получения максимального положительного фармакологического эффекта целесообразно назначение цераксона, мексикора и глутоксима или цераксона, мексикора и полиоксидония.

Практические рекомендации

1. Использовать в учебном процессе медицинских вузов знания об участии в патогенезе хронической ишемии мозга иммунных механизмов в зависимости от этиологии и стадии заболевания.

2. Рекомендовать использование в комплексной фармакотерапии хронической ишемии мозга I стадии на фоне гипертонической болезни II степени пациентам с высокими значениями концентрации в плазме крови IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота и низкими значениями сорбционной емкости гликокаликса, комбинации из цераксона (1000 мг внутривенно, струйно, через 24 часа, № 14), мексикора (200 мг через 24 часа, внутривенно, струйно в течение 5 минут, № 14) и полиоксидония (6 мг, внутримышечно, № 8, первые 2 раза через 24 часа, затем через 48 часов).

3. Рекомендовать использование в комплексной фармакотерапии хронической ишемии мозга II стадии на фоне гипертонической болезни II степени пациентам, имеющим более высокий уровень в плазме крови TNF α , IL-10 и низкие значения сорбционной емкости гликокаликса, комбинацию из цераксона (1000 мг внутривенно, струйно, через 24 часа, № 14), мексикора (200 мг внутривенно, через 24 часа, струйно в течение 5 минут, № 14) и глутоксима (30 мг в виде 3% раствора 1 мл, внутримышечно, через 24 часа, № 14) или полиоксидония (6 мг, внутримышечно, № 8, первые 2 раза через 24 часа, затем через 48 часов).

4. Использовать в учебном процессе медицинских вузов знания о способах фармакорекреабилитации больных с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической болезни различными сочетаниями препаратов с ноотропными, антиоксидантными эффектами и иммуномодулирующими свойствами в зависимости от стадии заболевания.

5. Для оценки эффективности лечения хронической ишемии мозга I стадии рекомендовать определение в плазме крови TNF α , IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота и значений сорбционной емкости гликокаликса, а при II стадии заболевания – уровень в плазме крови TNF α , IL-8, IL-17, IL-10, значений фагоцитарного числа нейтрофилов и сорбционной емкости гликокаликса.

6. Для использования персонализированного подхода в назначении фармакотерапии пациентам с хронической ишемией мозга до начала лечения оценивать уровень плазменного IL-8, IL-10, стабильных метаболитов оксида азота и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов при I стадии заболевания, а при II стадии – содержание в плазме крови TNF α , IL-10 и сорбционную емкость гликокаликса эритроцитов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Изучить иммунные и метаболические нарушения у пациентов с III стадией хронической ишемии головного мозга на фоне гипертонической болезни.

2. Провести сравнительное изучение иммунных и метаболических нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне атеросклероза и других этиологических факторов.

3. Провести поиск эффективных средств фармакологической коррекции иммунометаболических нарушений в зависимости от других этиологических факторов на I – III стадиях хронической ишемии мозга.

4. Разработать практические рекомендации по персонализированной фармакологической коррекции лабораторных иммунных, метаболических параметров и нейропсихических показателей у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне гипертонической болезни в зависимости от стадии заболевания.

5. Изучить изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов при хронической ишемии головного мозга I, II и III стадии на фоне гипертонической болезни.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АГП – ацилгидроперекиси
- АД – артериальное давление
- АМФ, АДФ, АТФ – аденозинмоно-, ди-, трифосфат
- АОС – антиоксидантная система
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АТБ – анионтранспортный белок
- АФК – активные формы кислорода
- АХ – ацетилхолин
- Г-3-ФД – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа
- Г-S-T – глутатион-S-трансфераза
- ГАМК – γ -аминомасляная кислота
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
- ГИО – гуморальный иммунный ответ
- ГФЛ – глицерофосфолипиды
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДАГ – диацилглицеролы
- ДЭ – дисфункция эндотелия
- ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия
- ИАФ – индекс активации фагоцитов
- ИСН – индекс стимуляции нейтрофилов
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
- ЛС – лекарственные средства
- ЛФХ – лизофосфатидилхолин
- МАГ – моноацилглицеролы
- МДА – малоновый диальдегид
- МНС – молекулы главного комплекса гистосовместимости

МСП-1 – моноцитарный хемоаттрактант

НПНКМ – начальные проявления недостаточности кровообращения мозга

НСТ-сп. – НСТ-тест спонтанный

НСТ-ст. – НСТ-тест стимулированный

НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты

ОАА – общая антиокислительная активность

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОС – окислительный стресс

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РК – разница кариоцитов контлатеральных лимфатических узлов

РМ – разница массы контлатеральных лимфатических узлов

СЕГ – сорбционная емкость гликокаликса

СМ – сфингомиелины

СМ_{NO} – стабильные метаболиты оксида азота

СОД – супероксиддисмутаза

СР – свободные радикалы

СРБ – С-реактивный белок

СРО – свободнорадикальное окисление

ССЭ – сорбционная емкость эритроцитов

СТР – степень расстройств

ТАГ – триацилглицеролы

Фактор Н – регуляторный компонент системы комплемента

ФИ – фагоцитарный индекс

ФИН – фосфатидилинозитол

ФЛ – фосфолипиды

ФМА – функционально-метаболическая активность нейтрофилов циркулирующей крови

ФРН – фагоцитарный резерв нейтрофилов

ФС – фосфатидилсерин

ФХ – фосфатидилхолин

ФЧ – фагоцитарное число

ФЭ – фосфатидилэтаноламин

Х – холестерол

ХИМ – хроническая ишемия мозга

ХИМ-1, ХИМ-2 – хроническая ишемия мозга I, II стадии

ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения

ХС – холестерины (сумма холестерина и эфиров холестерола)

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЦДФ, ЦТФ – цитидинди-, трифосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЦП – церулоплазмин

ЦПЭ – цепь переноса электронов

ЦТК – цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)

ЭБ – эритроциты барана

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭМГПИМ – этилметилгидроксипиридина малат

ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат

ЭТ-1 – эндотелин-1

ЭХ – эфиры холестерина

α -КГ – альфа-кетоглутарат

G-CSF – колониестимулирующий фактор нейтрофилов

ICAM – (intercellular adhesion molecule) – молекула межклеточной адгезии

IFN γ – интерферон-гамма

IL-10 – интерлейкин-10

IL-17 – интерлейкин-17

IL-18 – интерлейкин-18

IL-1RA – рецепторный антагонист IL-1

IL-1 β – интерлейкин-1

IL-2 – интерлейкин-2

IL-4 – интерлейкин-4

IL-6 – интерлейкин-6

IL-8 – интерлейкин-8

NO – оксид азота

TNF α – фактор некроза опухоли альфа

VCAM-1 – (vascular cell adhesion molecule), молекула адгезии сосудистой стенки
1 типа адгезии

VTGF – фактор роста эндотелия сосудов

C₃ – компонент комплемента C₃

C_{3a} – активный компонент комплемента C₃

C₄ – компонент комплемента C₄

C₅ – компонент комплемента C₅

C_{5a} – активный компонент комплемента C₅

C₁-инг. – ингибитор системы комплемента

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абраменко, Ю. В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 11. – С. 35–41.
2. Авров, М. В. Качество жизни пациентов с хронической ишемией головного мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 4. – С. 56–58.
3. Агрессивная активность антител к белку S100 в сверхмалых дозах / Т. А. Воронина [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 8 (прил.). – С. 167–169.
4. Адамович, А. В. Экспериментальная оценка влияния 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (мексидола) на растущий организм / А. В. Адамович, Е. А. Римжа, Т. М. Юрага // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2017. – Т. 80, № 10. – С. 32–35.
5. Акарачкова, Е. С. Роль магния в процессах нейропротекции и нейропластичности / Е. С. Акарачкова, С. В. Вершинина // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 2-1. – С. 80–83.
6. Активация макрофагов при атеросклерозе. Сообщение 2. Факторы, влияющие на активацию макрофагов / Н. Г. Никифоров [и др.] // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2016. – Т. 60, № 1. – С. 59–64.
7. Актовегин: биологический препарат с полувековой историей / F. Buchmayer [и др.] // Фарматека. – 2012. – № 6. – С. 34–41.
8. Антиамнестическое действие Дивазы и ее компонентов на модели β -амилоидной амнезии у крыс / К. К. Ганина [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 9. – С. 69–74.
9. Антиангедоническое действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты / И. А. Волчегорский [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 11. – С. 1312–1322.

10. Антигипоксанты в современной клинической практике / С. В. Оковитый [и др.] // Клинич. медицина. – 2012. – № 9. – С. 63–68.
11. Антидепрессивное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте / И. А. Волчегорский [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 2. – С. 48–52.
12. Антиоксидантная терапия хронических цереброваскулярных заболеваний / М. М. Танащян [и др.] // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 8. – С. 1–4.
13. Антипенко, Е. А. Влияние неспецифической цитопротективной терапии на стрессоустойчивость и компенсаторные возможности пациентов с хронической ишемией головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Дерюгина, А. В. Густов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 12. – С. 74–79.
14. Антипенко, Е. А. Системное стресс-лимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Дерюгина, А. В. Густов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 4. – С. 28–31.
15. Антонен, Е. Г. Опыт клинического применения вальдоксана (агомелатин) в лечении депрессии у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / Е. Г. Антонен, М. В. Никитина, М. М. Кручек // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 12. – С. 79–86.
16. Антонов, А. А. Гемодинамика при гипертонической болезни // Вестн. интенсив. терапии. – 2011. – № 2. – С. 12–17.
17. Антонович, М. Н. Гипертензивная и дисциркуляторная энцефалопатия: диагностика и лечение // Здравоохранение. – 2012. – № 12. – С. 38–45.
18. Артериальная гипертензия как системообразующий фактор сосудистых осложнений. Доклинические этапы медицинской помощи, оценка качества. Перспективы профилактики / С. А. Еселевич [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. – 2012. – № 1. – С. 112–114.

19. Артериальная гипертония и головной мозг / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 10. – С. 68–78.
20. Артериальная гипертония: современное состояние проблемы / И. Н. Бокарев [и др.] // Клинич. медицина. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 581–585.
21. Ассоциация депрессии с С-реактивным белком (данные эпидемиологического исследования ЭССЕ – РФ) / С. Е. Евстифеева [и др.] // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 129–137.
22. Атерогенез у человека – клинические аспекты циркулирующих иммунных комплексов / Я. Д. Бабинцева [и др.] // Клинич. медицина. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 325–330.
23. Аутоиммунные реакции в патогенезе атеросклероза / И. В. Меньшиков [и др.] // Иммунология. – 2010. – № 5. – С. 242–246.
24. Ашеулова, Т. В. Иммунная активация и функциональное состояние эндотелия у больных гипертонической болезнью / Т. В. Ашеулова, О. Н. Ковалева, Н. Н. Герасимчук // Терапевт. арх. – 2017. – № 9. – С. 20–24.
25. Бабанов, С. А. Дисциркуляторная энцефалопатия: оптимизация диагностических и лечебных мероприятий / С. А. Бабанов, Н. А. Татаровская // Мед. совет. – 2012. – № 12. – С. 66–71.
26. Белковые компоненты мембраны и показатель сферичности эритроцитов у больных эссенциальной артериальной гипертензией, осложненной и не осложненной метаболическим синдромом / Ю. И. Пивоваров [и др.] // Клинич. медицина. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 623–628.
27. Белова, Л. А. Гипертоническая энцефалопатия: роль артериовенозных взаимоотношений в формировании ее клинико-патогенетических подтипов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. А. Белова. – М., 2010. – 42 с.
28. Белова, С. В. Церулоплазмин – структура, физико-химические и функциональные свойства / С. В. Белова, Е. В. Карякина // Успехи соврем. биологии. – 2010. – Т. 130, № 2. – С. 180–189.

29. Белок теплового шока HSP-70 модулирует защитный эффект рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина 1 в зависимости от режима применения при острой церебральной ишемии / Р. Д. Дейко [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 34–37.

30. Бережная, С. В. Нейропротективная терапия хронической ишемии головного мозга в амбулаторных условиях / С. В. Бережная, Э. З. Якупов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 6. – С. 48–52.

31. Бережная, С. В. Эффективность комбинированной терапии мексидолом и церебролизином хронической ишемии мозга / С. В. Бережная, Э. З. Якупов, Ю. А. Захаров // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 5. – С. 23–27.

32. Бернс, С. А. Роль генетического составляющего системного воспалительного ответа в формировании мультифокального атеросклероза / С. А. Бернс, Е. А. Шмидт // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, № 3-4. – С. 250–255.

33. Билирубин как маркер окислительного стресса у мужчин с ишемической болезнью сердца / О. Е. Горбунова [и др.] // Вестн. молодого ученого. – 2015. – № 2. – С. 24–29.

34. Биологическая роль и метаболическая активность янтарной кислоты / А. А. Евглевский [и др.] // Вестн. Курской гос. с.-х. акад. – 2013. – № 9. – С. 67–69.

35. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация / Е. С. Дон, А. В. Тарасов, О. И. Эпштейн, С. А. Тарасов // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2017. – 2017. – № 62. – С. 52–59.

36. Биохимические механизмы развития дисфункции эндотелия при различных патологиях // С. Г. Дзугкоев [и др.] // Научные труды V съезда физиологов СНГ, V съезда биохимиков России, Конференции ADFLIM (Сочи – Дагомыс, 4–8 окт. 2016 г.). – Acta Naturae. – 2016. – Спецвып., т. 2. – С. 195.

37. Боголепова, А. Дофаминергическая терапия больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью / А. Боголепова, Е. Чуканова // Врач. – 2013. – № 3. – С. 25–28.

38. Боголепова, А. Прибедил в лечении пациентов с хронической ишемией мозга и когнитивными нарушениями / А. Боголепова, Е. Чуканова // Врач. – 2016. – № 4. – С. 58–63.

39. Будневский, А. В. Клинические проявления антифосфолипидного синдрома при поражении центральной нервной системы / А. В. Будневский, В. А. Куташов, А. Я. Кравченко // Клинич. медицина. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 391–394.

40. Бурчинский, С. Г. Комбинированные нейротропные средства и проблема оптимизации фармакотерапии в неврологии // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 8. – С. 71–74.

41. Бурчинский, С. Г. Опасности и риски ноотропной фармакотерапии: миф или реальность? // Рационал. фармакотерапия. – 2007. – № 1. – С. 62–66.

42. Вахнина, Н. В. Сосудистые когнитивные нарушения // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. – 2014. – № 1. – С. 74–79.

43. Взаимосвязь иммунных и оксидантных нарушений при остром обструктивном и необструктивном пиелонефрите / А. И. Конопля [и др.] // Клинич. медицина. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 362–368.

44. Взаимосвязь коррекции иммунных и оксидантных нарушений со структурно-функциональными свойствами эритроцитов при хронических сальпингоофоритах / А. А. Конопля [и др.]. – Курск : Изд-во КГМУ, 2009. – 180 с.

45. Взаимосвязь цинка с показателями липидного профиля и свободно-радикального окисления у пациентов с гипертонической болезнью / А. А. Зуйкова [и др.] // Систем. анализ и упр. в биомед. системах. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 486–489.

46. Влияние апоптотических нейтрофилов на продукцию цитокинов и простагландина E₂ M1 макрофагами человека / Е. Р. Черных [и др.] // Иммунология. – 2017. – Т. 38, № 4. – С. 194–198.

47. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического preconditionирования на выживаемость животных и функциональную актив-

ность ЦНС при ишемии головного мозга / О. С. Левченкова [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2016. – Т. 79, № 6. – С. 3–8.

48. Влияние лекарственных препаратов, используемых при лечении больных с последствиями ишемического инсульта, на процессы свободнорадикального окисления в модельных системах / С. А. Трофимова [и др.] / Клинич. фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24, № 4. – С. 34–37.

49. Влияние локального применения эритропоэтина на показатели гибели лимфоцитов в крови в динамике экспериментальной термической травмы / М. В. Осиков [и др.] // Рос. иммунол. журн. – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 185–187.

50. Влияние пирибедила на умеренные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / О. А. Ганькина [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 6 (2). – С. 62–67.

51. Влияние различных методов многокомпонентной общей анестезии на содержание белков в мембранах эритроцитов у пациентов с желчнокаменной болезнью / Н. Н. Авдеева [и др.] // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2016. – № 1. – С. 5–11.

52. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга / С. А. Румянцева [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 8. – С. 16–21.

53. Влияние рецепторного антагониста интерлейкина-1 на соотношение показателей тиол-дисульфидной системы, окислительной модификации белков и энергетического метаболизма в клетках головного мозга крыс на фоне экспериментальной гипергликемии и церебральной ишемии / Э. В. Супрун [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 82–88.

54. Влияние терапии Цитофлавином на функцию эндотелия и церебральную гемодинамику у больных гипертонической энцефалопатией / Л. А. Белова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – Т. 59, № 7-8. – С. 30–36.

55. Влияние эмоксипина и мексидола на устойчивость к острой церебральной ишемии при аллоксановом диабете у мышей / И. А. Волчегорский [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2015. – Т. 78, № 9. – С. 17–22.

56. Вовлечение лектинового каскада комплемента в постишемический воспалительный ответ / А. С. Бояджян [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 35–39.

57. Воздействие вазонита на структурно-функциональное состояние цитоплазматической мембраны эритроцитов больных с ишемическим инсультом / Л. А. Белова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 83–85.

58. Возможности медикаментозной коррекции напряжения кислорода в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В. Г. Кулес [и др.] // Биомедицина. – 2014. – № 2. – С. 114–119.

59. Возможности применения Нейрокса в комплексном лечении хронической ишемии мозга / О. Л. Бадалян [и др.] // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 8. – С. 445–459.

60. Возможности фармакологической модуляции церебральной глутаматергической системы в терапии сосудистых когнитивных нарушений / И. В. Литвиненко [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 9. – С. 29–35.

61. Воробьева, Н. В. NADPH-оксидаза нейтрофилов и заболевания, связанные с ее дисфункцией // Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 4. – С. 227–232.

62. Воробьева, О. В. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс» // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 9. – С. 47–51.

63. Воробьева, О. В. Открытое сравнительное наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата адаптол в терапии тревожно-астенических расстройств у больных с хронической ишемией мозга /

О. В. Воробьева, В. В. Репина // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 3. – С. 20–24.

64. Воробьева, О. В. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – спектр клинического применения // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 10. – С. 86–90.

65. Воронина, Т. А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 12. – С. 86–90.

66. Воронков, А. В. Взаимосвязь развития эндотелиальной дисфункции и активности протеинкиназы С при ишемическом повреждении головного мозга / А. В. Воронков, А. В. Мамлеев // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2016. – Т. 60, № 4. – С. 134–142.

67. Воскресенская, О. Н. Механизмы формирования хронической ишемии головного мозга при артериальной гипертензии / О. Н. Воскресенская, Н. Б. Захарова, М. В. Иванов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2. – С. 68–71.

68. Воспаление и депрессия: роль окислительного стресса, гормональных и клеточных факторов / Г. Э. Мазо [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 1. – С. 80–84.

69. Воспалительные и аутоиммунные реакции при различных формах нарушения функционирования нервной системы / И. Н. Отман [и др.] // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2015. – Т. 59, № 3. – С. 81–88.

70. Восстановительная медицина : монография / под ред. А. А. Хадарцева, Б. Л. Винокурова, С. Н. Гонтарева. – Тула : Изд-во ТулГУ ; Белгород : Белгород. обл. тип., 2010. – Т. I. – 296 с.

71. Восстановительные методы в комплексном лечении больных с гипертонической болезнью, ассоциированной с заболеванием шейного отдела позвоночника / Цзюнда Гань [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 116–118.

72. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции) / С. А. Румянцева [и др.]. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : Мед. кн., 2011. – 174 с.
73. Гавриленко, Т. И. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение / Т. И. Гавриленко, Н. А. Рыжкова, А. Н. Пархоменко // Україн. кардіол. журн. – 2011. – № 4. – С. 87–95.
74. Гаврилюк, В. П. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в условиях интраабдоминальной инфекции у детей / В. П. Гаврилюк, А. И. Конопля, С. В. Костин // Детская хирургия. – 2010. – № 4. – С. 38–40.
75. Гаврилюк, Е. В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии / Е. В. Гаврилюк, А. И. Конопля, А. В. Караулов // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 29–34.
76. Гайнуллина, Д. К. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия / Д. К. Гайнуллина, О. О. Кирюхина, О. С. Тарасова // Успехи физиол. наук. – 2013. – Т. 44, № 4. – С. 88–102.
77. Гемодинамические эффекты содержащего сукцинат диализирующего раствора / А. В. Смирнов [и др.] // Терапевт. арх. – 2015. – Т. 87, № 6. – С. 56–61.
78. Гиперкапния – альтернативный гипоксии сигнальный стимул для повышения HIF-1 α и эритропоэтина в головном мозге / В. П. Куликов [и др.] // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2015. – Т. 59, № 3. – С. 34–37.
79. Гипертоническая энцефалопатия / А. И. Федин [и др.]. – М. : РГМУ, 2010. – 52 с.
80. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов Ж. К. Стокле [и др.] // Биохимия. – 2014. – Т. 63, № 7. – С. 976–983.
81. Гладких, Р. А. Неоптерин как современный маркер воспаления / Р. А. Гладких, В. П. Молочный, И. В. Полеско // Детские инфекции. – 2016. – № 2. – С. 19–23.
82. Голубев, Р. В. Расширение представлений о механизмах действия сукцинатсодержащих диализирующих растворов / Р. В. Голубев, А. В. Смирнов // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 19–24.

83. Гомазков, О. А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 8. – С. 99–104.
84. Гомазков, О. А. Сигнальные молекулы мозга и эпигенетические факторы при нейродегенеративных и психических расстройствах // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 10. – С. 102–110.
85. Гомазков, О. А. Трансформация нейральных стволовых клеток и репаративные процессы в мозге // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 8. – С. 4–12.
86. Горожанская, Э. Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях // Клинич. лаб. диагностика. – 2010. – № 6. – С. 28–44.
87. Горохова, С. Г. Сердечно-сосудистый континуум: возможности коэнзима Q10 в коррекции окислительного стресса // Кардиология. – 2011. – № 10. – С. 61–67.
88. Громова, О. А. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, И. В. Гоголева // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 3 (2). – С. 43–50.
89. Гублер, Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – Л. : Медицина, 1973. – 141 с.
90. Гулевская, Т. С. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии / Т. С. Гулевская, В. А. Моргунов. – М., 2009. – 296 с.
91. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Ч. 1. Общая характеристика процесса // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 4. – С. 3–14.

92. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 328 с.
93. Гусев, Е. И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга / Е. И. Гусев, А. С. Чуканова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 4–8.
94. Гусев, Е. И. Эпидемиология инсульта в России / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил. Инсульт. – 2003. – № 8. – С. 4–9.
95. Гусев, Е. Ю. Эволюция воспаления / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 5–13.
96. Давыдова, Е. В. Функциональная характеристика эндотелия при ранних формах хронической ишемии мозга у ветеранов Афганистана // Рос. иммунол. журн. – 2016. – Т. 10, № 3 (1). – С. 237–240.
97. Дадашева, М. Н. Инновационная терапия цереброваскулярных заболеваний у больных с вариабельной артериальной гипертензией / М. Н. Дадашева, Н. Ю. Тараненко, Б. В. Агафонов // Практик. медицина. – 2015. – № 5 (90). – С. 221–224.
98. Дамулин, И. В. Деменция и заболевания мелких церебральных сосудов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 8. – С. 105–110.
99. Дамулин, И. В. Особенности структурной и функциональной организации головного мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 11. – С. 163–168.
100. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии : нац. рекомендации / А. Г. Мрочек [и др.]. – Минск, 2010. – 370 с.
101. Динамика качества жизни и приверженность к антигипертензивной терапии у больных гипертонической энцефалопатией / О. В. Гаврилюк [и др.] // Паллиатив. медицина и реабилитация. – 2011. – № 1. – С. 28–30.
102. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е. Н. Воробьева [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2010. – № 2. – С. 84–91.

103. Дьяконов, М. М. К вопросу о нейропротекторном действии пептидных препаратов / М. М. Дьяконов, П. Д. Шабанов // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2011. – № 1 (33). – С. 255–258.

104. Есин, Р. Г. Дисциркуляторная энцефалопатия и болезнь мелких сосудов / Р. Г. Есин, О. Р. Есин, И. Х. Хайруллин // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 8. – С. 109–113.

105. Ефремушкин, Г. Г. Артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия – что первично? / Г. Г. Ефремушкин, И. В. Подсонная // Кардиосо-матика. – 2011. – № 4. – С. 28–34.

106. Женщины и мужчины России : стат. сб. – М. : Росстат, 2012. – 299 с.

107. Журавлева, М. В. Применение винпоцетина (кавинтона) у пациентов с когнитивными нарушениями различной этиологии / М. В. Журавлева, В. В. Архипов, Т. М. Черных // Клинич. фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 5. – С. 75–80.

108. Заднипрный, И. В. Исследование антиоксидантной активности и кардиопротекторного эффекта реамберина и цитофлавина в условиях гемической гипоксии у новорожденных крысят / И. В. Заднипрный, О. С. Третьякова, Т. П. Сатаева // Арх. патологии. – 2015. – № 6. – С. 39–44.

109. Захаров, В. В. Диагностика и лечение хронической недостаточности мозгового кровообращения / В. В. Захаров, Д. О. Громова // Эффектив. фармако-терапия. Неврология и психиатрия. – 2015. – № 2. – С. 48–54.

110. Захаров, В. В. Применение винпотропила при дисциркуляторной энце-фалопатии с недементными когнитивными нарушениями // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 11. – С. 13–16.

111. Захаров, В. В. Современные подходы к ведению пациентов с умерен-ными когнитивными нарушениями / В. В. Захаров, Д. О. Громова // Журн. невро-логии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 3. – С. 107–112.

112. Захарова, Е. М. Современные представления о цереброваскулярных за-болеваниях // Мед. альм. – 2010. – № 2. – С. 42–47.

113. Захарова, Н. Б. Ангиогенез и фактор роста эндотелия сосудов при церебральной патологии / Н. Б. Захарова, О. Н. Воскресенская, Ю. С. Тарасова // Врач. – 2014. – № 10. – С. 12–14.

114. Зверева, З. Ф. Клинические и нейрофизиологические показатели у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / З. Ф. Зверева, Н. П. Ванчакова, Н. Н. Золотарева // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 2. – С. 15–18.

115. Зинкин, В. Ю. Способ оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека / В. Ю. Зинкин, В. Г. Годков // Клинич. и лаб. диагностика. – 2004. – № 2. – С. 27–31.

116. Зотова, Н. В. Особенности изменения в крови уровней цитокинов, растворимых молекул межклеточной адгезии и острофазного С-реактивного белка у пациентов с различной тяжестью течения и исхода сепсиса // Рос. иммунол. журн. – 2012. – Т. 6, № 3 (15), – С. 266–272.

117. Зуева, И. Б. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: возможные механизмы развития, диагностика, подходы к терапии // Терапевт. арх. – 2015. – № 12. – С. 96–100.

118. Зурочка, А. В. Цитокиновый контроль регуляции гематоэнцефалического барьера и уровни нейронспецифических маркеров повреждения нервной ткани у пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга / А. В. Зурочка, Е. В. Давыдова, Д. Ш. Альтман // Рос. иммунол. журн. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 451–455.

119. Ианг, И. Повреждение гематоэнцефалического барьера при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях / И. Ианг, Г. А. Розенберг // Stroke. Журн. нац. ассоц. по борьбе с инсультом. – 2012. – № 1. – С. 91–96.

120. Иванов, М. В. Диагностическое значение показателей эндотелиальной дисфункции, апоптоза и цитокинов при когнитивных нарушениях гипертонического генеза / М. В. Иванов, О. Н. Воскресенская, И. Б. Захарова // Клини.-лаб. консилиум. – 2009. – № 2. – С. 59–63.

121. Иванов, А. Н. Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции и нарушения / А. Н. Иванов, Д. М. Пучиньян, И. А. Норкин // Успехи физиол. наук. – 2015. – Т. 46, № 2. – С. 72–96.

122. Изменение показателей про- и антиоксидантного баланса крови при хроническом воздействии синглетного кислорода в эксперименте / А. Г. Соловьева [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 50–55.

123. Изменение соотношения уровней растворимых TNF- α и TNF-R1 в крови как одно из ключевых звеньев патогенеза, диагностический и прогностический показатель при ишемическом инсульте / С. П. Сергеева [и др.] // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2014. – № 1. – С. 13–17.

124. Изучение действия сверхмалых доз антител к S100 при нарушении когнитивных функций, эмоционального и неврологического статусов в условиях экспериментальной модели болезни Альцгеймера / Т. А. Воронина [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 8 (прил.). – С. 174–176.

125. Изучение нейротрофических факторов и аутоантител к ним у больных с хронической ишемией головного мозга / М. Х. Хаджиева [и др.] // Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. – СПб., 2000. – С. 341.

126. Изучение содержания фактора роста нервов и антител к нему у больных с острой церебральной ишемией / В. И. Скворцова [и др.] // Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. – СПб., 2000. – С. 332–333.

127. Изучение церебропротективных свойств рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина 1 человека (IL-1Ra) в эксперименте. Влияние IL-1Ra на кровоснабжение головного мозга, нарушение кислотно-щелочного баланса, деструкцию нейронов и содержание интерлейкина 1 при экспериментальной церебральной ишемии у крыс / А. М. Ищенко [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 1-2. – С. 45–51.

128. Изучение церебропротекторных свойств рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина 1 человека (IL-1R) в эксперименте. II. Церебропротекторные свойства IL-1R при ишемическом и травматическом поражении головного мозга у мышей / Е. Г. Щекина [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 29–34.

129. Изучение эффективности препарата церетон в лечении больных пожилого возраста, страдающих хронической ишемией головного мозга / А. В. Соловьева [и др.] // Рус. мед. журн. – 2009. – № 23. – С. 1522–1525.

130. Иммунологические нарушения при хронической ишемии мозга / А. А. Шульгинова [и др.] // Иммунология. – 2017. – Т. 38, № 2. – С. 108–112.

131. Иммунометаболические нарушения в условиях гипоксии и их фармакологическая коррекция / С. Б. Николаев [и др.]. – Курск : Изд-во КГМУ, 2010. – 223 с.

132. Иммунометаболические нарушения при гипертонической болезни различной степени тяжести / К. А. Пёхова [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. – 2012. Т. 19, № 1. – С. 172–173.

133. Иммунометаболические нарушения при хронической ишемии мозга / А. И. Конопля [и др.] // Ученые записки Орлов. гос. ун-та. Серия: Естеств., технич. и мед. науки. – 2014. – № 7 (63). – С. 295.

134. Иммунометаболические эффекты витаминно-эритроцитарных взаимодействий / И. Л. Бровкина [и др.] ; под ред. Л. Г. Прокопенко. – Курск : Изд-во КГМУ, 2013. – 108 с. – Загл. на обл.: Витамины, эритроциты, иммунитет.

135. Иммунометаболические эффекты регуляторов энергетического обмена при нарушении гомеостаза / Г. А. Лазарева [и др.] ; под ред. Л. Г. Прокопенко. – Курск : КГМУ, 2006. – 329 с.

136. Иммуномодуляторы в лечении хронической ишемии головного мозга / А. А. Шульгинова [и др.] // Мед. иммунология. – 2017. – Т. 19, спец. вып. – С. 210.

137. Иммуномодуляторы и антиоксиданты в коррекции оксидантных и структурно-функциональных нарушений в эритроцитах при хронической ишемии мозга [Электронный ресурс] / О. А. Суняйкина [и др.] // Соврем. проблемы науки

и образования. – 2017. – № 1. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/127-21216>, свободный.

138. Иммунореабилитация пациентов с хронической ишемией головного мозга I и II стадии / А. А. Шульгинова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 4. – С. 275.

139. Индивидуальные и комбинированные антиоксидантные эффекты цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината / Э. Ю. Соловьева [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 11. – С. 78–85.

140. Интегральный показатель оценки окислительного стресса в крови человека / Л. И. Колесникова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 6. – С. 680–683.

141. Использование мексикора для коррекции двигательных и когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / И. В. Дамулин [и др.] // Неврол. журн. – 2009. – № 1. – С. 38–43.

142. Использование метода секвенциального анализа для оценки эффективности лечения пациентов с хронической ишемией мозга / А. А. Шульгинова [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. – 2016. – Т. 23, № 4. – С. 79–87.

143. Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней / Е. О. Тихонова [и др.] // Терапевт. арх. – 2016. – Т. 88, № 11. – С. 121–127.

144. Исследование антигипоксических свойств новых производных гетероциклических соединений и аминокислот в условиях острой кислородной недостаточности / С. Панчук [и др.] // Вестн. Брян. гос. ун-та. – 2014. – № 4. – С. 151–155.

145. Исследование некоторых фармакологических свойств нового производного 3-гидроксипиридина / В. В. Яснецов [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2016. – Т. 79, № 2. – С. 3–8.

146. Исследование острого и хронического воспаления при ишемии мозга на модели изолированных нейтрофилов / Э. Ю. Соловьева [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 60–64.

147. Исследование эффективности церетона при мягком когнитивном снижении амнестического типа на основе тестирования маркеров липидной природы / А. В. Алесенко [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 6. – С. 21–27.

148. К механизму Fas-индуцированного апоптоза нейронов в патогенезе ишемического инсульта / С. П. Сергеева [и др.] // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2013. – № 3. – С. 15–18.

149. Кадыков, А. С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия : рук. для врачей / А. С. Кадыков, Л. С. Манвелов, Н. В. Шахпаронова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 266 с.

150. Казанцева, Н. В. Нормоксическая компрессия в комплексном лечении гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии / Н. В. Казанцева, Н. А. Волкова, С. Б. Буклина // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 6. – С. 26–30.

151. Калиниченко, Л. С. Воздействие интерлейкина-4 на антиоксидантную защиту головного мозга крыс при остром эмоциональном стрессе / Л. С. Калиниченко, С. С. Перцов, Е. В. Коплик // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 7. – С. 13–16.

152. Камчатнов, П. Р. Применение альфа-липоевой кислоты при заболеваниях нервной системы / П. Р. Камчатнов, Б. А. Абусуева, А. Ю. Казаков // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 10. – С. 131–135.

153. Камчатнов, П. Р. Применение винпотропила при ишемических поражениях головного мозга / П. Р. Камчатнов, К. А. Зайцев, Д. Б. Денисов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 11. – С. 76–78.

154. Камчатнов, П. Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения и возможности их фармакологической коррекции / П. Р. Камчатнов, Г. С. Сальникова, Н. А. Михайлова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 6. – С. 72–75.

155. Камчатнов, П. Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения – применение комбинированных препаратов / П. Р. Камчатнов, А. В. Чугунов, Х. Я. Умаров // Рус. мед. журн. – 2016. – Т. 14, № 9. – С. 720–724.

156. Камчатнов, П. Р. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможности их медикаментозной коррекции // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 3. – С. 87–91.

157. Камчатнов, П. Р. Применение витаминов группы В в неврологической клинике // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 9. – С. 105–111.

158. Караулов, А. В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы / А. В. Караулов, О. В. Калюжин // Терапевт. арх. – 2013. – Т. 85, № 11. – С. 100–108.

159. Караулов, А. В. Часто задаваемые вопросы клинических врачей: ответ иммунолога // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 8. С. 1–14.

160. Кардиопротективные эффекты сукцинатсодержащего диализирующего раствора / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 69–78.

161. Карлов, В. А. Неврология : рук. для врачей / В. А. Карлов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Мед. информ. агентство, 2011. – 664 с.

162. Карпов, Ю. А. Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2010. – № 2. – С. 69–73.

163. Касаткин, Д. С. Нейроваскулярная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротективных препаратов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 9. – С. 103–107.

164. Касаткин, Д. С. Полиmodalность эффектов препарата кавинтон: экспериментальные и клинические доказательства // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил. Инсульт. – 2010. – № 9 (2). – С. 9–12.

165. Касаткин, Д. С. Современная стратегия коррекции когнитивных нарушений // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 3. – С. 114–121.

166. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с.

167. Клеточные системы восстановления и утилизации поврежденных нейронов головного мозга белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий / А. С. Степанов [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 10. – С. 1135–1147.

168. Клиническая значимость экспрессии рецепторов C_{3a} , C_{5a1} (CD88) на миелоидных клетках в прогнозе степени тяжести и исхода хирургического сепсиса / В. А. Лазанович [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 286–291.

169. Клиническая иммунология и аллергология : учеб. пособие / под ред. А. М. Земского. – Воронеж : ВГМУ, 2016. – 288 с.

170. Клинические и генетические маркеры дисциркуляторной энцефалопатии / И. В. Зверева [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 6. – С. 8–13.

171. Клинический опыт совместного использования иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов в клинической практике / А. И. Конопля [и др.]. – Курск : Курская гор. тип., 2015. – 160 с.

172. Клиническое значение определения маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, микроальбуминурия) и поражения тубулоинтерстициальной ткани (β_2 -микроглобулин, моноцитарный хемотаксический белок-1) у пациентов с артериальной гипертонией и нарушением обмена мочевой кислоты / Т. Ю. Стахова [и др.] // Терапевт. арх. – 2014. – Т. 86, № 6. – С. 45–51.

173. Комиссинская, Л. С. Система комплемента в условиях различных методов многокомпонентной общей анестезии у больных желчнокаменной болезнью в периоперационном периоде / Л. С. Комиссинская, А. И. Конопля, С. А. Сумин // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2012. – № 4. – С. 56–61.

174. Комплексная энергокоррекция хронической ишемии мозга / З. А. Суслина [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 3. – С. 25–30.

175. Конопля, А. И. Взаимосвязь структуры и функции эритроцитов с иммунным гомеостазом / А. И. Конопля. – Курск : Изд-во КГМУ, 2008. – 40 с.

176. Конопля, А. И. Иммунные и оксидантные нарушения у больных хронической ишемией мозга и их коррекция / А. И. Конопля, В. Б. Ласков, А. А. Шульгинова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 11. – С. 28–32.

177. Конопля, А. И. Хроническая ишемия головного мозга: состояние структурно-функциональных свойств эритроцитов / А. И. Конопля, А. А. Шульгинова // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2016. – Т. 60, № 1. – С. 17–22.

178. Коррекция когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии на фоне сердечно-сосудистой патологии / А. Фирсов [и др.] // Врач. – 2014. – № 3. – С. 46–50.

179. Коррекция метаболических нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией / А. А. Шульгинова [и др.] // Фундам. исслед. – 2015. – № 1. – С. 1717–1721.

180. Коррекция нарушений содержания и соотношения белков и липидов в мембране эритроцитов при дисциркуляторной энцефалопатии на различных стадиях заболевания / О. А. Суняйкина [и др.] // Вестн. Смолен. гос. мед. акад. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 49–56.

181. Коррекция не достигающих степени деменции когнитивных нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / М. М. Одинак [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 5. – С. 25–30.

182. Коррекция окислительного стресса у больных хронической ишемией головного мозга / О. А. Горошко [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 7. – С. 549–553.

183. Коррекция цитокинового статуса при ишемическом поражении сердца и мозга при помощи ТЭС-терапии / С. А. Занин [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 30–34.

184. Косарев, В. В. Фармакотерапия дисциркуляторной энцефалопатии: в фокусе – ноотропы / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Мед. совет. – 2012. – № 3. – С. 54–59.
185. Котина, Е. Воспалительно-метаболические процессы в патогенезе острого ишемического инсульта / Е. Котина, Л. Новикова // Врач. – 2013. – № 8. – С. 77–78.
186. Котова, О. В. Хроническая ишемия головного мозга: патогенетические механизмы и принципы лечения / О. В. Котова, Е. С. Акарачкова // Фарматека. – 2010. – № 8. – С. 57–61.
187. Коцюба, А. Е. Топохимия межъядерных интернейронов в стволе мозга человека при артериальной гипертензии / А. Е. Коцюба, М. С. Старцева, В. М. Черток // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 11. – С. 15–20.
188. Крушинский, А. А. Влияние ингибиторов нейрональной и индуцибельной NO-синтаз на развитие геморрагического инсульта в эксперименте / А. А. Крушинский, В. С. Кузенков, В. Е. Дьяконова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил. Инсульт. – 2014. – Т. 114, № 8, вып. 2. – С. 21–27.
189. Крылов, В. И. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов / В. И. Крылов, А. Ф. Виноградов, С. И. Ефремова // Лаб. дело. – 1984. – № 4. – С. 205–206.
190. Крылов, В. Н. Стресс-протекторное действие цитофлавина при хронической ишемии мозга крыс / В. Н. Крылов, А. В. Дерюгина, Е. А. Антипенко // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2016. – Т. 79, № 9. – С. 29–32.
191. Кузнецова, В. Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / В. Л. Кузнецова, А. Г. Соловьева // Соврем. проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 462–474.
192. Кулишова, Т. В. Комплексная реабилитация больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии с включением нейроадаптивной электростимуля-

ции в условиях санатория / Т. В. Кулишова, Н. Г. Ровенская // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 3. – С. 21.

193. Лабис, В. В. Роль иммунной системы в патогенезе репаративных процессов / В. В. Лабис, Э. А. Базилян, И. Г. Козлов // Рос. стоматол. журн. – 2013. – № 4. – С. 21–24.

194. Лакин, Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М., 1980. – 75 с.

195. Ланкин, В. З. Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 12. – С. 97–105.

196. Левин, О. С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии : метод. пособие / О. С. Левин. – М., 2010. – 154 с.

197. Левин, О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? // Соврем. терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. – № 3. – С. 40–46.

198. Левин, О. С. Применение экстракта Ginkgo biloba (EGb 761) для лечения когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 17, № 20. – С. 1356–1361.

199. Лекарственные препараты в России : справочник Видаль. – М. : АстраФармСервис, 2012. – 1662 с.

200. Ленинджер, А. Основы биохимии : в 3 т. : пер. с англ. – М. : Мир, 1985. – Т. 2. – 368 с.

201. Лескова, Г. Ф. Дисрегуляция обмена фосфолипидов нейрональных мембран в патологии нервной системы / Г. Ф. Лескова, Г. Н. Крыжановский // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – № 6. – С. 102–106.

202. Литвиненко, И. В. Коррекция когнитивных и некогнитивных симптомов цереброваскулярной болезни / И. В. Литвиненко, К. М. Наумов, М. М. Одинак // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 4. – С. 35–40.

203. Лосенкова, С. О. Экспериментальное изучение церебропротекторной активности этилметилгидоксипиридина сукцината при трансдермальном способе

введения / С. О. Лосенкова, В. Е. Новиков, Э. Ф. Степанова // Разработка и регистрация лекарств. средств. – 2015. – № 1. – С. 158.

204. Лукьянова, Л. Д. Роль сукцината в регуляции срочной экспрессии HIF-1 α при гипоксии / Л. Д. Лукьянова, Ю. Н. Кирова, Э. Л. Германова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, № 9. – С. 273–279.

205. Лукьянова, Л. Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2011. – № 1. – С. 3–19.

206. Луцкий, М. А. Окислительный стресс при цереброваскулярных заболеваниях и инсульте / М. А. Луцкий, И. Э. Есауленко, А. М. Земсков. – М. : Медицина, 2011. – 237 с.

207. Лямина, Н. П. Адаптация к гипоксии и ишемическое preconditionирование: от фундаментальных исследований к клинической практике / Н. П. Лямина, Э. С. Карпова, Е. В. Котельникова // Клинич. медицина. – 2014. – № 2. – С. 23–29.

208. Лянг, О. В. Применение мексидола при ишемии головного мозга / О. В. Лянг, А. Г. Кочетов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 12. – С. 126–129.

209. Майорова, Н. Г. Клинический опыт применения Нейрокса у пациентов с цереброваскулярным заболеванием / Н. Г. Майорова, В. А. Павлова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 1. – С. 71–74.

210. Макаров, Х. М. L-Аргинин – оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 87–95.

211. Мак-Мюррей, У. Обмен веществ у человека : пер. с англ. / У. Мак-Мюррей. – М. : Мир, 1980. – 368 с.

212. Максимова, М. Ю. Современные подходы к профилактике и лечению хронических нарушений мозгового кровообращения / М. Ю. Максимова, М. А. Домашенко, М. М. Танащян // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. – 2012. – № 4. – С. 88–91.

213. Малышев, И. Ю. Феномены и сигнальные механизмы репрограммирования макрофагов // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2015. – Т. 59, № 2. – С. 99–111.

214. Манвелов, Л. С. Ранние формы сосудистых заболеваний головного мозга / Л. С. Манвелов, А. С. Кадыков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 344 с.

215. Маркевич, П. С. Роль препарата «Цитофлавин» в клинической практике / П. С. Маркевич, С. Ю. Даниленко, А. В. Янкин // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд-ния РАМН. – 2010. – № 3. – С. 109–113.

216. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей / А. В. Моргун [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2013. – № 3 (81). – С. 3–11.

217. Маркин, С. П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга // Рус. мед. журн. – 2010. – № 6. – С. 1–7.

218. Марков, Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 11. – С. 64–74.

219. Марков, Х. М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2005. – № 4. – С. 5–9.

220. Марри, Р. Биохимия человека : в 2 т. : пер. с англ. / Р. Марри, Д. Греннер, В. Родуэлл. – М. : Мир, 1993. – Т. 2. – 415 с.

221. Мартусевич, А. К. Влияние свободного и депонированного оксида азота на энергетический метаболизм крови / А. К. Мартусевич, А. Г. Соловьёва, С. П. Перетягин // Биомед. исслед. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 33–38.

222. Мартынова, О. В. Влияние фармакологического preconditionирования с использованием ингибитора ФДЭ-5 тадалафила на ишемические-реперфузионные повреждения головного мозга (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. биол. наук / О. В. Мартынова. – Белгород, 2017. – 22 с.

223. Масленникова, М. И. Возможности нейропротективной терапии при полушарном ишемическом инсульте // Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед. – 2015. – № 4. – С. 60–61.

224. Маслянский, А. Л. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом / А. Л. Маслянский, И. Н. Пенин, М. Д. Чешуина // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 9–20.

225. Матвеева, В. Г. Проблемы и перспективы изучения субпопуляций моноцитов крови в патогенезе заболеваний, связанных с воспалением / В. Г. Матвеева, Е. В. Григорьев // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2016. – Т. 4, № 60. – С. 154–159.

226. Медведев, А. Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А. Н. Медведев, В. В. Чаленко // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.

227. Менделевич, Е. Е. Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинико-нейровизуальные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия // Рус. мед. журн. – 2016. – № 7. – С. 424–428.

228. Метаболическая терапия в неврологии / С. А. Живолупов [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 7. – С. 37–41.

229. Механизмы ангиогенеза в формировании структурных изменений ткани головного мозга у больных с прогрессирующими формами цереброваскулярных заболеваний / О. Н. Воскресенская [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 7. – С. 64–68.

230. Мирзоян, Н. Р. Влияние мексидола и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на содержание липофусцина в ткани головного мозга крыс в условиях локальной перманентной ишемии / Н. Р. Мирзоян, Н. А. Багдасарян, К. Б. Алиханян // Нейрофармакология. – 2015. – Т. 78, № 8. – С. 3–6.

231. Мирзоян, Н. Р. Изучение нейропротекторной активности конъюгата ГАМК с арахидоновой кислотой в условиях локальной перманентной ишемии го-

ловного мозга у крыс / Н. Р. Мирзоян, Н. Г. Хостикян, А. Г. Степанян // Фармакология сердечно-сосудистой системы. – 2015. – Т. 78, № 6. – С. 7–11.

232. Митохондрии и воспаление / К. И. Колмычкова [и др.]. // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2016. – Т. 60, № 4. – С. 114–121.

233. Модулирующий эффект полиоксидония на реактивность клеток иммунной системы при формировании противочумного иммунитета / А. Л. Кравцов [и др.] // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 6. – С. 320–324.

234. Молекулярная биология клетки : в 5 т. : пер. с англ. / Б. Албертс [и др.]. – М. : Мир, 1986. – Т. 3. – 296 с.

235. Молекулярные маркеры повреждения эндотелия у пациентов с болезнью Паркинсона / Н. С. Макаров [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 3. – С. 61–65.

236. Морозов, Ю. А. Лабораторная оценка оксидативного стресса и антиоксидантной защиты / Ю. А. Морозов, И. И. Дементьева, М. В. Палюлина // Спр. заведующего КДЛ. – 2014. – № 3. – С. 49–62.

237. Морфометрическое исследование Th1- и Th2-клеток в сосудистой стенке при атерогенезе у человека / П. В. Пигаревский [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 13–16.

238. Маркеры воспаления и ангиогенеза при хронических цереброваскулярных заболеваниях / О. Н. Воскресенская [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – № 12, спецвып. – С. 9–12.

239. Мудрова, О. А. Эффективность препарата диваза в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта / О. А. Мудрова, Н. Б. Щеколова, Ф. А. Борилов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил. Инсульт. – 2016. – Т. 116, № 3. – С. 48–53.

240. Мюльберг, А. А. Цитокины как медиаторы нейроиммунных взаимодействий / А. А. Мюльберг, Т. В. Гришина // Успехи физиол. наук. – 2006. – Т. 37, № 1. – С. 18–27.

241. Нагорная, Н. В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2 (23). – С. 36–40.

242. Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции / В. В. Фатеева [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 5. – С. 1–6.

243. Настольная книга клинического иммунолога. Теоретические, практические и прикладные аспекты клинической иммунологии на современном этапе / А. М. Земсков [и др.]. – М. : Триада-Х, 2015. – 703 с.

244. Неверовский, Д. В. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике / Д. В. Неверовский, С. Ф. Случевская, В. А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 2. – С. 38–42.

245. Неврология : нац. рук. / под ред. Е. И. Гусева [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Мед, 2009. – С. 637–656.

246. Нейропротективная терапия при лечении хронической цереброваскулярной патологии, влияние на гемореологические и морфоденситометрические показатели крови / А. В. Анисимова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 10. – С. 72–80.

247. Нейропротективная эффективность внутривенного введения убихинона на модели необратимой ишемии головного мозга у крыс / М. А. Белоусова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 2. – С. 205–207.

248. Нейропротективное действие антигипоксантов и умеренной гипоксии в режиме комбинированного прекондиционирования при ишемии головного мозга / О. С. Левченкова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 8. – С. 173–177.

249. Нейропротекторное действие новых производных пириимидина при экспериментальной травме спинного мозга крысы / Т. В. Повышева [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2016. – Т. 79, № 8. – С. 3–9.

250. Нейропротекторное действие фенибута и нейроглутама при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне измененной иммунореактивности / Е. В. Волотова [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2016. – Т. 79, № 4. – С. 18–25.

251. Нейтрофильные гранулоциты как регуляторы иммунитета / А. С. Беляева [и др.] // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 2. – С. 129–133.

252. Нельсон, Д. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. Т. 2: Биоэнергетика и метаболизм : пер. с англ. / Д. Нельсон, М. Кокс. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 636 с.

253. Неортодоксальная иммунология / А. М. Земсков [и др.]. – М. : Триада-Х, 2013. – 223 с.

254. Неспецифические адаптационные реакции крови при хронической ишемии головного мозга / В. Н. Крылова [и др.] // Клинич. лаб. диагностика. – 2010. – № 12. – С. 28–30.

255. Нестерова, И. В. Иммуномодулирующая терапия направленного действия: сегодняшняя реальность и перспективы // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 18–20.

256. Нестерова, И. В. Нейтрофильные гранулоциты: взгляд в будущее // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 269–274.

257. Низова, Н. В. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – № 1. – С. 67–69.

258. Никитина, В. В. Диагностическое значение показателей активности внутрисосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с хронической ишемией головного мозга / В. В. Никитина, Н. Б. Захарова // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 30–34.

259. Новиков, В. Е. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия / В. Е. Новиков, О. С. Левченкова // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – Т. 76, № 5. – С. 47.

260. Новиков, В. Е. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция / В. Е. Новиков, О. С. Левченкова, Е. В. Пожилова // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарств. терапии. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 13–21.

261. Новиков, К. Н. Свободнорадикальные процессы в биологических системах при воздействии факторов окружающей среды / К. Н. Новиков, С. В. Котелевцев, Ю. П. Козлов. – М. : РУДН, 2011. – 198 с.

262. Новые возможности в патогенетической терапии хронической ишемии головного мозга / Т. С. Мищенко [и др.] // Междунар. неврол. журн. – 2011. – № 1. – С. 37–42.

263. О влиянии цитофлавина на ряд физиологических показателей организма у больных с токсикогипоксической энцефалопатией / Г. А. Ливанов [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – Т. 76, № 11. – С. 40–43.

264. О роли полиморфизма генов цитокинов в патогенезе атеросклероза / А. В. Караулов [и др.] // Молекуляр. медицина. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 3–7.

265. Окислительный стресс как причина системного старения. Роль препаратов α -липоевой кислоты (эспа-липон) в лечении и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний / С. Ю. Калинин [и др.] // Фарматека. – 2014. – № 6. – С. 44–56.

266. Оковитый, С. В. Применение сукцинатов в спорте / С. В. Оковитый, С. В. Радько // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2015. – № 6. – С. 59–65.

267. Оксидативный стресс и старение: возможности коррекции / Т. И. Титова [и др.] // Врач. – 2015. – № 6. – С. 6–10.

268. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 1. – С. 30–36.

269. Опыт клинического применения агомелатина для лечения депрессии у пожилых больных в амбулаторной практике / С. И. Гаврилова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 9. – С. 43–48.

270. Осиков, М. В. Влияние эритропоэтина на функциональную активность нейтрофилов крови недоношенных новорожденных в эксперименте *in vitro* / М. В. Осиков, О. Н. Альмухаметова, Л. В. Воргова // Рос. иммунол. журн. – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 182–185.

271. Осиков, М. В. Патологический анализ влияния эритропоэтина на психологический статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся в гемодиализе / М. В. Осиков, К. В. Ахматов, Л. В. Кривохижина // Человек. Спорт. Медицина. – 2010. – № 19 (195). – С. 110–116.

272. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции / М. М. Танащян [и др.] // Анналы клинич. и эксперим. неврологии. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 5–10.

273. Особенности антигипертензивной терапии и ее эффективность у амбулаторных пациентов пожилого и старческого возраста / О. Н. Ткачёва [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 11. – С. 50–54.

274. Особенности цитокинового статуса у больных с атеросклерозом / Е. П. Турмова [и др.] // Мед. иммунология. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 323–331.

275. Островая, Т. В. Исследование нейропротекторных свойств препарата L-лизина эсцинат / Т. В. Островая, В. И. Черный, И. А. Андропова // Междунар. неврол. журн. – 2008. – № 3 (19). – С. 100–107.

276. Открытое клиническое исследование препарата кортексин при дисциркуляторной энцефалопатии / В. В. Машин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 9. – С. 49–52.

277. Оценка медиаторов воспаления при ишемическом инсульте / Е. А. Кладова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 136–141.

278. Оценка состояния хроматина лейкоцитов цельной крови и популяции лимфоцитов и уровня сывороточных иммуноглобулинов у больных с острой и хронической ишемией головного мозга / Н. В. Шуковский [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил. Инсульт. – 2008. – № 23. – С. 39–41.

279. Оценка эффективности винпоцетина (кавинтона комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови / С.А. Живолупов [и др.] // Клин. фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 1. – С. 49–54.

280. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом / Ж. Ю. Чефранова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 4. – 49–52.

281. Панахова, Х. Г. Аномалии мембранных белков эритроцитов человека при наследственном дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы / Х. Г. Панахова, Б. Р. Кичибеков, Д. А. Тургиева // Биол. мембраны. – 1995. – Т. 12, № 1. – С. 16–21.

282. Первичная культура клеток сосудистого эндотелия человека проявляет интерферонпродуцирующую, противовирусную и иммуномодулирующую активность под воздействием иммуномодулятора / О. Н. Щегловитова [и др.] // Иммунология. – 2012. – № 3. – С. 116–119.

283. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога / Д.А. Сычев, Г.Н. Шуев, Е.С. Торбенков, М.А. Андриянова // Consilium Medicum. – 2017. № 1. – С. 61–68.

284. Персонализированная терапия воспалительных заболеваний кишечника / А.И. Парфенов, О.В. Князев, А.В. Каграманова, Н.А. Фадеева // Терапевтический архив. – 2018. - № 2. – С. 4–11.

285. Пизова, Н. В. Вальдоксан (агомелатин) в терапии депрессии при цереброваскулярных заболеваниях (по результатам российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс») // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 12. – С. 41–45.

286. Пизова, Н. В. Место Кортексина в неврологической практике // Справ. поликлин. врача. – 2014. – № 11. – С. 50–55.

287. Пизова, Н. В. Опыт применения церетона у больных с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 12. – С. 78–83.

288. Плейотропные эффекты эритропоэтина при хронической почечной недостаточности / М. В. Осиков [и др.] // Фундам. исслед. – 2013. – № 7 (1). – С. 218–224.

289. Поварова, О. В. Нейропротективное действие витамина К / О. В. Поварова, О. С. Медведев // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2015. – Т. 78, № 10. – С. 40–44.

290. Подзолков, В. И. Динамика биохимических маркеров дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с фибрилляцией предсердий / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 8. – С. 28–32.

291. Полиоксидоний в клинической практике. Терапия. Хирургия. Гинекология. Урология. Онкология / [А. В. Караулов и др.] ; под ред. А. В. Караулова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 136 с.

292. Потапнев, М. П. Иммунные механизмы стерильного воспаления // Иммунология. – 2015. – № 5. – С. 312–318.

293. Прилуцкая И. А. Уровни IL-8 в динамике ишемического инсульта // Мед. иммунология. – 2017. – Т. 19, спецвып. – С. 204.

294. Применение ипидакрина при хронической ишемии головного мозга / А. А. Скоромец [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 1. – С. 50–52.

295. Применение общей магнитотерапии в восстановительном лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Л. Т. Гильмутдинова [и др.] // Фундам. исследования. – 2012. – № 7. – С. 71–75.

296. Применение препарата пантогам актив (D-, L-гопантенная кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией / А. Б. Смулевич [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 12. – С. 40–49.

297. Применение современных антиоксидантов (мексиприм) в комплексном лечении больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью / И. В. Куцемелов [и др.] // Рус. мед. журн. – 2012. – № 5. – С. 1–4.

298. Прогнозирование риска лекарственных взаимодействий при комбинированной фармакотерапии / О. Астапова [и др.] // Врач. – 2014. – № 1. – С. 31–34.

299. Прогностическая значимость уровня эндотелина-1 у пациентов с артериальной гипертензией при разном уровне витамина D / Л. В. Янковская [и др.] // Клинич. медицина. – 2015. – № 6. – С. 49–55.

300. Прогностическое значение гемореологических и морфоденситометрических параметров клеток крови для оценки прогрессирования цереброваскулярной недостаточности / Э. Г. Меликян [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 11. – С. 38–44.

301. Прогностическое значение динамики показателей оксидативного стресса у больных со стабильной ишемической болезнью сердца / О. А. Азизова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 4–9.

302. Прогностическое значение эритропоэтина у больных с острым коронарным синдромом / М. В. Мензоров [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 59, № 9. – С. 15–20.

303. Прокопенко, Л. Г. Окислительный стресс : учеб. пособие / Л. Г. Прокопенко, И. Л. Бровкина, А. И. Конопля. – [2-е изд., испр. и доп.]. – Курск : Изд-во КГМУ, 2008. – 68 с.

304. Прямое влияние эритропоэтина на функциональную активность Т-лимфоцитов / Н. М. Тодосенко [и др.] // Рос. иммунол. журн. – 2016. – Т. 10, № 1 (19). – С. 57–64.

305. Пути апоптоза нейронов и функциональные возможности коры головного мозга при старении – роль некоторых препаратов (ангиоген, цитофлавин, пирацетам) / Е. Д. Бажанова [и др.] // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2016. – Т. 60, № 2. – С. 13–18.

306. Путилина М. В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. Применение комбинированных схем нейропротекторов в терапии ЦВЗ // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 11. – С. 57–62.

307. Путилина, М. В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях // Врач. – 2012. – № 7. – С. 24–28.

308. Путилина, М. В. Хроническая ишемия мозга. Возможности патогенетической терапии // Справ. поликлин. врача. – 2014. – № 8. – С. 71–76.

309. Путилина, М. В. Возможности коррекции дисфункции эндотелия у пациентов с цереброваскулярной патологией // Справ. поликлин. врача. – 2014. – № 10. – С. 33–39.

310. Путилина, М. В. Возможности ранней коррекции легких и умеренных когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / М. В. Путилина, Н. И. Шабалина // Лечащий врач. – 2010. – № 9. – С. 100–103.

311. Путилина, М. В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 11. – С. 58–63.

312. Путилина, М. В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 9. – С. 124–128.

313. Путилина, М. В. Хроническая ишемия головного мозга, ассоциируемая с феноменом Рейно // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 6. – С. 90–96.

314. Путилина, М. В. Хронические нарушения венозного кровообращения (венозная энцефалопатия). Возможности ранней диагностики и терапии / М. В. Путилина, Н. Ю. Ермошкина // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 12. – С. 86–93.

315. Путилина, М. В. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 10. – С. 122–128.

316. Радаева, О. А. Клинико-патогенетические особенности взаимодействия системы интерлейкина 1 и классических вазопрессорных факторов у больных эссенциальной артериальной гипертензией / О. А. Радаева, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 83–89.

317. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 4. – С. 49–52.

318. Расширение представлений о метаболитах цикла Кребса / М. де К. Фонсека [и др.] // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 9–18.

319. Роль VEGF, HSP-70 и белка S-100B в механизме потенцирования гиперкапнией нейропротекторного эффекта гипоксии / А. Г. Беспалов [и др.] // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2014. – № 2. – С. 24–27.

320. Роль дисфункции эндотелия в запуске иммунопатологических реакций при хронической ишемии мозга / Г. И. Шумахер [и др.] // Бюл. Сиб. медицины. – 2008. – № 5. – С. 214–219.

321. Роль интерлейкина-18 в дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека / П. В. Пигаревский [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 1. – С. 796–800.

322. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга / Э. Ю. Соловьева [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 1. – С. 104–112.

323. Роль эндогенных факторов в характере ответной реакции мембраны эритроцитов в условиях ишемической нагрузки у больных сердечно-сосудистой патологией / Ю. И. Пивоваров [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 1. – С. 30–35.

324. Рубина, С. С. Эффективность мексидола в лечении когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2012. – Прил. 1. – С. 48–53.

325. Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. – М. : Медиа Медика, 2005. – 734 с.

326. Руководство по клинической иммунологии для практических врачей / А. М. Земсков [и др.]. – М. : Триада-Х, 2011. – 288 с.

327. Румянцева, С. А. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга / С. А. Румянцева, А. И. Федин, О. Н. Сохова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил. Инсульт. – 2011. – Т. 111, № 4 (2). – С. 8–31.

328. Румянцева, С. А. Патопфизиология комплексной нейропротекции при ишемии мозга / С. А. Румянцева В. В. Афанасьев, Е. В. Силина // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 3. – С. 64–68.

329. Рыбникова, Е. А. Современные представления о церебральных механизмах гипоксического пре- и посткондиционирования / Е. А. Рыбникова, М. О. Самойлов // Успехи физиол. наук. – 2016. – Т. 47, № 4. – С. 3–17.

330. Рязанцева, Н. В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии / Н. В. Рязанцева, Новицкий В. В. // Успехи физиол. наук. – 2004. – Т. 35, № 1. – С. 53–65.

331. Сагова, М. М. Факторы, влияющие на качество жизни больных с начальными стадиями дисциркуляторной энцефалопатии / М. М. Сагова, Н. А. Юнищенко, О. С. Левин // Земский врач. – 2013. – № 1. – С. 3–7.

332. Сарапульцев, П. А. Роль С-реактивного белка в острофазовом ответе при инфаркте миокарда / П. А. Сарапульцев, А. П. Сарапульцев // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 18–24.

333. Свиридов, Е. А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е. А. Свиридов, Т. А. Телегина // Успехи биол. химии. – 2005. – Т. 45. – С. 355–390.

334. Свойства некоторых цитокинов семейства интерлейкина-6 и их значение для медицины / М. А. Носенко [и др.] // Рос. иммунол. журн. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 25–37.

335. Семко, Г. А. Структурно-функциональные изменения мембран и внешних примембранных слоев эритроцитов при гиперэпидермопозе // Укр. биохим. журн. – 1998. – Т. 70, № 3. – С. 113–118.

336. Семушкина, Е. Г. Кардинальные нарушения и когнитивная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга / Е. Г. Семушкина, А. Н. Боголепова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – № 2. – С. 9–13.

337. Сепиашвили, Р. И. Перспективы развития иммунореабилитации // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 43–47.

338. Сернов, Л. Н. Проблемы фармакопрофилактики и коррекции окислительного стресса / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М., 2013. – 284 с.

339. Силина, Е. В. Антиоксидантная энергокоррекция при острой и хронической цереброваскулярной патологии / Е. В. Силина, С. А. Румянцева, В. В. Афанасьев // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – № 10. – С. 88–94.

340. Симбирцев, А. С. Цитокины: Классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.

341. Скворцова, В. И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения / В. И. Скворцова, К. В. Соколов, Н. А. Шамалов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 11. – С. 57–65.

342. Скворцова, В. И. Нейропротективная стратегия ишемического инсульта // Врач. – 2004. – № 6. – С. 26–32.

343. Скворцова, В. И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил. Инсульт. – 2007. – Спецвып. – С. 25–29.

344. Смирнов, А. В. Янтарная кислота и её применение в медицине. Ч. II. Применение янтарной кислоты в медицине / А. В. Смирнов, О. Б. Нестерова, Р. В. Голубев // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 12–24.

345. Современная концепция структурно-функциональной организации гематоэнцефалического барьера и основные механизмы нарушения его резистентно-

сти / С. Б. Бережанская [и др.] // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 135–141.

346. Современные подходы к рациональному лечению артериальной гипертензии / А. К. Стародубцев [и др.] // Рус. мед. журн. – 2015. – № 15. – С. 866–869.

347. Соколова, Л. П. Антиоксидантная терапия в лечении легких и умеренных (додементных) когнитивных расстройств различного генеза / Л. П. Соколова, В. И. Шмырев // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 7. – С. 80–83.

348. Соловьева, Э. Ю. Комплексное применение винпоцетина и 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцината при цереброваскулярной патологии / Э. Ю. Соловьева, А. Н. Карнеев, А. В. Чеканов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 5. – С. 103–108.

349. Соловьева, Э. Ю. От концепции окислительного стресса к модуляции клеточной сигнализации / Э. Ю. Соловьева, Д. Т. Чипова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 8. – С. 105–111.

350. Соловьева, Э. Ю. Хроническая ишемия и: окислительный стресс. Клинико-патогенетические и прогностические аспекты : автореф. дис д-ра мед. наук / Э. Ю. Соловьева. – М., 2009. – 47 с. |

351. Соломатина, Л. В. Клинико-диагностическая значимость определения С-реактивного белка в оценке хронического системного воспаления // Рос. иммунол. журн. – 2015. – Т. 8, № 3 (17). – С. 596–599.

352. Состояние перекисного окисления липидов у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Л. П. Галактионова [и др.] // Клинич. лаб. диагностика. – 1998. – № 6. – С. 10–14.

353. Состояние системы комплемента при первой атаке демиелинизирующих заболеваний – рассеянного склероза и клинически изолированного синдрома / Н. Б. Серебряная [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 42–46.

354. Сравнение нейропротективного действия гипоксического посткондиционирования и церебролизина (экспериментальное исследование) /

Е. А. Рыбникова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 2. – С. 54–58.

355. Сравнительная эффективность цитофлавина и его составных компонентов при окислительном стрессе в эксперименте / В. А. Доровских [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 2017. – Т. 80, № 4. – С. 18–22.

356. Сравнительное изучение антигипоксической активности комплексов ацетата цинка с N-пропаргилимидазолом и 3-гидоксипиридином / С. А. Шахмарданова [и др.] // Рос. мед. журн. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 148–151.

357. Сравнительный анализ динамики биохимических маркеров окислительного стресса при переходящих нарушениях мозгового кровообращения и ишемическом инсульте / М. А. Луцкий [и др.] // Систем. анализ и упр. в биомед. системах. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 219–223.

358. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола / И. Ю. Торшин [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – № 4. – С. 19–30.

359. С-реактивный белок как показатель риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа и его коррекция / Р. И. Стрюк [и др.] // Клинич. медицина. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 683–687.

360. Старовойтова, И. М. Дисциркуляторная энцефалопатия: причины формирования и их значимость с позиций факторного анализа / И. М. Старовойтова, Н. П. Потехин, А. Н. Фурсов // CardioСоматика. – 2013. – Т. 4, № 4. – С. 45–50.

361. Старчина, Ю. А. Нейропротективная терапия в клинической практике // Фарматека. – 2012. – № 14. – С. 65–69.

362. Старчина, Ю. А. Применение Актовегина в неврологии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – № 1. – С. 63–67.

363. Страйер, Л. Биохимия : пер. с англ. : в 3 т. / Л. Страйер. – М. : Мир, 1985. – Т. 2. – 312 с.

364. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменение при патологиях разного генеза / М. К. Боровская [и др.] // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд-ния РАМН. – 2010. – № 3. – С. 334–354.

365. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме и при патологии / А. И. Конопля [и др.]. – Курск : Изд-во КГМУ, 2011. – 199 с.

366. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в условиях гипертонической болезни и способы их фармакологической коррекции / Е. В. Гаврилюк [и др.] // Науч. ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – № 22 (141), вып. 20/1. – С. 91–94.

367. Структурно-функциональные свойства эритроцитов при использовании различных методов многокомпонентной общей анестезии при лапароскопической холецистэктомии у больных с желчнокаменной болезнью / С. А. Сумин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 296–300.

368. Стулин, И. Д. Эффективность холина альфосцерата (церетон) у больных с хронической ишемией мозга / И. Д. Стулин, Р. С. Мусин, Д. С. Солонский // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 7. – С. 87–89.

369. Суслина, З. А. Сосудистые заболевания головного мозга (эпидемиология, патогенетические механизмы, профилактика) / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 356 с.

370. Табеева, Г. Р. Дисциркуляторная энцефалопатия: основные мишени терапии // Фарматека. – 2010. – № 5. – С. 18–24.

371. Табеева, Г. Р. Клиническая феноменология, механизмы формирования и патогенетическая терапия ранних проявлений хронической ишемии мозга // Клинич. фармакология и терапия. – 2015. – № 24. – С. 81–87.

372. Танакан – мультимодальный цитопротектор для общемедицинской практики / М. В. Наприенко [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 11. – С. 146–151.

373. Танашян, М. М. Сосудистые заболевания головного мозга: перспективы патогенетической метаболической гемангиокоррекции / М. М. Танашян, О. В. Лагода, К. В. Антонова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 9. – С. 78–83.

374. Тарасова, Ю. С. Диагностическое значение маркеров воспаления ангиогенеза и функциональные свойства тромбоцитов у больных хронической ишемией головного мозга атеросклеротического генеза / Ю. С. Тарасова, О. Н. Воскресенская, Н. Б. Захарова // Бюл. мед. интернет-конф. – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 153–164.

375. Теория межклеточной коммуникации в развитии дисфункции эндотелия / А. И. Инжутова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 2. – С. 165–170.

376. Тиол-дисульфидное равновесие – определяющий фактор резистентности нейронов к нитрозирующему стрессу в условиях ишемии мозга (обзор литературы) / Ю. М. Колесник [и др.] // Журн. НАМН України. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 3–11.

377. Титов, В. Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелий. Артериолы мышечного типа как перистальтические насосы // Успехи соврем. биологии. – 2010. – Т. 130, № 4. – С. 360–380.

378. Титов, В. Н. Клиническая биохимия : курс лекций : учеб. пособие / В. Н. Титов. – М. : ИНФРА-М, 2017. – 440 с.

379. Тишевская, Н. В. Т-лимфоциты и тканевые факторы роста / Н. В. Тишевская, Н. М. Геворкян, Н. И. Козлова // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 8. – С. 865–884.

380. Тогайбаев, А. А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.

381. Токарев, А. Р. Гипоксия при артериальной гипертензии (Краткий обзор литературы) / А. Р. Токарев, С. С. Киреев // Вест. новых мед. технологий. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 233–239.

382. Токсические и сигнальные свойства активных форм кислорода / А. Д. Надеев [и др.] // Токсикол. вестн. – 2014. – Т. 125, № 2. – С. 22–27.

383. Торшин, И. Ю. Гены и цереброваскулярная патология (ассоциативные исследования) / И. Ю. Торшин, О. А. Громова, А. А. Никонов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 3. – С. 56–59.

384. Торшин, И. Ю. Мультимодальный эффект церебролизина против воинствующего редукционизма / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // Неврол. вестн. – 2008. – Т. 40, № 3. – С. 83–91.

385. Траилин, А. В. Белок S100B: нейробиология, значение в неврологической и психиатрической патологии / А. В. Траилин, О. А. Левада // Междунар. неврол. журн. – 2009. – № 1. – С. 166–172.

386. Трегубова, И. А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы / И. А. Трегубова, В. А. Косолапов, А. А. Спасов // Успехи физиол. наук. – 2012. – Т. 43, № 1. – С. 75–94.

387. Усова, Н. Н. Свободные радикалы кислорода и азота в норме и при патологии головного мозга // Здоровоохранение. – 2011. – № 6. – С. 41–49.

388. Участие аутоиммунных механизмов в развитии ишемического повреждения головного мозга / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2005. – Т. 10, № 8. – С. 36–40.

389. Участие системы комплемента в реализации цитотоксичности биологических жидкостей в норме и патологии / Е. Н. Архипова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 5. – С. 611–614.

390. Факторы риска при гипертонической энцефалопатии и возможные пути их фармакологической коррекции / В. В. Машин [и др.] // Мед. альм. – 2011. – № 1 (14). – С. 88–90.

391. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина / О. А. Громова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 65–72.

392. Фармакологическая коррекция нарушений липидного спектра мембран эритроцитов у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне гипертонической

болезни / А. А. Шульгинова [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2016. – Т. 79, № 7. – С. 3–7.

393. Фармакологическая коррекция структурных нарушений мембраны эритроцитов при хронической ишемии мозга / А. А. Шульгинова [и др.] // Систем. анализ и управление в биомед. системах. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 566–573.

394. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции при атеросклеротической хронической ишемии головного мозга / А. И. Федин [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 10. – С. 45–48.

395. Фатеева, В. В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга / В. В. Фатеева, О. В. Воробьёва // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 4. – С. 106–110.

396. Фатеева, В. В. Оксид азота: от механизма действия к фармакологическим эффектам при цереброваскулярных заболеваниях / В. В. Фатеева, О. В. Воробьёва // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 10. – С. 131–139.

397. Фатеева, В. В. Эндотелиальная дисфункция – фармакологическая мишень в терапии аффективных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. В. Фатеева, О. В. Воробьева, А. Б. Глазунов // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 2.1. – С. 84–88.

398. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 15 / под ред. А. Г. Чучалина, В. В. Яснецова. – М., 2014. – 1019 с.

399. Федорович, А. А. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А. А. Федорович, Г. Н. Соболева // Эффектив. фармакотерапия. – 2015. – № 23. – С. 42–51.

400. Федотова, И. Н. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных / И. Н. Федотова, А. А. Белополюский, Н. В. Стуров // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, № 7. – С. 32–35.

401. Фисенко, В. П. Кавинтон (Винпоцетин): Новые возможности клинического применения // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2015. – Т. 78, № 10. – С. 31–39.
402. Фомин, А. А. Актовегин в лечении критической ишемии нижних конечностей / А. А. Фомин, Д. Р. Першаков // Хирургия. – 2015. – № 8. – С. 54–57.
403. Фундаментальные и прикладные аспекты изучения гематоэнцефалического барьера / В. П. Чехонин [и др.] // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2012. – Т. 67, № 8. – С. 66–78.
404. Фуфаев, Е. Е. Детоксикационная и антиоксидантная активность реамберина в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких / Е. Е. Фуфаев, А. Н. Тулупов // Хирургия. – 2012. – № 4. – С. 43–47.
405. Хаитов, Р. М. Иммунология. Норма и патология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М. : Медицина, 2010. – 752 с.
406. Хаитов, Р. М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы : рук. для врачей / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, А. А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 345 с.
407. Харченко, Е. П. Иммунная привилегия мозга: новые факты и проблемы // Иммунология. – 2006. – Т. 27, № 1. – С. 51–56.
408. Хочачка, П. Биохимическая адаптация : пер. с англ. / П. Хочачка, Дж. Сомеро. – М. : Мир, 1988. – 568 с.
409. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения: описание клинического случая / В. В. Захаров [и др.] // Терапевт. арх. – 2016. – № 4. – С. 93–99.
410. Хронические цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром: подходы к патогенетической терапии когнитивных нарушений / М. М. Танащян [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 9. – С. 106–110.
411. Хронические цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром и состояние систем гемореологии и гемостаза / М. М. Танащян [и др.] // Терапевт. арх. – 2010. – Т. 82, № 10. – С. 19–24.

412. Хухо, Ф. Нейрохимия. Основы и принципы : пер. с англ. / Ф. Хухо. – М. : Мир, 1990. – 384 с.

413. Церебральная ишемия и ее коррекция антиоксидантами / В. Н. Евсеев [и др.] // Рус. мед. журн. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 325–328.

414. Цереброваскулярная фармакология отдельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца / Р. С. Мирзоян [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2014. – Т. 77, № 3. – С. 3–8.

415. Цитокиновый спектр у больных хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией) и коррекция его нарушений / Е. Ю. Воронина [и др.] // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2014. – № 1. – С. 52–58.

416. Цитокины и неоптерин при антифосфолипидном синдроме / Е. Н. Александрова [и др.] // Науч.-практич. ревматология. – 2009. – № 2. – С. 10–16.

417. Чазова, И. Е. Артериальная гипертензия: от А. Л. Мясникова до наших дней // Consilium Medicum. – 2014. – № 12. – С. 5–9.

418. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // Мед. иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1-2. – С. 9–20.

419. Чуканова, Е. И. Применение антиоксидантных препаратов в комплексной патогенетической терапии сосудистых когнитивных нарушений / Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова // Рус. мед. журн. – 2014. – № 10. – С. 759–763.

420. Чуканова, Е. И. Новые возможности использования препарата кавинтон в лечении пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения / Е. И. Чуканова, А. А. Никонов, А. А. Никонова // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 17, № 6. – С. 1–7.

421. Чуканова, Е. И. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения / Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова // Фарматека. – 2014. – № 13 (286). – С. 14–20.

422. Чуканова, Е. И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга /

Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова, Х. И. Мамаева // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 2. – С. 71–74.

423. Чуканова, Е. И. Современные возможности коррекции оксидантного стресса при острой ишемии головного мозга / Е. И. Чуканова, Б. Э. Ходжамжаров, А. С. Чуканов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11. – С. 79–82.

424. Чуканова, Е. И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клиничко-эпидемиологическая программа «КАЛИПСО» // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 12. – С. 49–52.

425. Шавловская, О. А. Применение актовегина при нейропротективной терапии больных с цереброваскулярными заболеваниями // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 6. – С. 74–76.

426. Шавловская, О. А. Пропротективная терапия цереброваскулярных заболеваний в амбулаторно-поликлинических условиях // Мед. совет. – 2013. – № 5. – С. 70–77.

427. Шатохина, С. Н. Маркер ишемии головного мозга в твердофазных структурах сыворотки крови / С. Н. Шатохина, В. В. Александрин, И. С. Шатохина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, № 9. – С. 351–355.

428. Швыдченко, И. Н. Нейтрофильные гранулоциты как источник цитокинов семейства интерлейкина 1 // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 17–25.

429. Широков, Е. П. Транзиторные ишемические атаки: основания анти-тромбоцитарной терапии // Врач. – 2015. – № 10. – С. 24–27.

430. Шишкина, Л. Н. Липиды эритроцитов крови и их функциональная активность / Л. Н. Шишкина, О. Г. Шевченко // Успехи соврем. биологии. – 2010. – Т. 130, № 6. – С. 587–602.

431. Шишкова, В. Н. Когнитивные нарушения и ноотропная терапия в практике терапевта и кардиолога // Кардиология. – 2015. – № 5. – С. 72–77.

432. Шкала оценки тяжести состояния у больных воспалительными заболеваниями верхнечелюстных пазух / С. В. Будяков [и др.] // Систем. анализ и управление в биомед. системах. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 589–594.

433. Шмырев, В. И. Лечение ишемического инсульта: комплексная терапия холина альфосцератом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом / В. И. Шмырев, С. М. Крыжановский // Фарматека. – 2013. – № 9. – С. 77–83.

434. Шпоть, Е. В. Применение иммуномодулятора полиоксидоний при хронических заболеваниях мочеполовых органов / Е. В. Шпоть, Е. А. Султанова // Эффектив. фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2015. – № 5. :– С. 14–20.

435. Способ иммунокоррекции при хронической ишемии головного мозга : пат. 2629813 Рос. Федерация : МПК7 А61К 31/4412; А61К 31/785; А61Р 9/00 / Шульгинова А.А., Быстрова Н.А., Гаврилюк Е.В. ; патентообладатель Курский гос. мед. ун-т. – № 2016147841 ; заявл. 06.12.2016 ; опубл. 04.09.2017, Бюл. № 25.

436. Шульгинова, А. А. Динамика клинической картины и иммунометаболических показателей при хронической ишемии головного мозга при сочетанном курсовом использовании ноотропных и антиоксидантных препаратов / А. А. Шульгинова, В. Б. Ласков, Н. А. Быстрова // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2015. – № 1. – С. 65–71.

437. Шульгинова, А. А. Иммунный статус при хронической ишемии головного мозга: коррекция нарушений / А. А. Шульгинова, А. В. Караулов, А. И. Конопля // Рос. иммунол. журн. – 2015. – Т. 9, № 2 (1) (18). – С. 49–50.

438. Шульгинова, А. А. Иммуномодуляторы и антиоксиданты в коррекции иммунных и оксидантных нарушений при хронической ишемии мозга / А. А. Шульгинова, Н. А. Быстрова, А. В. Караулов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2017. – № 1. – С. 25–30.

439. Шульгинова, А. А. Состояние цитокинового спектра и системы комплемента при хронической ишемии головного мозга на I-II стадии заболевания / А. А. Шульгинова, Н. А. Быстрова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 105–109.

440. Шульгинова, А. А. Хроническая ишемия головного мозга: иммунометаболические нарушения, коррекция // Мед. иммунология. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 382.

441. Шумилова, Т. Е. Роль неорганического нитрита и оксида азота в функционировании сердечно-сосудистой системы / Т. Е. Шумилова, А. Д. Ноздрачев, М. А. Федорова // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2014. – Т. 100, № 3. – С. 301–315.

442. Шурдумова, М. Х. Опыт клинического применения метаболической терапии при ишемии головного мозга / М. Х. Шурдумова, Е. В. Константинова // Клиницист. – 2013. – № 3-4. – С. 87–92.

443. Шутеева, Т. В. Применение препарата нейромидин в лечении хронической ишемии мозга / Т. В. Шутеева, Е. В. Чернышков // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 4. – С. 77–78.

444. Щербаков, В. И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30–33.

445. Щулькин, А. В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro* // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 2. – С. 35–39.

446. Экспрессии хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и интима артерий у больных ИБС / Н. Б. Кухтина [и др.] // Терапевт. арх. – 2008. – Т. 80, № 4. – С. 63–69.

447. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции / А. И. Федин [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 5. – С. 15–20.

448. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов / И. Н. Тюренков [и др.] // Вестн. РАМН. – 2012. – № 7. – С. 50–57.

449. Энергосберегающая активность антиоксиданта ЭМГПМа при моделированной ишемии миокарда / В. Г. Кулес [и др.] // Лекарств. препараты и рацион. фармакотерапия. – 2014. – № 1. – С. 16–20.

450. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина / Л. Д. Лукьянова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 10. – С. 388–392.

451. Энциклопедия иммунологии : в 5 т. Т. 2. Справочник иммуотропных лекарственных средств и воздействий / под ред. Земского А.М., Земскова В.М., Черешнева В.А. – М. : Триада-Х, 2013. – 403 с.

452. Эритроцитзависимые эффекты лекарственных и физиотерапевтических средств / А. И. Лазарев [и др.] ; под ред. Л. Г. Прокопенко. – Курск : Изд-во КГМУ, 2008. – 336 с.

453. Эффективность и безопасность применения препарата Диваза в терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга / В. В. Фатеева [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2. – С. 32–37.

454. Эффективность комбинированного препарата вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии / О. С. Левин [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 10. – С. 25–29.

455. Эффективность комплексной антиоксидантной энергокоррекции разной длительности при лечении инфаркта головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования) / С. А. Румянцева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 8. – С. 45–52.

456. Эффективность разгрузочно-диетической терапии у больных с артериальной гипертонией и хронической ишемией мозга / А. В. Зотова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 10. – С. 25–28.

457. Эффекторные и регуляторные субпопуляции лимфоцитов крови у пациентов с атеросклерозом сонных артерий / Е. А. Пылаева [и др.] // Иммунология. – 2015. – № 1. – С. 38–44.

458. Ярилин, А. А. Иммунология : учебник / А. А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 749 с.

459. Ярилин, Д. А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов // Иммунология. – 2014. – № 4. – С. 195–200.

460. Яснецов, В. В. Влияние некоторых нейротропных веществ на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс // Вестн. ВолГМУ. – 2009. – № 2. – С. 72–73.

461. Яснецов, В. В. Действие семакса и мексидола на модели ишемии мозга у крыс / В. В. Яснецов, Т. А. Воронина // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2009. – Т. 72, № 1. – С. 68–70.

462. Яхно, Н. Н. Эффективность и переносимость агомелатина (вальдоксан) при терапии легких и умеренных депрессивных расстройств в неврологической практике (результаты российского мультицентрового исследования «Камертон») / Н. Н. Яхно, Т. Г. Вознесенская // Неврол. журн. – 2012. – № 1. – С. 43–49.

463. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology / G. Mancia [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, Iss. 7. – P. 1281–1357.

464. A critical function of Th 17 proinflammatory cells in the development of atherosclerotic plaque in mice / Q. Gao [et al.] // J. Immunol. – 2010. – Vol. 185, Iss. 10. – P. 5820–5827.

465. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging / H. P. Indo [et al.] // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2015. – Vol. 56, Iss. 1. – P. 1–7.

466. ABCA1 protein enhances Toll-like receptor 4 (TLR4)-stimulated interleukin-10 (IL-10) secretion through protein kinase A (PKA) activation / L. Ma [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287, Iss. 48. – P. 40502–40512.

467. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades / F. Buchmayer [et al.] // Wien. Med. Wochenschr. – 2011. – Vol. 161, Iss. 3–4. – P. 80–88.

468. Adenosine up-regulates vascular endothelial growth factor in human macrophages / I. Ernens [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2010. – Vol. 392, Iss. 3. – P. 351–356.

469. Allard, P. Caudate nucleus dopamine D₂ receptors in vascular dementia / P. Allard, E. Englund, J. Marcusson // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2002. – Vol. 14, Iss. 1. – P. 22–25.

470. Alpha lipoic acid and superoxide dismutase in the treatment of chronic low back pain / E. Battisti [et al.] // *Eur. J. Phys. Rehab. Med.* – 2013. – Vol. 49, Iss. 5. – P. 659–664.

471. Alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex-dependent succinilation of proteins in neurons and neuronal cell lines / G. Gibson [et al.] // *J. Neurochem.* – 2015. – Vol. 134, Iss. 1. – P. 86–96.

472. Alzheimer's disease is not «brain aging»: neuropathological, genetic, and epidemiological human studies / P. T. Nelson [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2011. – Vol. 121, Iss. 5. – P. 571–587.

473. Analisi comparativa della sicurezza/efficacia degli inibitori delle colinesterasi e del precursore colinergico colina alfoscerato nelle demenze ad esordio nell'eta adulta / F. Amenta [et al.] // *G. Gerontol.* – 2010. – Vol. 58. – P. 64–68.

474. Anderson, E. Intestinal hypoxia-inducible factor-2 α (HIF-2 α) is critical for efficient erythropoiesis / E. Anderson, X. Xue, Y. Shah // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, Iss. 22. – P. 19533–19540.

475. Antibodies to S100 Protein in Anxiety-Depressive Disorders in Experimental and Clinical Conditions / T. A. Voronina [et al.] // *Animal Models in Biological Psychiatry* / ed. A. V. Kalueff. – New York: Nova Scienxt Publishers, 2006. – Chapter 8. – P. 137–152.

476. Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat / V. Castagné [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 60, Iss. 3. – P. 309–316.

477. Antioxidants in translational medicine / H. Schmid [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2015. – Vol. 23, Iss. 14. – P. 1130–1143.

478. Apolipoprotein-defined and NMR lipoprotein subclasses in the veterans affairs diabetes trial / M. Azar [et al.] // *J. Diabet. Complicat.* – 2013. – Vol. 27, Iss. 6. – P. 627–632.

479. Ashraf, M. Z. Scavenger receptors: implication atherothrombotic disorders / M. Z. Ashraf, N. Gupta // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2011. – Vol. 43, Iss. 5. – P. 697–700.
480. Atochin, D. N. Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction / D. N. Atochin, P. L. Huang // *Pflugers Arch.* – 2010. – Vol. 460, Iss. 6. – P. 965–974.
481. Avery, S. V. Molecular targets of oxidative stress // *Biochem. J.* – 2011. – Vol. 434, Iss. 2. – P. 201–210.
482. Balakumar, P. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? / P. Balakumar, Y. Nyoa, R. Renushiaa // *Pharmacol. Res.* – 2014. – Vol. 87. – P. 144–150.
483. Banks, W. A. The blood-brain and immune function and dysfunction / W. A. Banks, M. A. Erickson // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – Vol. 37, Iss. 1. – P. 26–32.
484. Banwell, V. Systematic review and stratified meta-analysis of the efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of stroke / V. Banwell, E. S. Sena, M. R. Macleod // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 18, Iss. 4. – P. 269–276.
485. Barrondo, S. Allosteric modulation of 5-HT(1A) receptors by zinc: binding studies / S. Barrondo, J. Salles // *Neuropharmacology.* – 2009. – Vol. 56. – P. 455–462.
486. Barzegar, A. Proton-Coupled Electron-Transfer Mechanism for the Radical Scavenging Activity of Cardiovascular Drug Dipyridamole // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, Iss. 6. – P. 39660.
487. Bauer, V. Nitric oxide—the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions / V. Bauer, R. Sotnikova // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2010. – Vol. 29, Iss. 4. – P. 319–340.
488. BDNF and epilepsy too much of a good thing / K. Devin [et al.] // *Trends Neurosci.* – 2001. – Vol. 24, Iss. 1. – P. 47–53.
489. Benarroch, E. Neurovascular unit dysfunction: a vascular component of Alzheimer disease? // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68, Iss. 20. – P. 1730–1732.
490. Bettermann, K. Biomarkers for stroke: in search of fingerprints // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 20, Iss. 3. – P. 173–176.

491. Biobel, B. Translational medicine meets new technologies for enabling personalized care // *Stud Health Technol Inform.* – 2013. – Vol. 189. – P. 8–231.
492. Bone marrow N R4A expression is not a dominant factor in the development of atherosclerosis or macrophage polarization in mice / L. C. Chao [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2013. – Vol. 54, Iss. 3. – P. 806–815.
493. Bone morphogenetic protein-6 reduces ischemia-induced brain damage in rats / Y. Wang [et al.] // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32, Iss. 9. – P. 2170–2178.
494. Bulter, G. S. Updated biological roles for matrix metalloproteinases and new «intracellular» substrates revealed degradomics / G. S. Bulter, C. M. Overall // *Biochemistry.* – 2009. – Vol. 48, Iss. 46. – P. 10830–10845.
495. Buzsaki, G. Inhibition and brain work / G. Buzsaki, K. Kaila, R. Raichle // *Neuron.* – 2007. – Vol. 56, Iss. 5. – P. 771–783.
496. CDP- choline significantly restores phosphatidylcholine levels by differentially affecting Phospholipase A2 and CTP: phosphocholine cytidyltransferase after Stroke / R. M. Adibhatla [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, Iss. 10. – P. 6718–6725.
497. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke / M. Gutiérrez-Fernández [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2012. – Vol. 60, Iss. 3. – P. 310–317.
498. Cell signaling by protein carbonylation and decarbonylation / C. M. Wang [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2010. – Vol. 12, Iss. 3. – P. 393–404.
499. Cellular stress responses, the hormesis paradigm, and vitagenes: novel targets for therapeutic intervention in neurodegenerative disorders / V. Calabrese [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2010. – Vol. 13, Iss. 11. – P. 1763–1811.
500. Cemloplasmin/Transferrin system is related to clinical status in acute stroke / C. Altamura [et al.] // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40, Iss. 4. – P. 1282–1288.
501. Central nervous system involvement in patients with HCV-related cryoglobulinemia; literature review and a case report / D. Filippini [et al.] // *Reumatismo.* – 2002. – Vol. 54, Iss. 2. – P. 150–155.

502. Cerebral microbleeds: a field guide to the detection and interpretation / S. M. Greenberg [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2009. – Vol. 8, No 2. – P. 1654–1674.

503. Chabriat, H. Vascular dementia: potential of antiplatelet agents in prevention / H. Chabriat, M. G. Bousser // *Eur. Neurol.* – 2006. – Vol. 55, Iss. 2. – P. 61–69.

504. Chillon, J. M. Autoregulation: arterial and intracranial pressure / J. M. Chillon, G. L. Baumbach // *Cerebral Blood Flow and Metabolism* / eds.: L. Edvinsson, D. N. Krause. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2002. – P. 395–412.

505. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomized clinical trials / H. Kaduszkiewicz [et al.] // *BMJ*. – 2005. – Vol. 331, Iss. 7512. – P. 321–327.

506. Chowdhary, S. Nitric oxide and hypertension: not just an endothelium derived relaxing factor! / S. Chowdhary, J. N. Townend // *J. Hum. Hypertens.* – 2001. – Vol. 15, Iss. 4. – P. 219–227.

507. Chrysant, S. G. Possible pathophysiologic mechanisms supporting the superior stroke protection of angiotensin receptor blockers compared to angiotensin-converting enzyme inhibitors: clinical and experimental evidence // *J. Human Hypertension*. – 2005. – Vol. 19, Iss. 12. – P. 923–931.

508. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke (Poster 743) / J. Alvarez-Sabin [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 29, suppl, 2. – C. 268.

509. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative / R. Garcia-Cobos [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2010. – Vol. 299, Iss. 1-2. – P. 188–192.

510. Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo / R. K. Ohls [et al.] // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 133, Iss. 6. – P. 1023–1030.

511. Cohen, J. E. Acute middle cerebral artery occlusion: reappraisal of the role of endovascular revascularization // *Int. J. Stroke*. – 2013. – Vol. 8, Iss. 2. – P. 109–110.

512. Cole, D. S. Beyond lysis: how complement influences cell fate / D. S. Cole, B. P. Morgan // *Clin. Sci.* – 2003. – Vol. 104, Iss. 5. – P. 455–466.

513. Complementation of mitochondrial electron transport chain by manipulation of the NAD⁺/NADH ratio / D. Titov [et al.] // *Science*. – 2016. – Vol. 352, N 6282. – P. 231–235.

514. Constrictor and Dilator Effects of Angiotensin II on Cerebral Arterioles / J.-M. Vincent [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36, Iss. 12. – P. 2691–2695.

515. C-reactive protein as a predictor of adverse outcome in patients with acute coronary syndrome / A. S. Sheikh [et al.] // *Heart Views*. – 2012. – Vol. 13, Iss. 1. – P. 7–12.

516. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375, N 9709. – P. 132–140.

517. C-reactive protein is elevated in schizophrenia / F. Dickerson [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2013. – Vol. 134, Iss. 1. – P. 198–202.

518. C-reactive protein-mediated suppression of nephrotoxic nephritis: role of macrophages, complement, and Fcγ receptors / W. Rodriguez [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, Iss. 1. – P. 530–538.

519. Cyclooxygenase-2 generates anti-inflammatory mediators from omega-3 fatty acids / A. L. Groeger [et al.] // *Nat. Chem. Biol.* – 2010. – Vol. 6, Iss. 10. – P. 433–441.

520. Cytokines and chemokines in infectious diseases handbook / eds. M. Kotb, T. Calandra. – Totowa, New Jersey : Humana Press, 2010. – 456 p.

521. Dabek, J. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated b cells (NF-κB): A new potential therapeutic target in atherosclerosis? / J. Dabek, A. Kulach, Z. Gasior // *Pharmacol. Rep.* – 2010. – Vol. 62, Iss. 5. – P. 778–783.

522. Damage to neurons and oligodendrocytes in the hippocampal CA1 sector after transient focal ischemia in rats / H. Uchida [et al.] // *Cell Mol. Neurobiol.* – 2010. – Vol. 30, Iss. 7. – P. 1125–1134.

523. Dávalos, A. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010 / A. Dávalos, J. Secades // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, Iss. 1. – P. 36–39.

524. Davies, S. S. LIPID peroxidation generates biologically active phospholipids including oxidatively N-Modified phospholipids / S. S. Davies, L. Guo // *Chem. Phys. Lipids.* – 2014. – Vol. 181. – P. 1–33.

525. Debette, S. Vascular risk factors and cognitive disorders // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2013. – Vol. 169, Iss. 10. – P. 757–764.

526. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid / J. H. Suh [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101, Iss. 10. – P. 3381–3386.

527. Derivation of blood-brain barrier endothelial cells from human pluripotent stem cells / E. S. Lippmann [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 30, Iss. 8. – P. 783–791.

528. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. A 6-year follow-up study / W. L. Xu [et al.] // *Neurology.* – 2004. – Vol. 63, Iss. 7. – P. 1181–1186.

529. Diagnostic and prognostic value of low density lipoprotein-containing circulating immune complexes in atherosclerosis / I. A. Sobenin [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 33, Iss. 2. – P. 489–495.

530. Dietary supplementation with N-acetyl cysteine, α-tocopherol and α-lipoic acid reduces the extent of oxidative stress and proinflammatory state in aged rat brain / I. Thakurta [et al.] // *Biogerontology.* – 2012. – Vol. 13, Iss. 5. – P. 479–488.

531. Differential monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum disorders / A. M. Enstrom [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2010. – Vol. 24, Iss. 1. – P. 64–71.

532. Dodge, G. T. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin free ghosts of human erythrocytes / G. T. Dodge, C. Mitchell, D. J. Hanahan // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1963. – Vol. 100. – P. 119–130.

533. Does Erythropoietin Regulate TRPC Channels in Red Blood Cells? / J. Danielczok [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2017. – Vol. 41, Iss. 3. – P. 1219–1228.

534. Du Clos, T. W. Pentraxins (CRP, SAP) in the process of complement activation and clearance of apoptotic bodies through Fcγ receptors / T. W. Du Clos, C. Mold // *Curr. Opin. Organ Transplant.* – 2011. – Vol. 16, Iss. 1. – P. 15–20.

535. Early neutrophilic expression of vascular endothelial growth factor after traumatic brain injury / A. Chodobski [et al.] // *Neuroscience.* – 2003. – Vol. 122, Iss. 4. – P. 853–867.

536. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy / Ye J. [et al.] // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2010. – Vol. 107, Iss. 6. – P. 931–939.

537. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat / S. Tayebati [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 302, Iss. 1–2. – Vol. 49–57.

538. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial / C. M. Albert [et al.] // *JAMA.* – 2008. – Vol. 299, Iss. 17. – P. 2027–2036.

539. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on depressive symptoms and on health-related quality of life in the treatment of elderly women with depression: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial / M. Rondanelli [et al.] // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2010. – Vol. 29, Iss. 1. – P. 55–64.

540. Effect of parenteral or oral vinpocetine on the hemorheological parameters of patients with chronic cerebrovascular diseases / G. Feher [et al.] // *Phytomedicine.* – 2009. – Vol. 16, Iss. 2–3. – P. 111–117.

541. Effects of erythropoietin on glial cell development oligodendrocyte maturation and astrocyte proliferation / M. Sugawa [et al.] // *Neurosci. Res.* – 2002. – Vol. 44, Iss. 4. – P. 391–403.

542. Effects of vinpocetine on the redistribution of cerebral blood flow and glucose metabolism in chronic ischemic stroke patients: a PET study / G. Szilagyi [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2005. – Vol. 229–230. – P. 275–284.

543. Efficacy and safety of Cerebrolysin in patients with hemorrhagic stroke / O. Bajenaru [et al.] // *J. Med. Life.* – 2010. – Vol. 3, No 2. – P. 137–143.

544. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis / A. C. Tricco [et al.] // *CMAJ*. – 2013. – Vol. 185, Iss. 16. – P. 1393–1401.

545. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome / P. Ashwood [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2011. – Vol. 25, Iss. 1. – P. 40–45.

546. Elmlinger, M. W. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro / M. W. Elmlinger, M. Kriebel, D. Ziegler // *Neuromolecular Med.* – 2011. – Vol. 13, Iss. 4. – P. 266–274.

547. Endogenous erythropoietin varies significantly with inflammation-related proteins in extremely premature newborns / J. W. Logan [et al.] // *Cytokine*. – 2014. – Vol. 69, Iss. 1. – P. 22–28

548. Endothelial biomedicine / ed. W.C. Aird. – New York : Cambridge University Press, 2007. – 1856 p.

549. Endothelial nitric oxide synthase protects neurons against ischemic injury through regulation of brain-derived neurotrophic factor expression / S. T. Li [et al.] // *CNS Neurosci Ther.* – 2014. – Vol. 20, Iss. 2. – P. 154–164.

550. Endothelial progenitor cells: novel biomarker and promising cell therapy for cardiovascular disease / S. Sen [et al.] // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2011. – Vol. 120, Iss. 7. – P. 263–283.

551. Endothelial β -catenin signaling is required for maintaining adult blood-brain barrier integrity and central nervous system homeostasis / K. A. Tran [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133, Iss. 2. – P. 177–186.

552. Fairbanks, G. Electrophoretic analysis of the major polypeptides of the human erythrocyte membrane / G. Fairbanks, T. Steck, D. F. Wallach // *Biochemistry*. – 1971. – Vol. 10, Iss. 13. – P. 2606–2617.

553. Faraci, F. M. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels / F. M. Faraci, D. D. Heistad // *Physiol. Rev.* – 1998. – Vol. 78, Iss. 1. – P. 53–97.

554. Farrall, A. J. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease-systematic review and meta-analysis / A. J. Farrall, J. M. Wardlaw // *Neurobiol. Aging*. – 2009. – Vol. 30, Iss. 3. – P. 337–352.

555. Feldman, N. DAMPs as mediators of sterile inflammation in aging-related pathologies / N. Feldman, A. Rotter-Maskowitz, E. Okun // *Ageing Res. Rev.* – 2015. – Vol. 24 (Pt A). – P. 29–39.

556. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Gerber, J. LeCouter // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9, Iss. 6. – P. 669–676.

557. Folate and homocysteine in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease or dementia: a case control study / M. A. Smach [et al.] // *Eur. Neurol.* – 2011. – Vol. 65, Iss. 5. – P. 270–278.

558. Folstein, M. F. «Mini-Mental State» a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – Vol. 12, Iss. 3. – P. 189–198.

559. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 39, Iss. 1. – P. 44–84.

560. Froestl, W. Cognitive enhancers (nootropics). Part 1: drugs interacting with receptors / W. Froestl, A. Muhs, A. Pfeifer // *J. Alzheimers. Dis.* – 2012. – Vol. 32, Iss. 4. – P. 793–887.

561. Fukumura, D. The role of nitric oxide in tumor progression / D. Fukumura, S. Kashiwagi, R. K. Jain // *Nat. Rev. Cancer.* – 2006. – Vol. 6, Iss. 7. – P. 521–534.

562. Functional deterioration of endothelial nitric oxide synthase after focal cerebral ischemia / Y. Yagita [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2013. – Vol. 33, Iss. 10. – P. 1532–1539.

563. Genetic in activation of IL-1 signaling enhances atherosclerotic plaque in stability and reduces outward vessel remodeling in advanced atherosclerosis in mice / M. R. Alexander [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122, no. 1. – P. 70–79.

564. Ghrelin suppresses inflammation and neuronal nitric oxide synthase in focal cerebral ischemia via the vagus nerve / C. Cheyuo [et al.] // *Shock*. – 2011. – Vol. 35, Iss. 3. – P. 258–265.

565. Girouard, H. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. Stroke and Alzheimer disease / H. Girouard, C. Iadecola // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 100, Iss. 1. – P. 328–335.

566. Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity, structure, molecular characteristics and role in neonatal hyperbilirubinemia in cord blood in Cukurova region / F. Ozlu [et al.] // *Turk. J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 53, Iss. 2. – P. 130–136.

567. Glutathione-dependent reductive stress triggers mitochondrial oxidation and cytotoxicity / H. Zhang [et al.] // *FASEB J.* – 2012. – Vol. 26, Iss. 4. – P. 1442–1451.

568. Goldberg, E. L. Drivers of age-related inflammation and strategies for healthspan extension / E. L. Goldberg, V. D. Dixit // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol. 265, Iss. 1. – P. 63–74.

569. Gorelick P. B. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE // *Lancet Neurol.* – 2002. – Vol. 1, Iss. 3. – P. 149–156.

570. Grant, C. M. Metabolic reconfiguration is a regulated response to oxidative stress // *J. Biol.* – 2008. – Vol. 7, Article 1. – doi: 10.1186/jbiol63.

571. Gross, W. L. Immunodiagnostic and pathophysiologic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis / W. L. Gross, E. Csernok // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 11–19.

572. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008. – URL: <https://eso-stroke.org/wp-content/uploads/2016/10/2008-Guidelines-for-Management-of-IS.pdf>.

573. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / L. B. Goldstein [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, Iss. 2. P. 517–584.

574. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart associa-

tion/american stroke association / K. L. Furie [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, Iss. 1. – P. 227–276.

575. Hagberg, H. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults / H. Hagberg, P. Gressens, C. Mallard // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 71, Iss. 4. – P. 444–457.

576. Halliwell, B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge. – 4th ed. – Oxford: Oxford University Press, 2007. – xxxvi, 851 p.: ill.

577. Halliwell, B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? // *J. Neurochem.* – 2006. – Vol. 97, Iss. 6. – P. 1634–1658.

578. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: A report from the american heart association / A. S. Go [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, Iss. 1. – P. e6–e245.

579. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association / V. L. Roger [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, Iss. 1. – P. 188–197.

580. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population / B. F. Verhaaren [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61, Iss. 6. – P. 1354–1359.

581. High prevalence of white matter hyperintensities in normal aging: relation to blood pressure and cognition / H. Soderlund [et al.] // *Cortex*. – 2003. – Vol. 39, Iss. 4-5. – P. 1093–1105.

582. Holichev, D. A. Peculiarities of the inflammatory response in neonates with cerebral ischaemia varying degrees of severity / D. A. Holichev, U. A. Bozhenov // *Dalnevostochniy medicinskiy zhurnal*. – 2008. – N 1. – P. 44–46.

583. Hsieh, J. Chromatin remodeling in neural development and plasticity / J. Hsieh, F. Gage // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 17, Iss. 6. – P. 664–671.

584. Huang, J. In stroke and focal cerebral ischemia / J. Huang, U. M. Upadhyay, R. Tamargo // *Surg. Neurol.* – 2006. – Vol. 66, Iss. 3. – P. 232–245.

585. Huang, Y. The effects of CDP-Choline on the improvement of the successful rate of cardiopulmonary resuscitation and post-resuscitation cardiac function / Y.

Huang, Q. He, L. Zhan // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2013. – Vol. 25, Iss. 2. – P. 80–83.

586. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States / K. Wolf-Maier [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289, Iss. 18. – P. 2363–2369.

587. Hypobaric hypoxia preconditioning attenuates acute lung injury during high-altitude exposure in rats via up-regulating heat-shock protein 70 / H. J. Lin [et al.] // *Clin. Sci. (Lond).* – 2011. – Vol. 121, Iss. 5. – P. 223–231.

588. ICAM-1-induced expression of proinflammatory cytokines in astrocytes: involvement of extracellular signal-regulated kinase and p38 mitogen-activated protein kinase pathways / S.J. Lee [et al.] // *J Immunol.* – 2000. – Vol. 165, Iss. 8. – P. 4658–4666.

589. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells / C. J. Chen [et al.] // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13, Iss. 27. – P. 851–856.

590. IL-17 is proatherogenic in high-fat diet-induced and *Chlamydia pneumoniae* infection-accelerated atherosclerosis in mice / S. Chen [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185, Iss. 9. – P. 5619–5627.

591. Immunodeficiency reduces neural stem/progenitor cell apoptosis and enhances neurogenesis in the cerebral cortex after stroke / O. Saino [et al.] // *J. Neurosci. Res.* – 2010. – Vol. 88, Iss. 11. – P. 2385–2397.

592. Immuno-spin trapping of protein and DNA radicals: «tagging» free radicals to locate and understand the redox process / S. E. Gomez-Mejiba [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 46, Iss. 7. – P. 853–865.

593. Impaired monocyte activation in schizophrenia / N. Muller [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2012. – Vol. 198, Iss. 3. – P. 341–346.

594. In vivo down regulation of T helper cell 1 immune responses reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice / E. Laurat [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, Iss. 2. – P. 197–202.

595. Increased Th17 cells in coronary artery disease are associated with neutrophilic inflammation / Z. Wang [et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2011. – Vol. 45, Iss. 1. – P. 54–61.

596. Inhibitory effects of vinpocetine on the progression of atherosclerosis are mediated by AKT/NF- κ B dependent mechanisms in apoe^{-/-}mice / J. Zhuang [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, Iss. 12. – P. e82509.

597. Innate lymphoid cells – a proposal for a uniform nomenclature / H. Spits [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, Iss. 2. – P. 145–149.

598. Insight into SUC- NR1 (GPR91) structure and function / Glissen J. [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 159. – P. 56–65.

599. Inter-individual variation in blood pressure is associated with regional white matter integrity in generally healthy older adults / D. H. Salat [et al.] // *Neuroimage*. – 2012. – Vol. 59, Iss. 1. – P. 181–192.

600. Interleukin-1 and inflammatory neurodegeneration / A. Simi [et al.] // *Biochem. Soc. Trans.* – 2007. – Vol. 35, Pt. 5. – P. 1122–1126.

601. Intima-media thickness and regional cerebral blood flow in older adults / J. Sojkova [et al.] // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, Iss. 2. – P. 273–279.

602. Intraperitoneal Alpha-Lipoic Acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve / M. Senoglu [et al.] // *J. Brachial Plex. Peripher. Nerve Inj.* – 2009. – N 4. – P. 22.

603. Intrinsic fluctuations within cortical systems account for intertrial variability in human behavior / M. D. Fox [et al.] // *Neuron*. – 2007. – Vol. 56, Iss. 1. – P. 171–184.

604. Is targeting eNOS a key mechanistic insight of cardiovascular defensive potentials of statins? / P. Balakumar [et al.] // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2012. – Vol. 52, Iss. 1. – P. 83–92.

605. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS / E. Chouchani [et al.] // *Nature*. – 2014. – Vol. 515, N 7527. – P. 431–435.

606. Ivanova, A. S. Effect of anti-oxidants and nitric oxide on activity of peritoneal macrophages in normal pregnancy rats // Bull. Eksper. Biol. Med. – 2012. – N 11. – P. 532–534. (in Russian)
607. Ivashkiv, L. B. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function // Trends Immunol. – 2013. – Vol. 34, Iss. 5. – P. 216–223.
608. Jellinger, K. A. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study / K. A. Jellinger, J. Attems // Acta Neuropathol. – 2010. – Vol. 119, Iss. 4. – P. 421–433.
609. Kalaria, R. N. Linking cerebrovascular defense mechanisms in brain ageing and Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. – 2009. – Vol. 30, Iss. 9. – P. 1512–1514.
610. Kapfhammer, H. P. The relationship between depression, anxiety and heart disease – a psychosomatic challenge // Psychiatr. Danub. – 2011. – Vol. 23, Iss. 4. – P. 412–424.
611. Katusic, Z. S. Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind / Z. S. Katusic, S. A. Austin // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, Iss. 14. – P. 888–894.
612. Khaden, S. A. Th17 cells at the crossroads of innate and adaptive immunity against infectious diseases at the mucosa / S. A. Khaden, S. L. Gaffen, J. K. Kolls // Mucosal Immunol. – 2009. – Vol. 2, Iss. 5. – P. 403–411.
613. Knopman, D. S. Dementia and cerebrovascular disease // Mayo Clin. Proc. – 2006. – Vol. 81, Iss. 2. – P. 223–230.
614. Kobrosly, R. Associations between immunologic, inflammatory, and oxidative stress markers with severity of depressive symptoms: An analysis of the 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey / R. Kobrosly, E. van Wijngaarden // Neurotoxicology. – 2010. – Vol. 31, Iss. 1. – P. 126–133.
615. Kolaczowska, E. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation / E. Kolaczowska, P. Kubes // Nat. Rev. Immunol. – 2013. – Vol. 13, Iss. 3. – P. 159–175.
616. Kronfol, Z. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry / Z. Kronfol, D. G. Remick // Am. J. Psychiatry. – 2000. – Vol. 157, Iss. 5. – P. 683–694.

617. Laemli, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // *Nature*. – 1970. – Vol. 227. – P. 680–685.

618. Lambertsen, K. L. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke / K. L. Lambertsen, K. Biber, K. Finsen // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2012. – Vol. 32. Iss. 9. – P. 1677–1698.

619. Late-onset chronic inflammatory encephalopathy in immune-competent and severe combined immune-deficient (SCID) mice with astrocyte-targeted expression of tumor necrosis factor / A. K. Stalder [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1998. – Vol. 153, Iss. 3. – P. 767–783.

620. LDL-containing immune complexes in the DCCT/EDIC cohort: associations with lipoprotein subclasses / R. L. Klein [et al.] // *J. Diabetes Complications*. – 2011. – Vol. 25, Iss. 2. – P. 73–82.

621. Lee, H. J. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion / H. J. Lee, J. S. Kang, Y. L. Kim // *J. Clin. Neurol.* – 2009. – Vol. , Iss. 1. – P. 33–38.

622. Levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and P-selectin are decreased in children with autism spectrum disorder / C.E. Onore [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 72, Iss. 12. – P. 1020–1025.

623. Li, C. Q. Nitric oxide as a modulator of apoptosis / C. Q. Li, G. N. Wogan // *Cancer Lett.* – 2005. – Vol. 226, Iss. 1. – P. 1–15.

624. Libby, P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson // *Nature*. – 2011. – Vol. 473, N 7347. – P. 317–325.

625. Long-term moderate magnesium-deficient diet shows relationships between blood pressure, inflammation and oxidant stress defense in aging rats / D. Blache [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 41, Iss. 2. – P. 277–284.

626. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes: role in atherosclerosis and diagnostic value / I. A. Sobenin [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 205–697.

627. Lukens, J. R. IL-1 family cytokines trigger sterile inflammatory disease / J. R. Lukens, J. M. Gross, T. D. Kanneganti // *Front. Immunol.* – 2012. – N 3. – P. 315.

628. Lukyanova, L. D. Current issues of adaptation to Signal mechanisms and their role in system regulation // *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* – 2011. – N 1. – P. 3–19.

629. Lukyanova, L. D. Mitochondria signaling in adaptation to hypoxia // *Int. J. Physiol. Pathophys.* – 2014. – Vol. 5, N 4. – P. 363–381.

630. Lukyanova, L. D. Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia / L. D. Lukyanova, Y. I. Kirova // *Front. Neurosci.* – 2015. – N 9. – P. 320.

631. Lushchak, V. I. Adaptive response to oxidative stress: Bacteria, fungi, plants and animals // *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 153, Iss. 2. – P. 175–190.

632. Lykkesfeldt, J. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomized controlled trials / J. Lykkesfeldt, H. E. Poulsen // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 103, Iss. 9. – P. 1251–1259.

633. Macario, A. J. Sick chaperones, cellular stress, and disease / A. J. Macario, E. Conway de Macario // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, Iss. 14. – P. 1489–1501.

634. Macrophage antioxidant protections within atherosclerotic plaques / S. P. Gieseg [et al.] // *Front. Biosci.* – 2009. – N 1 (14). – P. 1230–1246.

635. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications / A. Mazur [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2007. – Vol. 458, Iss. 1. – P. 48–56.

636. Masdeu, J. C. Pascual B. Genetic and degenerative disorders primarily causing dementia / J. C. Masdeu, B. Pascual // *Handbook of Clinical Neurology. Vol. 135. Neuroimaging, Part I* // J. C. Masdeu and R.G. Gonzalez (eds.). – Elsevier, 2016. – Chapter 26. – P. 525–564.

637. Mattson, M. P. Roles of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in obesity, the metabolic syndrome, and associated vascular and neurodegenerative disorders // *Exp. Gerontol.* – 2009. – Vol. 44, Iss. 10. – P. 625–633.

638. McKenna, M. A new role for α -ketoglutarate dehydrogenase complex: regulating metabolism through post-translational modification of other enzymes / M. McKenna, C. Rae // *J. Neurochem.* – 2015. – Vol. 134, Iss. 1. – P. 3–6.

639. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection / S. Powers [et al.] // *Physiology (Bethesda)*. – 2014. – Vol. 29, Iss. 1. – P. 27–38.

640. Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects / B. Miller [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 73, Iss. 10. – P. 993–999.

641. Mitochondrial complex II prevents hypoxic but not calcium- and proapoptotic Bcl-2 protein-induced mitochondrial membrane potential loss / B. J. Hawkins [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, N 34. – P. 26494–26505.

642. Mitochondrial diaphorases as NAD^+ donors to segments of the citric acid cycle that support substrate-level phosphorylation yielding ATP during respiratory inhibition / G. Kiss [et al.] // *FASEB J.* – 2014. – Vol. 28, Iss. 4. – P. 1682–1697.

643. Mitochondrial medicine: a metabolic perspective on the pathology of oxidative phosphorylation disorders / J.A. Smeitink [et al.] // *Cell Metab.* – 2006. – Vol. 3, Iss. 1. – P. 9–13.

644. Mitochondrial mutations in atherosclerosis: new solutions in research and possible clinical applications / I. A. Sobenin [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Vol. 19, Iss. 33. – P. 5942–5953.

645. Mitra, S. Oxidized LDL, LOX-1 and atherosclerosis / S. Mitra, T. Goyal, J. L. Mehta // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2011. – Vol. 25, Iss. 5. – P. 419–429.

646. Mohammadi, M. T. Contribution of nitric oxide synthase (NOS) in blood-brain barrier disruption during acute focal cerebral ischemia in normal rat / M. T. Mohammadi, S. M. Shid-Moosavi, G. A. Dehghani // *Pathophysiology*. – 2012. – Vol. 19, Iss. 1. – P. 13–20.

647. Mollnes, T. E. Complement in inflammatory tissue damage and disease / T. E. Mollnes, W-C. Song, J. D. Lambris // *Trends Immunol. Today*. – 2002. – Vol. 23, Iss. 2. – P. 61–64.

648. Moskowitz, M. A. The science of stroke: mechanisms in search of treatments / M.A. Moskowitz, E.H. Lo, C. Iadecola // *Neuron*. – 2010. – Vol. 67, Iss. 2. – P. 181–198.
649. Mosser, D. M. The many faces of macrophage activation // *J. Leukoc. Biol.* – 2003. – Vol. 73, Iss. 2. – P. 209–212.
650. Murray, P. J. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets / P. J. Murray, T. A. Wynn // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, Iss. 11. – P. 723–737.
651. Nagle, D. G. Natural Product-Derived Small Molecule Activators of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) / D. G. Nagle, Y.-D. Zhou // *Curr. Pharm. Des.* – 2006. – Vol. 12, Iss. 21. – P. 2673–2688.
652. Nauseef, W. M. Neutrophils at work / W. M. Nauseef, N. Borregaard // *Nat. Immunol.* – 2014. – Vol. 15, Iss. 7. – P. 602–611.
653. Neuroinflammation – an early event in both the history and pathogenesis of Alzheimer's disease / P. Eikelenboom [et al.] // *Neurodegener. Dis.* – 2010. – Vol. 7, Iss. 1-3. – P. 38–41.
654. Neonatal cytolines and chemokines and risk of Autism Spectrum Disorder the Early Markers for Autism (EMA) study: a case-control study / O. Zebro [et al.] // *J. Neuroinflammation*. – 2014. – Vol. 11. – P. 113.
655. Neopterin and ige during respiratory-syncytial virus infection in infants / E. T. Kandelaki [et al.] // *Georgian Med. News*. – 2006. – Vol. 130. – P. 76–80.
656. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alphoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats / S. Tayebati [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 283, Iss. 1–2. – P. 187–194.
657. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alphoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats / S. K. Tayebati [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 283, Iss. 1–2. – P. 187–194.
658. Neutrophil-derived cytokines: potential therapeutic targets in inflammation / T. Kasama [et al.] // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. – 2005. – Vol. 4, Iss. 3. – P. 273–279.

659. Neutrophilic myeloid-derived suppressor cells in cord blood modulate innate and adaptive immune responses / N. Rieber [et al.] // Clin. Exper. Immunol. – 2013. – Vol. 174, Iss. 1. – P. 45–52.

660. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity / A. Mantovani [et al.] // Nat. Rev. Immunol. – 2011. – Vol. 11, Iss. 8. – P. 519–531.

661. Niizuma, K. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival / K. Niizuma, H. Endo, P. Chan // J. Neurochem. – 2009. – Vol. 109, Suppl. 1. – P. 133–138.

662. Nitro-fatty acids reduce atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / T. K. Rudolph [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2010, – Vol. 30, Iss. 5. – P. 938–945.

663. Nonlinear cardiovascular regulation changes in blood viscosity / B. Y. Salazar Vázquez [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2011. – Vol. 49, Iss. 1-4. – P. 29–36.

664. Non-pharmacological cognitive intervention for aging and dementia: Current perspectives / J. Alves [et al.] // World J. Clin. Cases. – 2013. – Vol. 1, Iss. 8. – P. 233–241.

665. Orekhov A. N. Mechanisms of atherogenesis and development of antiatherosclerotic therapy // Curr. Pharm. – 2015. – Vol. 21, Iss. 9. – P. 1103–1106.

666. Ovesgharan, S. Hypertension, executive dysfunction, and progression to dementia / S. Ovesgharan, V. Hachinski // Arch. Neurol. – 2010. – Vol. 67, Iss. 2. – P. 187–192.

667. Oxidative damage in rat brain during aging: interplay between energy and metabolic key target protein / F. Di Domenico [et al.] // Neurochem. Res. – 2010. – Vol. 35, Iss. 12. – P. 2184–2192.

668. Oxidative stress upregulates the NMDA receptor on cerebrovascular endothelium / C. Betzen [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2009. – Vol. 47, Iss. 8. – P. 1212–1220.

669. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? / S. Reuter [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2010. – Vol. 49, Iss. 11. – P. 1603–1616.

670. Oxidative stress: Biomarkers and novel therapeutic pathways / K. Maiese [et al.] // *Exp. Gerontol.* – 2010. – Vol. 45, Iss. 3. – P. 217–234.
671. OxPL/apoB, lipoprotein(a) and OxLDL biomarkers and cardiovascular disease in chronic hemodialysis patients / M. Bossola [et al.] // *J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 24, Iss. 5. – P. 581–588.
672. Pantoni, L. The relation between white matter lesions and cognition / L. Pantoni, A. Poggesi, D. Inzitari // *Curr. Opin. Neurol.* – 2007. – Vol. 20, Iss. 4. – P. 390–397.
673. Perinuclear mitochondrial clustering creates an oxidant-rich nuclear domain required for hypoxia-induced transcription / A.-B. Al-Mehdi [et al.] // *Sci Signal.* – 2012. – Vol. 5, Iss. 231. – P. ra47.
674. Phillis, J. W. The role of phospholipases, cyclooxygenases, and lipoxygenases in cerebral ischemic/traumatic injuries / J. W. Phillis, M. H. O'Regan // *Crit. Rev. Neurobiol.* – 2003. – Vol. 15, Iss. 1. – P. 61–90.
675. Pizova, N. V. Valdoxan (agomelatine) in the Treatment of Depression in Cerebrovascular Diseases (results of the Russian Resonance multicenter naturalistic study) // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2014. – Vol. 44, Iss. 3. – P. 315–319.
676. Plasma homocysteine and MTHFR C677T polymorphism as risk factors for incident dementia / A. H. Ford [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 83, Iss. 1. – P. 70–75.
677. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action / F. Machicao [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2012. – Vol. 322, Iss. 1. – P. 222–227.
678. Polymorphism of the serotonin transporter gene modulates brain and physiological responses to acute stress in Japanese men / H. Ohira [et al.] // *Stress.* – 2009. – Vol. 12, Iss. 6. – P. 533–543.
679. Possible involvement of NO/NOS signaling in hippocampal amyloid-beta production induced by transient focal cerebral ischemia in aged rats / S. Li [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2010. – Vol. 470, Iss. 2. – P. 106–110.
680. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators / D. Amantea [et al.] // *FEBS J.* – 2009. – Vol. 276, Iss. 1. – P. 13–26.

681. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting / C. Cordonnier [et al.] // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66, Iss. 9. – P. 1356–1360.

682. Prevalence of disorders of executive cognitive functioning among elderly: findings from the San Luis Valley Health and Aging Study / J. Grigsby [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2002. – Vol. 21, Iss. 5. – P. 213–220.

683. Primary prevention of ischemic stroke: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council : Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline / L. B. Goldstein [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37, Iss. 6. – P. 1583–1633.

684. Prolyl hydroxylase inhibition corrects functional iron deficiency and inflammation-induced anaemia in rats / T. D. Barrett [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 172, Iss. 16. – P. 4078–4088.

685. Quinn, P. J. The effect of tocopherol on the structure and permeability of phosphatidylcholine liposomes // *J. Control. Release*. – 2012. – Vol. 160, Iss. 2. – P. 158–163.

686. Rabkin, S. W. Comparison of vascular stiffness in vascular dementia, Alzheimer dementia and cognitive impairment / S. W. Rabkin, G. Jarvie // *Blood Press*. – 2011. – Vol. 20, Iss. 5. – P. 274–283.

687. Raichle, M E. The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function // *Philos. Trans. R. Soc. B: Biol. Sci.* – 2015. – Vol. 370, N 1668. – pii: 20140172.

688. Raichle, M. E. Brain work and brain imaging / M. E. Raichle, M. A. Mintun // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2006. – Vol. 29, Iss. 1. – P. 449–476.

689. Raichle, M. E. Two views of brain function // *Trends Cogn. Sci.* – 2010. – Vol. 14, Iss. 4. – P. 180–190.

690. Ramos-Fernandes, M. Matrix metalloproteinase-9 as a marker acute ischemic stroke: asystematic review / M. Ramos-Fernandes, M. F. Bellolio, L. G. Stead // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 20, Iss. 1. – P. 47–54.

691. Redox reactions of the α -synuclein-Cu²⁺ complex and their effects on neuronal cell viability / C. M. Wang [et al.] // *Biochemistry*. – 2010. – Vol. 49, Iss. 37. – P. 8134–8142.

692. Reijnders, J. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review / J. Reijnders, C. van Heugten, M. van Boxtel // *Ageing Res. Rev.* – 2013. – Vol. 12, Iss. 1. – P. 263–275.

693. Remedi, M. S. The mitochondria and insulin release: Not just a passing relationship / M. S. Remedi, C. G. Nichola, J. C. Koster // *Cell Metab.* – 2016. – Vol. 3, Iss. 1. – P. 5–7.

694. Resting-State Networks / R. K. Niazy [et al.] // *fMRI: From Nuclear Spins to Brain Functions* / K. Uludağ, K. Uğurbil, L. Berliner (eds.). – New York etc.: Springer, 2015. – Ch. 14. Biological Magnetic Resonance. – P. 387–425.

695. Ristow, M. Extending life span by increasing oxidative stress / M. Ristow, S. Schmeisser // *Free Radic. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 51, Iss. 2. – P. 327–336.

696. Rohla, M. Metabolic syndrome, inflammation and atherothrombosis / M. Rohla, T. W. Weiss // *Hamostaseologie*. – 2013. – Vol. 33, no. 4. – P. 283–294.

697. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole / R. Gamboa [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36, Iss. 10. – P. 2170–2175.

698. Role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis and diabetic macrovascular complications / D. A. Chistiakov [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 610140, 14 pages.

699. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases / S. Patyar [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2011. – Vol. 63, Iss. 3. – P. 618–628.

700. Román, G. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2003. – Vol. 51, Iss. 5. – P. S296–304.

701. Rybnikova, E. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and postconditioning using hypobaric hypoxia / E. Rybnikova, M. Samoilov // *Front. Neurosci.* – 2015. – N 9. – P. 388.

702. Salminen, A. Apoptosis and aging: increased resistance to apoptosis enhances the aging process / A. Salminen, J. Ojala, K. Kaarniranta // *Cell. Mol. Life. Sci.* – 2011. – Vol. 68, Iss. 6. – P. 1021–1031.
703. Salthouse, T. A. Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline // *Psychol. Bull.* – 2011. – Vol. 137, Iss. 5. – P. 753–784.
704. Samaja, M. Editorial – Hypoxia and reoxygenation: from basic science to bedside / M. Samaja, G. Milano // *Front. Pediatr.* – 2015. – Vol. 3. – P. 86.
705. Schmid, H. Investigational therapies for renal disease-induced anemia / H. Schmid, W. Jelkmann // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2016. – Vol. 25, Iss. 8. – P. 901–916.
706. Schmidtke, K. Cerebral small vessel disease: how does it progress? / K. Schmidtke, M. Hüll // *J. Neurol. Sciences.* – 2005. – Vol. 229/230. – P. 13–20.
707. Schonenberger, M. Hypoxia signaling pathways: modulators of oxygen-related organelles / M. Schonenberger, W. Kovacs // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2015. – 3: 42. – <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00042>
708. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients / J. S. Berger [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, Iss. 12. – P. 1169–1177.
709. Selected cytokines and soluble forms of cytokine receptors in coronary artery disease / K. Mizia-Stec [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2002. Vol. 13, Iss. 2. – P. 115–122.
710. Semenza, G. L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine // *Cell.* – 2012. – Vol. 148, Iss. 3. – P. 399–408.
711. Semenza, G. L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 // *Physiology (Bethesda).* – 2009. – Vol. 24. – P. 97–106.
712. Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume / H. Ormstad [et al.] // *J. Neurol.* – 2011. – Vol. 258, Iss. 4. – P. 677–685.
713. Shalev, H. Breaching the blood-brain barrier as gate to psychiatric disorder / H. Shalev, Y. Serlin, A. Friedman // *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* – 2009. – Vol. 2009. – P. 1–7.

714. Shaw, A. C. Age-dependent dysregulation of innate immunity / A. C. Shaw, D. R. Goldstein, R. R. Montgomery // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, Iss. 12. – P. 875–87.

715. Short/long heterozygotes at 5HTTLPR and white matter lesions in geriatric depression / D. Steffens [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 23, Iss. 3. – P. 244–248.

716. Shulginova, A. A. Pharmacological management of immune and oxidative disturbances in patients with encephalopathy on the background of hypertension / A. A. Shulginova, E. Yu. Voronina, N. A. Bystrova // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* – 2016. – Vol. 2, – N 2. – P. 99–106.

717. Sildenafil and a Compound Stimulating Endothelial NO Synthase Modify Sexual Incentive Motivation and Copulatory Behavior in Male Wistar and Fisher 344 Rats / X. Chu [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2008. – Vol. 5, Iss. 9. – P. 2085–2099.

718. Simultaneous genotyping of multiple polymorphisms in human serotonin transporter gene and detection of novel allelic variants / R. Avula [et al.] // *Transl. Psychiatry.* – 2011. – Iss. 1. – P. 32–37.

719. Sirtori, C. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* – 2001. – Vol. 49, Iss. 5. – P. 626–628.

720. Sleep disturbance and longitudinal risk of inflammation: Moderating influences of social integration and social isolation in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study / H. J. Choa [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2015. – Vol. 46. – P. 319–326.

721. Soares, M. P. Tissue damage control in disease tolerance / M. P. Soares, R. Gozzelino, S. Weis // *Trends Immunol.* – 2014. – Vol. 35, Iss. 10. – P. 483–494.

722. Spooky sodium balance / J. Titze [et al.] // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 85, Iss. 4. – P. 759–767.

723. Srivastava, K. Current therapeutic strategies to mitigate the eNOS dysfunction in ischaemic stroke / K. Srivastava, P. M. Bath, U. Bayraktutan // *Cell Mol. Neurobiol.* – 2012. – Vol. 32, Iss. 3. – P. 319–336.

724. Steinberg, D. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis / D. Steinberg, J. L. Witztum // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30, Iss. 12. – P. 2311–2316.

725. Stroke Treatment Academic Industry Roundtable (STAIR) recommendations for maximizing the use of intravenous thrombolytics and expanding treatment options with intra-arterial and neuroprotective therapies / G. W. Albers [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, Iss. 9. – P. 2645–2650.

726. Stroke-induced progenitor cell proliferation in adult spontaneously hypertensive rat brain: effect of exogenous IGF-1 and GDNF / R. Dempsey [et al.] // *J. Neurochem.* – 2003. – Vol. 87, Iss. 3. – P. 586–597.

727. Structural organization of the neutrophil NADPH-oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation / F. R. Sheppard [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78, Iss. 5. – P. 1025–1042.

728. Suarez, E. C. Depressogenic vulnerability and gender-specific patterns of neuro-immune dysregulation: What the ratio of cortisol to C-reactive protein can tell us about loss of normal regulatory control / E. C. Suarez, J. S. Sundry, A. Erkanli // *Brain Behav. and Immun.* – 2015. – Vol. 44. – P. 137–147.

729. Subcortical ischemic vascular dementia / G. C. Roman [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2002. – Vol. 1, Iss. 7. – P. 426–436.

730. Swirski, F. K. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure / F. K. Swirski, M. Nahrendorf // *Science*. – 2013. – Vol. 339, N 6116. – P. 161–166.

731. System x(c)⁻ activity and astrocytes are necessary for interleukin-1 β -mediated hypoxic neuronal injury / B. Fogal [et al.] // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, Iss. 38. – P. 10094–10105.

732. Systematic review on noninvasive assessment of subclinical cardiovascular disease in obstructive sleep apnea: new kid on the block! / S. Ali [et al.] // *Sleep Med. Rev.* – 2014. – Vol. 18, Iss. 5. – P. 379–381.

733. Systemic autoimmune diseases 2014 / G. Shi [et al.] // *J. Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 183–591.

734. Systemic immune activation shapes stroke outcome / K. N. Murray [et al.] // *Mol. Cell. Neurosci.* – 2013. – Vol. 53. – P. 14–25.

735. T helper-cell phenotype regulates atherosclerosis in mice under conditions of mild hypercholesterolemia / S.A. Huber [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, Iss. 21. – P. 2610–2616.

736. T lymphocyte priming by neutrophil extracellular traps links innate and adaptive immune responses / K. Tillack [et al.] // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 188, Iss. 7. – P. 3150–3159.

737. Tanashyan, M. M. Chronic Cerebrovascular Disypeases on the Background of Metabolic Syndrome: New Approaches to Treatment / M. M. Tanashyan, O. V. Lagoda, K. V. Antonova // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2014. – Vol. 44, Iss. 2. – P. 163–168.

738. Targeted mutation of Fas ligand gene attenuates brain inflammation in experimental stroke / F. Niua [et al.] // *Brain. Behav. Immun.* – 2012. – Vol. 26, Iss. 1. – P. 61–71.

739. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease / M. B. Pepys [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 440, N 7088. – P. 1217–1221.

740. Targeting TNF receptors in rheumatoid arthritis / S. Blüml [et al.] // *Int. Immunol.* – 2012. – Vol. 24, Iss. 5. – P. 275–281.

741. Tecchio, C. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression / C. Tecchio, A. Micheletti, M. A. Cassatella // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 508. – Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204637/pdf/fimmu-05-00508.pdf>

742. Tergeting the neurovascular unit for treatment of neurological disorders / R. L. Vangilder [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 130, Iss. 3. – P. 239–247.

743. Terpolilli, N. A. Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke / N. A. Terpolilli, M. A. Moskowitz, N. Plesnila // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2012. – Vol. 32, Iss. 7. – P. 1332–1346.

744. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization / A. Mantovani [et al.] // Trends Immunol. – 2004. – Vol. 25, Iss. 12. – P. 677–686.

745. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis / M. J. Jardine [et al.] // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – e3533. – doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e3533>

746. The emerging role of biomarkers in atrial fibrillation / J. Komej [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 29, Iss. 10. – P. 1181–1193.

747. The hexosamine biosynthetic pathway couples growthfactor-induced glutamine uptake to glucose metabolism / K. E. Wellen [et al.] // Genes Dev. – 2010. – Vol. 24, Iss. 24. – P. 2784–2799.

748. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis / J. D. Spencer [et al.] // Pediatr. Nephrol. (Berlin, Germany). – 2014. – Vol. 29, Iss. 7. – P. 1139–1149.

749. The peptide analogue of MCP-1 65-67 sequence is an inhibitor of inflammation / E. I. Chazov [et al.] // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2007. – Vol. 85, Iss. 3–4. – P. 332–340.

750. The prognostic impact of soluble apoptosis – stimulating fragment on mortality in patients with carotid atherosclerosis / M. Hoke [et al.] // Stroke. – 2011. – Vol. 42, Iss. 9. – P. 2465–2470.

751. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose / L. Sun [et al.] // Biochem. Pharmacol. – 2012. – Vol. 84, Iss. 7. – P. 961–973.

752. The role of oxidative stress in adult critical care / E. Crimi [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2006. – Vol. 40, Iss. 3. – P. 398–406.

753. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress / F. Michetti [et al.] // J. Neurochem. – 2012. – Vol. 120, Iss. 5. – P. 644–659.

754. The succinated proteome / E. Merkley [et al.] // *Mass Spectrom. Rev.* – 2014. – Vol. 33, Iss. 2. – P. 98–109.

755. The type 1 interleukin-1 receptor is essential for the efficient activation of microglia and the induction of multiple proinflammatory mediators in response to brain injury / A. Basu [et al.] // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22, Iss. 14. – P. 6071–6082.

756. The use of alpha-lipoic acid (ALA), gamma linolenic acid (GLA) and rehabilitation in the treatment of back pain: effect on health-related quality of life / M. Ranieri [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 22, 3 Suppl. – P. 45–50.

757. The World Alzheimer Report 2013. Journey of Caring: An analysis of long-term care for dementia. – URL: <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2013>.

758. Thundyil, J. DAMPs and neurodegeneration / J. Thundyil, K.-L. Lim // *Ageing Res. Rev.* – 2015. – Vol. 24, (Pt A). – P. 17–28.

759. Titze, J. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension / J. Titze, A. Machnic // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2010. – Vol. 19, Iss. 4. – P. 385–392.

760. Titze, J. Taking another “look” at sodium / J. Titze, D. N. Muller, F. C. Luft // *Can. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 30, Iss. 5. – P. 473–475.

761. TNF receptor 1 signaling is critically involved in mediating angiotensin-II-induced cardiac fibrosis / C. Duerrschmid [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2013. – Vol. 57. – P. 59–67.

762. Tomomi, G. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26, Iss. 7. – P. 1439–1446.

763. Transforming growth factor- β regulation of proteoglycan synthesis in vascular smooth muscle: contribution to lipid binding and decelerated atherosclerosis in diabetes / S. N. Ymg [et al.] // *J. Diabetes.* – 2010. – Vol. 2, Iss. 4. – P. 233–242.

764. Tretter, L. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis / L. Tretter, A. Patocs, C. Chinopoulos // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2016. – Vol. 1857, Iss. 8. – P. 1086–1101.

765. Unsuspected task for an old team: succinate, fumarate and other Krebs cycle acids in metabolic remodeling / P. Benit [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Vol. 1837, Iss. 8. – P. 1330–1337.

766. Vanderkaay, M. M. Nicotine and acute stress: effects of nicotine on stress-induced hemoconcentration / M. M. Vanderkaay, S. M. Patterson // *Biol. Psychol.* – 2006. – Vol. 71, Iss. 2. – P. 191–201.

767. Variants of the endothelial nitric oxide gene and cerebral blood flow after severe traumatic brain injury / C. S. Robertson [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2011. – Vol. 28, Iss. 5. – P. 727–737.

768. Vascular cognitive impairment / J. T. O'Brien [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2003. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 89–98.

769. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / P. B. Gorelick [et al.] // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42, Iss. 9. – P. 2672–2713.

770. Vascular risk factors and longitudinal changes on brain MRI: the ARIC study / D. S. Knopman [et al.] // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76, Iss. 22. – P. 1879–1885.

771. Vasoactive systems in L-NAME hypertension: the role of inducible metric oxide synthase / O. Pechanova [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22, Iss. 1. – P. 167–173.

772. Verma, S. C-reactive protein comes of age / S. Verma, P. E. Szmitko, P. M. Ridker // *Nat. Clin. Prac. Cardiovasc. Med.* – 2005. – Vol. 2, Iss. 1. – P. 29–36.

773. Verro, P. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis / P. Verro, P. Gorelick, D. Nguyen // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39, Iss. – 4. – P. 1358–1363.

774. Vinpocetine inhibits NF- κ B-dependent inflammation via an ikk-dependent but pde-independent mechanism / K. I. Jeon [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010. – Vol. 107, Iss. 21. – P. 9795–9800.

775. Vinpocetine inhibits oligodendroglial precursor cell differentiation / K. J. Torres [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2012. – Vol. 30, Iss. 3. – P. 711–722.

776. Vinpocetine reduces lipopolysaccharide-induced inflammatory pain and neutrophil recruitment in mice by targeting oxidative stress, cytokines and NF- κ B / K. Ruiz-Miyazawa [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2015. – Vol. 237. – P. 9–17.

777. Vinpocetine suppresses pathological vascular remodeling by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration / Y. Cai [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2012. – Vol. 343 Iss. 2. – P. 479–488.

778. Virella, G. The pathogenic role of the adaptive immune response to modified LDL in diabetes / G. Virella, M. F. Lopes-Virella // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2012. – Jun. 15; 3: 76. doi: 10.3389/fendo.2012.00076.

779. Voeikov, V. L. Reactive oxygen species-(ROS) pathogens or sources of vital energy: Part 1. ROS in normal and pathologic physiology of living systems // *J. Altern. Complement. Med.* – 2006. – Vol. 12, Iss. 2. – P. 111–118.

780. Volume of white matter hyperintensities in healthy adults: contribution of age, vascular risk factors, and inflammation-related genetic variants / N. Raz [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1822, Iss. 3. – P. 361–369.

781. Vorob'eva, O. V. Valdoxan in the Treatment of Depression in Neurological Practice: Results of the Russian Multicenter Naturalistic Study «Resonance». // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2013. – Vol. 43, Iss. 9. – P. 1126–1131.

782. Vulnerability of the developing brain to hypoxic-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair? / A. Baburamani [et al.] // *Front. Physiol.* – 2012. – Iss. 3. – P. 424.

783. Weber, D. Neurovascular Coupling // *fMRI: From Nuclear Spins to Brain Functions* / K. Uludağ, K. Uğurbil, L. Berliner (eds.). – New York etc.: Springer, 2015. – Ch.5. Biological Magnetic Resonance. – P. 67–104.

784. Yung, Y. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease / Y. Yung, G. Rosenberg // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, Iss. 11. – P. 3323–3328.

785. Zagorska, A. HIF-1: the knowns and unknowns of hypoxia sensing / A. Zagorska, J. Dulak // *Acta Biochimica Polonica*. – 2004. – Vol. 51, Iss. 3. – P. 563–585.

786. Zarubina, I. V. Antihypoxic and antioxi-dant effects of exogenous succinic acid and aminothiol succinate-containing antihypoxants / I. V. Zarubina, M. V. Lukk, P. D. Shabanov // Bull. Exp. Biol. Med. – 2012. – Vol. 153, Iss. 3. – P. 336–339.

787. Zhang, D. Disease and the brain's dark energy / D. Zhang, M. E. Raichle // Nat. Rev. Neurol. – 2010. – Vol. 6, Iss. 1. – P. 15–28.

788. Zielonka, J. Global profiling of reactive oxygen and nitrogen species in biological systems: high-throughput real-time analyses // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287, Iss. 5. – P. 2984–2995.

789. Ziganshina, L. E. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke / L. E. Ziganshina, T. Abakumova, A. Kuchaeva // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – N 4. – CD007026.