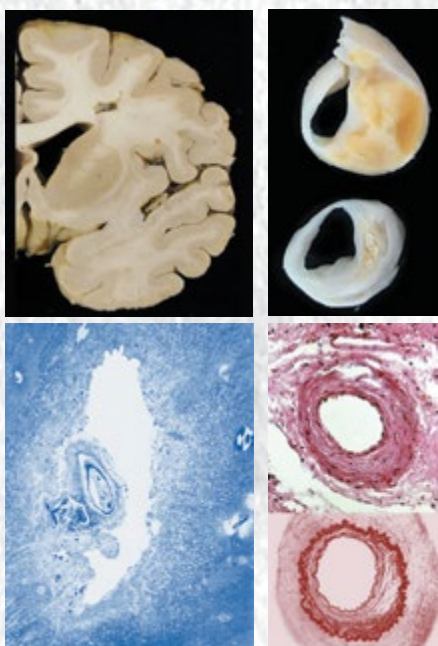


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 12 №1



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Факторы риска инсульта у мужчин и женщин
- Гемодинамические инсульты
- Нейрохирургические аспекты геморрагического инсульта
- Молекулы адгезии при атеротромботическом инсульте

Экспериментальная неврология

- Фармакология при цереброваскулярных расстройствах в эксперименте
- Карнозин при ишемии мозга у крыс

Клинический разбор

- Ведение пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией

Технологии

- Мультимодальные МРТ-исследования головного мозга

Научный обзор

- МРТ при церебральной микроангиопатии

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пирадов М.А. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Иллариошкин С.Н. — д.м.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Танашян М.М. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гнедовская Е.В. — к.м.н., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авакян Г.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Александров А.В. — проф., *Научный центр здоровья Университета Тенесси (Мемфис, США)*

Богданов Э.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)*

Гулевская Т.С. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Гусев Е.И. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Завалишин И.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Зельман В.Л. — проф., *иностран. член РАН, Университет Южной Калифорнии (Лос-Анджелес, США)*

Кадыков А.С. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Калашникова Л.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Лукиянов С.А. — проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Мухина И.В. — д.б.н., проф., *ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России (Нижний Новгород, Россия)*

Одинак М.М. — д.м.н., проф., *чл.-корр. РАН, ФГБНУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург, Россия)*

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

Рейлман Р. — проф., *Институт Джорджа Хантингтона (Мюнстер, Германия)*

Ружичка Э. — проф., *Карлов университет в Праге (Прага, Чехия)*

Салмина А.Б. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)*

Селихова М.В. — д.м.н., *Национальный госпиталь неврологии и нейрохирургии (Лондон, Великобритания)*

Скребицкий В.Г. — д.б.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Фейгин В.Л. — д.м.н., проф., *Оклендский технологический университет (Окленд, Новая Зеландия)*

Яхно Н.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бельская Г.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск, Россия)*

Боголепова И.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Варакин Ю.Я. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Власов П.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)*

Тригорьев А.И. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем» РАН (Москва, Россия)*

Иванова Г.Е. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Исмагилов М.Ф. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)*

Карабань И.Н. — д.м.н., проф., *ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)*

Кузнецова С.М. — д.м.н., проф., *член-корр. НАМН Украины, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)*

Лимборская С.А. — д.б.н., проф., *ФГБНУ «Институт молекулярной генетики» РАН (Москва, Россия)*

Лихачев С.А. — д.м.н., проф., *ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Минздрава Республики Беларусь (Минск, Беларусь)*

Лихтерман Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

Лядов К.В. — д.м.н., проф., *акад. РАН, Медицинский кластер МЕДСИ (Москва, Россия)*

Манвелян О.М. — д.м.н., проф., *Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения)*

Машин В.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минздрава России (Ульяновск, Россия)*

Новикова Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)*

Пилипенко П.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, Россия)*

Прокопенко С.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)*

Рахмонов Р.А. — д.м.н., *Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали Ибн Сино (Душанбе, Таджикистан)*

Скоромец А.А. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)*

Стаховская Л.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Столяров И.Д. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» РАН (Санкт-Петербург, Россия)*

Супонева Н.А. — д.м.н., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Федин А.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)*

Хаспекто Л.Г. — д.б.н., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Черникова Л.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Чехонин В.П. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Шмырев В.И. — д.м.н., проф., *ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)*

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of Clinical and Experimental Neurology
Annaly Klinicheskoy I Eksperimental'noy Nevrologii

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» (ФГБНУ НЦН) И ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Генеральный директор: В.Б. Тараторкин.

Отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина, верстка: А.А. Виноградова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская.

Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.annaly-nevrologii.com, www.soveropress.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 16 февраля 2007 года. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-27224.

Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Инструкция для авторов размещена на сайте www.annaly-nevrologii.com. Плата с аспирантов за публикации не взимается.

Рукописи и иллюстрации не возвращаются. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж до 4 100 экз.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Подписка в редакции и на сайте. Подписные индексы в каталоге «Пресса России»: 1 1878 (на год), 29662 (на полгода).

На 1-й с. обложки: рис. 4 из статьи Танашян М.М. и др. (с. 16)

Том 12 № 1 2018

www.annaly-nevrologii.com

EDITOR-IN-CHIEF

Piradov M.A. — Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarionov S.N. — Prof., D.Sci (Med.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Tanashyan M.M. — Prof., D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Gnedovskaya E.V. — Ph.D., Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Avakyan G.N. — Prof., D.Sci (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Aleksandrov A.V. — Prof., University of Tennessee Health Science Center (Memphis, USA)

Bogdanov E.I. — Prof., D.Sci (Med.), Kazan' State Medical University (Kazan', Russia)

Feigin V.L. — Prof., D.Sci (Med.), Auckland University of Technology, School of Public Health and Psychosocial Studies (Auckland, New Zealand)

Gulevskaya T.S. — Prof., D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Gusev Ye.I. — Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Kadykov A.S. — Prof., D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalashnikova L.A. — Prof., D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Luk'yanov S.A. — Prof., Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Mukhina I.V. — Prof., D.Sci (Biol.), Nizhny Novgorod State Medical Academy (Nizhny Novgorod, Russia)

Odinak M.M. — Prof., D.Sci (Med.), Corr. Memb. of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Promin I.N. — Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Scientific Research Neurosurgery Institute named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Reilmann R. — Prof., MD, George-Huntington-Institute, Technology-Park Muenster (Muenster, Germany)

Růžička E. — Prof., MD DSc., Charles University in Prague (Prague, Czech Republic)

Salmina A.B. — Prof., D.Sci (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Selikhova M.V. — D.Sci (Med.), UCL Institute of Neurology (London, UK)

Skrebitskiy V.G. — Prof., D.Sci (Biol.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Yakhno N.N. — Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Zavalishin I.A. — Prof., D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Zelman V.L. — Prof., D.Sci (Med.), For. Memb. of RAS, Los Angeles Country USC Medical Center (Los-Angeles, USA)

EDITORIAL COUNCIL

Belskaya G.N. — Prof., D.Sci (Med.), South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Bogolepova I.N. — Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Chekhonin V.P. — Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Chernikova L.A. — Prof., D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Fedin A.I. — Prof., D.Sci (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Grigoryev A.I. — Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Institute of Biomedical Problems (Moscow, Russia)

Ivanova G. Ye. — Prof., D.Sci (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Ismagilov M.F. — Prof., D.Sci (Med.), Kazan' State Medical University (Kazan', Russia)

Karaban' I.N. — Prof., D.Sci (Med.), D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Khaspekov L.G. — Prof., D.Sci (Biol.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kuznetsova S.M. — Prof., D.Sci (Med.), Corr. Memb. of NAMS of Ukraine, D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Likhachev S.A. — Prof., D.Sci (Med.), Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)

Likhterman L.B. — Prof., D.Sci (Med.), Scientific Research Neurosurgery Institute named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Limorskaya S.A. — Prof., D.Sci (Med.), Institute of Molecular Genetics (Moscow, Russia)

Lyadov K.V. — Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Medical Cluster MEDSI (Moscow, Russia)

Manvelyan O.M. — Prof., D.Sci (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia)

Mashin V.V. — Prof., D.Sci (Med.), Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Novikova V.V. — Prof., D.Sci (Med.), Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Pilipenko P.I. — Prof., D.Sci (Med.), Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

Prokopenko S.V. — Prof., D.Sci (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Rakhmonov R.A. — D.Sci (Med.), Avicenna Tajik State Medical University (Dushanbe, Tadzhikistan)

Shmyrev V.I. — Prof., D.Sci (Med.), Central State Medical Academy (Moscow, Russia)

Skoromets A.A. — Prof., D.Sci (Med.), Memb. of RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Stakhovskaya L.V. — Prof., D.Sci (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Stolyarov I.D. — Prof., D.Sci (Med.), Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)

Suponeva N.A. — D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Varakin Yu.Ya. — Prof., D.Sci (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Vlasov P.N. — Prof., D.Sci (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ Annals of Clinical and Experimental Neurology Annaly Klinicheskoy I Experimental'noy Nevrologii

Том 12 № 1 2018
www.annaly-nevrologii.com

FOUNDERS: RESEARCH CENTER OF NEUROLOGY (RCN) AND CJSC "RKI SOVERO PRESS".

© Publisher RKI Sovero Press. Chief Executive Officer: V.B. Taratorkin.

Department of Development and Distribution: K.A. Babaskina; makeup manager: A.A. Vinogradova, editors: M.I. Lapteva and S.M. Sosnovskaya.

4th Novopodmoskovny Pereulok, 4, Moscow, 125130, Russia. Tel.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.annaly-nevrologii.com, www.soveroignopress.ru

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Enforcement of Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage (February 16, 2007).

Certificate of registration of the journal # FS77-27224.

By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, the journal is included in the list of periodicals recommended for publication of works by applicants for academic degrees.

All rights reserved. No part of the periodical may be stored in the computer's memory or reproduced in any way without the prior written permission of the publisher.

Instructions for authors are available at www.annaly-nevrologii.com. Post-graduate students are not charged publication fees.

Manuscripts and illustrations are not returned. The advertiser is responsible for the content of advertising publications.

The journal is peer-reviewed and published 4 times a year, with a circulation of up to 4,100 copies.

The journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI).

Subscription is available at the editorial office and on the website. Subscription indices are available in the "Press of Russia" catalogue: 1 1878 (for one year), 29662 (for six months).

On the front cover: fig. 4 from the article Tanashyan M. M. et al. (p. 16)

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Факторы риска развития ишемического инсульта в артериях каротидной системы у мужчин и женщин 5
М.Ю. Максимова, А.С. Москвичева, А.О. Четкин
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Клинико-морфологические особенности гемодинамических инсультов 12
М.М. Танашия, Р.Э. Аблякимов, Т.С. Гулевская, П.Л. Ануфриев, А.Н. Евдокименко
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Нейрохирургические аспекты геморрагического инсульта 19
М.С. Мустафин^{1,2}, Л.Б. Новикова¹, А.П. Аюбян¹, Р.Р. Шакиров²
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;
²ГБУЗ Республики Башкортостан «Больница скорой медицинской помощи» Уфа, Россия

Молекулы адгезии при тяжелом течении атеротромботического инсульта 24
Ф.Р. Охтова¹, В.Н. Михальченко², М.Ю. Максимова¹
¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России, Москва, Россия;
²Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого, Москва, Россия

Экспериментальная неврология

Особенности фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения 31
при различных экспериментальных патологических состояниях
Р.С. Мирзоян¹, Т.С. Ганьшина¹, Г.А. Ким², И.Н. Курдюмов¹, Д.В. Масленников¹, Е.В. Курза¹
¹ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия; ²ООО «Консорциум-ПИК», Москва, Россия

Карнозин восстанавливает активацию сигнальных каскадов и соотношение белков-регуляторов апоптоза 38
в приочаговой зоне при необратимой фокальной ишемии мозга у крыс
Р.О.М. Лопачева¹, А.В. Лопачев¹, К.Н. Куличенкова¹, А.А. Девятов¹, Д.С. Бережной¹, С.Л. Стволинский¹, О.И. Куликова¹, С.А. Гаврилова², М.П. Морозова², Т.Н. Федорова¹
¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
²ФГОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Клинический разбор

Трудности ведения пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией 50
Т.Н. Просокова, Н.В. Вялова, Н.Б. Сердюк, А.М. Хелимский
ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава РФ, Хабаровск, Россия

Технологии

Мультимодальные исследования головного мозга человека с использованием функциональной 54
магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии
М.В. Ублинский, А.В. Манжурицев, П.Е. Меньщиков, Т.А. Ахадов, Н.А. Семенова
ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии», Москва, Россия

Научный обзор

МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии 61
Е.В. Гнедовская, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова, А.Н. Сергеева
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Risk factors for the development of the ischemic stroke in the carotid arterial system in males and females 5
Marina Yu. Maksimova, Aleksandra S. Moskvicheva, Andrey O. Chechetkin
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Clinical-morphological features of hemodynamic strokes 12
Marine M. Tanashyan, Renat E. Ablyakimov, Tat'yana S. Gulevskaya, Pavel L. Anufriev, Anna N. Evdokimenko
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Neurosurgical aspects of hemorrhagic stroke 19
M.S. Mustafin^{1,2}, Liliya B. Novikova¹, Anait P. Akopyan¹, Rustem R. Shakirov²
¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; ²Ufa Emergency care hospital, Ufa, Russia

Adhesion molecules in patients with severe atherothrombotic stroke 24
Fatima R. Okhtova¹, Vladimir N. Mikhail'chenko², Marina Yu. Maksimova¹
¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
²Spasokukotskiy Clinical Hospital, Moscow, Russia

Experimental neurology

Pharmacological correction of cerebrovascular disorders in various experimental pathological conditions 31
Ruben S. Mirzoyan¹, Tamara S. Gan'shina¹, Galina A. Kim², Il'ya N. Kurdyumov¹, Denis V. Maslennikov¹, Elena V. Kurza¹
¹V.V. Zakusov State Institute of Pharmacology, Moscow, Russia
²Consortium-PIK Company, Moscow, Russia

Carnosine restores the activation of signaling cascades and the ratio of apoptosis-regulating proteins 38
in the penumbra zone after a permanent focal cerebral ischemia in rats
*Olga M. Lopacheva¹, Alexander V. Lopachev¹, Kseniya N. Kulichenkova¹, Alexander A. Devyatov¹, Daniil S. Berezhnoy¹, Sergey L. Stvolinsky¹, Olga I. Kulikova¹, Svetlana A. Gavrilova²,
Mariya P. Morozova², Tatiana N. Fedorova¹*
¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Clinical analysis

Difficulties in managing patients with hepatolenticular degeneration 50
Tat'yana N. Proskokova, Nadezhda V. Vyalova, Natal'ya B. Serdyuk, Aleksandr M. Khelinsky
Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk, Russia

Technologies

Multimodal studies of the human brain using functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance 54
spectroscopy
Maksim V. Ublinskiy, A.V. Manzhurteev, P.E. Men'shchikov, T.A. Akhadov, N.A. Semenova
Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia

Review

MRI in the assessment of cerebral small vessel disease 61
Elena V. Gnedovskaya, Larisa A. Dobrynina, Marina V. Krotenkova, Anastasiya N. Sergeeva
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Факторы риска развития ишемического инсульта в артериях каротидной системы у мужчин и женщин

М.Ю. Максимова, А.С. Москвичева, А.О. Четкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Биологически обусловленные различия между мужчинами и женщинами, различный уровень половых гормонов определяют особенности развития у них ишемического инсульта (ИИ). Клинические исследования, направленные на выявление факторов риска развития ИИ у лиц различного пола, признаны необходимыми для разработки стратегии увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества.

Цель исследования. Изучить факторы риска развития ИИ в артериях каротидной системы у мужчин и женщин.

Материалы и методы. За период с 2010 по 2017 гг. проанализированы факторы риска развития ИИ в артериях каротидной системы у 268 пациентов. Среди пациентов было 148 (55%) мужчин и 120 (45%) женщин в возрасте от 47 до 79 лет. В диагностике подтипа инсульта использовались МРТ головного мозга, дуплексное сканирование артерий головного мозга, трансторакальная и трансэзофагеальная эхокардиография.

Результаты. В возрастной группе 47–79 лет у женщин чаще встречались кардиоэмболический и лакунарный подтипы инсульта, у мужчин – атеротромботический инсульт и инсульт с конкурирующими причинами. У женщин чаще, чем у мужчин, встречались мерцательная аритмия, сахарный диабет, атеросклеротический кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, заболевания щитовидной железы, избыточная масса тела. Среди мужчин было значительно больше курящих и чрезмерно употребляющих алкоголь пациентов, а также пациентов с малыми инфарктами и транзиторными симптомами в анамнезе. Атеросклероз экстракраниальной части внутренней сонной артерии (ВСА) высокой степени встречался чаще у мужчин. У женщин с атеротромботическим инсультом уровень холестерина в крови был значимо выше, чем у мужчин той же группы. Исследование артериальной гипертензии (АГ) выявило следующие различия между группами: АГ III степени (180/110 мм рт. ст. или выше) чаще отмечалась у женщин, АГ I степени (140–159/90–99 мм рт. ст.) – у мужчин. Примерно одинаковым в двух группах было соотношение пациентов с АГ II степени (160–179/100–109 мм рт. ст.) и пациентов без АГ.

Выводы. У мужчин факторами риска развития ИИ в артериях каротидной системы являются атеросклероз экстракраниальной части ВСА, курение и чрезмерное употребление алкоголя. Развитию инсульта предшествуют малые инфаркты с транзиторными симптомами. У женщин факторами риска развития ИИ в артериях каротидной системы являются мерцательная аритмия, сахарный диабет, атеросклеротический кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, заболевания щитовидной железы, избыточная масса тела. Поскольку у мужчин при значимо более низком уровне холестерина наблюдаются более выраженный атеросклероз ВСА и более высокая частота атеротромботического инсульта, можно предположить, что для мужского пола в дополнение к атеросклерозу действует дополнительный фактор, приводящий к ИИ (либо у женщин существует специфический гендерный защитный фактор).

Ключевые слова: ишемический инсульт, факторы риска, гендерные особенности.

Для цитирования: Максимова М.Ю., Москвичева А.С., Четкин А.О. Факторы риска развития ишемического инсульта в артериях каротидной системы у мужчин и женщин. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(1): 5–11.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.1

Risk factors for the development of the ischemic stroke in the carotid arterial system in males and females

Marina Yu. Maksimova, Aleksandra S. Moskvicheva, Andrey O. Chechetkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Biologically determined differences between males and females and different levels of sex hormones determine some specific features of their ischemic stroke (IS). Clinical studies aimed at identifying risk factors for the development of IS in persons of different sexes are considered to be necessary for elaborating strategies to increase life expectancy and to improve quality of life.

Objective: to study risk factors for the development of IS in the arteries of the carotid system in males and females.

Materials and methods. Risk factors for the development of IS in the arteries of the carotid system were analyzed in 268 patients for the period from 2010 to 2017. Among the patients, there were 148 (55%) men and 120 (45%) women aged from 47 to 79 years. MRI of the brain, duplex scanning of the cerebral arteries, and transthoracic and transesophageal echocardiography were used to establish the diagnosis of the stroke subtype.

Results. In the age group 47–79 years, females had more often cardioembolic and lacunar stroke, while males had predominantly atherothrombotic stroke and stroke with competing causes. Atrial fibrillation, diabetes mellitus, atherosclerotic cardiosclerosis, chronic heart failure, thyroid disease and excess body weight were also more common in females. In contrast, there were significantly more smokers and over-consumption of alcohol among males, and the same was true for small heart attacks and transient symptoms in the past history. Atherosclerosis of the extracranial part of the internal carotid artery (ICA) of

high degree was found more often in males, while females with atherothrombotic stroke had significantly higher blood cholesterol level. The study of arterial hypertension (AH) revealed the following differences between groups: AH III degree (180/110 mm Hg or higher) was more often in females, and AH I degree (140–159/90–99 mm Hg) in males, while the proportion of patients with grade II AH (160–179/100–109 mm Hg) and patients without AH was approximately equal in the two groups.

Conclusions. The risk factors for the development of IS in the arteries of the carotid system in men are atherosclerotic carotid stenosis, smoking and excessive alcohol consumption. Development of stroke in men is preceded by small infarcts with transient symptoms. The risk factors for the development of IS in the arteries of the carotid system in women are atrial fibrillation, diabetes mellitus, atherosclerotic cardiosclerosis, chronic heart failure, thyroid disease, and excess body weight. As in men, despite significantly lower cholesterol levels, there are more pronounced atherosclerotic carotid stenosis and more frequent atherothrombotic strokes, one may suggest the existence of an additional factor leading to stroke (alternatively, women may have some gender-specific protective factor).

Keywords: ischemic stroke, risk factors, gender characteristics.

For citation: Maksimova M.Yu., Moskvicheva A.S., Chechetkin A.O. [Risk factors for the development of the ischemic stroke in the carotid arterial system in males and females]. Annals of clinical and experimental neurology. 2018; 12(1): 5–11. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.1

Введение

На протяжении большей части жизни заболеваемость инсультом выше у мужчин, чем у женщин [1, 2]. Это обычно объясняют тем, что большее число мужчин курит и не контролирует АД. Имеют значение и биологически обусловленные различия уровня половых гормонов, которые оказывают влияние на метаболизм глюкозы и липидов, состояние нейрогуморальных систем организма (ренин-ангиотензин-альдостероновая система) [3, 4].

У мужчин молодого и среднего возраста наблюдается более высокая (58,5%) частота инсульта. В дальнейшем, в возрасте более 54 лет частота инсульта у мужчин и женщин является сходной [5]. Гендерные различия, которые наблюдаются в молодом возрасте, объясняются защитной ролью эстрогенов у женщин, уровень которых резко снижается после менопаузы.

Привычка к курению табака является самым распространенным фактором риска развития сердечно-сосудистых и других заболеваний. Доля курящих мужчин в РФ одна из самых высоких в мире и в 2 раза больше, чем в США и странах Евросоюза. В настоящее время в стране курят более 40 млн человек (63% мужчин, 30% женщин, 40% юношей, 7% девушек). Избавление от этой вредной привычки снижает риск развития инсульта [6].

Артериальная гипертония (АГ) является важнейшим и поддающимся коррекции фактором риска развития различных форм острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (НМК) [3]. По данным обследования национальной представительной выборки населения России, в популяции 15 лет и старше, стандартизованный по возрасту показатель распространенности АГ (АД 140/90 мм рт. ст. и выше) оказался равным: у мужчин (39,2%) и у женщин (41,1%). О наличии у себя АГ знали 37,1% мужчин и 58,9% женщин, но получали адекватную гипотензивную терапию всего 5,7% мужчин и 17,5% женщин [7].

До наступления менопаузы АГ в женской популяции встречается гораздо реже, чем у мужчин, что в определенной мере объясняется разнонаправленными эффектами тестостерона и эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Эстрогены повышают уровень оксида азота и простаглинды, уменьшают синтез эндотелина-1, тромбоксана и катехоламинов и тем самым способствуют сосудорасширяющему эффекту [8–10]. Повышение частоты АГ у женщин после 50 лет (при незначительном изменении этого показателя у мужчин) свидетельствует о возможной роли половых гормонов как дополнительного фактора риска развития АГ. Распространенность АГ у женщин в постменопаузе составляет примерно 40%, при этом у женщин в возрасте 65 лет и старше ее частота в 3 раза выше по сравнению с женщинами 45–54 лет [11]. Наступление ранней менопаузы, естественной или связанной с хирургическим вмешательством, прием оральных контрацептивов, метаболические нарушения при беременности и родах, позднее наступление беременности, ее искусственное прерывание значительно увеличивают риск развития НМК [12].

Обнаружена взаимосвязь между АГ и низким уровнем тестостерона. У мужчин с уровнем систолического АД более 140 и диастолического АД более 90 мм рт. ст. установлено уменьшение содержания как общего, так и свободного тестостерона [13]. Результаты некоторых работ свидетельствуют о наличии взаимосвязи между низким уровнем тестостерона и НМК [4, 14, 15].

Нарушения липидного обмена различаются у мужчин и женщин. У первых основное значение в атерогенезе имеет повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), у вторых неблагоприятным показателем является снижение содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [3]. Наступление менопаузы у женщин сопровождается атерогенными изменениями липидного спектра крови, а именно повышением ЛПНП и снижением ЛПВП, а также увеличением распространенности ожирения и сахарного диабета [16]. Таким образом, женщины с АГ в постменопаузе часто имеют различные метаболические нарушения, что наряду с повышенным уровнем АД увеличивает риск развития НМК.

Контролируемые исследования влияния заместительной гормональной терапии на атеросклероз общих сонных артерий продемонстрировали противоположные результаты. В исследовании EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) установлено достоверное уменьшение толщины интима-медиа общих сонных артерий на фоне лечения, проводившегося в течение двух лет [17]. В другом исследовании PHOREA (Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis) лечение не привело к аналогичному эффекту [18].

По данным эпидемиологических исследований, сахарный диабет у женщин встречается чаще по сравнению с мужчинами и в большей степени повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Дефицит эстроге-

нов в менопаузе изменяет обмен инсулина, формируется инсулинорезистентность, которая приводит к снижению усвоения глюкозы тканями, в результате чего развивается гипергликемия [19]. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность также влияют на свертывание крови, вызывая нарушения процессов коагуляции и фибринолиза (увеличивается агрегация тромбоцитов, активность тромбина и уровень фибриногена, снижается активность антитромботических факторов) [3].

При нарушениях углеводного обмена нередко формируется так называемый метаболический синдром, для которого характерно наряду с гиперинсулинемией повышение уровня триглицеридов плазмы, снижение содержания антиатерогенных ЛПВП, АГ и ожирение центрального типа. В целом синдром множественных метаболических нарушений ведет к ускорению развития атеросклероза [20].

Индекс массы тела более 25 кг/м^2 повышает риск развития инсульта у мужчин [21] и женщин [22] в связи с увеличением частоты АГ и сахарного диабета. Абдоминальное ожирение является фактором риска развития инсульта у мужчин [23].

У женщин дефицит эстрогенов, связанный с менопаузой, является дополнительным негативным фактором, поскольку существенно влияет на метаболические процессы, лежащие в основе пищевого поведения, способствует нарушению обмена лептина, ослаблению процессов окисления в жировой ткани [24].

Клинические исследования, направленные на выявление гендерных особенностей факторов риска развития ишемического инсульта, признаны необходимыми для разработки стратегии увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества. Лечение НМК требует больших материальных затрат и использования дорогостоящих медицинских технологий, поэтому все усилия должны быть направлены на их профилактику.

Цель исследования — изучить факторы риска развития ишемического инсульта в артериях каротидной системы у лиц мужского и женского пола.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН, протокол № 3-1/16 от 16.03.16.

В Научном центре неврологии за период с 2010 по 2017 гг. проанализированы факторы риска развития ИИ в артериях каротидной системы у 268 пациентов. Среди пациентов было 148 (55%) мужчин и 120 (45%) женщин в возрасте от 47 до 79 лет. В исследованных группах женщины были старше мужчин (65 против 58 лет; $p=0,01$).

Критерии включения: мужчины и женщины; возраст 18 лет и старше; ишемический инсульт, подтвержденный данными визуализации; первые 48 час с момента развития инсульта; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: сниженный уровень бодрствования (по шкале комы Глазго менее 14 баллов); сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации; отказ от участия в исследовании.

В диагностике подтипа инсульта использовались МРТ головного мозга, дуплексное сканирование артерий головного мозга, трансторакальная и трансэзофагеальная эхокардиография.

Характер и локализацию очаговых изменений мозга определяли с помощью МРТ в стандартных режимах (T2, T1, T2-FLAIR, T2*) и диффузионной МРТ (Magnetom Symphony и Magnetom Avanto, «SiemensAG», 1,5T) или компьютерной томографии (КТ).

Цветовое дуплексное исследование артерий головного мозга проводили по общепринятой методике на приборах Logiq 9 («GE») и iU 33 («Phillips»). Степень стеноза сонных артерий определяли по критериям ECST (European Carotid Surgery Trialists). Кроме того, учитывались эхо-характеристики атеросклеротических бляшек и состояние их покрышки. Трансторакальную эхокардиографию выполняли на аппарате iU 22 («Phillips»). Двухмерную чреспищеводную эхокардиографию выполняли по стандартной методике на аппарате iE 33 («Phillips»).

Всем пациентам проводилось измерение антропометрических показателей. Определялись рост (м), масса тела (кг), индекс массы тела (кг/м^2). Индекс массы тела рассчитывается по формуле: масса тела (в кг)/рост² (в м).

Лабораторное исследование наряду с общеклиническими анализами крови и мочи включало определение показателей липидного и углеводного обмена. Содержание липидов и глюкозы крови исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30. Состояние углеводного обмена оценивали в соответствии с критериями ВОЗ (2013). За норму принимали уровень глюкозы плазмы натощак менее $5,6 \text{ ммоль/л}$, через 2 час после нагрузки глюкозой — менее $7,8 \text{ ммоль/л}$. Диагноз сахарного диабета устанавливали при уровне глюкозы натощак $6,1 \text{ ммоль/л}$ или более, через 2 час после нагрузки глюкозой — $11,1 \text{ ммоль/л}$ или более. Всем пациентам с уровнем глюкозы при поступлении менее $6,1 \text{ ммоль/л}$ проводилось исследование HbA_{1c}.

Статистическая обработка результатов проводилась на Intel-совместимом персональном компьютере с применением пакета компьютерных прикладных программ Statistica 10.0. Использовались методы непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы (Me), межквартильного интервала (25%; 75%). Сравнение двух независимых групп осуществлялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязанных признаков выполнялся корреляционный анализ по методу Spearman. Статистически значимым результат считали при $p < 0,05$.

Результаты

В возрастной группе 47–79 лет у лиц женского пола чаще встречался кардиогенный эмболический (66 (55,0%) против 44 (29,7%), $p=0,037$) и лакунарный (22 (18,3%) против 0%, $p=0,011$) подтипы инсульта, у мужчин — атеротромботический инсульт (61 (41,2%) против 18 (15,0%), $p=0,018$) и инсульт с конкурирующими причинами (35 (23,6%) против 7 (5,8%), $p=0,083$) (рис. 1).

Наблюдения, не относящиеся к атеротромботическому, кардиогенному эмболическому, лакунарному инсультам и ишемическому инсульту с конкурирующими причинами, в связи с их малым количеством были объединены в

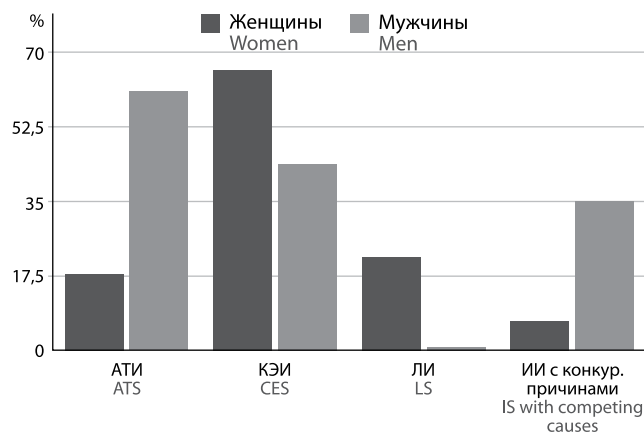


Рис. 1. Гендерные особенности подтипов инсульта в артериях каротидной системы
АТИ – атеротромботический инсульт; КЭИ – кардиоэмболический инсульт; ЛИ – лакунарный инсульт; ИИ с конкур. причинами – ишемический инсульт с конкурирующими причинами

Fig. 1. Gender characteristics of different stroke subtypes in the carotid artery system
ATS – atherothrombotic stroke; CES – cardioembolic stroke; LS – lacunar stroke; IS – ischemic stroke with competing causes

группу других причин ИИ, которая включала в себя отдельные случаи гемодинамического инсульта, коагулопатии, антифосфолипидного синдрома, криптогенного инсульта.

У женщин чаще, чем у мужчин, встречались мерцательная аритмия (53,3% против 23,0%; $p=0,000$), сахарный диабет 2 типа (36,7% против 14,9%; $p=0,004$), атеросклеротический кардиосклероз (18,3% против 5,4%; $p=0,018$), хроническая сердечная недостаточность (50,0% против 27,0%; $p=0,006$), избыточная масса тела (20,8% против 16,2%;

Таблица 1. Представленность факторов риска развития ишемического инсульта у мужчин и женщин

Факторы риска	Мужчины (n=148)	Женщины (n=120)	p
Артериальная гипертония	109 (73,6%)	72 (60,0%)	0,077
Мерцательная аритмия	34 (23,0%)	64 (53,3%)	0,000
Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз	8 (5,4%)	22 (18,3%)	0,018
Ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз	30 (20,3%)	24 (20,0%)	0,043
Хроническая сердечная недостаточность	40 (27,0%)	60 (50,0%)	0,006
Малые инфаркты с транзиторными симптомами в анамнезе	28 (18,9%)	6 (5,0%)	0,019
Курение	75 (50,7%)	12 (10%)	0,000
Сахарный диабет 2 типа	22 (14,9%)	44 (36,7%)	0,004
Чрезмерное употребление алкоголя	20 (13,5%)	4 (3,3%)	0,052
Атеростеноз внутренней сонной артерии (70% и более)	61 (41,2%)	18 (15,0%)	0,018
Избыточная масса тела (более 25 кг/м ²)	24 (16,2%)	25 (20,8%)	0,041
Заболевания щитовидной железы	2 (1,4%)	28 (23,3%)	0,000

Table 1. Frequency of ischemic stroke risk factors of (%) in men and women in study population

Risk factors	Men	Women	p
Arterial hypertension	109 (73.6%)	72 (60.0%)	0.077
Atrial fibrillation	34 (23.0%)	64 (53.3%)	0.000
Ischemic heart disease: atherosclerotic cardiosclerosis	8 (5.4%)	22 (18.3%)	0.018
Ischemic heart disease: postinfarction cardiosclerosis	30 (20.3%)	24 (20.0%)	0.043
Chronic cardiac failure	40 (27.0%)	60 (50.0%)	0.006
Small infarcts with history of transient symptoms	28 (18.9%)	6 (5.0%)	0.019
Smoking	75 (50.7%)	12 (10%)	0.000
Type 2 diabetes mellitus	22 (14.9%)	44 (36.7%)	0.004
Alcohol abuse	20 (13.5%)	4 (3.3%)	0.052
Internal carotid artery atherostenosis (≥70%)	61 (41.2%)	18 (15.0%)	0.018
Overweight (> 25 kg/m ²)	24 (16.2%)	25 (20.8%)	0.041
Thyroid gland diseases	2 (1.4%)	28 (23.3%)	0.000

$p=0,041$), заболевания щитовидной железы (23,3% против 1,4%; $p=0,000$) (табл. 1).

Среди мужчин было значительно больше курящих (50,7% против 10,0%; $p=0,000$) и чрезмерно употребляющих алкоголь (13,5% против 3,3%; $p=0,052$) пациентов, а также пациентов с повторными малыми инфарктами и транзиторными симптомами в анамнезе (18,9% против 5,0%; $p=0,019$).

При обследовании пациентов выявлено повышение уровня общего холестерина, ЛПНП, существенно превышающие целевые значения, рекомендованные для пациентов с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (табл. 2).

Таблица 2. Показатели липидного обмена при ишемическом инсульте [30]

Показатель, ммоль/л	Мужчины	Женщины	Целевой уровень
Общий холестерин	5,9 [5,3;7,0]	6,3 [5,2;7,0]	<4,0
ЛПНП	3,0 [2,4;3,6]	3,2 [2,3;3,5]	<1,8
ЛПВП	1,4 [1,2;2,8]	1,6 [1,3;1,9]	>1,0 (мужчины) >1,2 (женщины)
Триглицериды	1,5 [1,1;2,0]	1,3 [0,9;1,8]	<1,7

Table 2. Lipid metabolism indicators in ischemic stroke [30]

Indicator, mmol/l	Men	Women	Target values
Total cholesterol	5.9 [5.3;7.0]	6.3 [5.2;7.0]	<4.0
LDL	3.0 [2.4;3.6]	3.2 [2.3;3.5]	<1.8
HDL	1.4 [1.2;2.8]	1.6 [1.3;1.9]	>1.0 (men) >1.2 (women)
Triglycerides	1.5 [1.1;2.0]	1.3 [0.9;1.8]	<1.7

Notes: LDL – low-density lipoprotein; HDL – high-density lipoprotein

Статистически значимых различий показателей липидного обмена между группами мужчин и женщин не выявлено.

Атеросклероз экстракраниальной части ВСА высокой степени (70% и более) чаще встречался у мужчин: 61 (41,2%) против 18 (15,0%); $p=0,018$. У лиц женского пола с атеротромботическим инсультом уровень холестерина в крови был значимо выше, чем у мужчин той же группы: 7,03 ммоль/л против 6,15 ммоль/л, $p=0,032$. При других подтипах инсульта уровень холестерина не различался.

Исследование АГ показало, что между мужчинами и женщинами существуют различия: АГ III степени (180/110 мм рт. ст. или выше) чаще отмечалась у лиц женского пола: 84 (70,0%) против 80 (54,1%), $p=0,021$; АГ I степени (140–159/90–99 мм рт. ст.) – у лиц мужского пола: 16 (10,8%) против 2 (1,7%), $p=0,000$. Примерно одинаковым в двух группах было количество пациентов с АГ II степени (160–179/100–109 мм рт. ст.): 30 (20,3%) мужчин и 18 (15,0%) женщин; пациентов без АГ: 22 (14,9%) мужчин и 16 (13,3%) женщин.

Обсуждение

Согласно данным, полученным в ходе исследования 148 женщин и 120 мужчин с инсультом в артериях каротидной системы, в возрастной группе 47–79 лет, женщины были старше мужчин (65 лет против 58 лет). Эти данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, которые показали, что среди женщин рост заболеваемости инсультом наблюдается на 10 лет позже, чем у мужчин, и ассоциируется с наступлением менопаузы [1, 2].

Факторы риска развития ишемического инсульта являются сходными у мужчин и женщин, однако их значение и участие в развитии болезни имеют определенные половые различия. По данным Фремингемского исследования, АГ вносит свой неблагоприятный вклад в развитие инсульта, инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности у мужчин и женщин примерно в равной степени [25]. Сочетание факторов риска НМК, таких как АГ, сахарный диабет 2 типа, мерцательная аритмия, избыточная масса тела, метаболический синдром, атеросклеротический кардиосклероз, резко нарастает с началом менопаузы и продолжает увеличиваться весь менопаузальный период [26].

Имеются гендерные различия в профиле факторов риска между мужчинами и женщинами. Мерцательная аритмия и АГ при инсульте более часто наблюдаются у женщин в сравнении с мужчинами, а постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, чрезмерное употребление алкоголя и курение встречаются чаще у мужчин [27, 28]. Различия касаются не только распространенности факторов риска, но и степени их влияния: сахарный диабет 2 типа более часто встречается у мужчин с инсультом, однако его относительный риск у женщин выше (2,1–6,6 у женщин против 1,2–2,3 у мужчин) [29, 31].

В проведенном исследовании при анализе факторов риска развития НМК в зависимости от пола было отмечено, что у женщин чаще, чем у мужчин, встречаются АГ III степени, мерцательная аритмия, сахарный диабет 2 типа, атеросклеротический кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, избыточная масса тела, заболевания щитовидной железы. У мужчин между тем доминируют

курение и злоупотребление алкоголем, малые инфаркты с транзиторными симптомами в анамнезе, атеросклероз ВСА высокой степени. Сочетание различных факторов риска более характерно для женщин, поскольку возраст возникновения инсульта у них выше, чем у мужчин. Эти различия свидетельствуют о необходимости учета гендерных особенностей в подходах к профилактике НМК.

Среди женщин в 55% случаев развился кардиогенный эмболический инсульт, в 18,3% – лакунарный инсульт, в 15,0% – атеротромботический инсульт. Источниками эмболии были тромбы в левом предсердии, формирующиеся при мерцательной аритмии, и в левом желудочке сердца после инфаркта миокарда, выявленные при трансэзофагеальной эхокардиографии. Причиной лакунарного инсульта являлась АГ III степени. Обнаружение у 70% женщин АГ III степени позволяет сделать вывод о наличии у них дополнительных защитных факторов при высоком уровне АД. Атеротромботический подтип инсульта у женщин был обусловлен артериальной атеросклеротической или тромбоемболией. Можно предполагать, что у женщин имеется природный защитный механизм, связанный с гормональным фоном и препятствующий развитию окклюзии ВСА, что требует дополнительного исследования.

Среди мужчин частота кардиогенного эмболического инсульта составила 29,7%, тогда как частота атеротромботического инсульта – 41,2%. Причиной атеротромботического инсульта у мужчин являлся обтурирующий атеротромбоз экстракраниальной части ВСА, который выявлен при проведении дуплексного сканирования артерий головного мозга. Развитию инсульта предшествовали повторные малые инфаркты с транзиторными симптомами.

Таким образом, факторы риска развития ишемического инсульта у женщин имеют ряд особенностей по сравнению с мужчинами, что необходимо учитывать в клинической практике.

Выводы

1. У лиц мужского пола факторами риска развития ишемического инсульта в артериях каротидной системы являются атеросклероз экстракраниальной части ВСА высокой степени (70% и более), курение и чрезмерное употребление алкоголя. Развитию инсульта предшествуют малые инфаркты с транзиторными симптомами.

2. У лиц женского пола факторами риска развития ИИ в артериях каротидной системы являются мерцательная аритмия, сахарный диабет, атеросклеротический кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, избыточная масса тела, заболевания щитовидной железы.

3. Атеросклероз ВСА высокой степени и более часто встречаемый атеротромботический подтип инсульта среди лиц мужского пола свидетельствуют о том, что у мужчин, помимо атеросклероза, в отличие от женщин срабатывает дополнительный фактор, приводящий к инсульту (либо у лиц женского пола существует защитный фактор, отсутствующий у лиц мужского пола).

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G. et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet neurology*. 2008; 7: 915–26. PMID: 18722812. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5.
2. Appellos P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009; 40: 1082–90. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540781.
3. Сулина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю. и др. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ. 2016; 536 с.
4. Максимова М.Ю., Москвичева А.С., Четчин А.О. Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(3): 29–35. DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.4.
5. Wang Y., Rudd A.G., Wolfe C.D. Age and ethnic disparities in incidence of stroke over time: the South London stroke register. *Stroke*. 2013; 44(12): 3298–304. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002604, PMID: 24114452.
6. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. www.zdravo2020.ru
7. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2006; 4: 45–50.
8. Krause D.N., Duckles S.P., Pelligrino D.A. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol* (1985). 2006; 101(4): 1252–61. PMID: 16794020 DOI: 10.1152/jappphysiol.01095.2005
9. Pappa T., Vemmos K., Mantzou E. et al. Estradiol levels predict short-term adverse health outcomes in postmenopausal acute stroke women. *Eur J Neurol*. 2012; 19(10): 1300–4. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03714.x. PMID: 22509950.
10. dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F. Jr et al. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014; 18(2): 89–103. DOI: 10.1515/hmbci-2013-0048. PMID: 25390005.
11. Ostchega Y., Dillon C.F., Hughes J.P. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55(7): 1056–65. PMID: 17608879.
12. Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Jensen G.B. et al. Sex Hormones and ischemic stroke: A prospective cohort study and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(1): 69–78. DOI: 10.1210/jc.2015-2687. PMID: 26509870.
13. Svartberg J., Jenssen T., Sundsfjord J. et al. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. *The Tromsø Study. Diabetes Metab*. 2004; 30(1): 29–34. PMID: 15029095.
14. Yeap B.B., Hyde Z., Almeida O.P. et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(7): 2353–9. DOI: 10.1210/jc.2008-2416. PMID: 19351733.
15. Kim C., Cushman M., Kleindorfer D. et al. A review of the relationships between endogenous sex steroids and incident ischemic stroke and coronary heart disease events. *Curr Cardiol Rev*. 2015; 11(3): 252–60. PMID: 25563292.
16. Kolovou G.D., Kolovou V., Kostakou P.M., Mavrogeni S. Body mass index, lipid metabolism and estrogens: their impact on coronary heart disease. *Curr Med Chem*. 2014; 21(30): 3455–65. PMID: 25174916.
17. Pettiti D.B. Hormones and stroke prevention / In: «Stroke prevention». Oxford, 2001; 137–157.
18. Angerer P., Störk S., Kothny W. et al. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(2): 262–8. PMID: 11156863.
19. Дедов И.И. Эндокринология: руководство для врачей / И.И.Дедов, Г.А. Мельниченко - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. 1072 с.
20. Сосудистые заболевания и метаболический синдром: Руководство для врачей / Под ред. М.М. Танашян. М.: АСТ 345, 2017. 334 с.
21. Kurth T., Gaziano J.M., Berger K. et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002; 162(22): 2557–2562. PMID: 12456227.
22. Kurth T., Gaziano J.M., Rexrode K.M. et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005; 111(15): 1992–8. PMID: 15837954. DOI:10.1161/01.CIR.0000161822.83163.B6.
23. Hu G., Tuomilehto J., Silventoinen K. et al. Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med*. 2007; 167(13): 1420–7. PMID: 17620537 DOI:10.1001/archinte.167.13.1420
24. Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B. et al. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*. 2001; 39(2): 125–32. PMID: 11514111.
25. Hjortland M.C., McNamara P.M., Kannel W.B. Some atherogenic concomitants of menopause: The Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1976; 103(3): 304–11. PMID: 1258858.

References

1. Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G. et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet neurology*. 2008; 7:915–26. PMID: 18722812. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5.
2. Appellos P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009; 40: 1082–90. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540781.
3. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu. et al. Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika. [Cerebral discirculation: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform. 2016; 536 p. (In Russ.).
4. Maksimova M.Yu., Moskvicheva A.S., Chechetkin A.O. [The change in androgenic status in men with atherothrombotic stroke]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2017; 11(3): 29–35. DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.4 (In Russ.).
5. Wang Y., Rudd A.G., Wolfe C.D. Age and ethnic disparities in incidence of stroke over time: the South London stroke register. *Stroke*. 2013; 44(12): 3298–304. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002604, PMID: 24114452.
6. Kontsepsiya razvitiya sistemy zdavoookhraneniya v Rossiyskoy Federatsii do 2020 g. [The concept of development of the health care system in the Russian Federation until 2020]. www.zdravo2020.ru (In Russ.).
7. Shal'nova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. et al. [Arterial hypertension: prevalence, awareness, intake of antihypertensive drugs and the effectiveness of treatment among the population of the Russian Federation]. *Russian Cardiology Journal*. 2006; 4: 45–50. (In Russ.).
8. Krause D.N., Duckles S.P., Pelligrino D.A. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol* (1985). 2006; 101(4): 1252–61. PMID: 16794020 DOI: 10.1152/jappphysiol.01095.2005.
9. Pappa T., Vemmos K., Mantzou E. et al. Estradiol levels predict short-term adverse health outcomes in postmenopausal acute stroke women. *Eur J Neurol*. 2012; 19(10): 1300–4. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03714.x. PMID: 22509950.
10. dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F. Jr et al. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014; 18(2): 89–103. DOI: 10.1515/hmbci-2013-0048. PMID: 25390005.
11. Ostchega Y., Dillon C.F., Hughes J.P. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55(7): 1056–65. PMID: 17608879.
12. Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Jensen G.B. et al. Sex Hormones and ischemic stroke: A prospective cohort study and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(1): 69–78. DOI: 10.1210/jc.2015-2687. PMID: 26509870.
13. Svartberg J., Jenssen T., Sundsfjord J. et al. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. *The Tromsø Study. Diabetes Metab*. 2004; 30(1): 29–34. PMID: 15029095.
14. Yeap B.B., Hyde Z., Almeida O.P. et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(7): 2353–9. DOI: 10.1210/jc.2008-2416. PMID: 19351733.
15. Kim C., Cushman M., Kleindorfer D. et al. A review of the relationships between endogenous sex steroids and incident ischemic stroke and coronary heart disease events. *Curr Cardiol Rev*. 2015; 11(3): 252–60. PMID: 25563292.
16. Kolovou G.D., Kolovou V., Kostakou P.M., Mavrogeni S. Body mass index, lipid metabolism and estrogens: their impact on coronary heart disease. *Curr Med Chem*. 2014; 21(30): 3455–65. PMID: 25174916.
17. Pettiti D.B. Hormones and stroke prevention / In: «Stroke prevention». Oxford, 2001; 137–157.
18. Angerer P., Störk S., Kothny W. et al. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(2): 262–8. PMID: 11156863.
19. Dedov I.I. Endokrinologiya: rukovodstvo dlya vrachej [Endocrinology: Guide for doctors] / Eds: I.I.Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 1072 p. (In Russ.).
20. Sosudistye zabollevaniya i metabolicheskiy sindrom: Rukovodstvo dlya vrachej [Cerebrovascular diseases and metabolic syndrome: guide for doctors] / Ed.: M.M. Tanashyan. – Moscow: AST 345, 2017. 334 p. (In Russ.).
21. Kurth T., Gaziano J.M., Berger K. et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*. 2002; 162(22): 2557–2562. PMID: 12456227.
22. Kurth T., Gaziano J.M., Rexrode K.M. et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005; 111(15): 1992–8. PMID: 15837954. DOI:10.1161/01.CIR.0000161822.83163.B6.
23. Hu G., Tuomilehto J., Silventoinen K. et al. Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med*. 2007; 167(13): 1420–7. PMID: 17620537 DOI:10.1001/archinte.167.13.1420.
24. Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B. et al. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*. 2001; 39(2): 125–32. PMID: 11514111.
25. Hjortland M.C., McNamara P.M., Kannel W.B. Some atherogenic concomitants of menopause: The Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1976; 103(3): 304–11. PMID: 1258858.

26. Stevenson J. A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement. *Maturitas*. 2011; 70(2): 197–205. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.05.017. PMID: 21788109.
27. Bushnell C.D. Stroke and the female brain. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008; 4(1): 22–33. DOI: 10.1038/ncpneuro0686. PMID: 18199994.
28. Lisabeth L., Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurol*. 2012; 11(1): 82–91. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70269-1. PMID: 22172623.
29. Haast R.A., Gustafson D.R., Kiliaan A.J. Sex differences in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32(12): 2100–7. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.141. PMID: 23032484.
30. Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М. и др. Российские рекомендации V пересмотра. Российский кардиологический журнал. 2012; 5(97): 1–32.
31. Шабалина А.А. Гемостаз и биохимические маркеры повреждения ткани мозга при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемического инсульта. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Научный центр неврологии. М., 2009. 29 с.
26. Stevenson J. A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement. *Maturitas*. 2011; 70(2): 197–205. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.05.017. PMID: 21788109.
27. Bushnell C.D. Stroke and the female brain. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008; 4(1): 22–33. DOI: 10.1038/ncpneuro0686. PMID: 18199994.
28. Lisabeth L., Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurol*. 2012; 11(1): 82–91. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70269-1. PMID: 22172623.
29. Haast R.A., Gustafson D.R., Kiliaan A.J. Sex differences in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32(12): 2100–7. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.141. PMID: 23032484.
30. Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M. et al. [Russian recommendations. Revision V]. *Russian Cardiology Journal*. 2012; 5 (97): 1–32 (in Russ).
31. Shabalina A.A. Gemostaz i biokhimicheskie markery povrezhdeniya tkani mozga pri aterotromboticheskom i lakunarnom podtipakh ishemicheskogo insul'ta [Hemostasis and biochemical markers of brain tissue damage in atherothrombotic and lacunar subtypes of ischemic stroke] avtor. Dis.... kand. med. nauk. Moscow. 2009: 29 p. (In Russ.)

Информация об авторах: Максимова Марина Юрьевна – д.м.н., проф., зав. 2-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: ncnmaximova@mail.ru;
Москвичева А.С. – асп. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Чечеткин А.О. – д.м.н., зав. лабораторией ультразвуковых исследований ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Marina Yu. Maksimova, D. Sci (Med), Prof., Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, 125367, Moscow, Volokolamskoye sh., 80; E-mail: ncnmaximova@mail.ru;
Aleksandra S. Moskvicheva, PhD Student, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Andrey O. Chechetkin, D. Sci (Med), Head of Laboratory of ultrasonography, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Клинико-морфологические особенности гемодинамических инсультов

М.М. Танашян, Р.Э. Аблякимов, Т.С. Гулевская, П.Л. Ануфриев, А.Н. Евдокименко

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Важной задачей неврологии является уточнение патогенеза ишемических инсультов и диагностической обособленности их патогенетических подтипов, что определяет возможность целенаправленного лечения и адекватной профилактики инсультов.

Цель исследования. Определение клинических и морфологических особенностей ишемических инсультов гемодинамического подтипа.

Материалы и методы. Проведено клинико-патологоанатомическое сопоставление в 32 случаях с гемодинамическими инсультами.

Результаты. Установлено, что гемодинамические инсульты обуславливались наличием в их дебюте факторов редукции системной и, соответственно, церебральной гемодинамики в сочетании с тандемным атеростенозом артерий каротидной системы (40% инсультов) и вертебробазилярной системы (43%), реже – стенозом обеих артериальных систем мозга или изолированным церебральным артериальным стенозом (10% и 7% соответственно). Степень выраженности тандемного стеноза на стороне инфаркта мозга колебалась от 50% до 90%, причем некоторые инсульты развивались при минимальной выраженности сужения каждого из сосудов. 88% инсультов развились в условиях сочетания стенозов на стороне инфаркта со значительными контралатеральными стенозами. 43% инсультов возникли при одиночных или множественных малых корковых или средних корково-подкорковых инфарктах в зонах смежного кровоснабжения полушарий мозга, а также при лакунарных или средних инфарктах в белом веществе полушарий. 39% инсультов были связаны с инфарктами в области смежного кровоснабжения артерий мозжечка и ствола мозга, 18% – с нетипичными для этого подтипа инсульта большими и средними корково-подкорковыми инфарктами вне зон смежного кровоснабжения, которые возникли в условиях невозможности компенсации недостаточности кровоснабжения мозга посредством артериальных анастомозов в связи с резкими стенозами артерий как на стороне инфаркта, так и контралатеральных.

Заключение. В результате клинико-патологоанатомического сопоставления подтверждены ранее установленные дифференциально-диагностические признаки гемодинамических инсультов и, вместе с тем, отмечены некоторые особенности их реализации.

Ключевые слова: ишемический инсульт, патогенез, гемодинамический подтип.

Для цитирования: Танашян М.М., Аблякимов Р.Э., Гулевская Т.С. и др. Клинико-морфологические особенности гемодинамических инсультов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(1): 12–18.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.2

Clinical-morphological features of hemodynamic strokes

Marine M. Tanashyan, Renat E. Ablyakimov, Tat'yana S. Gulevskaya, Pavel L. Anufriev, Anna N. Evdokimenko

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. An important objective of neurology is to clarify the pathogenesis of ischemic strokes and the diagnostic distinction of their pathogenetic subtypes that determines the possibility of targeted treatment and adequate prevention of strokes.

Objective: Definition of clinical and morphological features of the hemodynamic subtype of ischemic stroke.

Materials and methods. A clinical-pathological comparison in 32 cases of hemodynamic strokes.

Results. It was established that hemodynamic strokes were caused by the presence of factors reducing systemic and cerebral hemodynamics in combination with tandem atherostenosis of carotid arteries (40% of strokes) and vertebrobasilar arteries (43%), and, occasionally, stenosis of both brain arterial systems or isolated cerebral arterial stenosis (10% and 7%, respectively). The severity of tandem stenosis on the side of the cerebral infarction ranged from 50% to 90%, and some strokes developed with minimal stenosis of each of the vessels. Eighty eight percent of strokes developed in patients having combination of stenosis on the side of the infarction with significant contralateral stenosis. In 43% of strokes, single or multiple small-sized cortical or medium-sized cortical-subcortical infarctions in areas of adjacent blood supply of cerebral hemispheres, as well as lacunar or medium-sized infarctions in the white matter of the hemispheres were seen. Thirty nine percent of strokes were associated with infarctions in the areas of adjacent blood supply of the cerebellar and the brainstem arteries. Eighty percent of cases were associated with atypical for this stroke subtype large-sized and medium-sized cortical-subcortical infarctions outside the areas of adjacent blood supply, resulting from inability to compensate cerebral blood supply deficiency through arterial anastomoses because of severe insi- and contralateral stenoses.

Conclusions. Our clinical-pathological comparisons confirmed the previously established differential diagnostic criteria of hemodynamic strokes and, in addition, showed some specific features of their realization.

Keywords: ischemic stroke, hemodynamic subtype, pathogenesis.

For citation: Tanashyan M.M., Ablyakimov R.E., Gulevskaya T.S. et al. [Clinical-morphological features of hemodynamic strokes]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018; 12(1): 12–18. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.2

Введение

К важным достижениям в неврологии прошлого столетия следует отнести создание концепции о патогенетической гетерогенности ишемического инсульта. Созданные в рамках этой концепции классификации инсультов являются необходимым инструментом для выбора тактики их лечения и вторичной профилактики, определения краткосрочных и долгосрочных прогнозов, стандартизации при проведении клинических и эпидемиологических исследований. Вместе с тем литературные данные свидетельствуют о трудностях установления причин инсультов, связанных с недостаточной определенностью выделенных в классификациях патогенетических подтипов и критериев их диагностики. При этом частота инсультов с неустановленной причиной может достигать 20–40% [1, 2].

Насущную потребность совершенствования классификационных систем в соответствии с современными требованиями к диагностике и лечению инсульта подчеркивает тот факт, что в течение двух десятков лет с момента создания наиболее популярной классификации TOAST [3] появились уже несколько других подобных классификаций [4–9]. В классификации TOAST выделены: атеротромботический подтип, включающий инсульты вследствие атеросклероза, атеротромбоза и артерио-артериальной эмболии церебральных артерий; кардиогенный эмболический и лакунарный подтипы, к которым относят инсульты, возникающие соответственно при различных заболеваниях сердца с повышенным риском церебральной эмболии и гипертоническом стенозе внутримозговых артерий, а также инсульты другой установленной этиологии и с неустановленной причиной [3]. В других классификациях наряду с внедрением новых критериев диагностики ранее выделенных подтипов инсульта иногда выделяются дополнительные патогенетические подтипы и их ведущие признаки.

Особого внимания заслуживает единственная российская классификация, разработанная в ФГБНУ «Научный центр неврологии», в которой выделяются инсульты гемодинамического подтипа, связанные с атеросклерозом церебральных артерий (нередко тандемным) в сочетании с экстрацеребральными факторами снижения мозговой гемодинамики [5]. Для таких инсультов характерны ограниченные очаги ишемии в областях смежного кровоснабжения церебральных артерий и белом веществе полушарий мозга, возникновению которых способствует недостаточность коллатерального кровотока при наличии контрлатеральных стенозов и пороков артериальной системы мозга. Отмеченный механизм развития инсультов без выделения их в самостоятельный подтип отмечен также в CISS [8], тогда как в других классификациях гемодинамические инсульты не отмечаются. В уточнении вопроса о патогенетической и диагностической обособленности гемодинамических инсультов важную роль играют не только клинические, но и патоморфологические исследования и особенно клинико-патоморфологические сопоставления, основанные на детальной оценке изменений мозга и сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования – определить клинические и морфологические особенности инсультов гемодинамического подтипа.

Материалы и методы исследования

Проведено сопоставление результатов патологоанатомического исследования головного мозга и сердечно-сосуди-

стой системы с данными предшествующего обследования больных в 32 случаях с ишемическими инсультами, возникшими при наличии церебрального атеросклероза и факторов нестабильности системной гемодинамики. Среди больных были 21 мужчина и 11 женщин в возрасте от 45 до 85 лет, средний возраст – 64,7 лет.

В каждом секционном случае определяли количество, локализацию, величину и степень организации инфарктов, гипертонические и атеросклеротические изменения сердца, локализацию атеросклеротических бляшек и степень обусловленных ими атеросклерозов от дуги аорты до артерий виллизиева круга и их ветвей включительно, варианты строения виллизиева круга и пороки церебральных артерий. При микроскопическом исследовании уточняли структуру бляшек и степень выраженности организации инфарктов мозга; в области лакунарных инфарктов оценивали изменения артерий, что позволяло провести дифференциальную диагностику атеросклеротических мелкоочаговых изменений и таких же изменений, связанных с артериальной гипертонией, которая имела место у всех пациентов. Кроме того, изучали изменения сосудов, белого вещества и нейронов вблизи очагов ишемии мозга и на значительном расстоянии от них – симметричные участки полушарий мозга и мозжечка, мозгового ствола. Для микроскопии вырезали 10–20 блоков мозга размерами до 2х3 см и толщиной 0,5 см; исследование бляшек выполнялось на блоках такой же толщины, вырезанных перпендикулярно продольной оси сосудов. Микроскопия проводилась в срезах толщиной 6 мкм, заключенных в парафин. Они окрашивались гематоксилином и эозином с помощью методов ван Гизона, Вейгерта и Клювера-Барреры.

При проведении анализа результатов клинического обследования учитывались данные о наличии у больных эпизодов нестабильности системной гемодинамики, предшествующих инсульту, характеристика его дебюта и течения, результаты топической диагностики инфаркта мозга и мониторинга артериального давления. Учитывали признаки ИБС и артериальной гипертонии, выявленные при ЭКГ и/или трансторакальной эхокардиографии, информацию об очаговом поражении мозга, полученную при нейровизуализации (КТ или МРТ), данные ангиовизуализации об атеросклеротических изменениях церебральных артерий, которые были получены в основном с помощью ультразвуковых методов (доплерография, дуплексное сканирование транскраниальное или магистральных артерий), в отдельных случаях – КТ- или МРТ-ангиографии, рентгенконтрастной ангиографии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 6.0» (StatSoft, США). Для выявления различий показателей использовался критерий Манна-Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Результаты

В результате патологоанатомического исследования в 32 случаях выявлено 115 инфарктов мозга; в большинстве случаев (23) они имели множественный характер – от 2 до 16. 47 инфарктов были бессимптомными, 68 – с клиническими проявлениями. При этом развивались 49 инсультов, в том числе 17 повторных (табл. 1).

Таблица 1. Распределение ишемических инсультов у больных

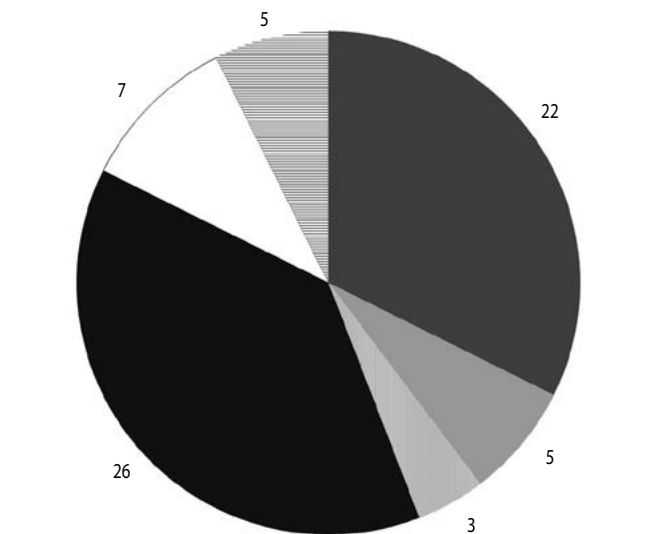
Количество инсультов у одного больного	1	2	3	4	6
Количество больных (n=32)	23	5	2	1	1

Table 1. Distribution of ischemic strokes in patients

Number of strokes in one patient	1	2	3	4	6
Number of patients (n=32)	23	5	2	1	1

Очаговые повреждения мозга примерно с одинаковой частотой возникали при тандемном атеростенозе артерий каротидной системы и вертебробазилярной системы, включая редкое сочетание стеноза и гипоплазии противоположной ПА (рис. 1). Значительно реже инфаркты были связаны со стенозом сосудов обеих артериальных систем мозга или изолированным стенозом внутренней сонной артерии (ВСА), передней мозговой артерии (ПМА), средней мозговой артерии (СМА), задней мозговой артерии (ЗМА).

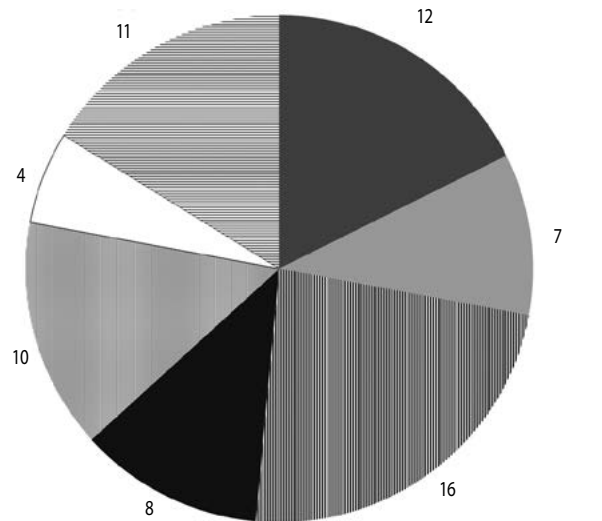
Как показали результаты патологоанатомического и клинико-ангиовизуализационного исследований, степень



- экстра- и/или интракраниальный отдел ВСА и ее ветвь – СМА, ПМА, ЗМА при трифуркации / VCA extra- and/or intracranial part of carotid artery and its branch
- синус ВСА и ее интракраниальный отдел – сифон, мозговая часть / sinus of carotid artery and its intracranial part
- ПА с двух сторон, включая гипоплазию одной из ПА / vertebral artery on both sides, including hypoplasia of one of the arteries
- экстра- и/или интракраниальный отдел ПА (включая гипоплазию ПА), БА и/или ЗМА / extra- and/or intracranial part vertebral artery (including hypoplasia), basilar and/or posterior cerebral artery
- артерии каротидной и вертебробазилярной систем – ВСА и/или СМА, ПА и БА / arteries of carotid and vertebrobasilar systems ICA, and/or MCA, vertebral artery, basilar artery
- одна артерия – синус или интракраниальный отдел ВСА, СМА, ПМА, ЗМА / one artery – sinus or intracranial part of carotid artery or anterior, middle, posterior cerebral artery

Рис. 1. Стенозы церебральных артерий при клинически значимых инфарктах (n=68)

Fig. 1. Cerebral arteries stenosis in clinically significant infarctions (n=68)



- средние и малые в зонах смежного кровоснабжения корковых ветвей ПМА, СМА, ЗМА / medium- and small-sized in areas of adjacent blood supply of cortical branches of anterior, middle, posterior cerebral arteries
- средние в белом веществе полушария мозга и таламусе / medium-sized in white matter of cerebral hemisphere and thalamus
- лакунарные в белом веществе полушария мозга и таламусе / lacunar in white matter of cerebral hemisphere and thalamus
- средние в мосту и среднем мозге / medium-sized in pons and midbrain
- лакунарные в мосту мозга и мозжечке / lacunar in pons and cerebellum
- средние и малые в зоне смежного кровоснабжения нижней задней и верхней артерий мозжечка / medium- and small-sized in areas of adjacent blood supply of posterior inferior and superior cerebellar arteries
- большие и средние в бассейне ЗМА, СМА, ПМА / large- and medium-sized in the anterior, middle, posterior cerebral artery circulation

Рис. 2. Величина и локализация инфарктов с клиническими проявлениями (n=68)

Fig. 2. Size and localization of infarctions with clinical manifestations (n=68)

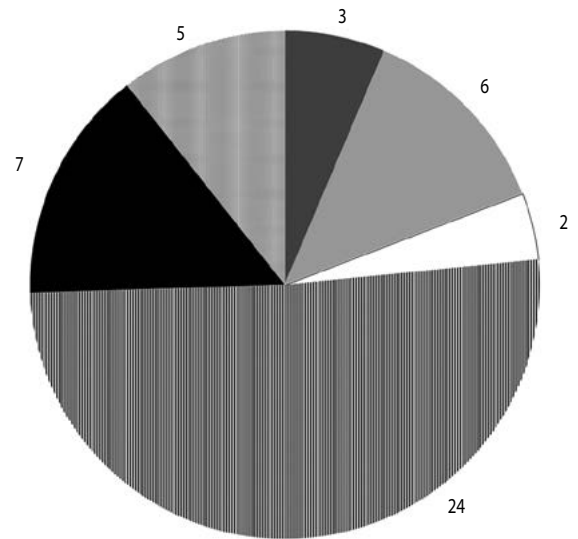
выраженности изолированного атеростеноза колебалась от 70 до 90%, а тандемного – от 50 до 90%. Сужение не более чем на 50% на стороне инфаркта мозга отмечалось в 4 случаях инсульта, в том числе при тандемном стенозе ВСА и СМА или БА и ЗМА – по одному случаю, ПА и БА – 2 случая. Следует отметить, что 43 инсульта развивались в условиях сочетания одиночных или множественных стенозов на стороне инфаркта с контрлатеральными стенозами, величина которых составляла 50% и более.

По данным патологоанатомического и нейровизуализационного исследований, инфаркты с клиническими проявлениями отличались большим разнообразием величины и локализации – средние и лакунарные, расположенные в стволе мозга, глубоких отделах полушарий мозга и мозжечка, большие и средние корково-подкорковые в бассейне ПМА, СМА, ЗМА, средние корково-подкорковые и малые корковые в зонах смежного кровоснабжения ветвей указанных артерий, а также верхней и нижней задней артерий мозжечка (рис. 2). При этом отмечено преобладание инфарктов, локализованных в глубине разных отделов мозга, над инфарктами в зонах смежного кровоснабжения, в 3 раза более выраженное в вертебробазилярном бассейне, чем в каротидном (p<0,05).

Большое разнообразие расположения и размеров инфарктов определили полиморфизм клинической картины нарушений мозгового кровообращения, особенно в случаях с одновременным возникновением нескольких очагов, отмеченным при 11 инсультах (из 49). 15 инсультов с развитием одиночных очагов (лакунарных или средних в белом веществе лобной доли, малых корковых или средних корково-подкорковых в области верхней лобной борозды) характеризовались изолированными парезами мышц руки, лица, языка. Множественный характер инфарктов (от 2 до 6) с локализацией их в белом веществе лобной доли или разных долей, а также в пределах мелких участков коры на границе верхней и средней трети пре- и постцентральной извилин, обуславливал при 5 инсультах более тяжелые двигательные расстройства вплоть до гемипареза с парезом мимической мускулатуры, их сочетание с гемипарезом, мотормной или сенсорной афазией. Отмечался и более сложный симптомокомплекс в виде моторной афазии, апраксии и аграфии, дизартрии и легкой атаксии при одновременном возникновении 3 средних корково-подкорковых очагов в нижней трети прецентральной извилины, верхней теменной долике вблизи внутриременной борозды и в области нижней височной борозды левого полушария. При 16 инсультах в бассейне артерий вертебробазиллярной системы возникали одиночные инфаркты в мозжечке и стволе мозга и только 3 инсульта сопровождались развитием множественных очагов – средних в ножках мозга и таламусе или 2–3 лакунарных в мосту. В связи с этим инсульты в основном проявлялись мозжечковой симптоматикой или изолированными двигательными и чувствительными расстройствами, редко – сочетанием этих расстройств с дизартрией или глазодвигательными нарушениями.

Заслуживают внимания 9 инсультов, которые возникли при 11 корково-подкорковых инфарктах, расположенных вне зон смежного кровоснабжения церебральных артерий, в том числе 2 больших, занимающих весь бассейн ЗМА, а также средних в бассейне ПМА, СМА и ЗМА – 1, 2 и 6 соответственно. 2 инсульта сопровождались возникновением двух ишемических очагов в бассейне СМА или ЗМА. На стороне очаговых повреждений мозга, как правило, определялся тандемный стеноз экстра- и/или интракраниальных артерий каротидной или вертебробазиллярной системы и только 2 средних инфаркта возникли при изолированном стенозе проксимальных отделов СМА и ПМА. При этом степень выраженности сужения артерий на стороне инфарктов и контрлатеральных стенозов достигала высоких значений – 75–90%.

Инсульты характеризовались как внезапным, так и постепенным дебютом. 37 инсультам (из 49) предшествовали продолжительные эпизоды нестабильности артериального давления с преобладанием гипотонии, возникшие как проявление острой сердечной недостаточности, обусловленной инфарктом миокарда, либо при декомпенсации хронической сердечной недостаточности, определяемой крупноочаговым постинфарктным кардиосклерозом, а также связанные с приступом стенокардии. 2 инсульта дебютировали при развитии пароксизма мерцательной аритмии. У 6 пациентов в дебюте нарушения мозгового кровообращения зафиксировано падение артериального давления вследствие приема избыточного количества антигипертензивных средств в амбулаторных условиях, еще у 4 – гипотония после сна. 31 инсульт характеризовался развитием стойкой неврологической симптоматики, остальные 18, связанные с малыми корковыми или лакунарными



- средние в зонах смежного кровоснабжения корковых ветвей ПМА, СМА, ЗМА / medium-sized in areas of adjacent blood supply of cortical branches of anterior, middle, posterior cerebral arteries
- малые в зонах смежного кровоснабжения корковых ветвей ПМА, СМА, ЗМА / small-sized in areas of adjacent blood supply of anterior, middle, posterior cerebral artery cortical branches
- средние в белом веществе полушарий мозга / medium-sized in white matter of cerebral hemispheres
- ▨ лакунарные в белом веществе полушарий мозга и базальных ядрах / lacunar in white matter of cerebral hemisphere and basal nuclei
- малые в зоне смежного кровоснабжения нижней задней и верхней артерий мозжечка / small-sized in areas of adjacent blood supply of posterior inferior and superior cerebellar arteries
- лакунарные в мосту и среднем мозге / lacunar in pons and midbrain

Рис. 3. Величина и локализация «немых» инфарктов (n=47)

Fig. 3. Size and localization of «silent» infarctions (n=47)

инфарктами, – полным регрессом очаговых симптомов в течение одних суток или 2–3 недель.

Обратило на себя внимание значительное количество «немых» инфарктов (47), которые в виде одиночных или множественных (от 2 до 5) очагов обнаружены у 20 больных при атеростенозе. Сочетание их с клинически значимыми инфарктами отмечалось в 35 случаях инсульта (из 49). В 11 случаях «симптомные» и «немые» очаговые повреждения мозга определялись в одном артериальном бассейне, причем, по данным нейровизуализации и патологоанатомического исследования, бессимптомные инфаркты предшествовали развитию инфарктов с клиническими проявлениями. Среди бессимптомных очагов ишемии преобладали лакунарные инфаркты, расположенные в белом веществе и базальных ядрах полушарий мозга (рис. 3).

Согласно патоморфологическим данным, «немые» малые корковые и лакунарные инфаркты, также как и «симптомные», были в основном организуемыми или организованными в виде формирующихся или сформированных псевдокист. Размеры корковых инфарктов колебались от 0,3 до 1,5 см, лакунарных – от 0,1 до 1,5 см. В пределах этих инфарктов и вблизи них обнаруживались характерные изменения артерий, которые, по данным некоторых авторов, свидетельствуют об адаптивной реакции сосудов в ответ на

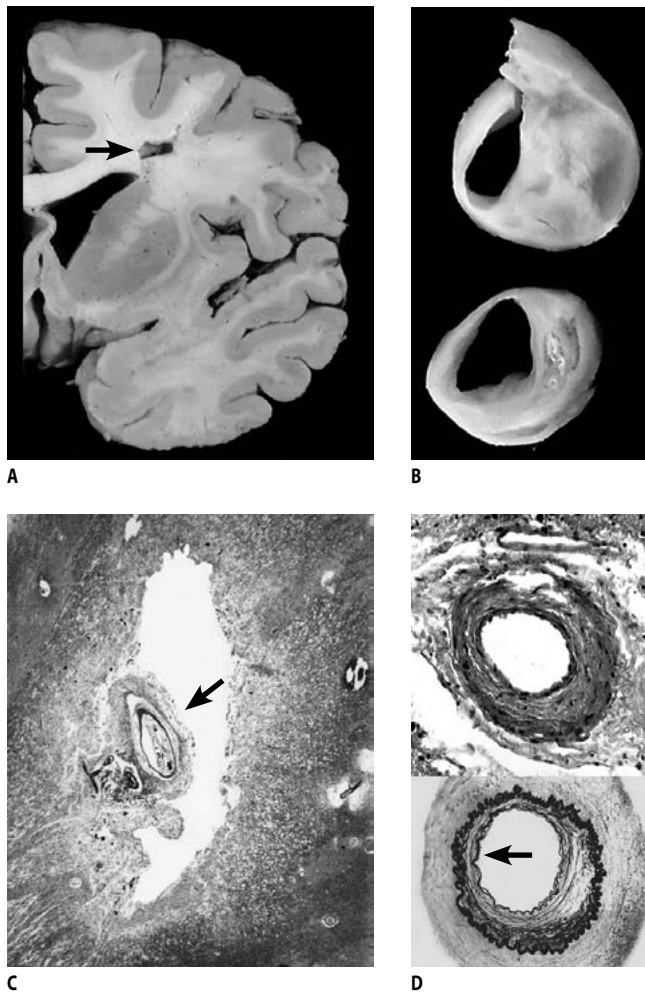


Рис. 4. Лакунарный инфаркт при церебральном атеростенозе
 А – псевдокиста (обозначена стрелкой) в белом веществе лобной доли полушария мозга, фронтальный срез полушария; В – тандемный атеростеноз синуса внутренней сонной артерии (сверху) и средней мозговой артерии (снизу) на стороне инфаркта, поперечный срез артерий; С – артерия (обозначена стрелкой) в пределах лакунарного инфаркта с сужением просвета, окраска по методу Клувера-Барреры, увеличение $\times 40$; D – перекалиброванные артерии вблизи лакунарного инфаркта: сверху – со склерозом стенки, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; снизу – с пролиферацией внутренней оболочки и образованием дополнительной внутренней эластической мембраны (обозначена стрелкой), окраска по методу Вейгерта, увеличение $\times 400$

Fig. 4. Lacunar infarction in cerebral atherostenosis
 A – pseudocyst (arrow) in white matter of the frontal lobe, frontal section of the hemisphere; B – tandem atherostenosis of the carotid sinus (above) and the middle cerebral artery (below) on the side of infarction, a cross-section of arteries; C – artery (arrow) within lacunar infarction with stricture of the lumen, staining by Kluver-Barrera method, magnification $\times 40$; D – recalibrated arteries near lacunar infarction: above – with sclerosis of the wall, staining by hematoxylin and eosin, multiplication $\times 400$; below – with proliferation of the internal shell and formation of an additional internal elastic membrane (arrow), staining by Weigert's method, magnification $\times 400$.

редуцированный кровоток, обусловленный выраженным атеростенозом проксимально расположенных артерий [10]. Такие изменения заключались в перекалибровке просвета в сторону его уменьшения, определяемого склерозом стенки или пролиферацией элементов внутренней оболочки с образованием дополнительной внутренней эластической мембраны (рис. 4).

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило возможность диагностики гемодинамического подтипа инсульта на основе ранее разработанных критериев [5]. Установлено, что в 90% случаев гемодинамические инсульты возникают при тандемном атеростенозе артерий каротидной и/или вертебробазилярной систем, включая двусторонний стеноз и редкое сочетание стеноза и гипоплазии симметричных артерий. Стеноз одной из экстра- или интракраниальных артерий стал причиной развития 10% инсультов, причем минимальная степень сужения просвета сосудов в этих случаях составляла 70%. Данные сведения согласуются с работами других авторов, посвященных гемодинамическому подтипу инсульта, в которых указывается патогенетическая значимость изолированного стеноза церебральной артерии на 70% и более [8, 11, 12]. Вместе с тем нами показано, что при тандемном атеростенозе, обуславливающим инсульт, минимальная степень сужения каждой артерии может составлять не более 50%, тогда как в литературе точные данные по этому вопросу отсутствуют. Важно отметить, что инсульты в 88% случаев возникли при наличии выраженных стенозов экстра- и/или интракраниальных артерий не только на стороне инфарктов, но и на противоположной стороне, что ухудшало возможность компенсации недостаточности кровоснабжения посредством анастомозов виллизиева круга и артериальной сети на поверхности мозга.

Ведущим диагностическим признаком гемодинамических инсультов явилось наличие в их дебюте факторов редукции системной и, соответственно, церебральной гемодинамики, обозначаемых в литературе как гемодинамические факторы. По данным проведенного исследования, такими факторами служили продолжительные эпизоды гипотонии, связанные с физиологическим состоянием (сон) и самолечением антигипертензивными средствами, но наиболее часто – длительная гипотония и нарушения сердечного ритма при ИБС, отмеченные в литературе среди основных экстрацеребральных причин снижения мозгового кровотока [5, 11, 12]. В то же время в клинической практике нередко оказывается сложно установить гемодинамический фактор, а следовательно, и одноименный подтип инсульта, из-за тяжести состояния пациентов в острой стадии инсульта, проходящего характера кардиальной патологии (в частности, пароксизмальной формы мерцательной аритмии), трудности ее выявления (например, безболевая форма инфаркта миокарда), на что также указывается в литературе [13].

Проведенное исследование позволило уточнить характерные для гемодинамических инсультов локализацию и величину инфарктов. Так, 43% инсультов возникли при одиночных или множественных малых корковых или средних корково-подкорковых инфарктах в зонах смежного кровоснабжения полушарий мозга, а также лакунарных или средних инфарктах преимущественно в белом веществе полушарий. Такое расположение инфарктов расценивается авторами как типичное для гемодинамических инсультов [13–15], тогда как другие варианты локализации очаговых повреждений мозга при этих инсультах изучены недостаточно. Результаты данного исследования показали, что малые и средние гемодинамические инфаркты довольно часто (39% инсультов) располагаются в бассейне артерий вертебробазилярной системы, в том числе в области смежного кровоснабжения мозжечковых артерий и некоторых отделах ствола, зоны смежного кровоснабжения которого

весьма условны. Кроме того, в 18% случаев нами обнаружены большие и средние корково-подкорковые инфаркты вне зон смежного кровоснабжения. Возникновение указанных инфарктов происходило в полном соответствии с классическим законом Фуа, согласно которому чем более проксимально происходит окклюзия (стеноз) сосуда, тем обширнее инфаркт и тем ближе он локализуется к месту стеноза. Этот закон реализовался в условиях невозможности компенсации недостаточности кровоснабжения мозга посредством имеющихся артериальных анастомозов в связи с наличием резких стенозов артерий, как на стороне инфаркта мозга, так и контрлатеральных артерий. Вместе с тем такая нетипичная для гемодинамических инсультов локализация очагов ишемии, отмеченная только в единичных работах [12, 16], может осложнять определение патогенеза инсульта.

Определенное дифференциально-диагностическое значение может иметь нередкое (22% инсультов) появление клинически значимых гемодинамических инфарктов при наличии в том же артериальном бассейне давних бессимптомных преимущественно лакунарных инфарктов, связанных с атеросклерозом. Что касается бессимптомных инфарктов, то они должны рассматриваться не только в качестве возможных предикторов инсультов гемодинамического подтипа. Множественные «немые» лакунарные инфаркты у больных с артериальной гипертензией могут являться предпосылкой развития массивных гематом мозга или играть важную роль в возникновении дисциркуляторной энцефалопатии с выраженными интеллектуально-мнестическими нарушениями вплоть до деменции [17–19]. «Немые» гемодинамические инфаркты являются важными маркерами тяжелой хронической ишемии мозга. Как показало микроскопическое исследование мозга, при наличии этих инфарктов патоморфологические признаки атеросклеротической

ангиоэнцефалопатии, в частности фиброз микрососудов с закрытием их просветов, элективный некроз нейронов с замещающим глиозом, имеют весьма выраженный и распространенный характер. В связи с вышеизложенным важной представляется проблема своевременного выявления бессимптомных гемодинамических инфарктов с целью проведения адекватных мероприятий, направленных на профилактику сосудистых заболеваний мозга.

Заключение

В результате проведенного клинико-патологоанатомического сопоставления подтверждены ранее установленные дифференциально-диагностические особенности гемодинамических инсультов и их патогенетическая обособленность. Показано, что наряду с появлением в дебюте заболевания экстрацеребральных факторов редукции мозговой гемодинамики ведущую роль в диагностике гемодинамического подтипа инсульта играет наличие изолированного или чаще tandemного атеросклероза на стороне очагового поражения мозга, нередко в сочетании с контрлатеральными стенозами, а также выявление ограниченных инфарктов в глубоких отделах или зонах смежного кровоснабжения полушарий мозга и мозжечка, мозговом стволе. Вместе с тем установлены некоторые особенности реализации гемодинамических инсультов – возможность развития очагов ишемии при сужении артерий не более чем на 50% в случаях с tandemным стенозом и нетипичное развитие корково-подкорковых инфарктов вне зон смежного кровоснабжения в условиях сочетания резкого стеноза артерий на стороне очагового поражения мозга и контрлатеральных сосудов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Nam H.S., Kim H.C., Kim Y.D. et al. Long-term mortality in patients with stroke of undetermined etiology. *Stroke*. 2012; 43: 2948–2956. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.661074. PMID: 22933583.
2. Smith E.E., Saposnik G., Biessels G.J. et al. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017; 48: 134–140. DOI: 10.1161/STR.000000000000116. PMID: 27980126.
3. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24: 35–41. DOI: 10.1161/01.STR.24.1.35. PMID: 7678184.
4. Touboul P., Elbaz A., Koller C. et al. GÉNIC Investigators: Common carotid artery intima-media thickness and ischemic stroke subtypes: the GÉNIC case-control study. *Circulation*. 2000; 102: 313–318. DOI: 10.1161/01.CIR.102.3.313. PMID: 10899095.
5. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю. и др. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 536 с.
6. Ay H., Benner T., Arsava E.M. et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007; 38: 2979–2984. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.490896. PMID: 17901381.
7. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 36: 1–5. DOI: 10.1159/000352050. PMID: 23899749.
8. Gao S., Wang Y.J., Xu A.D. et al. Chinese ischemic stroke subclassification. *Front. Neurol.* 2011; 2: 1–5. DOI: 10.3389/fneur.2011.00006. PMID: 21427797.
9. Bogiatzi C., Wannarong T., McLeod A.I. et al. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), Incorporating Measurement of Carotid Plaque Burden: A New Validated Tool for the Classification of Ischemic Stroke Subtypes. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 243–251. DOI: 10.1159/000362417. PMID: 24862944.

References

1. Nam H.S., Kim H.C., Kim Y.D. et al. Long-term mortality in patients with stroke of undetermined etiology. *Stroke*. 2012; 43: 2948–2956. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.661074. PMID: 22933583.
2. Smith E.E., Saposnik G., Biessels G.J. et al. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017; 48: 134–140. DOI: 10.1161/STR.000000000000116. PMID: 27980126.
3. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24: 35–41. DOI: 10.1161/01.STR.24.1.35. PMID: 7678184.
4. Touboul P., Elbaz A., Koller C. et al. GÉNIC Investigators: Common carotid artery intima-media thickness and ischemic stroke subtypes: the GÉNIC case-control study. *Circulation*. 2000; 102: 313–318. DOI: 10.1161/01.CIR.102.3.313. PMID: 10899095.
5. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika [Cerebrovascular diseases: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform, 2016. 536 p. (In Russ.).
6. Ay H., Benner T., Arsava E.M. et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007; 38: 2979–2984. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.490896. PMID: 17901381.
7. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 36: 1–5. DOI: 10.1159/000352050. PMID: 23899749.
8. Gao S., Wang Y.J., Xu A.D. et al. Chinese ischemic stroke subclassification. *Front. Neurol.* 2011; 2: 1–5. DOI: 10.3389/fneur.2011.00006. PMID: 21427797.
9. Bogiatzi C., Wannarong T., McLeod A.I. et al. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), Incorporating Measurement of Carotid Plaque Burden: A New Validated Tool for the Classification of Ischemic Stroke Subtypes. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 243–251. DOI: 10.1159/000362417. PMID: 24862944.

10. Гулевская Т.С., Моргун В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина; 2009. 296 с.
11. Klijn C.J., Kappelle L.J. Haemodynamic stroke: clinical features, prognosis, and management. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1008–1017. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70185-X. PMID: 20864053.
12. Momjian-Mayor I., Baron J.C. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke.* 2005; 36: 567–577. DOI: 10.1161/01.STR.0000155727.82242.e1. PMID: 15692123.
13. Верещагин Н.В., Сулина З.А. Современные представления о патогенетической гетерогенности ишемического инсульта. В кн.: Сулина З.А. (ред.) Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005: 82–85.
14. Евдокименко А.Н., Гулевская Т.С. Одиночные и множественные инфаркты головного мозга при атеросклерозе: морфология и патогенез. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2011; 5(1): 11–17.
15. Caplan L.R., Wong K.S., Gao S. et al. Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how? *Cerebrovasc. Dis.* 2006; 21: 145–153. DOI: 10.1159/000090791. PMID: 16401883.
16. Derdeyn C.P., Carpenter D.A., Videen T.O. et al. Patterns of infarction in hemodynamic failure. *Cerebrovascular Diseases.* 2007; 24: 11–19. DOI: 10.1159/000103111. PMID: 17519539.
17. Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Романова А.В. Предикторы массивных кровоизлияний в мозг при артериальной гипертензии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013; 7(3): 17–24.
18. Vermeer S., Prince N., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New Engl. J. Med.* 2003; 348: 1215–1222. DOI: 10.1056/NEJMoa022066. PMID: 12660385.
19. Adachi T., Kobayashi S., Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. *Intern. Med.* 2002; 41: 103–108. PMID: 11868595.
10. Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. Patologicheskaya anatomiya narushenii mozgovogo krovoobrashcheniya pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii [Pathological anatomy of cerebral circulation disorders in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow: Meditsina Publ., 2009. 296 p. (In Russ.).
11. Klijn C.J., Kappelle L.J. Haemodynamic stroke: clinical features, prognosis, and management. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1008–1017. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70185-X. PMID: 20864053.
12. Momjian-Mayor I., Baron J.C. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke.* 2005; 36: 567–577. DOI: 10.1161/01.STR.0000155727.82242.e1. PMID: 15692123.
13. Vereshchagin N.V., Suslina Z.A. [Modern concepts of the pathogenetic heterogeneity of ischemic stroke]. In: Suslina Z.A. (eds.) *Ocherki angioneurologii [Essays of angioneurology]*. Moscow: Atmosfera Publ., 2005: 82–85. (In Russ.).
14. Evdokimenko A.N., Gulevskaya T.S. [Single and multiple brain infarctions at the atherosclerosis: morphology and pathogenesis]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii [Annals of clinical and experimental neurology]*. 2011; 5(1): 11–17. (In Russ.).
15. Caplan L.R., Wong K.S., Gao S., Hennerici M.G. Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how? *Cerebrovasc. Dis.* 2006; 21: 145–153. DOI: 10.1159/000090791. PMID: 16401883.
16. Derdeyn C.P., Carpenter D.A., Videen T.O. et al. Patterns of infarction in hemodynamic failure. *Cerebrovascular Diseases.* 2007; 24: 11–19. DOI: 10.1159/000103111. PMID: 17519539.
17. Gulevskaya T.S. Maksimova M.Yu., Romanova A.V. [Predictors of massive intracerebral hemorrhages in arterial hypertension]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2013; 7(3): 17–24. (In Russ.).
18. Vermeer S., Prince N., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New Engl. J. Med.* 2003; 348: 1215–1222. DOI: 10.1056/NEJMoa022066. PMID: 12660385.
19. Adachi T., Kobayashi S., Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. *Intern. Med.* 2002; 41: 103–108. PMID: 11868595.

Информация об авторах: Ануфриев Павел Лазаревич – к.м.н., ст. н. с. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., 80, тел. (495) 490-24-15, e-mail: pavell1970@list.ru;
Танашян М.М. – д.м.н., проф., зам. директора ФГБНУ НЦН по научной работе, зав. 1-м неврологическим отделением, ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Аблякимов Р.Э. – асп. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Гулевская Т.С. – д.м.н., проф., зав. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Евдокименко А.Н. – к.м.н., н.с. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Pavel L. Anufriev, PhD, Senior Researcher, lab. of Pathology, Research Center of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe sh., 80, tel. +7(495) 490-24-15, e-mail: pavell1970@list.ru;
Marine M. Tanashyan, D.Sci. (Med.), Prof., Deputy Director, Head of the 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Renat E. Ablyakimov, Phd Student, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Tat'yana S. Gulevskaya, D.Sci. (Med.), Prof., Head of lab. of Pathology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Anna N. Evdokimenko, PhD, Researcher, lab. of Pathology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Нейрохирургические аспекты геморрагического инсульта

М.С. Мустафин^{1,2}, Л.Б. Новикова¹, А.П. Акопян¹, Р.Р. Шакиров²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

²ГБУЗ Республики Башкортостан «Больница скорой медицинской помощи», Уфа, Россия

Введение. Геморрагический инсульт (ГИ) встречается в 5 раз реже ишемического, но в связи с высоким уровнем летальности и инвалидизации до настоящего времени считается важной проблемой неврологии. ГИ может проявляться спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием (САК), внутримозговой гематомой (ВМГ), спонтанными (нетравматическими) экстрадуральными и субдуральными гематомами или сочетанием этих патологических состояний. ГИ характеризуется высоким процентом осложнений, и наиболее тяжелыми из них являются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК).

Цель исследования. Проведение анализа структуры ГИ, его осложнений и различных методов нейрохирургического лечения.

Материалы и методы. Изучено 84 истории болезни больных с ГИ, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» (БСМП) г. Уфы за 6 месяцев 2016 г. Всем пациентам проводились клинико-неврологические, инструментальные и лабораторные обследования, КТ и КТ-ангиография, МРТ головного мозга, при необходимости – церебральная ангиография (ЦАГ). Для оценки тяжести и исходов ВЖК использовались критерии степени заполнения желудочковой системы мозга кровью по шкале Graeb и характеристики плотности сгустка в желудочках (Hounsfield).

Результаты. Основными причинами развития ГИ являлись гипертоническая болезнь (54,7%) и аневризматическая болезнь головного мозга (44%). У большинства больных (63,8%) определялись путаменальные ВМГ. Разрыв аневризмы был причиной САК у 24 (28,6%) больных. По локализации аневризмы чаще всего определялись в бассейне средней мозговой артерии. Оперативное вмешательство проведено 76 пациентам (90,4%). Осложнение в виде ВЖК развилось у 21,4% больных; основной причиной его было массивное САК.

Обсуждение. В большинстве наблюдений ГИ клинически проявлялся картиной САК – 59,5% больных. Среди видов нейрохирургического лечения ВМГ чаще использовались малоинвазивные высокотехнологичные методы, зарекомендовавшие себя как наиболее эффективные: пункционная аспирация, эндоскопическое удаление гематом под контролем нейронавигации, фибринолиз; они были применены у 52,5% больных.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, внутрижелудочковые кровоизлияния, оперативное лечение.

Для цитирования: Мустафин М.С., Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шакиров Р.Р. Нейрохирургические аспекты геморрагического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(1): 19–23.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.3

Neurosurgical aspects of hemorrhagic stroke

M.S. Mustafin^{1,2}, Liliya B. Novikova¹, Anait P. Akopyan¹, Rustem R. Shakirov²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Ufa Emergency care hospital, Ufa, Russia

Introduction. The occurrence of hemorrhagic stroke (HS) is about 1/5 of that of ischemic stroke, but HS represents an important problem of neurology because of high mortality and disability rates. HS can manifest as spontaneous subarachnoid hemorrhage (SAH), intracerebral hematoma (ICH), spontaneous (non-traumatic) extradural and subdural hematomas, or as a combination of these conditions. HS is characterized by a high percentage of complications, most severe of which is intraventricular hemorrhage (IVH).

Objective. To analyze the structure of HS, its complications and various methods of neurosurgical treatment.

Materials and methods. We studied medical histories of 84 patients with HS who were treated in the Neurosurgical Department of GBUZ RB Hospital ambulance Ufa for the 6-month period in 2016. All patients underwent neurological, instrumental and laboratory examination, CT scan and CT angiography, brain MRI and, if necessary, cerebral angiography (CAG). To assess the severity and outcome of IVH, we used the Graeb criteria of the ventricular system involvement and the Hounsfield characteristics of the ventricular clot density.

Results. The main causes of HS were arterial hypertension (54.7%) and aneurysmal disease of the brain (44%). Most of patients (63.8%) had putaminal ICH. Rupture of the aneurysm was the cause of SAH in 24 (28.6%) of patients. Aneurysms were located mostly in the basin of the middle cerebral artery. Surgical treatment was undertaken in 76 patients (90.4%). IVH as a complication occurred in 21.4% of patients, main cause of this complication was massive SAH.

Discussion. In most of our cases of HS, the clinical picture of SAH was seen – 59.5% of patients. Among all methods of neurosurgical treatment of ICH, we predominantly used minimally invasive high-tech techniques proven to be most effective: needle aspiration, endoscopic removal of hematomas under the control of neuronavigation, and fibrinolysis; these technologies were used in 52.5% of patients.

Keywords: hemorrhagic stroke, intraventricular hemorrhage, operative treatment.

For citation: Mustafin M.S., Novikova L.B., Akopyan A.P., Shakirov R.R. [Neurosurgical aspects of hemorrhagic stroke]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018. 12(1): 19–23. (In Russ.).

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.3

Введение

Инсульт во всем мире занимает второе-третье место в общей структуре смертности и является ведущей причиной инвалидизации взрослого населения. Геморрагический инсульт (ГИ) встречается в 5 раз реже ишемического, но характеризуется высоким уровнем летальности (до 40–50%) и инвалидизации – до 75% [1, 2]. Большой процент больных с ГИ составляют лица трудоспособного возраста. Средний возраст больных, перенесших субарахноидальное кровоизлияние (САК), – 55 лет. Причиной САК в 70–80% случаев являются артериальные аневризмы (АА) головного мозга. ГИ может проявляться в виде спонтанных (нетравматических) субарахноидальных кровоизлияний, внутримозговых гематом (ВМГ), спонтанных (нетравматических) экстрадуральных и субдуральных гематом или сочетанием этих патологических состояний. Локализация ВМГ чаще всего приходится на область подкорковых узлов головного мозга и в зависимости от расположения по отношению к внутренней капсуле гематомы делятся на латеральные (путаменальные) – 55% случаев, медиальные (таламические) – 10% случаев. Субкортикальные (лобарные) гематомы встречаются в 15% ВМГ [3–5]. ГИ характеризуется высоким процентом осложнений при его различных формах и наиболее тяжелыми из них являются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК). Причиной ВЖК могут быть артериовенозные мальформации (13–40%), медиальные гематомы (до 10%) и АА. В свою очередь ВЖК могут осложняться острой окклюзионной гидроцефалией, гематомнадой IV желудочка, вторичной ишемией мозга, что является неблагоприятным предиктором исхода ВЖК [1, 5, 6]. Основным фактором, определяющим исход ВЖК, считается степень заполнения желудочковой системы кровью (шкала D.A. Graeb), характеристики плотности крови в желудочках по данным компьютерной томографии (Hounsfield) и тампонада ликворных систем ее сгустками с последующим острым повышением внутричерепного давления, что может привести к вторичной ишемии мозга.

В последние десятилетия при ГИ активно применяются малоинвазивные нейрохирургические методы лечения, задача которых заключается в удалении гематом и сгустков крови с минимальным повреждением паренхимы мозга, что позволяет уменьшить количество осложнений по сравнению с открытыми видами оперативных вмешательств и снизить послеоперационную летальность. К этим методам относятся пункционная аспирация и локальный фибринолиз глубинных паренхиматозных кровоизлияний [4, 5, 7]. Несмотря на постоянное развитие и совершенствование высокотехнологичной нейрохирургической помощи больным с ГИ, процент послеоперационных осложнений остается высоким. В связи с этим анализ опыта хирургического лечения и факторов риска потенциальных осложнений, их частоты и исходов имеет большое значение для совершенствования тактики ведения больных с ГИ.

Цель исследования – провести анализ структуры ГИ, его осложнений и оценить эффективность различных методов нейрохирургического лечения ГИ.

Материалы и методы

Проведен анализ эффективности нейрохирургического лечения 84 больных с ГИ, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении ГБУЗ РБ БСМП Уфы за 6 месяцев (январе – июне) 2016 г. Средний возраст боль-

ных составил $51,7 \pm 12,5$ лет, среди них 45 (53,6%) женщин и 39 (46,4%) мужчин. Лица трудоспособного возраста – женщины (до 55 лет) и мужчины (до 60 лет) – составили 65,4%.

Всем больным проводилось клиничко-неврологическое, инструментальное, лабораторное обследования, КТ и КТ-ангиография, МРТ головного мозга [8]. При осмотре больного оценивалась тяжесть состояния по шкале комы Глазго, сопутствующая соматическая патология.

Всем больным в предоперационном периоде проводилась КТ головного мозга с реконструкцией. На КТ-граммах определялась локализация и объем ВМГ, наличие перифокального отека, ВЖК, степень выраженности дислокации мозговых структур. При необходимости проводили ЦАГ для исключения артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций (АВМ). Показанием для проведения ЦАГ были: молодой возраст больного, САК, субкортикальная локализация гематомы, отсутствие гипертонического анамнеза. Обработка данных проводилась с помощью Statistica 6.0.

Результаты

Ведущими этиопатогенетическими факторами ГИ были гипертоническая болезнь у 46 (54,7%) больных и аневризматическая болезнь головного мозга у 37 (44%) больных. Только у 1 (1,3%) больного в генезе ГИ отмечалась коагулопатия неясного генеза. Самым частым проявлением ГИ было САК, которое определялось у 43 (51,2%) больных, затем ВМГ – у 32 (38%), САК в сочетании с ВМГ – у 7 (7,1%) и субдуральная гематома – у 2 (1,8%) больных, одна из них сочеталась с ВМГ. Таким образом, ГИ с формированием ВМГ был у 40 (47,6%) больных, локализация которых в 36 (90%) случаях приходилась на полушария головного мозга и в 4 (10%) случаях – на мозжечок. Среди гематом полушарной локализации путаменальные гематомы составили 23 (63,8%) случая, медианные (таламические) – 6 (16,6%) случаев, субкортикальные – 7 (19,4%). Разрыв аневризмы был причиной САК у 24 (28,6%) больных, ВМГ – у 7 (8,3%), САК в сочетании с ВМГ – у 6 (7,1%) больных. У 2 (4,6%) больных причиной САК явилась АВМ. Частота локализации аневризм в артериях головного мозга представлена на рис. 1.

Из приведенных данных видно, что чаще всего аневризмы располагались в бассейне средней мозговой артерии.

Оперативное вмешательство проведено 76 пациентам (90,4%). В связи с тем, что в настоящее время не утверждены стандарты лечения больных с ГИ, алгоритм тактики ведения больных с ВМГ основывался на положениях «Клинических рекомендаций хирургического лечения гипертензивных внутримозговых гематом», принятых в 2014 г. на Пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов России. В зависимости от задач и целей нейрохирургического лечения применялись различные виды хирургических вмешательств. В острейшем периоде (первые 48 час) оперировано 17 (22,4%) пациентов с объемом полушарных гематом 50–60 см³ и более, гематомой мозжечка – 13,5 см³. Нейрохирургическое вмешательство у этих больных предпринималось в связи с нарастанием неврологического дефицита и углублением расстройств сознания, угрожающей компрессии структур ствола головного мозга. При стабильном неврологическом статусе без нарушения витальных функций приоритет отдавался отсроченным вмеша-



Рис. 1. Локализация аневризм сосудов головного мозга

Fig. 1. Localization of cerebral vascular aneurysms

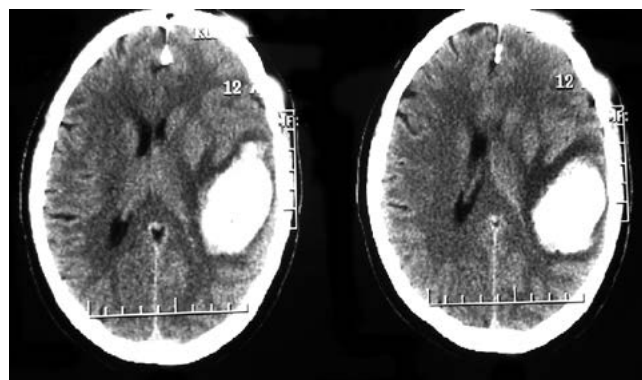
тельствам. Отсроченные операции (5–14 сут) выполнены 59 (77,6%) больным с объемом полушарных гематом 30–50 см³. Средний объем оперированных гематом составил 38,1±24,7 см³. Открытые методы при помощи декомпрессивной трепанации черепа (ДТЧ) применялись у 19 (47,5%) больных из 40 случаев всех ВМГ (рис. 2).

Субкортикальные и путаменальные гематомы объемом более 30 см³ и гематомы мозжечка объемом более 13 см³ у этих больных сопровождались дислокацией, компрессией мозговых структур и нарастающей внутричерепной гипертензией, что требовало немедленной декомпрессии [1, 3].

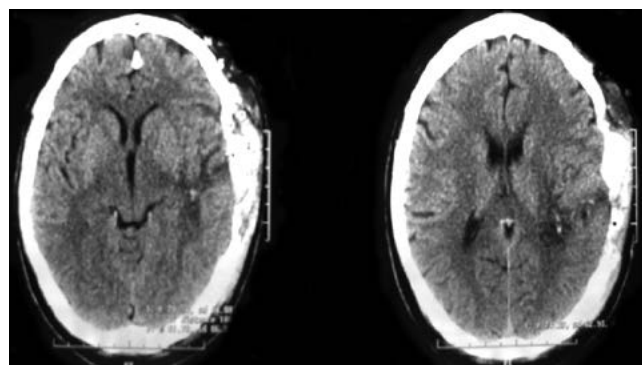
При аневризматической болезни головного мозга открытые вмешательства с санацией субарахноидальных пространств, цистерн головного мозга и клипированием аневризм проведены 36 (47,4%) больным.

При медианных гематомах и путаменальных гематомах, расположенных в функционально значимых зонах, предпочтение отдавалось малоинвазивным хирургическим методам: эндоскопическое удаление гематомы, пункционная аспирация с локальным фибринолизом под нейронавигационным контролем [4, 5, 7], которые применялись у 21 (52,5%) больных. При пункционно-аспирационном методе пункция гематомы выполнялась путем щадящей краниотомии (трефинации) диаметром не более 3 см³ с дренированием трубкой. Пункционную аспирацию осуществляли методом стереотаксиса с применением безрамной электромагнитной навигации фирмы "Medtronic" у больных с путаменальными и мозжечковыми гематомами при уровне угнетения сознания не глубже оглушения.

Анализ осложнений ГИ показал, что чаще всего они были обусловлены синдромом дислокации срединных структур головного мозга более 5 мм, признаками компрессии ствола головного мозга, деформацией цистерн у 24 (28,6%) больных и развитием ВЖК у 18 (21,4%) больных (рис. 3).



А



В

Рис. 2. А – КТ-картина лобарной гематомы теменной доли слева до операции; В – КТ-картина после проведенной декомпрессивной трепанации черепа с удалением

Fig. 2. А – CT-imaging of a left temporal lobe lobar hemorrhage before surgery; В – CT-imaging after decompressive craniotomy and evacuation of the hemorrhage

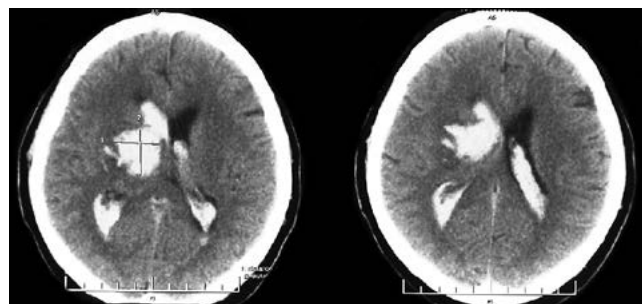


Рис. 3. КТ-картина таламической гематомы в правой теменно-височной области с прорывом крови в желудочковую систему

Fig. 3. CT-imaging of a right temporo-occipital thalamic hemorrhage with blood breakthrough into the ventricular system

Наибольшее количество ВЖК было связано с массивным САК – 14 (77,8%) случаев и медианной гематомой со средним объемом 29,8 (±5,6) у 4 (22,2%) больных. Для оценки тяжести и исходов ВЖК использовались критерии степени заполнения желудочковой системы мозга кровью по шкале D.A. Graeb и характеристики плотности сгустка в желудочках (Hounsfield). По шкале D.A. Graeb у 5 (27,8%) больных была I степень (2 балла) заполнения, у 11 (61,1%) – II степень (4–6 баллов), у 2 (11,1%) – III степени (7–8 баллов). Примесь крови в желудочковой системе с формированием сгустков по данным КТ (Hounsfield) определялась в случаях ВЖК.

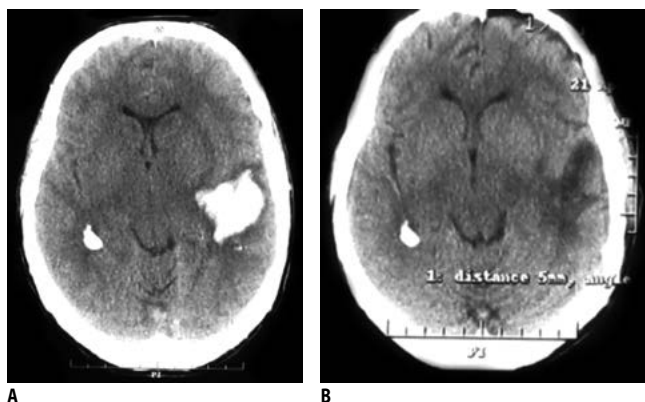


Рис. 4. А – внутримозговая гематома слева до операции; В – произведена установка катетера под навигационным контролем, фибринолиз и аспирации гематомы

Fig. 4. A – left intracerebral hemorrhage before surgery; B – after catheter placement, fibrinolysis and aspiration of the hematoma under the control of neuronavigation

Окклюзионная гидроцефалия, как следствие тампонады ликворопроводящей системы при ВЖК, развилась у 3 (16,6%) больных.

Консервативное лечение при ВЖК неэффективно, в связи с чем оперированы все больные с ВЖК [1, 3, 6]. У 15 (83,3%) больных из них применялось эндоскопическое удаление или комбинированный фибринолиз с дренированием желудочков (рис. 4). При ВЖК I степени по шкале D.A. Graeb проводилась односторонняя вентрикулостомия с последующим фибринолизом. Двустороннее дренирование проводилось при ВЖК II и III степеней по шкале D.A. Graeb. При этом на стороне гемотампонады устанавливался катетер для вентрикулотромболизиса, а с другой стороны – вентрикулодренаж или вентрикулярный датчик для проведения нейромониторинга. Для фибринолиза применялась пулолаза. Препарат вводили в сроки 1–3 сут в максимальной суммарной дозе на одного пациента 200 000 МЕ, в средней дозе – 125 000 МЕ. В первые сутки вводили 100 000 МЕ с последующей эвакуацией до 30 мл лизированной крови и ликвора через 3–4 час. Повторно при необходимости вводилось 50 тыс. МЕ раствора пулолазы с экспозицией 6 час и удалением не более 30 мл измененного ликвора. Контроль за количеством выводимого желудочкового содержимого необходим для предупреждения дислокации и ликворной гипотензии. У 3 (16,7%) больных применялось только наружное вентрикулярное дренирование и вентрикулостомия по Арндту. При гематомах мозжечка, сопровождающихся окклюзией IV желудочка или сильвиева водопровода с развитием окклюзионной гидроцефалии, показано проведение наружного дренирования желудочков либо эндоскопическая тривентрикулостомия. Наружное дренирование проводят до регресса окклюзионной гидроцефалии и восстановления проходимости желудочковой системы [4, 6].

Контрольную КТ головного мозга выполняли сразу после локального фибринолиза и через 24 час после него. В последующем при отсутствии ухудшения состояния КТ

исследования повторяли на 7 и 21 сут. Мониторирование внутричерепного давления проводили до его стойкой нормализации (менее 20 мм рт. ст.) с последующим удалением датчиков. Послеоперационная летальность за 6 мес составила 14,3%.

Анализ факторов риска неблагоприятного исхода хирургического лечения ГИ позволил установить следующее. В предоперационном периоде необходимо учитывать уровень изменения сознания, объем внутримозговой гематомы, степень дислокации мозговых структур. Угнетение сознания до сопора и комы, объем ВМГ более 50 см³, поперечная дислокация до 10 мм и более являются предикторами неблагоприятного исхода нейрохирургического вмешательства. К факторам неблагоприятного послеоперационного прогноза относятся также наличие массивного вентрикулярного кровоизлияния, деформации цистерн ствола мозга, сопутствующей соматической патологии в виде декомпенсации сердечной деятельности, сахарного диабета, почечной недостаточности, хронической легочной патологии. В послеоперационном периоде прогностически неблагоприятными факторами у 17 (22,4%) больных были наличие отека и набухания головного мозга, развитие гипостатической пневмонии, гнойного трахеобронхита, экссудативного плеврита.

Обсуждение

Анализ историй болезни больных с ГИ показал, что ведущими факторами в его генезе явились гипертоническая болезнь и аневризматическая болезнь головного мозга – 98,7% больных. Самым частым проявлением ГИ было САК – 51,2% больных. Осложнениями ГИ являлись ВЖК, окклюзионная гидроцефалия, дислокация, компрессия мозговых структур, которые наблюдались у половины больных. В остром периоде САК основным способом лечения и вторичной профилактики ГИ является нейрохирургическое вмешательство, которое необходимо проводить в том числе и больным с ВЖК. Нейрохирургическое вмешательство проведено 90,4% больным с ГИ. При ВМГ в остром периоде отсутствие угрозы дислокации и стабильное состояние пациента позволяет отложить оперативное лечение на более поздние сроки. Отсроченные операции проводили на 5–14 сут 77,6% больных. При аневризматической болезни головного мозга 83,8% было проведено клипирование аневризм. Сравнительный анализ различных видов нейрохирургического лечения показал преимущество малоинвазивных методов под контролем нейронавигации у больных с глубинными гематомами и путаменальными ВМГ, расположенными в стратегических зонах мозга. Успех нейрохирургических методов лечения ГИ зависит от правильного отбора больных с учетом осложнений ГИ, сопутствующей соматической патологии, методов и сроков оперативного вмешательства. Основным методом лечения ГИ и его осложнений являются нейрохирургические вмешательства, среди которых основное место должно отводиться малоинвазивным технологиям.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Скворцова В.И., Крылов В.В. Геморрагический инсульт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 160 с.
2. Стаховская Л.В., Котова С.В. Инсульт. Руководство для врачей. М.: МИА, 2014: 234–260.
3. Агмазов М.К., Берснев В.П., Иванова Н.Е., Арзиков Т.Н. Хирургические методы удаления гипертензивных внутримозговых кровоизлияний. Бюллетень СО РАМН. 2009; 136(2): 43–48.
4. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Годков И.М. Эндоскопическая хирургия геморрагического инсульта. М.: Бином. 2014. 96 с.
5. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Буров С.А., Галанкина И.Е. Пункционная аспирация и локальный фибринолиз в хирургии внутричерепных кровоизлияний. «Авторская академия», 2009. 160 с.
6. Gaberel T., Magheru C., Parienti J.J. et al. Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage: a meta-analysis. Stroke. 2011; 42(2): 2776–2781. PMID: 21817146 DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.615724.
7. Abdu E., Hanley D.F., Newe D.W. Minimally invasive treatment for intracerebral hemorrhage. Neurosurg. Focus. 2012; 32(4): E3.P. 1–7. PMID: 22463113 DOI: 10.3171/2012.1.FOCUS11362.
8. Khosravani H., Mayer S.A., Demchuk A. et al. Emergency noninvasive angiography for acute intracerebral hemorrhage. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2013; 34(8): 1481–1487. PMID: 23124634 DOI: 10.3174/ajnr.A3296.

References

1. Skvortsova V.I., Krylov V.V. Gemorragicheskiy insul't. [Hemorrhagic stroke]. Moscow: GEOTAR-Media, 2005. 160 p. (In Russ.)
2. Stakhovskaya L.V., Kotova S.V. Insul't. Rukovodstvo dlya vrachey. [Stroke. Guideline fo doctors]. Moscow - MIA 2014: 234–260. (In Russ.)
3. Agmazov M.K., Bersnev V.P., Ivanova N.E., Arzikulov T.N. [Surgical methods of removal of hypertensive intracerebral hemorrhages]. Byulleten' SO RAMN. 2009; 136(2): 43–48. (In Russ.)
4. Krylov V.V., Dash'yan V.G., Godkov I.M. Endoskopicheskaya khirurgiya gemorragicheskogo insul'ta. [Endoscopic surgery in hemorrhagic stroke]. Moscow, Binom. 2014. 96 p. (In Russ.)
5. Krylov V.V., Dash'yan V.G., Burov S.A., Galankina I.E. Punksionnaya aspiratsiya i lokal'nyy fibrinoliz v khirurgii vnutricherepnykh krovoizliyaniy. [Punctional aspiration and local fibrinolysis in intracranial hemorrhage surgery]. "Avtorskaya akademiya" 2009. 160 p. (In Russ.)
6. Gaberel T., Magheru C., Parienti J.J. et al. Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage: a meta-analysis. Stroke. 2011; 42(2): 2776–2781. PMID: 21817146 DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.615724.
7. Abdu E., Hanley D.F., Newe D.W. Minimally invasive treatment for intracerebral hemorrhage. Neurosurg. Focus. 2012; 32(4): E3.P. 1–7. PMID: 22463113 DOI: 10.3171/2012.1.FOCUS11362.
8. Khosravani H., Mayer S.A., Demchuk A. et al. Emergency noninvasive angiography for acute intracerebral hemorrhage. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2013; 34(8): 1481–1487. PMID: 23124634 DOI: 10.3174/ajnr.A3296.

Информация об авторах: Марсель Салаватович Мустафин – к.м.н, асс. каф. неврологии и нейрохирургии ИДПО ФГБОУ ВО, БГМУ МЗ РФ, зав. отд. нейрохирургии ГБУЗ РБ БСМП; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mystafin_ms@mail.ru; Новикова Л.Б. – д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и нейрохирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ МЗ России, руководитель головного Регионального сосудистого центра г. Уфы, главный невролог МЗ РБ, Уфа, Россия; Акопян А.П. – к.м.н., доц. каф. неврологии и нейрохирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ МЗ России, Уфа, Россия; Шакиров Р.Р. – к.м.н., врач-нейрохирург отд. ГБУЗ РБ БСМП, Уфа, Россия

Information about the authors: Marsel' S. Mustafin, PhD, Teaching assistant, Department of neurology and neurosurgery Bashkir State Medical University, Head of Department of Neurosurgery, Ufa Emergency care hospital; 450000, Ufa, Lenina street 3. E-mail: mystafin_ms@mail.ru;

Liliya B. Novikova, D.Sci.(Med.), Professor, head of department neurology and neurosurgery, Bashkir State Medical University, head of the Regional vascular center of Ufa, Ufa, Russia;

Anait P. Akopyan, PhD, Associate Professor, Department neurology and neurosurgery, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; Rustem R. Shakirov, PhD, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery Ufa Emergency care hospital, Ufa, Russia

Молекулы адгезии при тяжелом течении атеротромботического инсульта

Ф.Р. Охтова¹, В.Н. Михальченко², М.Ю. Максимова¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России, Москва, Россия;

²Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого, Москва, Россия

Введение. Среди подтипов ишемического инсульта атеротромботический инсульт (АТИ) составляет 34%. Молекулы адгезии представляют собой белки, связанные с базальной мембраной. Под влиянием молекул адгезии происходит усиление процессов адгезии, гиперагрегация клеток крови, нарушение микроциркуляции.

Цель. Исследовать содержание растворимых клеточных молекул адгезии в крови у больных с тяжелым АТИ.

Материалы и методы. В исследование вошел 21 больной (средний возраст 67 [61; 73] лет) с атеротромботическим инсультом в каротидной системе, наблюдавшийся в течение первых 48 часов после развития неврологической симптоматики. На основании суммарного балла по NIHSS пациенты были отнесены к группе тяжелого инсульта (Me 15 [14; 18]). В качестве иммунологических маркеров дисфункции эндотелия исследовали спектр растворимых клеточных молекул адгезии.

Результаты. В начале острого периода АТИ выявлено повышение sICAM-1, sPECAM-1, sP-selectin, sE-selectin, sVCAM-1. К 21-м сут отмечено снижение sP-selectin, sE-selectin, sVCAM-1, что, по-видимому, обусловлено влиянием антиагрегантной терапии и статинов на клеточную адгезию. Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем VCAM-1 в первые 48 часов атеротромботического инсульта и тяжелым неврологическим дефицитом в 21-е сут. В подгруппе пациентов с летальным исходом уровни sICAM-1 и sVCAM-1 были выше по сравнению с пациентами с тяжелой инвалидизацией.

Заключение. Высокая интенсивность экспрессии sVCAM-1 в первые 48 часов атеротромботического инсульта связана с тяжелым неврологическим дефицитом на 21-е сут. Высокий уровень молекул адгезии при поступлении может рассматриваться как фактор риска летального исхода.

Ключевые слова: атеротромботический инсульт, молекулы адгезии.

Для цитирования: Охтова Ф.Р., Михальченко В.Н., Максимова М.Ю. Молекулы адгезии при тяжелом течении атеротромботического инсульта. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018; 12(1): 24–30.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.4

Adhesion molecules in patients with severe atherothrombotic stroke

Fatima R. Okhtova¹, Vladimir N. Mikhal'chenko², Marina Yu. Maksimova¹

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Spasokukotskiy Clinical Hospital, Moscow, Russia

Introduction. Atherothrombotic stroke represents 34% of stroke cases among all the subtypes of ischemic stroke. Adhesion molecules are proteins associated with the basal membrane. They contribute to the intensification of adhesion processes, hyperaggregation of blood cells and microcirculation disorders.

Objective. To investigate the blood levels of adhesion molecules in patients with severe atherothrombotic stroke.

Materials and methods. For the study, we recruited 21 patients (mean age, 67 [61; 73] years) with atherothrombotic stroke in the carotid system who were observed for the initial 48 hours since the development of neurological symptoms. The patients were categorized as severe stroke based on the total NIHSS score (Me 15 [14; 18]) at the time of admission. The spectrum of soluble cellular adhesion molecules as immunological markers of endothelial dysfunction was studied.

Results. Increased levels of sICAM-1, sPECAM-1, sP-selectin, sE-selectin and sVCAM-1 were revealed at the beginning of the acute period of atherothrombotic stroke. By the day 21, a decrease of sP-selectin, sE-selectin and sVCAM-1 was seen, and this phenomenon was probably caused by effects of blood antiplatelet therapy and statins on cellular adhesion. Positive correlation was established between the VCAM-1 during the first 48 hours of atherothrombotic stroke and the severity of neurologic deficit by the day 21. In the subgroup of patients with lethal outcomes, sICAM-1 and sVCAM-1 levels were higher in comparison with patients with severe disability.

Conclusion. Elevated expression of sVCAM-1 in the first 48 hours of atherothrombotic stroke is associated with severe neurologic deficit by the day 21 of stroke. The high levels of sICAM-1 and sVCAM-1 upon admission may be regarded as risk factors for lethal outcomes.

Keywords: atherothrombotic stroke, adhesion molecules.

For citation: Okhtova F.R., Mikhal'chenko V.N., Maksimova M.Yu. [Adhesion molecules in patients with severe atherothrombotic stroke]. Annals of clinical and experimental neurology. 2018; 12(1): p. 24–30. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.4

Введение

Патология сосудов головного мозга при атеросклерозе является наиболее частой причиной развития ишемических нарушений мозгового кровообращения. Среди подтипов ишемического инсульта (ИИ) уточненного генеза атеротромботический инсульт (АТИ) составляет 34% [1].

В последние годы большое внимание уделяют роли хронического воспаления в процессе формирования и дестабилизации атеросклеротических бляшек. Полагают, что под влиянием клеточных молекул адгезии (ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1) прогрессирует дисфункция эндотелия, что ведет к развитию воспаления в сосудистой стенке, инфильтрации ее лейкоцитами и повышает риск кровоизлияния в атеросклеротическую бляшку [2, 3].

Рядом исследователей показано, что высокая экспрессия ICAM-1 коррелирует с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – артериальной гипертензией, гиперлипидемией, курением и маркерами дисфункции эндотелия – повышением содержания С-реактивного белка, фибриногена [4]. Высокий уровень ICAM-1 коррелирует с большим объемом инфаркта головного мозга, тяжелой степенью неврологических нарушений и прогрессирующим течением инсульта [5]. Имеются данные о повышении риска развития ИИ у пациентов с полиморфизмами гена Е-селектина (S128R L554F) [6]. Обнаружено повышение Е-селектина при ИИ, обусловленном атеростенозом и атеротромбозом артерий головного мозга [7]. Рядом авторов установлено, что высокий уровень sVCAM-1 является признаком тяжелого течения ишемической болезни сердца [8]. В ранее проведенных исследованиях показано, что атеростеноз внутренней сонной артерии различной степени тяжести протекает в условиях повышенной экспрессии маркеров дисфункции эндотелия (ICAM-1, Р-селектина, PECAM-1) и активации гемостаза [9]. В последние годы получены данные о высокой прогностической значимости маркера активации тромбоцитов sCD40 [10]. Также было показано, что с высоким уровнем sCD40 связано развитие тяжелого исхода после ИИ [11]. Появились данные, свидетельствующие о повышении уровня sCD40L в крови больных с сахарным диабетом. Гипогликемическая терапия у этих больных приводит к снижению уровня sCD40L [12]. Статины, блокирующие ГМК-КоА-редуктазу, способствуют уменьшению экспрессии факторов адгезии на моноцитах, Р-селектина, VCAM-1, ICAM-1 и изменяют течение процесса иммунного воспаления при атеросклерозе и сахарном диабете [13].

Роль воспаления в развитии ишемии головного мозга подтверждена результатами многочисленных исследований. Показано, что при ишемии фактор некроза опухоли- α и интерлейкин- 1β высвобождаются из нейронов, что вызывает появление клеточных молекул адгезии. ICAM, Р-селектин и Е-селектин способствуют миграции массивного пула лейкоцитов в область ишемии [14].

Ранняя стадия воспаления, которая начинается через несколько часов после развития ишемии головного мозга, характеризуется адгезией лейкоцитов к эндотелию благодаря их взаимодействию с клеточными молекулами адгезии. Таким образом, лейкоциты прилипают к эндотелию и мигрируют из крови в ткань мозга. Клеточные молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1 облегчают взаимодействие

между эндотелием и лейкоцитами в качестве первого этапа миграции лейкоцитов из крови в ткань мозга. Они взаимодействуют с β -интегринами, которые в свою очередь экспрессируются на лейкоцитах. Лейкоциты аккумуляруются в капиллярах и затрудняют микроциркуляцию в области ишемии. Блокирование этого взаимодействия посредством антител CD18, CD11 или ICAM-1 уменьшает не только количество лейкоцитов, но и объем инфаркта головного мозга [15, 16].

Нарушение функции эндотелия при инфаркте головного мозга запускает каскад гуморальных (цитокины, факторы роста) и клеточных (адгезия, агрегация) реакций. Сложно взаимодействуя между собой, эти реакции ведут к прогрессированию заболевания. Каждая стадия иммунного воспаления имеет свои маркеры. Таковыми являются клеточные молекулы адгезии, цитокины с воспалительной и противовоспалительной активностью, факторы роста, маркеры системного воспаления (С-реактивный белок и фибриноген), белки системы комплемента, тромбин, белки теплового шока [1, 17, 18].

Цель работы – исследовать содержание растворимых клеточных молекул адгезии у больных с тяжелым АТИ.

Материалы и методы исследования

Протокол исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике, протокол № 07-13 от 20.06.13. В исследование включен 21 пациент в остром периоде АТИ в бассейне артерий внутренней сонной артерии, поступивший в первые 48 час с момента развития неврологической симптоматики, 15 (71%) мужчин и 6 (29%) женщин в возрасте от 54 до 80 лет, Ме 67 (61; 73).

Всем пациентам проводилась базисная терапия, включающая гипотензивные средства, антиагреганты, антикоагулянты (при прогрессирующем течении инсульта, для профилактики тромбоэмболии легочной артерии), статины, нейтропротекторы.

У большинства пациентов диагностирована ишемическая болезнь сердца (в 71% случаев), постинфарктный кардиосклероз (в 24% случаев), сахарный диабет (в 19% случаев). Сочетание атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ) наблюдалось в 71% случаев, изолированный атеросклероз – в 39% случаев. Длительность АГ варьировала от 4 до 30 лет, Ме 10 (8; 13).

Чрезмерное употребление алкоголя (алкоголизм и употребление алкоголя более 1–2 порций 2 раза в неделю) было выявлено у 7 (33%) пациентов. Среди пациентов оказалось 17 курильщиков (индекс курения 240), что составило 35% от общего числа. Предшествующие ТИА, инфаркты головного мозга наблюдались у 5 (24%) пациентов.

Гипотензивную терапию до развития ИИ получали 4 пациента, антиагрегантную – 3, гиполипидемическую – 2, гипогликемическую – 2.

Степень тяжести неврологических нарушений оценивалась по шкале инсульта Национального института здоровья (NIH), повседневная активность пациента – по индексу Бартел в первые 48 час и 21-е сут ИИ. Функциональный прогноз оценивали через 3 нед после инсульта по модифицированной шкале Рэнкина (mRs).

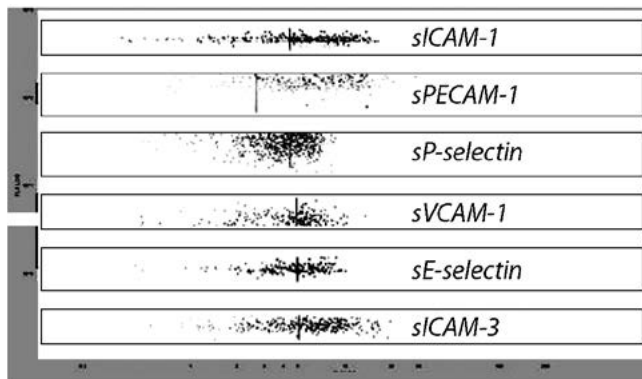


Рис. 1. Гистограммы распределения молекул адгезии
Представлено определение в одном образце сыворотки крови одновременно концентрации нескольких молекул адгезии. sICAM-1 (CD54) – межклеточная молекула адгезии 1-го типа; sPECAM-1 (CD31) – молекула адгезии тромбоцитов к эндотелиоцитам 1-го типа; sP-selectin (CD62P) – тромбоцитарный селектин; sE-selectin (CD62E) – эндотелиальный селектин; sICAM-3 (CD50) – межклеточная молекула адгезии 3-го типа; sVCAM-1 (CD106) – сосудистая молекула адгезии 1-го типа

Fig. 1. Bar charts of adhesion molecules distribution
Simultaneous detection of concentrations of a number of adhesion molecules in one serum sample. sICAM-1 (CD54) – soluble intercellular adhesion molecule-1; sPECAM-1 (CD31) – soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1; sP-selectin (CD62P) – platelet selectin; sE-selectin (CD62E) – endothelial selectin; sICAM-3 (CD50) – soluble intercellular adhesion molecule-3; sVCAM-1 (CD106) – soluble vascular cell adhesion molecule-1

Помимо традиционного клинического обследования каждому больному проводился ряд инструментальных и лабораторных исследований:

- для оценки состояния экстра- и интракраниальных артерий – ультразвуковое дуплексное сканирование и МР-ангиография;
- для уточнения состояния сердечно-сосудистой системы – исследование сердца, включающее ЭКГ и трансторакальную ЭХО-КГ;
- уточнение величины и локализации инфарктов – при МРТ головного мозга в стандартных режимах – T1-ВИ, T2-ВИ, T2-FLAIR, T2*-ВИ.

Определение атеротромботического подтипа инсульта проводилось в соответствии с классификацией и методическими рекомендациями, разработанными в НЦН.

В качестве иммунологических маркеров дисфункции эндотелия исследовали спектр растворимых клеточных молекул адгезии: sICAM-1 (CD54) – межклеточная молекула адгезии 1-го типа (intercellular adhesion molecule); sPECAM-1 (CD31) – молекула адгезии тромбоцитов к эндотелиоцитам 1-го типа (platelet/endothelial cell adhesion molecule); sP-selectin (CD62P) – тромбоцитарный селектин (platelet selectin); sE-selectin (CD62E) – эндотелиальный селектин; sICAM-3 (CD50) – межклеточная молекула адгезии 3-го типа (intercellular adhesion molecule – 3); sVCAM-1 (CD106) – сосудистая молекула адгезии 1-го типа (vascular cell adhesion molecule).

Содержание растворимых клеточных молекул адгезии определяли методом проточной лазерной цитометрии на цитофлуориметре (Beckman Coulter EPICS XL, USA) с использованием тест-систем Bender-MedSystems. Эти тест-системы дают возможность определять в одном образце

одновременно несколько молекул адгезии. В ходе исследования первоначально по параметрам светорассеяния выделяли 2 популяции микрочастиц и анализировали каждую популяцию по интенсивности флуоресценции (рис. 1). Концентрацию исследуемого вещества вычисляли по калибровочному графику с использованием специального программного обеспечения.

Статистическую обработку проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 6,0.

Результаты

При оценке неврологического статуса у всех больных выявлялась общемозговая и очаговая неврологическая симптоматика. Для инсульта были характерны общемозговые симптомы в виде угнетения сознания (сонливость или возбуждение, оглушение), головной боли, боли в глазных яблоках. При обширных инфарктах мозга выявлялись менингеальные симптомы в виде ригидности мышц затылка и симптома Кернига. Очаговые симптомы доминировали в клинической картине ИИ.

Неврологическая симптоматика была представлена в первую очередь двигательными нарушениями на стороне, противоположной инфаркту, в том числе значительно выраженным гемипарезом или гемиплегией – у 21 (100%) пациента. При этом слабость в руке и в ноге не менее 4 баллов (отсутствие минимальных движений в них) наблюдалась у 17 (81%) пациентов. Снижение уровня бодрствования в момент поступления отмечалось у 13 (62%) пациентов, однако чаще оно носило характер поверхностного оглушения – у 9 (43%) пациентов, реже – глубокого оглушения – у 2 и сопора – у 2 пациентов. Нарушения речи в виде афазии отмечались у 11 (52%) пациентов. В 5 (24%) случаях афазия достигала выраженности тотальной сенсомоторной. Нарушения речи по типу дизартрии наблюдались у 10 (48%) пациентов. Дизартрию тяжелой степени, сопровождавшуюся нарушениями фонации, глотания, выпадением глоточного рефлекса, выявляли у 7 (34%) пациентов. Часто наблюдались также нарушения глазодвигательной функции в виде пареза взора и насильственного поворота глаз и головы в сторону очага – у 12 (57%) пациентов.

Среди другой очаговой неврологической симптоматики у обследованных пациентов отмечались нарушения чувствительности на стороне, противоположной инфаркту мозга, – в 16 (76%) случаях. Значительно выраженные нарушения чувствительности с выпадением как поверхностной чувствительности, так и суставно-мышечного чувства выявлялись у 4 пациентов. Гемипарезы наблюдались у 5 (24%) пациентов. Нарушения иннервации лицевого нерва, приводящие к слабости мимической мускулатуры лица на стороне, противоположной инфаркту мозга, отмечались у 20 (95%) пациентов.

На основании суммарного балла пациенты были отнесены к группе тяжелого инсульта – 14 баллов и более, Me 15 (14; 18). Полная или значительная потеря функциональной независимости (0–49 баллов по индексу Barthel) при поступлении наблюдалась у всех пациентов, медиана индекса Barthel составила 20 (20; 30) баллов.

При проведении ДС МАГ во всех случаях выявлен атеростеноз внутренней сонной артерии (ВСА) более 70%, из них атеротромбоз ВСА наблюдался у 15 пациентов, тан-

Таблица 1. Концентрации растворимых клеточных молекул адгезии у больных с тяжелым АТИ

	Концентрация, нг/мл					
	sICAM-1	sPECAM-1	sP-selectin	sVCAM-1	sE-selectin	sICAM-3
1 сут АТИ	657,2**** [540; 1045] n=21	232,5**** [156; 259] n=21	673,4*** [331; 801] n=13	732,3*** [617; 1064] n=11	190,1*** [141; 227] n=15	266,2 [179; 353] n=12
21 сут АТИ	802,7**** [448; 1091] n=21	220,3*** [186; 241] n=21	521,3*** [299; 598] n=13	479,0 [873; 798] n=11	139,7*** [102; 194] n=15	273,4 [158; 415] n=12
Контрольная группа, n=11	253,2 [159,5; 291,5]	157,8 [113,1; 181,5]	246,1 [165; 30,4]	476,9 [342,6; 575]	58,5 [39,8; 71,9]	268,1 [205,1; 365,2]

Примечание: *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$ различия статистически значимы при сравнении с контролем.

АТИ – атеротромботический инсульт; sICAM-1 – межклеточная молекула адгезии 1-го типа; sPECAM-1 – растворимые молекулы адгезии эндотелия и тромбоцитов 1; sVCAM-1 – сосудистая молекула адгезии 1-го типа; sICAM-3 – межклеточная молекула адгезии 3-го типа

Table 1. Soluble cell adhesion molecules concentrations in patients with severe atherothrombotic stroke

	Concentration. ng/ml					
	sICAM-1	sPECAM-1	sP-selectin	sVCAM-1	sE-selectin	sICAM-3
Day 1	657.2**** [540; 1045] n=21	232.5**** [156; 259] n=21	673.4*** [331; 801] n=13	732.3*** [617; 1064] n=11	190.1*** [141; 227] n=15	266.2 [179; 353] n=12
Day 21	802.7**** [448; 1091] n=21	220.3*** [186; 241] n=21	521.3*** [299; 598] n=13	479.0 [873; 798] n=11	139.7*** [102; 194] n=15	273.4 [158; 415] n=12
Control group n=11	253.2 [159.5; 291.5]	157.8 [113.1; 181.5]	246.1 [165; 30.4]	476.9 [342.6; 575]	58.5 [39.8; 71.9]	268.1 [205.1; 365.2]

Notes: *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$ differences are statistically significant when compared to the control group.

sICAM-1 – soluble intercellular adhesion molecule-1; sPECAM-1 – soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1; sVCAM-1 – soluble vascular cell adhesion molecule-1; sICAM-3 – soluble intercellular adhesion molecule-3

демный атеростеноз ВСА и средней мозговой артерии – у 6 пациентов. Течение и исход ИИ определялись локализацией и объемом инфаркта, выраженностью отека мозга. Обширный инфаркт головного мозга обнаружен у 14 (67%) пациентов, большой – у 7 (33%).

Геморрагический компонент в области инфаркта мозга, который наблюдался у 5 (24%) пациентов с АТИ, отрицательно не влиял на динамику неврологических нарушений. В то же время геморрагический компонент чаще возникал при более тяжелом течении ИИ, и в итоге исход у этих пациентов был хуже, чем у пациентов без геморрагической трансформации.

На 21 сут суммарный балл по шкале инсульта NIH составил 16 (15; 18) баллов и соответствовал тяжелому инсульту. Индекс Barthel составил 20 (15; 35) баллов, оценка по модифицированной шкале Рэнкина – 3 (3; 4) балла и соответствовали тяжелым функциональным нарушениям.

Результаты исследования молекул адгезии приведены в табл. 1.

При анализе содержания молекул адгезии при АТИ отмечен однонаправленный характер повышения их уровня, однако к 21 сут выявлен гетерогенный характер изменений клеточных молекул адгезии.

В инициации иммунного ответа участвует межклеточная молекула адгезии 3-го типа (sICAM-3), которая экс-

прессируется в основном на «покоящихся» лимфоцитах, нейтрофилах, моноцитах. Уровень этой молекулы адгезии не отличался от нормальных показателей в течение всего острого периода инсульта.

Уровень растворимой межклеточной молекулы адгезии 1-го типа (sICAM-1), экспрессия которой происходит на эндотелии, был повышен в первые 48 час инсульта в 2,6 раза ($p < 0,05$). На 21 сут отмечено его дальнейшее увеличение ($p < 0,0001$). При оценке корреляционных связей была выявлена положительная связь ($p = 0,49$, $p = 0,02$) между уровнем sICAM-1 в первые 48 час и выраженностью неврологической симптоматики по шкале инсульта NIH в 21 сут.

Имунохимическим маркером ангиогенеза считается sPECAM-1 (растворимые молекулы адгезии эндотелия и тромбоцитов 1). Уровень этой молекулы в течение острого периода инсульта оставался стабильно высоким.

Экспрессия sP-selectin, маркера тромбоцитарной активации, и sE-selectin, маркера эндотелиальной активации, который обеспечивает роллинг нейтрофилов по эндотелию, была высокой в начале острого периода. К 21 сут содержание этих клеточных молекул адгезии снизилось, но не достигло нормальных величин.

В начале острого периода инсульта уровень VCAM-1 превышал в 1,5 раза контрольные значения, к 21 сут выявлено его снижение до нормальных значений.

Уровень клеточных молекул адгезии при поступлении был существенно выше у 3 пациентов, у которых в последующем развились осложнения инсульта (отек мозга, резко увеличивающий его объем и приводящий к сдавлению путей циркуляции цереброспинальной жидкости).

Согласно полученным данным, при АТИ в начале острого периода выявлено повышение уровня sICAM-1, sPECAM-1, sP-селектина, sE-селектина, sVCAM-1. К 21 сут ИИ отмечено снижение sP-selectin, sE-selectin и sVCAM-1, что, по-видимому, обусловлено влиянием применяемой антиагрегантной терапии и статинов на клеточную адгезию.

У пациентов отмечалась значимая корреляционная связь между уровнем VCAM-1 в первые 48 час инсульта и тяжелой степенью неврологических нарушений по шкале NIH в 21-е сут ($p=0,69$, $p=0,001$).

В подгруппе пациентов с летальным исходом уровни sICAM-1 и sVCAM-1 были статистически значимо выше 724 (316; 1058) и 1070 (935; 1214) по сравнению с пациентами с тяжелой инвалидизацией 584 (312; 876) и 682 (337; 981) соответственно ($p<0,05$).

Ухудшение состояния отмечалось в трех случаях АТИ в связи с развитием отека мозга, резким увеличением его объема. В одном из них к концу 4-х сут тяжесть неврологических нарушений достигла 30 баллов по шкале NIH, пациенту проводилась искусственная вентиляция легких, летальный исход наступил на 24-е сут от начала заболевания. Постепенное нарастание неврологических нарушений к 7-м сут имело место у 2-х пациентов в связи с увеличением отека мозга, увеличением его объема и сдавлением путей циркуляции цереброспинальной жидкости в области ствола мозга.

В качестве примера приводим случай с тяжелым осложненным течением АТИ.

Пациент А., 69 лет. Диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения с образованием обширного инфаркта в левом полушарии мозга. Отек головного мозга с увеличением его объема и сдавлением путей циркуляции цереброспинальной жидкости в области ствола мозга. Атеротромбоз левой внутренней сонной артерии. Артериальная гипертония.

В 1-е сут ИИ степень тяжести неврологических нарушений соответствовала 18 баллам по шкале NIH, к 21 сут – 30 баллов по шкале NIH.

Уровень исследуемого спектра молекул адгезии (sICAM-1, sPECAM-1, sP-selectin, sVCAM-1, sE-selectin) был максимально высоким в 1 сут заболевания и превышал исходно высокие показатели в 3; 1,5; 2; 4; 1,5 раза соответственно. Состояние больного ухудшилось к 21-м сут, он был переведен в реанимационное отделение, в последующем наступил летальный исход.

Обсуждение

Клеточные молекулы адгезии представляют собой белки, связанные с базальной мембраной. Они обеспечивают взаимодействие эндотелиоцитов и клеток крови, участвуют в реакциях связывания активированных лейкоцитов, вы-

зывая их роллинг («прокатывание» по эндотелию) и проникновение через сосудистую стенку в окружающие ткани. Под влиянием клеточных молекул адгезии происходит гиперагрегация клеток крови, нарушение микроциркуляции [18].

В обычном состоянии экспрессия клеточных молекул адгезии на поверхности эндотелия отсутствует или выражена незначительно.

Полагают, что уровень растворимых форм клеточных молекул адгезии в крови (межклеточной молекулы адгезии 1 (sICAM-1), сосудистой молекулы адгезии 1 (sVCAM-1), pE-селектина и sP-селектина), а также фактора Виллебранда отражает состояние эндотелия [19].

По данным исследования, проведенного в рамках программы Atherosclerosis Risk in Communities Study, при гиперпродукции sICAM-1 наблюдается существенное увеличение риска развития ишемической болезни сердца и атеросклероза внутренних сонных артерий (ОР=5,5), а повышение уровня sE-селектина связано с повышенным риском развития атеросклероза внутренних сонных артерий (ОР=2,03) [20]. По данным других исследований, увеличение уровня sVCAM-1 коррелирует с распространенностью атеросклероза и атеросклеротическим изменением артерий бассейна внутренних сонных артерий [21].

Данные нашего исследования согласуются с работами, в которых обсуждается роль дисфункции эндотелия в развитии АТИ. Однако аспекты взаимосвязи тяжелого течения АТИ с содержанием клеточных молекул адгезии до сих пор остаются мало изученными.

Результаты изучения клинического значения растворимых молекул клеточной адгезии при ИИ весьма противоречивы.

Получены данные об увеличении уровня sICAM, sVCAM-1, sE-селектина и sP-селектина в первые часы и сутки с момента инсульта и влияния на прогноз заболевания [5, 22–24].

Увеличение уровня sICAM, sVCAM при прогрессирующем течении ИИ отмечено многими исследователями [5, 22–25]. В то же время имеются данные об отсутствии влияния гиперпродукции клеточных молекул адгезии на течение и прогноз заболевания [26]. W.M. Clark и соавт. (1993) не выявили повышения уровня ICAM-1 в остром периоде инсульта [27, 28]. В исследовании A. Bitsch (1998) максимально высокий уровень sICAM-1 был обнаружен в первые 24 час с момента появления неврологической симптоматики, в то время как уровень VCAM-1 увеличивался к 5-м сут ИИ [29]. Поэтому результаты, касающиеся клинического значения sICAM и sVCAM-1, остаются противоречивыми. Также противоречивы результаты, касающиеся клинического значения sP-селектина и sE-селектина. В ряде исследований выявлено увеличение sP-селектина и sE-селектина при ИИ, однако не установлено связи между уровнем этих молекул клеточной адгезии и прогнозом у пациентов с различным течением инсульта [28, 30].

Как следует из полученных данных, повышение экспрессии sICAM-1, sPECAM-1, sP-selectin, sE-selectin, sVCAM-1 у больных в остром периоде АТИ указывает на их важную роль в качестве иммунологических маркеров нарушения функции эндотелия. Выявлено, что увеличение уровня клеточных молекул адгезии в сыворотке крови больных

сочетается с тяжелым течением инсульта и предшествует в некоторых случаях летальному исходу.

Гиперпродукция sVCAM-1 в первые 48 час АТИ коррелирует с тяжелой степенью неврологических нарушений по шкале инсульта NIH в 21-е сутки ($\rho=0,69$, $p=0,001$).

Уровни sICAM-1 и sVCAM-1 в первые 48 час АТИ были статистически значимо выше в подгруппе пациентов с летальным исходом по сравнению с выжившими. С одной стороны, это согласуется с данными исследования L.S. Rallidis и соавт. (2007), в котором показано, что уровень sICAM-1 и sVCAM-1 в первые 12 час АТИ значительно выше у пациентов с летальным исходом. Уровень sICAM-1 более 322 нг/мл ассоциируется с высокой летальностью в раннем периоде АТИ. Повышение уровня sICAM-1 на 10 нг/мл увеличивает риск летального исхода на 9% [5]. С другой стороны, в исследовании V. Suranc и соавт. (2011) не было установлено корреляционной связи между уровнями sICAM-1 и sVCAM-1 и тяжестью инсульта [26].

Список литературы

1. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 536 с.
2. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 170(2): 191–203. PMID: 14612198 DOI: 10.1016/S0021-9150(03)00097-2.
3. Nuotio K., Lindsberg P.J., Carpen O. et al. Adhesion molecule expression in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2003; 60(12): 1890–9. PMID: 12821729 DOI: 10.1212/01.WNL.0000065914.33177.9E.
4. Rodrigues S.F., Granger D.N. Blood cells and endothelial barrier function. *Tissue Barriers* 2015; 3(1–2): e978720. PMID: 25838983 DOI: 10.4161/21688370.2014.978720.
5. Rallidis L.S., Zolindaki M.G., Vikelis M. et al. Elevated soluble intercellular adhesion molecule-1 levels are associated with poor short-term prognosis in middle-aged patients with acute ischaemic stroke. *Int J Cardiol.* 2009; 132(2): 216–20. PMID: 18191248 DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.11.031.
6. Prugger C., Luc G., Haas B., Morange P.E. et al. PRIME Study Group. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(3): 659–66. PMID: 23329137 DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300109.
7. Cherian P., Hankey G.J., Eikelboom J.W. et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke* 2003; 34(9): 2132–7. PMID: 12907813 DOI: 10.1161/01.STR.0000086466.32421.F4.
8. Jenny N.S., Arnold A.M., Kuller L.H. et al. Soluble intracellular adhesion molecule-1 is associated with cardiovascular disease risk and mortality in older adults. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(1): 107–113. PMID: 16409459. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01678.x.
9. Комелькова Л.В., Ионова В.Г. Молекулы адгезии и тромбоцитарно-сосудистый гемостаз у больных со стенозами внутренней сонной артерии атеросклеротического генеза. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2011; 1(45): 53–60.
10. Wang J.H., Zhang Y.W., Zhang P. et al. CD40 ligand as a potential biomarker for atherosclerotic instability. *Neurol Res.* 2013; 35(7): 693–700. PMID: 23561892 DOI: 10.1179/1743132813Y.0000000190.
11. Lukasik M., Dworacki G., Kufel-Grabowska J. et al. Upregulation of CD40 ligand and enhanced monocyte-platelet aggregate formation are associated with worse clinical outcome after ischaemic stroke. *Thromb Haemost.* 2012; 107(2): 346–55. PMID: 22234746 DOI: 10.1160/TH11-05-0345.
12. Lim H.S., Blann A.D., Lip G.Y. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention. *Circulation* 2004; 109(21): 2524–8. PMID: 15136493. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129773.70647.94.
13. Seljeflot I., Tonstad S., Hjermann I., Arnesen H. Reduced expression of endothelial cell markers after 1 year treatment with simvastatin and atorvastatin in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 162(1): 179–85. PMID: 11947912. DOI: 10.1016/S0021-9150(01)00696-7.
14. Price C.J., Warburton E.A., Menon D.K. Human cellular inflammation in the pathology of acute cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1476–1484. PMID: 14617701.
15. Frijns C.J., Kappelle L.J. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 2002; 33: 2115–2122. PMID: 12154274.
16. Huang J., Upadhyay U.M., Tamargo R.J. Inflammation in stroke and fo-

Снижение уровня sP-selectin, sE-selectin и sVCAM-1 к концу острого периода АТИ, возможно, обусловлено применением антиагрегантов и статинов, влияющих на уровень растворимых клеточных молекул адгезии.

Выводы

1. Уровень клеточных молекул адгезии при поступлении был существенно выше у 3 пациентов, у которых в последующем развились осложнения инсульта (отек мозга, резко увеличивающий его объем и приводящий к сдавлению путей циркуляции цереброспинальной жидкости).

2. Высокая интенсивность экспрессии sVCAM-1 в первые 48 час АТИ связана с тяжелой степенью неврологических нарушений по шкале инсульта NIH в 21-е сут ($\rho=0,69$, $p=0,001$).

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

References

1. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika [Cerebrovascular diseases: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform, 2016. 536 p. (in Russ.)
2. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 170(2): 191–203. PMID: 14612198 DOI: 10.1016/S0021-9150(03)00097-2.
3. Nuotio K., Lindsberg P.J., Carpen O. et al. Adhesion molecule expression in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2003; 60(12): 1890–9. PMID: 12821729. DOI: 10.1212/01.WNL.0000065914.33177.9E.
4. Rodrigues S.F., Granger D.N. Blood cells and endothelial barrier function. *Tissue Barriers.* 2015; 3(1–2): e978720. PMID: 25838983 DOI: 10.4161/21688370.2014.978720.
5. Rallidis L.S., Zolindaki M.G., Vikelis M. et al. Elevated soluble intercellular adhesion molecule-1 levels are associated with poor short-term prognosis in middle-aged patients with acute ischaemic stroke. *Int J Cardiol.* 2009; 132(2): 216–20. PMID: 18191248 DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.11.031.
6. Prugger C., Luc G., Haas B. et al. PRIME Study Group. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(3): 659–66. PMID: 23329137 DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300109.
7. Cherian P., Hankey G.J., Eikelboom J.W. et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke* 2003; 34(9): 2132–7. PMID: 12907813 DOI: 10.1161/01.STR.0000086466.32421.F4.
8. Jenny N.S., Arnold A.M., Kuller L.H. et al. Soluble intracellular adhesion molecule-1 is associated with cardiovascular disease risk and mortality in older adults. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(1): 107–113. PMID: 16409459. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01678.x.
9. Komel'kova L.V., Ionova V.G. [Adhesion molecules and platelet-vascular hemostasis in patients with internal carotid artery stenosis of atherosclerotic origin]. *Tromboz, gemostaz i reologiya* 2011; 1(45): 53–60. (in Russ.).
10. Wang J.H., Zhang Y.W., Zhang P. et al. CD40 ligand as a potential biomarker for atherosclerotic instability. *Neurol Res.* 2013; 35(7): 693–700. PMID: 23561892 DOI: 10.1179/1743132813Y.0000000190.
11. Lukasik M., Dworacki G., Kufel-Grabowska J. et al. Upregulation of CD40 ligand and enhanced monocyte-platelet aggregate formation are associated with worse clinical outcome after ischaemic stroke. *Thromb Haemost.* 2012; 107(2): 346–55. PMID: 22234746. DOI: 10.1160/TH11-05-0345.
12. Lim H.S., Blann A.D., Lip G.Y. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention. *Circulation* 2004; 109(21): 2524–8. PMID: 15136493. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129773.70647.94.
13. Seljeflot I., Tonstad S., Hjermann I., Arnesen H. Reduced expression of endothelial cell markers after 1 year treatment with simvastatin and atorvastatin in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 162(1): 179–85. PMID: 11947912. DOI: 10.1016/S0021-9150(01)00696-7.
14. Price C.J., Warburton E.A., Menon D.K. Human cellular inflammation in the pathology of acute cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1476–1484. PMID: 14617701.
15. Frijns C.J., Kappelle L.J. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 2002; 33: 2115–2122. PMID: 12154274.
16. Huang J., Upadhyay U.M., Tamargo R.J. Inflammation in stroke and fo-

- cal cerebral ischemia. *Surg Neurol.* 2006; 66(3): 232–45. PMID: 16935624. DOI:10.1161/01.STR.0000021902.33129.69.
17. Danton G.H., Dietrich W.D. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003; 62(2): 127–36. PMID: 12578222. DOI:10.1093/jnen/62.2.127.
18. Wu F., Liu L., Zhou H. Endothelial cell activation in central nervous system inflammation. *J Leukoc Biol.* 2017; 101(5): 1119–1132. PMID:28196850 DOI:10.1189/jlb.3RU0816-352RR.
19. Blann A., Kumar P., Krupinski J. et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(5): 277–84. PMID: 10456619.
20. Hwang S.J., Ballantyne C.B., Sharrett A.R. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incidental coronary heart disease cases. The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96: 4219–4225. PMID: 9416885.
21. De Caterina R., Basta G., Lazzarini G. et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(11): 2646–54. PMID: 9409238.
22. Blum A., Khazim K., Merei M. et al. The stroke trial – can we predict clinical outcome of patients with ischemic stroke by measuring soluble cell adhesion molecules (CAM)? *Eur Cytokine Netw.* 2006; 17(4): 295–8. PMID: 17353165.
23. Максимова М.Ю., Комелькова Л.В., Охтова Ф.Р. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014. 2: 15–20. PMID: 24662339.
24. Richard S., Lagerstedt L., Burkhard P.R. et al. E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 as biomarkers of 3-month outcome in cerebrovascular diseases. *J Inflamm (Lond).* 2015; 12: 61. PMID: 26543408 DOI:10.1186/s12950-015-0106-z.
25. Wang J.Y., Zhou D.H., Li J., Zhang M. et al. Association of soluble intercellular adhesion molecule 1 with neurological deterioration of ischemic stroke: The Chongqing Stroke Study. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 21(1-2): 67–73. PMID: 16330866. DOI: 10.1159/000090005.
26. Supanc V., Biloglav Z., Kes V.B., Demarin V. Role of cell adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Ann Saudi Med.* 2011; 31(4): 365–70. PMID: 21808112 DOI:10.4103/0256-4947.83217.
27. Clark W.M., Coull B.M., Briley D.P. et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 levels and neutrophil adhesion in stroke. *J Neuroimmunol.* 1993; 44: 123–25. PMID: 8098717. DOI: 10.1016/0165-5728(93)90275-4.
28. Шабалина А.А. Гемостаз и биохимические маркеры повреждения ткани мозга при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемического инсульта: автор. Дис... канд. мед. наук. М., 2009: 29 с.
29. Bitsch A., Kleine W., Murtada L. et al. A longitudinal prospective study of soluble adhesion molecules in acute stroke. *Stroke* 1998; 29: 2129–35. PMID: 9756594. DOI: 10.1161/01.STR.29.10.2129.
30. Kozuka K., Kohriyama T., Nomura E. et al. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke – sequential change and differences in stroke subtype. *Atherosclerosis* 2002; 161(1): 161–8. PMID: 11882328. DOI: 10.1016/S0021-9150(01)00635-9.
- cal cerebral ischemia. *Surg Neurol.* 2006; 66(3): 232–45. PMID: 16935624. DOI:10.1161/01.STR.0000021902.33129.69.
17. Danton G.H., Dietrich W.D. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003; 62(2): 127–36. PMID: 12578222. DOI:10.1093/jnen/62.2.127.
18. Wu F., Liu L., Zhou H. Endothelial cell activation in central nervous system inflammation. *J Leukoc Biol.* 2017; 101(5): 1119–1132. PMID: 28196850 DOI: 10.1189/jlb.3RU0816-352RR.
19. Blann A., Kumar P., Krupinski J. et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(5): 277–84. PMID: 10456619.
20. Hwang S.J., Ballantyne C.B., Sharrett A.R. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incidental coronary heart disease cases. The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96: 4219–4225. PMID: 9416885.
21. De Caterina R., Basta G., Lazzarini G. et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(11): 2646–54. PMID: 9409238.
22. Blum A., Khazim K., Merei M. et al. The stroke trial – can we predict clinical outcome of patients with ischemic stroke by measuring soluble cell adhesion molecules (CAM)? *Eur Cytokine Netw.* 2006; 17(4): 295–8. PMID: 17353165.
23. Максимова М.Ю., Комелькова Л.В., Охтова Ф.Р. [Factors of intercellular interaction in acute ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikiatr Im S.S. Korsakova.* 2014; 114(2): 15–20. PMID: 24662339. (In Russ.)
24. Richard S., Lagerstedt L., Burkhard P.R. et al. E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 as biomarkers of 3-month outcome in cerebrovascular diseases. *J Inflamm (Lond).* 2015; 12: 61. PMID: 26543408 DOI:10.1186/s12950-015-0106-z.
25. Wang J.Y., Zhou D.H., Li J., Zhang M. et al. Association of soluble intercellular adhesion molecule 1 with neurological deterioration of ischemic stroke: The Chongqing Stroke Study. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 21(1-2): 67–73. PMID: 16330866. DOI: 10.1159/000090005.
26. Supanc V., Biloglav Z., Kes V.B., Demarin V. Role of cell adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Ann Saudi Med.* 2011; 31(4): 365–70. PMID: 21808112 DOI:10.4103/0256-4947.83217.
27. Clark W.M., Coull B.M., Briley D.P. et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 levels and neutrophil adhesion in stroke. *J Neuroimmunol.* 1993; 44: 123–25. PMID: 8098717. DOI: 10.1016/0165-5728(93)90275-4.
28. Shabalina A.A. Gemostaz i biokhimicheskie markery povrezhdeniya tkani mozga pri aтеротромботическом i лакунарном подтипах ишемического инсульта [Hemostasis and biochemical markers of brain tissue damage in atherothrombotic and lacunar subtypes of ischemic stroke] avtor. Dis... kand. med. nauk. Moscow. 2009: 29 p. (In Russ.)
29. Bitsch A., Kleine W., Murtada L. et al. A longitudinal prospective study of soluble adhesion molecules in acute stroke. *Stroke* 1998; 29: 2129–35. PMID: 9756594. DOI: 10.1161/01.STR.29.10.2129.
30. Kozuka K., Kohriyama T., Nomura E. et al. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke--sequential change and differences in stroke subtype. *Atherosclerosis* 2002; 161(1): 161–8. PMID: 11882328. DOI: 10.1016/S0021-9150(01)00635-9.

Информация об авторах: Охтова Фатима Рамазановна – к.м.н., асс. кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия;

Михальченко В.Н. – зав. нейрореанимационным отделением ГКБ им. Спасокукоцкого, Москва, Россия;

Максимова М.Ю. – д.м.н., проф., проф. кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова. 127473 Россия, Москва, Делегатская ул., 20/1, e-mail: ncnmaximova@mail.ru

Information about the authors: Fatima R. Okhtova, PhD, Assistant Professor, Department of Neurology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

Vladimir N. Mikhal'chenko, Head of intensive care unit, Spasokukotskiy Clinical Hospital, Moscow, Russia;

Marina Yu. Maksimova, D.Sci (Med), Prof., Professor of the Neurology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. 127473 Russia, Moscow, Delegatskaya ul., 20/1, E-mail: ncnmaximova@mail.ru

Особенности фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения при различных экспериментальных патологических состояниях

Р.С. Мирзоян¹, Т.С. Ганьшина¹, Г.А. Ким², И.Н. Курдюмов¹, Д.В. Масленников¹, Е.В. Курза¹

¹ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия; ²ООО «Консорциум-ПИК», Москва, Россия

Введение. При лечении больных с цереброваскулярными расстройствами фармакологическая коррекция нарушений мозгового кровообращения определяется природой и состоянием патологического процесса. Это диктует необходимость изучения фармакологической регуляции кровоснабжения мозга при различных патологических состояниях.

Цель исследования. Изучить влияние оксиметилэтилпиридина сукцината, никотиноил гамма-аминомасляной кислоты, нимодипина, амлодипина безилата и S-амлодипина никотината на мозговое кровообращение интактных и подвергнутых ишемии крыс, а также рассмотреть эффект оксиметилэтилпиридина сукцината и нимодипина при экспериментальном инфаркте миокарда и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца.

Материал и методы. Мозговое кровообращение оценивали с помощью методики лазерной доплеровской флоуметрии. Глобальную преходящую ишемию вызывали окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления методом кровопускания и последующей реинфузией. Экспериментальный инфаркт миокарда вызывали окклюзией левой коронарной артерии.

Результаты. Оксиметилэтилпиридин сукцинат существенно увеличивал кровоснабжение мозга у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга и при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца, в отличие от интактных животных и животных с экспериментальным инфарктом миокарда. Никотиноил гамма-аминомасляная кислота увеличивала кровообращение интактного и ишемизированного мозга в одинаковой степени. Нимодипин в одинаковой степени усиливал мозговой кровоток у интактных крыс и крыс, перенесших ишемию мозга, тогда как этот эффект существенно ослаблялся при экспериментальном инфаркте миокарда и не проявлялся при сочетанной сосудистой патологии. S-амлодипина никотинат и в меньшей степени амлодипина бесилат усиливали кровоснабжение ишемизированного мозга. Сосудорасширяющие эффекты оксиметилэтилпиридина сукцината, никотиноил гамма-аминомасляной кислоты и S-амлодипина никотината, в отличие от нимодипина, устранялись блокаторами ГАМК_A-рецепторов.

Заключение. Выявлена зависимость сосудорасширяющего эффекта препаратов от исходного состояния организма, что следует принимать во внимание при выборе адресной патогенетической терапии ишемического инсульта.

Ключевые слова: оксиметилэтилпиридин сукцинат, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, нимодипин, амлодипина безилат, S-амлодипина никотинат, кровоснабжение мозга, глобальная преходящая ишемия мозга, экспериментальный инфаркт миокарда, сочетанная сосудистая патология мозга и сердца.

Для цитирования: Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А. и др. Особенности фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения при различных экспериментальных патологических состояниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12(1): 31–37.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.5

Pharmacological correction of cerebrovascular disorders in various experimental pathological conditions

Ruben S. Mirzoyan¹, Tamara S. Gan'shina¹, Galina A. Kim², Il'ya N. Kurdyumov¹, Denis V. Maslennikov¹, Elena V. Kurza¹

¹V.V. Zakusov State Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;

²Consortium-PIK Company, Moscow, Russia

Introduction. In the treatment of patients with cerebrovascular disorders, pharmacological correction of cerebral circulation largely depends on the character and the state of the pathological process. This determines the need to study the pharmacological regulation of the cerebral blood supply in various pathological conditions.

Objective. To study the effects of oxymethylethylpyridine succinate, nicotinoyl gamma-aminobutyric acid, nimodipine, amlodipine besylate and S-amlodipine nicotinate on the cerebral circulation of intact and ischemic rats, and to assess the effects of oxymethylethylpyridine succinate and nimodipine in experimental myocardial infarction and combined vascular pathology of the brain and heart.

Materials and methods. The cerebral circulation was evaluated using the laser Doppler flowmetry technique. Global transient ischemia was caused by occlusion of both common carotid arteries with simultaneous decrease in arterial pressure by bleeding and subsequent reinfusion. Experimental myocardial infarction was modeled by occlusion of the left coronary artery.

Results. Oxymethylethylpiridine succinate significantly increases blood supply to the brain in rats under conditions of global transient ischemia of the brain and combined vascular pathology of the brain and heart, in contrast with intact animals and animals with experimental myocardial infarction. Nicotinoyl gamma-aminobutyric acid equally increased blood circulation of the intact and the ischemic brain. Nimodipine equally increased cerebral blood flow in intact rats and in rats underwent brain ischemia, whereas this effect was significantly weakened in experimental myocardial infarction and disappeared in combined vascular pathology. S-amlodipin nicotinate and, to a lesser extent, amlodipine bisilate increased blood supply to the ischemic brain. The vasodilating effects of oxymethylethylpiridine succinate, nicotinoyl gamma-aminobutyric acid and S-amlodipin nicotinate, but not of nimodipine, were eliminated by GABA_A receptor blockers.

Conclusions. The dependence of the vasodilating effect of the studied drugs on the initial state of the organism was revealed. This phenomenon should be taken into account in prescribing target pathogenetic therapy of ischemic stroke.

Keywords: oxymethylethylpiridine succinate, nicotinoyl gamma-aminobutyric acid, nimodipine, amlodipine besylate, S-amlodipin nicotinate, cerebral blood supply, global transient ischemia of the brain, experimental myocardial infarction, combined cardiovascular pathology of the brain and heart.

For citation: Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Kim G.A. et al. [Pharmacological correction of cerebrovascular disorders in various experimental pathological conditions]. Annals of clinical and experimental neurology. 2018; 12(1): 31–37. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.5

Введение

Известно, что сосудистые заболевания головного мозга занимают одно из ведущих мест среди основных причин смертности и инвалидизации населения, а восстановление нарушенного кровообращения для поступления кислорода и глюкозы в пораженные зоны мозга является необходимым условием эффективного лечения пациентов [1–3]. Этим и определяется необходимость знаний об особенностях цереброваскулярных эффектов препаратов при различных экспериментальных состояниях. В этом аспекте наше внимание привлекли оксиметилэтилпиридина сукцинат, широко назначаемый у пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения, который обладает антиоксидантными и антигипоксическими свойствами; никотиноил гамма-аминомасляная кислота, применяющийся при хронических нарушениях кровоснабжения мозга и обладающий ноотропными и цереброваскулярными свойствами; цереброваскулярный препарат нимодипин – блокатор кальциевых каналов L-типа дигидропиридинового ряда, назначаемый при геморрагических поражениях мозга. В этот список мы включили также и антигипертензивные препараты – амлодипина безилат, который применяется у цереброваскулярных больных с сопутствующей гипертензией и предложенный в последние годы S-амлодипина никотинат [4–6], которые также относятся к блокаторам медленных кальциевых каналов.

Рассматривая патогенез ишемического поражения мозга, необходимо отметить, что глутаминовая кислота, которая является одной из важнейших возбуждающих аминокислот в мозге млекопитающих, при избыточном накоплении и высвобождении в условиях ишемического поражения мозга запускает сложный каскад нейротоксических процессов, приводящих к гибели нервной ткани [7]. На протяжении последних десятилетий были синтезированы конкурентные и неконкурентные антагонисты глутаматных рецепторов, которые при клиническом изучении оказались либо токсичными, либо неэффективными. С другой стороны, основным тормозным нейромедиатором является другая аминокислота – ГАМК, которая также широко представлена в ткани мозга и играет важную роль в регуляции мозгового кровообращения, вызывая расширение сосудов мозга в результате взаимодействия с расположенными в сосудах мозга ГАМК_A-рецепторами [8–12]. Поэтому стратегиче-

скими направлениями патогенетического лечения ишемического повреждения мозга следует также считать не только уменьшение токсического воздействия глутамата, но и усиление ГАМК-ергических воздействий.

Цель работы – изучить влияние оксиметилэтилпиридина сукцината, никотиноил гамма-аминомасляной кислоты, нимодипина, амлодипина безилата и S-амлодипина никотината на мозговое кровообращение интактных и подвергнутых ишемии мозга крыс, а также рассмотреть эффекты оксиметилэтилпиридина сукцината и нимодипина при экспериментальном инфаркте миокарда и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 165 наркотизированных (хлоралгидрат 350–400 мг/кг или уретан 1,3 г/кг, в/б) неллинейных белых крысах-самцах массой 180–400 г.

Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали с помощью методики лазерной доплеровской флоуметрии. Для регистрации локального мозгового кровотока в теменной области коры головного мозга крыс использовали флоуметр ALF-21 фирмы “TransonicSystemInc.” (США). Игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры большого мозга крысы с помощью микроманипулятора и коромысла. Одновременно регистрировали изменения артериального давления через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы «ВЮПАК» США, соединенном с персональным компьютером. Исследуемые вещества вводили через полиэтиленовый катетер в бедренную вену животных.

Глобальную ишемию у крыс вызывали 10-минутной окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления до 40–50 мм рт. ст. методом кровопускания с последующей реинфузией [13].

Экспериментальный инфаркт миокарда вызывали у крыс перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии [14, 15]. Через трое суток после операции животных наркотизировали (уретан 1,3 г/кг, внутривенно), с помощью

компьютерного электрокардиографа «Полиспектр-8/В» регистрировали ЭКГ. В эксперименты по изучению влияния препарата на мозговое кровообращение брали только тех крыс, у которых в I или II стандартных отведениях ЭКГ наблюдался глубокий зубец Q или комплекс QS.

Сочетанные нарушения коронарного и мозгового кровообращения у крыс вызывали следующим образом: через трое суток после перевязки левой коронарной артерии подвергали глобальной преходящей ишемии мозга и затем изучали цереброваскулярную активность препаратов.

Эксперименты проводили в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, утвержденными этической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова».

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8,0 (StatSoft, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В основном нормальное распределение отсутствовало, поэтому для дальнейшей обработки данных использовали непараметрический метод Вилкоксона для связанных выборок, для несвязанных выборок – критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы. Уровень достоверности $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимый.

Результаты

Оксиметилэтилпиридина сукцинат

Препарат в дозе 200 мг/кг, в/в у крыс после глобальной преходящей ишемии ($n=11$), в отличие от интактных животных ($n=9$), вызывает постепенное увеличение локального мозгового кровотока в коре животных, которое на 50-й минуте составляет 40% и остается повышенным до конца эксперимента (рис. 1 и 2).

Исследование на крысах ($n=11$) через 3 сут после перевязки левой коронарной артерии с изменениями ЭКГ, характерными для экспериментального инфаркта миокарда, показало, что оксиметилэтилпиридина сукцинат в той же дозе в большинстве случаев (7 из 11) понижает уровень мозгового кровотока в среднем на 13%. Следовательно, при ишемическом поражении сердца препарат не усиливает мозговое кровообращение (рис. 2). Артериальное давление в этих условиях практически не изменялось.

Далее оксиметилэтилпиридина сукцинат исследовали в условиях сочетанных нарушений коронарного и мозгового кровообращения. Проведенные эксперименты позволили установить, что оксиметилэтилпиридина сукцинат в дозе 200 мг/кг в/в в этих условиях обладает выраженной цереброваскулярной активностью. Препарат вызывает постепенное увеличение кровотока в коре мозга крыс, которое к 60-й мин составляет в среднем 60% от контроля ($n=11$, рис. 2). Оксиметилэтилпиридина сукцинат в этой серии опытов сразу после введения вызывает снижение уровня артериального давления в среднем на 27%, затем давление немного повышается, но до конца эксперимента остается ниже исходного уровня. Неодинаковые изменения локального кровотока и артериального давления под влиянием препарата в этой серии опытов указывают на то, что изменения мозгового кровообращения под влиянием оксиметилэтилпиридина сукцината обусловлены его цереброваскулярной активностью.

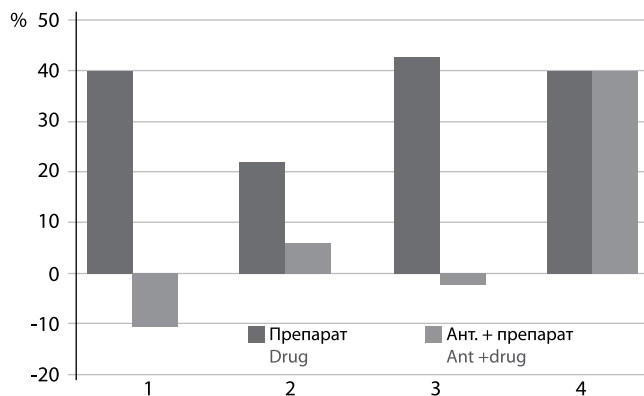


Рис. 1. Влияние оксиметилэтилпиридина сукцината (1), никотиноил гамма-аминобутирической кислоты (2), S-амлодипина никотината (3) и нимодипина (4) на кровоснабжение мозга крыс в условиях глобальной преходящей ишемии (Препарат) и на фоне действия антагонистов ГАМК_A-рецептора (Ант.+препарат)
 Обозначения: по оси ординат – изменения локального кровотока в теменной области коры большого мозга в процентах

Fig. 1. The effects of oxymethylethylpyridine succinate (1), nicotinoyl gamma-aminobutyric acid (2), S-amlodipine nicotinate (3) and nimodipine (4) on blood supply to rat brain in global transient ischemia (drug) and against the background action of GABA-receptor antagonists (Ant.+drug)
 Designations: on the ordinate axis – changes in local blood flow in the parietal region of the cerebral cortex (in percent)

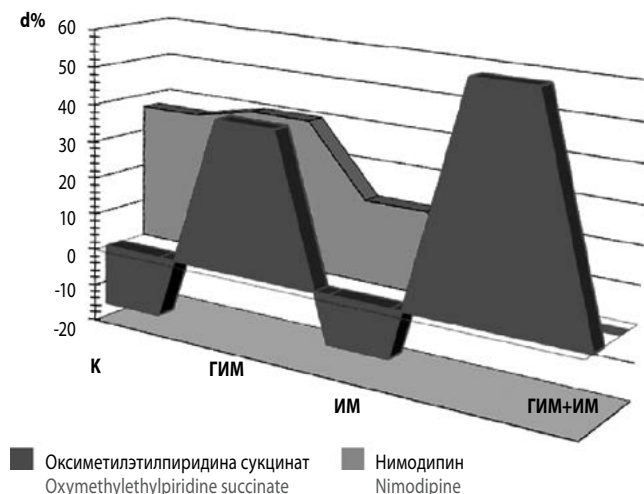


Рис. 2. Влияние оксиметилэтилпиридина сукцината и нимодипина на мозговое кровообращение интактных крыс (К), крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию (ГИМ), экспериментальный инфаркт миокарда (ИМ) и сочетанную сосудистую патологию мозга и сердца (ИМ+ГИМ)
 Обозначения: по оси ординат – изменения локального кровотока в теменной области коры большого мозга в процентах; по оси абсцисс – исходное состояние организма

Fig. 2. Influence of oxymethylethylpyridine succinate and nimodipine on the cerebral circulation of intact rats (K) and rats who underwent global transient ischemia (GIM), experimental myocardial infarction (MI), and combined vascular pathology of the brain and heart (MI+GIM)
 Designation: on the ordinate axis – changes in local blood flow in the parietal region of the cerebral cortex (in percent); on the abscissa axis – the initial state of the organism

Следующая серия опытов была посвящена изучению механизма цереброваскулярного эффекта оксиметилэтилпиридина сукцината на крысах ($n=10$) в условиях глобальной преходящей ишемии мозга и на фоне действия специфического блокатора ГАМК_A-рецепторов бихукуллина (0,5 мг/кг). Эксперименты показали, что оксиметилэтилпиридина сукцинат (в той же дозе) через 10 мин после введения

в этих условиях в большинстве опытов понижает локальный мозговой кровоток в среднем на 10,2% на протяжении всего времени наблюдения опыта (рис. 1). Артериальное давление под влиянием оксиметилэтилпиридина сукцината в этих условиях также снижается на 17,3% и сохраняется на этом уровне до конца эксперимента. Эти данные указывают на участие ГАМК_A-рецепторов в реализации сосудорасширяющего препарата.

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота

Впервые способность никотиноил гамма-аминомасляной кислоты увеличивать мозговое кровообращение, понижая тонус сосудов мозга, была выявлена в опытах на наркотизированных и бодрствующих кошках [16]. При изучении никотиноил гамма-аминомасляной кислоты на наркотизированных крысах было показано, что препарат (10 мг/кг, в/в) вызывает увеличение локального мозгового кровотока у интактных крыс в среднем на 22% (n=12), вызывая при этом снижение артериального давления в среднем на 17% (рис. 1) в течение 30 мин. У животных в условиях глобальной проходящей ишемии мозга никотиноил гамма-аминомасляная кислота (10 мг/кг, в/в) увеличивает локальный мозговой кровоток в среднем на 21,0% (n=11). Уровень артериального давления в этих экспериментах под влиянием никотиноил гамма-аминомасляной кислоты имел разнонаправленный характер.

Для выяснения механизма цереброваскулярного эффекта никотиноил гамма-аминомасляной кислоты было изучено его влияние на локальный мозговой кровоток на фоне действия блокатора ГАМК_A-рецепторов – бикакуллина (0,5 мг/кг, в/в; n=11). Оказалось, что в этих условиях цереброваскулярный эффект никотиноил гамма-аминомасляной кислоты не претерпевал существенных изменений. Далее было изучено влияние никотиноил гамма-аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение на фоне блокатора хлорных каналов ГАМК_A-рецептора – пикротоксина (0,5 мг/кг, в/в; n=7). Препарат в этих условиях увеличивал мозговой кровоток лишь на 6,0% (контроль 22%, p<0,01). Следовательно, цереброваскулярное действие никотиноил гамма-аминомасляной кислоты реализуется через хлорный канал ГАМК_A-рецептора.

Нимодипин

Проведенные опыты позволили установить, что нимодипин (0,03 мг/кг, в/в) в большинстве случаев вызывает усиление кровотока в коре головного мозга интактных крыс (n=8) в среднем на 36,6% (10 мин). При этом уровень артериального давления понижается на 39,9%. У животных после глобальной проходящей ишемии головного мозга (n=10) нимодипин усиливает микроциркуляцию в среднем на 44,3%, а артериальное давление понижается на 39,6% (рис. 1 и 2).

Следующая серия опытов была посвящена изучению влияния нимодипина (0,03 мг/кг, в/в) на локальный мозговой кровоток крыс через 3-е сут после перевязки левой коронарной артерии (n=9). Эксперименты показали, что нимодипин у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда в значительно меньшей степени, чем у интактных животных, увеличивает локальный мозговой кровоток всего на 21,6% (у интактных – на 36,6%, p<0,05, рис. 2). Артериальное давление снижалось в этих условиях на 40% (1–10 мин), а затем на 20%. Таким образом, эксперименты показали,

что в условиях нарушений коронарного кровообращения существенно понижается чувствительность сосудов мозга к нимодипину.

Далее нимодипин исследовали в условиях сочетанных нарушений коронарного и мозгового кровообращения (n=8). Проведенные эксперименты позволили установить, что нимодипин (0,03 мг/кг, в/в) в этих условиях не обладает цереброваскулярной активностью (рис. 2). Важно отметить, что при глобальной проходящей ишемии головного мозга у интактных животных не меняется чувствительность церебральных сосудов к нимодипину, тогда как у животных с экспериментальным инфарктом миокарда цереброваскулярная активность препарата снижается, а при двойной патологии отсутствует способность церебральных сосудов к сосудорасширяющему эффекту блокатора медленных кальциевых каналов.

Амлодипина безилат и S-амлодипина никотинат

Учитывая то обстоятельство, что указанные соли амлодипина являются блокаторами медленных кальциевых каналов и обладают гипотензивной активностью [17], мы решили объединить эти препараты в одном разделе.

Изучение влияния амлодипина безилата (0,1 мг/кг, в/в) на локальный мозговой кровоток крыс в условиях глобальной проходящей ишемии (n=10) показало, что препарат вызывает небольшое медленно нарастающее увеличение кровотока в коре мозга крыс, которое к 40-й мин составило 16%. Уровень артериального давления под влиянием амлодипина безилата статистически значимо понижается на протяжении всего периода наблюдения и к концу эксперимента составляет 25,7%.

Следует отметить, что под влиянием S-амлодипина никотината в той же дозе и в тех же условиях, в отличие от интактных животных (n=7), наряду с выраженным гипотензивным эффектом вызывает увеличение мозгового кровотока на 60-й мин на 30,5%, а на 90-й мин – 42,5% (n=10; рис. 1). В эти интервалы времени разница в цереброваскулярных эффектах между препаратами статистически значима при p<0,05.

Следовательно, по цереброваскулярной противоишемической активности амлодипина безилат уступает S-амлодипина никотинату. Этим и был обусловлен выбор S-амлодипина никотината в качестве препарата для изучения механизма противоишемического эффекта.

В следующей серии опытов исследовали влияние S-амлодипина никотината на локальный мозговой кровоток крыс, подвергнутых глобальной проходящей ишемии (n=10) и после предварительного введения бикакуллина. Опыты показали, что в этих условиях S-амлодипина никотинат не вызывает существенных изменений локального мозгового кровотока, тогда как в контрольных опытах кровоток возрастал на 42,5% (рис. 2). Полученные данные указывают на ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного противоишемического эффекта препарата.

Обсуждение

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили выявить зависимость цереброваскулярного эффекта различных препаратов от исходного патологического

состояния организма. Полученные нами данные указывают на существенное различие между изменениями мозгового кровотока интактного и пораженного ишемией мозга. Действительно, оказалось, что влияние оксиметилэтилпиридина сукцината и S-амлодипина никотината на мозговое кровообращение крыс в условиях глобальной преходящей ишемии выражено в значительно большей степени, чем у интактных животных. Это позволяет нам полагать, что указанные препараты обладают цереброваскулярной и противоишемической активностью. Следует отметить, что в механизме действия этих средств, а также никотиноил гамма-аминомасляной кислоты участвуют ГАМК-ергические механизмы сосудов мозга, так как блокаторы ГАМК_A-рецепторов – бикукуллин или пикротоксин – устраняют или значительно ослабляют их сосудорасширяющий эффект. Нимодипин занимает особое положение, так как в условиях блокады ГАМК_A-рецепторов его цереброваскулярный эффект не претерпевает существенных изменений (рис. 1). Следовательно, цереброваскулярная активность нимодипина осуществляется лишь влиянием препарата на обмен ионов кальция в сосудах мозга. Этим он отличается от другого блокатора кальциевых каналов S-амлодипина никотината, в механизме действия которого присутствует и воздействие на ГАМК_A-рецепторы сосудов мозга.

Представленные данные указывают на то, что высокая клиническая эффективность оксиметилэтилпиридина сукцината определяется не только его антиоксидантной активностью, но и участием в этом процессе и ГАМК-ергических структур сосудов мозга. Известно, что активация тормозной системы ГАМК при ишемическом поражении мозга восстанавливает нарушенный баланс между возбуждающими и тормозными процессами в центральной нервной системе. Что касается никотиноил гамма-аминомасляной кислоты, то он наряду с цереброваскулярной обладает и ноотропной активностью. Здесь уместно отметить, что проведенный недавно анализ ноотропного эффекта препарата показал, что действие никотиноил гамма-аминомасляной кислоты отличается от классических препаратов – пирацетама, фенотропила и ацефена, что позволяет предположить вторичный характер этого эффекта, а первичным следует считать цереброваскулярный [18].

Как упоминалось нами выше, цереброваскулярные эффекты оксиметилэтилпиридина сукцината и нимодипина изучались также при экспериментальном инфаркте миокарда и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. Результаты проведенного исследования позволили установить, что при экспериментальном инфаркте миокарда оксиметилэтилпиридина сукцинат не оказывает цереброваскулярного эффекта, а способность нимодипина усиливать мозговой кровоток резко снижается. Иная картина наблюдается при изучении влияния оксиметилэтилпиридина сукцината и нимодипина при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. Оксиметилэтилпиридина сукцинат усиливает

мозговое кровообращение в этих условиях также, как и при ишемии мозга, а под влиянием нимодипина сосудорасширяющий эффект препарата исчезает. То обстоятельство, что под влиянием оксиметилэтилпиридина сукцината наблюдаются аналогичные изменения мозгового кровообращения при ишемическом поражении мозга и сочетанной патологии мозга и сердца, в отличие от инфаркта миокарда, позволяет утверждать, что на изменения чувствительности сосудов оказывает влияние только ишемия мозга, которая присутствует в обоих случаях. Можно полагать, что такое избирательное влияние препарата на мозговое кровообращение при экспериментальной патологии мозга обусловлено ГАМК-ергическим компонентом в механизме действия оксиметилэтилпиридина сукцината, когда чувствительность церебральных сосудов к оксиметилэтилпиридину сукцинату возрастает по сравнению с интактными и перенесшими острый инфаркт миокарда животными.

Таким образом, в работе выявлены сходства и различия в цереброваскулярных эффектах изученных препаратов, что зависит от исходного состояния организма и вида сосудистой патологии. Результаты проведенного исследования будут способствовать как рациональному использованию лекарственных средств в клинической практике, так и поиску новых средств лечения цереброваскулярных расстройств у больных с раздельной или сочетанной сосудистой патологией мозга и сердца.

Выводы

Оксиметилэтилпиридина сукцинат и S-амлодипина никотинат в значительно большей степени усиливают мозговое кровообращение крыс в условиях глобальной преходящей ишемии мозга по сравнению с интактными животными.

Цереброваскулярные эффекты оксиметилэтилпиридина сукцината, никотиноил гамма-аминомасляной кислоты и S-амлодипина никотината, в отличие от нимодипина, обусловлены сосудистым ГАМК_A-ергическим механизмом действия, так как устраняются бикукулином или пикротоксином.

Выявлены существенные различия между влиянием оксиметилэтилпиридина сукцината и нимодипина на мозговое кровообращение крыс интактных, с глобальной преходящей ишемией мозга, экспериментальным инфарктом миокарда и сочетанной сосудистой патологией мозга и сердца.

Результаты проведенного исследования указывают на необходимость сравнительного изучения цереброваскулярных свойств лекарственных средств в условиях как раздельной, так и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины. ООО Медицинское информационное агентство, 2009; 224 с.
2. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. Журнал неврологии и психиатрии 2012; 11: 21–26.

References

1. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. Antithromboticheskaya terapiya ishemicheskikh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya s pozitsiy dokazatel'noy meditsiny. [Antithrombotic therapy of ischemic disorders of cerebral circulation from the standpoint of evidence-based medicine]. Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2009; 224 p. (In Russ.).
2. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. [Chronic cerebrovascular diseases associated with metabolic syndrome: new treatment approaches]. ZhNeuroIpsikhiatriIm S SKorsakova.. 2012; 11: 21–26. (In Russ.).

3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016. Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 4: 447-454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000366 PMID:26811276.
4. Chung Y.S. et al. S-(-)-amlodipine nicotinate and process for the preparation thereof. Patent US, no. 2006/0014795 A1, 2006.
5. Park J.Y., Kim K.A., Park P.W., et al. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of amlodipine besylate and amlodipine nicotinate in healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 44: 641-647. DOI: 10.5414/CP44641 PMID: 17190374.
6. Kim S.A., Park S., Chung N. et al. Efficacy and safety profiles of a new S (-)-amlodipine nicotinate formulation versus racemic amlodipine besylate in adult Korean patients with mild to moderate hypertension: an 8-week, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, phase III, noninferiority clinical trial. *Clin. Ther.* 2008; 30(5): 845-57. PMID: 18555932 DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.05.013.
7. Lai T., Zhang W.S., Wang Y.T. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in Neurobiology* 2014; 115: 157-188. PMID: 24361499 DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.006.
8. Мирзоян С.А., Казарян Б.А., Акопян В.П. Декарбоксилазная активность глутаминовой кислоты в сосудах мозга. Доклады АН СССР, 1970; 190(5): 1241-2. PMID: 5469664.
9. Мирзоян С.А., Казарян Б.А., Акопян В.П. Содержание и некоторые превращения аминокислот в тканях стенок артерий мозга. Доклады АН СССР, 1974; 214 (2): 465-468.
10. Krause D.N., Wong E., Degener P., Roberts E. GABA receptors in bovine cerebral blood vessels: Binding studies with [³H] muscimol. *Brain Research Bulletin* 1980; 5: 173-177. PMID: 6243504 DOI: 10.1016/0006-8993(80)90669-1.
11. Napoleon P., Endo S., Amenta F. Autoradiographic localization of the GABA_A receptor agonist [³H] muscimol in the rat cerebral vessels. *Brain Research* 1987; 423: 109-115. PMID: 2823981.
12. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Горбунов А.А. и др. Фармакология разнонаправленных нейромедиаторных механизмов регуляции мозгового кровообращения. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2017; 80 (9): 35-39.
13. Мирзоян Р.С., Плотников М.Б., Ганьшина Т.С. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012: 480-487.
14. Seropian I.M., Gonzales G.E. Experimental myocardial infarction, in *Experimental surgical models in the laboratory rat*, Boca Raton, 2009: 201-204.
15. Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Мирзоян Р.С. и др. Интегральная оценка сдвигов в сывороточном гомеостазе при экспериментальном инфаркте миокарда. *Патол. физиол. и экспер. терапия.* 2013; 4: 35-40.
16. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Новый цереброваскулярный препарат пикамилон. *Фармакол. и токсикол.* 1989; 52(1): 23-6. PMID: 2707413.
17. Ганьшина Т.С., Ким Г.А., Гнездилова А.В. и др. Сравнительное изучение влияния S-амлодипина никотината и амлодипина безилата на артериальное давление бодрствующих крыс. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2014; 77 (8): 20-2. PMID: 25335386.
18. Ковалёв Г.И., Васильев Е.В., Салимов Р.М. Влияние пикамилона на ГАМК-рецепторы префронтальной коры мозга и поведение мышей C57BL/6 и BALB/c в закрытом крестообразном лабиринте. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2017; 80(3): 3-9.
3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 4: 447-454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000366 PMID:26811276.
4. Chung Y.S. et al. S-(-)-amlodipine nicotinate and process for the preparation thereof. Patent US, no. 2006/0014795 A1, 2006.
5. Park J.Y., Kim K.A., Park P.W., et al. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of amlodipine besylate and amlodipine nicotinate in healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 44: 641-647. DOI: 10.5414/CP44641 PMID: 17190374.
6. Kim S.A., Park S., Chung N. et al. Efficacy and safety profiles of a new S (-)-amlodipine nicotinate formulation versus racemic amlodipine besylate in adult Korean patients with mild to moderate hypertension: an 8-week, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, phase III, noninferiority clinical trial. *Clin. Ther.* 2008; 30(5):845-57. PMID: 18555932 DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.05.013.
7. Lai T., Zhang W.S., Wang Y.T. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in Neurobiology* 2014; 115:157-188. PMID: 24361499 DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.006.
8. Mirzoyan S.A., Kasaryan B.A., Akopyan V.P. [Decarboxylase activity of glutamic acid in the vessels of the brain]. *Reports of the Academy of Sciences of the USSR in 1970; 190(5): 1241-2.* (In Russ.). PMID: 5469664.
9. Mirzoyan S.A., Kasaryan B.A., Akopyan V.P. [The content and some transformations of amino acids in the tissues of the walls of the brain arteries]. *Reports of the Academy of Sciences of the USSR 1974; 214 (2): 465-468.* (In Russ.).
10. Krause D.N., Wong E., Degener P., Roberts E. GABA receptors in bovine cerebral blood vessels: Binding studies with [³H] muscimol. *Brain Research Bulletin* 1980; 5: 173-177. PMID: 6243504 DOI: 10.1016/0006-8993(80)90669-1.
11. Napoleon P., Endo S., Amenta F. Autoradiographic localization of the GABA_A receptor agonist [³H] muscimol in the rat cerebral vessels. *Brain Research* 1987; 423: 109-115. PMID: 2823981.
12. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Gorbunov A.A. et al. [Pharmacology of various neuromediator mechanisms of regulation of cerebral circulation]. *Eksp Klin Farmakol.* 2014; 77(8): 20-2. (In Russ.). PMID: 25335386. 2017; 80 (9): 35-39. (In Russ.).
13. Mirzoyan R.S., Plotnikov M.B., Gan'shina T.S. et al. [Guidelines for preclinical study of drugs for treatment of disorders of cerebral circulation and migraine. The guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals. Part one]. М.: Гриф К, 2012: 480-487. (In Russ.).
14. Seropian I.M., Gonzales G.E. Experimental myocardial infarction, in *Experimental surgical models in the laboratory rat*. Boca Raton, 2009: 201-204.
15. Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Mirzoyan R.S. et al. [Integral evaluation of shifts in serum homeostasis with experimental myocardial infarction]. *Patol. physiol. and exper. therapy.* 2013; 4: 35-40. (In Russ.).
16. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S. [The new cerebrovascular preparation pикаmilon]. *Farmakol Toksikol.* 1989; 52(1): 23-6. (In Russ.). PMID: 2707413.
17. Gan'shina T.S., Kim G. A., Gnezdilova A. V. et al. [Comparative study of the effect of S-amlodipine nicotinate and amlodipine bezylate on the arterial pressure of awake rats]. *Eksp. Klin. Farmakol.* 2014; 77(8): 20- 2. (In Russ.). PMID: 25335386.
18. Kovalev G.I., Vasil'eva E.V., Salimov R.M. [The action of picamilon on prefrontal-cortex GABA receptors and behavior of C57BL/6 and BALB/C mice in closed cross-maze labyrinth]. *Eksp. Klin. Farmakol.* 2017; 80 (3): 3-9. (In Russ.).

Информация об авторах: Мирзоян Рубен Симонович – д.м.н., проф., зав. лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8; e-mail: cerebropharm@mail.ru;

Ганьшина Т.С. – д.б.н., проф., вед. научн. сотр. лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия;

Ким Г.А. – ст. специалист по регистрации ООО «Консорциум-ПИК», Москва, Россия;

Курдюмов И.Н. – ст. научн. сотр. лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия;

Масленников Д.В. – и.о. ст. научн. сотр. лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия;

Курза Е.В. – и.о. научн. сотр. лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия

Information about the authors: Ruben S. Mirzoyan, D.Sci. (Med.), prof., Head of the Laboratory of Cerebrovascular disease pharmacology, FSBI “Zakusov institute of pharmacology”. 125315, Russia, Moscow, Baltiyskaya ul., d. 8, cerebropharm@mail.ru;

Tamara S. Gan'shina, D.Sci. (Biol.), prof., Leading researcher, Laboratory of Cerebrovascular disease pharmacology, FSBI “Zakusov institute of pharmacology”, Moscow, Russia;

Galina A. Kim, Senior regulatory affairs manager, LLC «Konsortsium-PIK», Moscow, Russia;

I'l'ya N. Kurdyumov, Senior researcher, Laboratory of Cerebrovascular disease pharmacology, FSBI “Zakusov institute of pharmacology”, Moscow, Russia;

Denis V. Maslennikov, Senior researcher, Laboratory of Cerebrovascular disease pharmacology, FSBI “Zakusov institute of pharmacology”, Moscow, Russia;

Elena V. Kurza, Researcher, Laboratory of Cerebrovascular disease pharmacology, FSBI “Zakusov institute of pharmacology”, Moscow, Russia

Карнозин восстанавливает активацию сигнальных каскадов и соотношение белков-регуляторов апоптоза в приочаговой зоне при необратимой фокальной ишемии мозга у крыс

О.М. Лопачева¹, А.В. Лопачев¹, К.Н. Куличенкова¹, А.А. Девятков¹, Д.С. Бережной¹,
С.Л. Стволинский¹, О.И. Куликова¹, С.А. Гаврилова², М.П. Морозова², Т.Н. Федорова¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Введение. Ишемический инсульт — одно из самых распространенных и социально значимых заболеваний, в патогенезе которого важная роль отводится окислительному стрессу. Изучение механизмов нейропротекторного действия природного антиоксиданта карнозина представляется перспективным для разработки лекарственных препаратов на его основе.

Цель исследования. Изучение влияния карнозина на уровень белков-регуляторов апоптоза семейства Bcl-2 и уровень активации протеинкиназы B (Akt) и MAP киназ ERK1/2, p38 и JNK в мозге крыс, перенесших 24-часовую необратимую фокальную ишемию мозга.

Материалы и методы. В модели необратимой фокальной ишемии головного мозга, вызванной окклюзией средней мозговой артерии, у крыс линии Wistar методом вестерн-блоттинга оценивали уровень экспрессии белков семейства Bcl-2 и фосфорилирования киназ Akt, ERK1/2, p38 и JNK в приочаговой зоне коры ишемизированного полушария и симметричного участка контрлатерального полушария, а также аналогичных участков мозга интактных животных. Карнозин вводили животным внутривенно в дозах 50 мг/кг и 500 мг/кг массы тела в постишемическом периоде.

Результаты. При необратимой фокальной ишемии головного мозга у крыс в приочаговой зоне повышалось количество Bax и, в меньшей степени, Bcl-2, смещая соотношение Bcl-2/Bax в сторону проапоптотического сигнала, а также наблюдалось снижение активации Akt и рост активации ERK1/2. Введение карнозина восстанавливало уровень активации Akt и соотношение Bcl-2/Bax, однако не влияло на повышенную активацию ERK1/2. Существенных изменений уровня белков Bax, Bcl-xL и Bcl-w и активации киназ p38 и JNK в приочаговой зоне не было обнаружено.

Заключение. Нейропротекторное действие карнозина в условиях необратимой фокальной ишемии головного мозга у крыс сопровождается восстановлением активации Akt и соотношения Bcl-2/Bax в приочаговой зоне до уровня, наблюдаемого у интактных животных, что препятствует развитию апоптоза.

Ключевые слова: карнозин, необратимая фокальная ишемия головного мозга, приочаговая зона, семейство Bcl-2, Akt, MAP киназы.

Для цитирования: Лопачева О.М., Лопачев А.В., Куличенкова К.Н. и др. Карнозин восстанавливает активацию сигнальных каскадов и соотношение белков-регуляторов апоптоза в приочаговой зоне при необратимой фокальной ишемии мозга у крыс. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(1): 38–49.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.6

Carnosine restores the activation of signaling cascades and the ratio of apoptosis-regulating proteins in the penumbra zone after a permanent focal cerebral ischemia in rats

Olga M. Lopacheva¹, Alexander V. Lopachev¹, Kseniya N. Kulichenkova¹, Alexander A. Devyatov¹, Daniil S. Berezhnov¹, Sergey L. Stvolinsky¹,
Olga I. Kulikova¹, Svetlana A. Gavrilova², Mariya P. Morozova², Tatiana N. Fedorova¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Introduction. Ischemic stroke is one of the most common and socially significant diseases, and its pathogenesis is associated with oxidative stress. The study of mechanisms of the neuroprotective action of the natural antioxidant carnosine is promising in the context of carnosine-based drug development.

Objective. To study the effect of carnosine on the level of apoptosis-regulating proteins of the Bcl-2 family and the level of activation of protein kinase B (Akt) and MAP kinases ERK1/2, p38 and JNK in the rat brain after a 24-hour permanent focal cerebral ischemia.

Materials and methods. In the model of permanent focal cerebral ischemia caused by the occlusion of the middle cerebral artery in Wistar rats, we assessed, using Western blotting, the level of expression of Bcl-2 family proteins and the phosphorylation of Akt, ERK1/2, p38 and JNK in the penumbra zone of the cortex in the ischemic hemisphere and in the symmetrical region of the contralateral hemisphere, as well as in similar areas of the brain of intact animals. Carnosine was administered to animals intraperitoneally at doses of 50 mg/kg and 500 mg/kg of body weight in the postischemic period.

Results. In permanent focal cerebral ischemia in rats, the amount of Bax and, to a lesser extent, of Bcl-2 increased in the penumbra zone shifting the Bcl-2/Bax ratio towards the pro-apoptotic signal; a decreased Akt activation and an increased ERK1/2 activation was observed. The administration of carnosine rescued the activation of Akt and the Bcl-2/Bax ratio but did not affect an increased activation of ERK1/2. No significant changes in the level of Bak, Bcl-xL and Bcl-w, and no activation of p38 and JNK were observed in the penumbra zone.

Conclusion. The neuroprotective effect of carnosine in permanent focal cerebral ischemia in rats is accompanied by the restoration of Akt activation and the Bcl-2/Bax ratio in the penumbra zone to the levels observed in intact animals, and this effect prevents the development of apoptosis.

Keywords: carnosine, permanent focal cerebral ischemia, ischemic penumbra, Bcl-2 family, Akt, MAP kinases.

For citation: Lopacheva O.M., Lopachev A.V., Kulichenkova K.N. et al. [Carnosine restores the activation of signaling cascades and the ratio of apoptosis-regulating proteins in the penumbra zone after a permanent focal cerebral ischemia in rats]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018; 12(1): 38–49. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.6

Введение

Ишемический инсульт — одно из самых распространенных и социально значимых заболеваний, в молекулярных механизмах которого важная роль отводится окислительному стрессу (ОС) [1–3]. Недостаток кислорода в мозге вызывает повышение содержания эксайтотоксических аминокислот во внеклеточном пространстве, гиперактивацию внесинаптических NMDA-рецепторов, следствием чего является нарушение мембранного потенциала и чрезмерное увеличение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме нейронов. Это в свою очередь приводит к ОС, дальнейшее развитие которого может индуцировать митохондриальную дисфункцию и связанный с ней апоптоз [4–7]. В стрессовых условиях, когда активность эндогенной антиоксидантной системы клетки снижается, целесообразно применение препаратов, способных препятствовать чрезмерному повышению уровня активных форм кислорода (АФК) внутри клеток и дальнейшему развитию ОС [8]. Однако, несмотря на успешность экспериментальных исследований, антиоксидантная терапия ишемического инсульта не показала клинической эффективности.

Перспективным природным антиоксидантом является дипептид карнозин (β -аланин-L-гистидин), характеризующийся широким спектром биологического действия [9, 10]. Карнозин рассматривают как модулятор активности эндогенной антиоксидантной системы [9]. Его нейропротекторная эффективность была выявлена на различных экспериментальных моделях заболеваний ЦНС, в том числе глобальной и фокальной ишемии мозга грызунов, преимущественно при его профилактическом применении в высоких дозах (до 2 г/кг массы тела) [11–14]. В недавно проведенном в нашей лаборатории исследовании было впервые показано, что низкие суточные дозы карнозина при его введении в постишемическом периоде также способны оказывать нейропротекторное действие. При введении животным карнозина в суточной дозе 50 или 500 мг/кг массы тела в условиях постоянной 72 ч фокальной ишемии площадь очага ишемического повреждения уменьшалась на 27% и 39% соответственно [15]. Нейропротекторный эффект карнозина в мозге экспериментальных животных обеспечивается его способностью проходить через гематоэнцефалический барьер [16] и проникать внутрь нейронов за счет наличия в них трансмембранного переносчика коротких пептидов PEPT2 [17]. Однако молекулярные механизмы действия карнозина в условиях фокальной ишемии мозга остаются недостаточно изученными.

Важными участниками ишемического повреждения мозга и эксайтотоксической гибели нейронов являются проапоптотические белки семейства Bcl-2 [18]. Данные белки образуют поры во внешней мембране митохондрий, что приводит к выходу в цитоплазму цитохрома C и связыванию с белком Araf-1, который активирует каспазу 9, запускающую апоптоз через эффекторные каспазы 3/7 [19]. Основными проапоптотическими белками семейства Bcl-2, активирующимися при ишемии мозга, являются Bax [20] и Bak [21]. Одновременно снижается количество ингибирующих их активность антиапоптотических белков Bcl-2, Bcl-xL и Bcl-w [18, 20]. Основными регуляторами баланса про- и антиапоптотических белков при ишемии мозга являются киназы Akt (протеинкиназа B, PKB) [18, 22] и MAP киназы (MAPK) ERK1/2, p38 и JNK [23]. Известно, что при фокальной ишемии снижается активность Akt [23], в то время как эффективные нейропротекторы или ишемическое preconditionирование за счет повышения активации Akt предотвращают эксайтотоксическую гибель нейронов [24]. Три MAP киназы — ERK1/2, p38 и JNK — активируются при ишемии головного мозга. JNK работает как проапоптотическая киназа. p38 имеет двойное действие: с одной стороны, запускает выделение провоспалительных цитокинов, с другой — активирует транскрипционный фактор CREB, который в свою очередь активирует антиапоптотические белки Bcl-2 и Bcl-xL. ERK1/2 также активирует CREB, и, кроме того, фосфорилирует p90PSK, который фосфорилирует и блокирует проапоптотический белок Bad [23, 25, 26].

Для разработки лекарственных препаратов на основе карнозина важное значение имеет исследование его влияния на работу перечисленных белков, связанных с регуляцией апоптоза при ишемии мозга. Поэтому целью данной работы стала оценка влияния карнозина на уровень белков-регуляторов митохондриального пути апоптоза семейства Bcl-2 (Bax, Bak, Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w) и активацию сигнальных каскадов Akt и MAPK.

Материалы и методы

Экспериментальные животные. Все исследования на животных выполнялись согласно «Руководству по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях» [27]. Эксперименты были выполнены на 48 самцах крыс линии Wistar весом 300–350 г. Животных содержали на стандартном гранулированном корме в вентилируемом виварии с режимом освещения

12 час день/12 час ночь при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и свободном доступе к воде и пище.

Моделирование необратимой фокальной ишемии головного мозга у крыс. Перед операцией животных наркотизировали хлоралгидратом (400 мг/кг массы тела, внутривенно). Необратимую фокальную ишемию мозга продолжительностью 24 час моделировали с помощью электрокоагуляции левой ветви средней мозговой артерии (проксимальнее места ее бифуркации на фронтальную и парietальную ветви), а также прилежащей к ней вены с одновременной перевязкой ипсилатеральной сонной артерии. Начало ишемии регистрировали визуально по прекращению кровотока в ветвях средне-мозговой артерии дистальнее места коагуляции. Животных, у которых регистрировалась геморагия или у которых не удавалось прервать кровоток, выводили из эксперимента. Оперированных животных помещали на подогреваемый столик до выхода из наркоза [28, 29].

Крысы были разделены на 4 группы по 12 животных: 1 группа – интактные крысы; 2 группа – крысы, перенесшие окклюзию средней мозговой артерии (ОСМА), с последующим внутривенным (в/в) введением физиологического раствора (контроль); 3 группа – крысы, перенесшие ОСМА, с последующим в/в введением карнозина в дозе 50 мг/кг массы тела; 4 группа – крысы, перенесшие ОСМА, с последующим в/в введением карнозина в дозе 500 мг/кг массы тела.

Карнозин вводили по следующей схеме: через 15 мин после операции животные получали 50% дозы карнозина, затем через 2 час 15 мин вводили еще половину дозы. Контрольным животным по аналогичной схеме вводили физиологический раствор. Через 24 час после операции животных декапитировали, извлекали мозг и при 0°C выделяли прилегающую к очагу ишемического повреждения зону коры ишемизированного полушария и симметричный участок контрлатерального полушария мозга (рис. 1). У интактных животных выделяли аналогичные по расположению участки коры больших полушарий. Образцы ткани замораживали в жидком азоте, хранили при -80°C и затем использовали для оценки уровня экспрессии про- и антиапоптотических белков и фосфорилирования исследуемых киназ методом вестерн-блоттинга.

Вестерн-блоттинг. Полученные образцы ткани мозга лизировали в RIPA буфере (Sigma, США), содержащем коктейли ингибиторов протеаз и фосфатаз (Sigma). Лизат центрифугировали при $12000g$ в течение 10 мин, затем отбирали супернатант. Концентрацию белка в пробах измеряли с помощью набора реактивов DC Protein Assay Kit (Bio-Rad, США). Белки разделяли при помощи электрофореза в полиакриламидном геле по Лэммли, перенесли на PVDF-мембрану Westran Clear Signal (Whatman, Великобритания) и проводили окрашивание антителами в соответствии с рекомендациями производителей. Были использованы первичные антитела к Bax, Bak, Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Akt, p-Akt, p38 (Cell Signaling Technology, США), p-p38, ERK1/2, p-ERK1/2, JNK, p-JNK и β -актину (Santa Cruz Biotechnology, США), а также вторичные антитела anti-goat, anti-rabbit (Santa Cruz Biotechnology) и anti-mouse (Cell Signaling Technology), конъюгированные с пероксидазой хрена. Мембраны проявляли при помощи хемилюминесцентного субстрата Super Signal West Femto Maximum Sensitivity Substrate или Super Signal West Pico Chemiluminescent Substrate (Thermo Scientific, США).

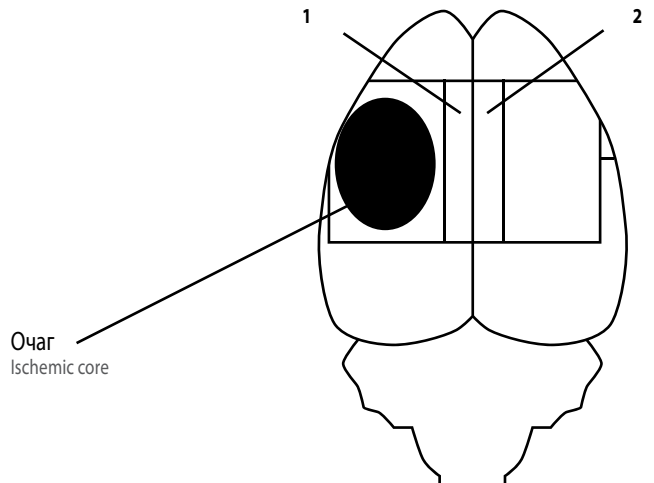


Рис. 1. Схема отбора образцов ткани мозга:
1 – приочаговая зона; 2 – симметричная зона контрлатерального полушария

Fig. 1. Scheme for obtaining brain tissue samples:
1 – ischemic penumbra zone; 2 – the symmetric zone of the contralateral hemisphere

Люминесценцию полос детектировали при помощи системы гель-документирования ChemiDoc XRS+ (Bio-Rad), интенсивность обсчитывали при помощи программы Image Lab 3.0 (Bio-Rad). Уровень экспрессии белков семейства Bcl-2 оценивали по отношению интенсивности полос исследуемого белка к интенсивности полос β -актина. Активацию киназ оценивали по уровню фосфорилирования, т.е. отношению интенсивности полос фосфорилированной формы киназы к интенсивности ее общей формы.

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 10.0. Для определения достоверности различий использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$. Результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$).

Результаты

Влияние карнозина на уровень белков-регуляторов апоптоза семейства Bcl-2. Исходя из того, что карнозин уменьшает площадь очага ишемического повреждения ткани мозга, мы предположили, что его эффект может выражаться через ингибирование митохондриального пути апоптоза в нейронах, который запускается в приочаговой зоне [30, 31] проапоптотическими белками семейства Bcl-2: Bax, Bak [20, 21] на фоне уменьшения уровня блокаторов их активности – антиапоптотических белков семейства Bcl-2: Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w [19, 32]. В зоне, прилегающей к ишемическому очагу, и в соответствующей зоне контрлатерального полушария при помощи вестерн-блоттинга было проведено сравнение количества проапоптотических белков Bax и Bak, а также антиапоптотических белков Bcl-2, Bcl-xL и Bcl-w между группами животных с фокальной ишемией без введения карнозина и с введением карнозина в дозах 50 мг/кг и 500 мг/кг массы тела, а также в соответствующих участках мозга интактных животных.

Как видно из рис. 2А, В, при фокальной ишемии в исследованных участках коры головного мозга увеличивается

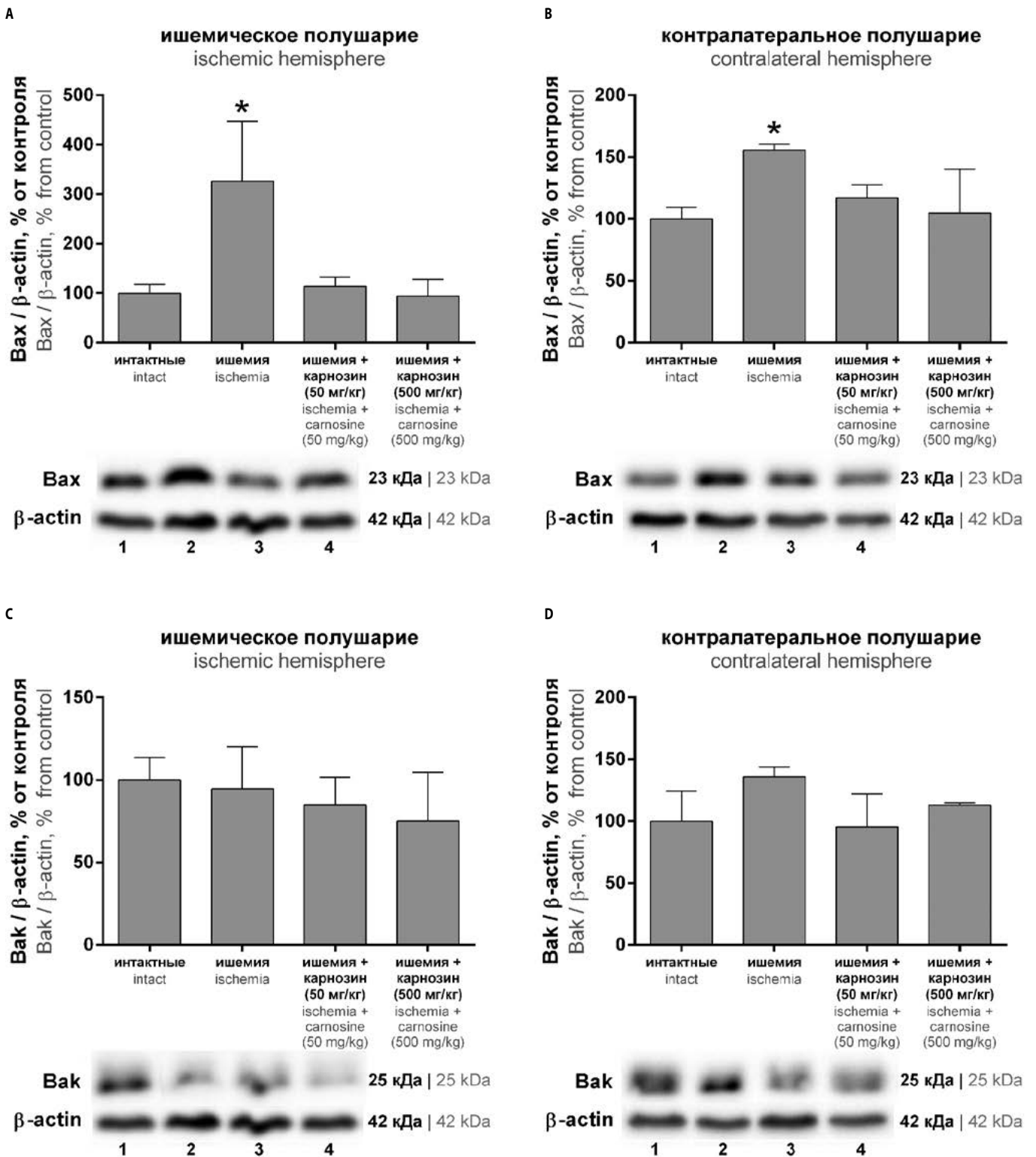
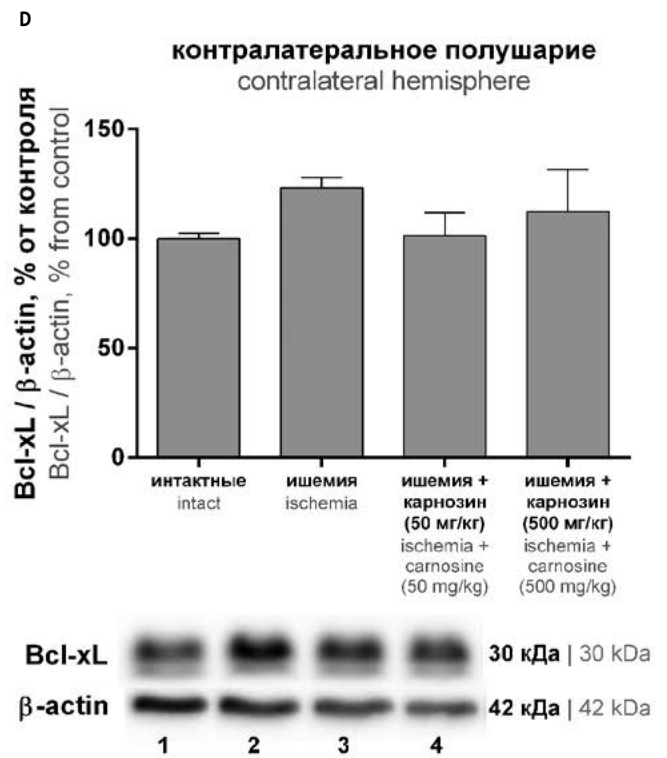
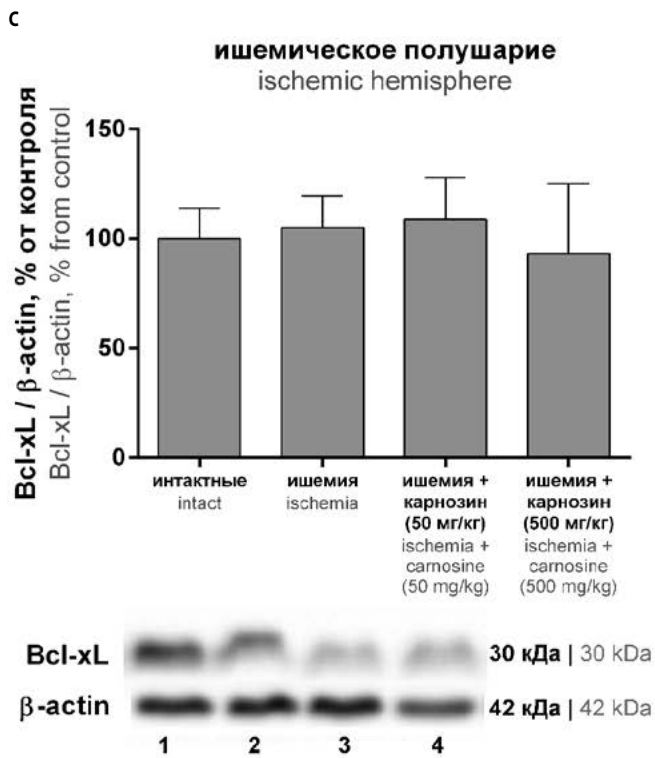
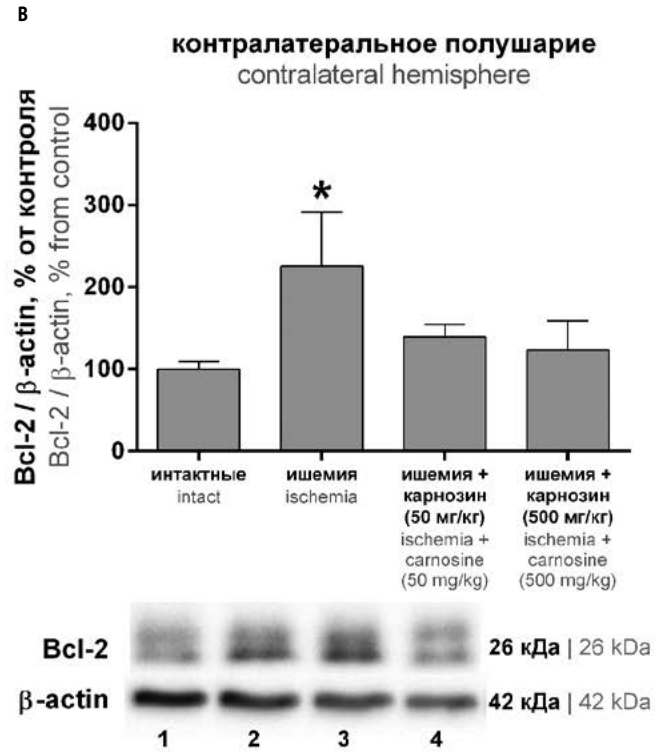
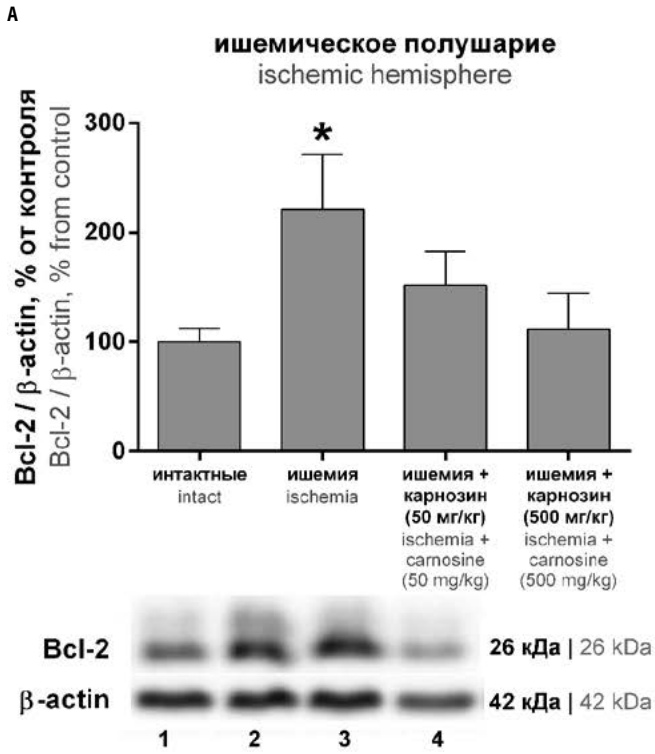


Рис. 2. Влияние карнозина на уровень проапоптотических белков в модели необратимой фокальной ишемии головного мозга у крыс
 А – Bax, ишемическое полушарие; В – Bax, контралатеральное полушарие; С – Bak, ишемическое полушарие; D – Bak, контралатеральное полушарие
 1 – интактные животные; 2 – ишемия; 3 – ишемия + карнозин (50 мг/кг); 4 – ишемия + карнозин (500 мг/кг); * – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой

Fig. 2. Effect of carnosine on the level of proapoptotic proteins in the model of irreversible focal brain ischemia in rats
 A – Bax, the ischemic hemisphere; B – Bax, the contralateral hemisphere; C – Bak, the ischemic hemisphere; D – Bak, the contralateral hemisphere
 1 – intact animals; 2 – ischemia; 3 – ischemia + carnosine (50 mg/kg); 4 – ischemia + carnosine (500 mg/kg); * – $p < 0.05$ compared to the intact group



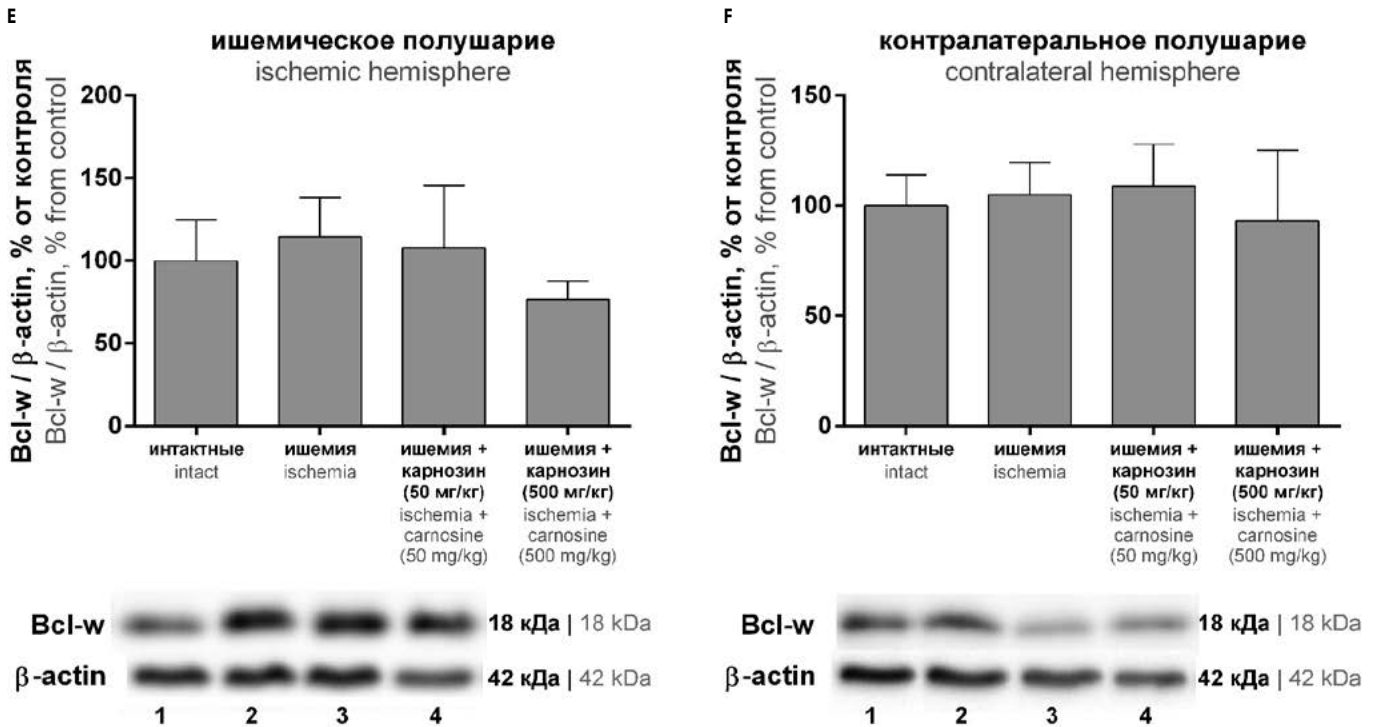


Рис. 3. Влияние карнозина на уровень антиапоптотических белков в модели необратимой фокальной ишемии головного мозга у крыс
 А – Bcl-2, ишемическое полушарие; В – Bcl-2, контрлатеральное полушарие; С – Bcl-xL, ишемическое полушарие; D – Bcl-xL, контрлатеральное полушарие; E – Bcl-w, ишемическое полушарие; F – Bcl-w, контрлатеральное полушарие
 1 – интактные животные; 2 – ишемия; 3 – ишемия + карнозин (50 мг/кг); 4 – ишемия + карнозин (500 мг/кг); * – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой

Fig. 3. Effect of carnosine on the level of antiapoptotic proteins in the model of irreversible focal brain ischemia in rats
 A – Bcl-2, the ischemic hemisphere; B – Bcl-2, the contralateral hemisphere; C – Bcl-xL, the ischemic hemisphere; D – Bcl-xL, the contralateral hemisphere; E – Bcl-w, the ischemic hemisphere; F – Bcl-w, the contralateral hemisphere
 1 – intact animals; 2 – ischemia; 3 – ischemia + carnosine (50 mg/kg); 4 – ischemia + carnosine (500 mg/kg); * – $p < 0.05$ compared to the intact group

количество проапоптотического белка Вах на 230% в ишемическом полушарии и на 56% в контрлатеральном полушарии. Карнозин в исследованных дозах препятствует росту количества Вах как в ишемическом, так и в контрлатеральном полушариях (рис. 2А, В), снижая его до уровня в соответствующем участке мозга интактных животных. При этом значительных изменений количества белка Вах не наблюдается ни в одной из экспериментальных групп (рис. 2С, D).

Также мы оценили изменение относительного количества антиапоптотических белков семейства Bcl-2: Bcl-2, Bcl-xL и Bcl-w в зоне, прилегающей к ишемическому очагу и соответствующей зоне контрлатерального полушария, а также в соответствующих зонах мозга интактных животных. Относительное количество антиапоптотического белка Bcl-2 как в ишемизированном, так и в контрлатеральном полушариях повышалось на 120% в группе животных с ишемией относительно интактной группы, в то время как у крыс, получавших карнозин в дозах 50 мг/кг и 500 мг/кг массы тела, относительное количество Bcl-2 не отличалось от его содержания у интактных животных (рис. 3А, В). Относительное количество Bcl-xL и Bcl-w достоверно не изменялось в ипсилатеральном и контрлатеральном полушариях ни в группе ишемизированных животных без введения карнозина, ни в группах с его введением (рис. 3С–F).

Влияние карнозина на активацию киназы Akt. Поскольку важную роль в ингибировании митохондриального пути апоптоза играет киназа Akt [22, 24], мы исследовали уро-

вень ее активации в зоне, прилегающей к ишемическому очагу, и в контрлатеральном полушарии животных через 24 час после операции, а также в соответствующих зонах мозга интактных животных. Фокальная ишемия приводила к снижению уровня активации Akt на 60% в зоне, прилегающей к ишемическому очагу, относительно интактной группы (рис. 4А), в то время как в соответствующей зоне контрлатерального полушария не происходило значительного изменения активации Akt (рис. 4В). Карнозин в дозах 50 мг/кг и 500 мг/кг восстанавливал уровень активации Akt до контрольного в зоне, прилегающей к ишемическому очагу.

Влияние карнозина на активацию MAP киназ. Поскольку карнозин восстанавливал соотношение проапоптотических и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 в зоне, прилегающей к ишемическому очагу, было целесообразно оценить его влияние на сигнальные механизмы, регулирующие количество проапоптотических и антиапоптотических белков семейства Bcl-2. Мы исследовали уровень активации MAP-киназных сигнальных путей (ERK1/2, p38, JNK) в зоне, прилегающей к ишемическому очагу, в контрлатеральном полушарии животных через 24 час после операции, а также в соответствующих зонах мозга интактных животных. Как видно из рис. 5А, фокальная ишемия приводила к увеличению активации киназы ERK1/2 на 280% по сравнению с интактной группой в зоне, прилегающей к ишемическому очагу, и на 150% – в симметричной зоне контрлатерального полушария (рис. 5В). При этом карнозин в дозах 50 мг/кг и 500 мг/кг массы тела не оказывал

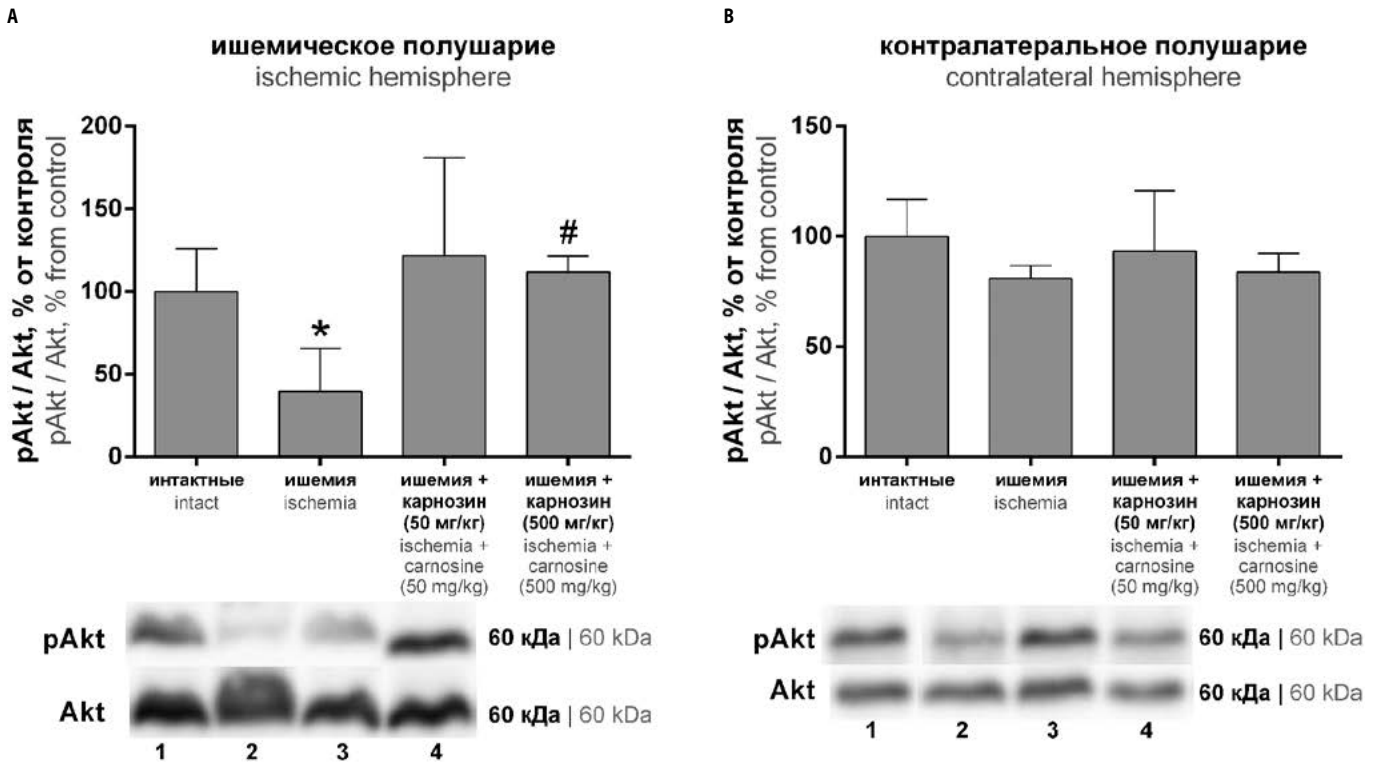
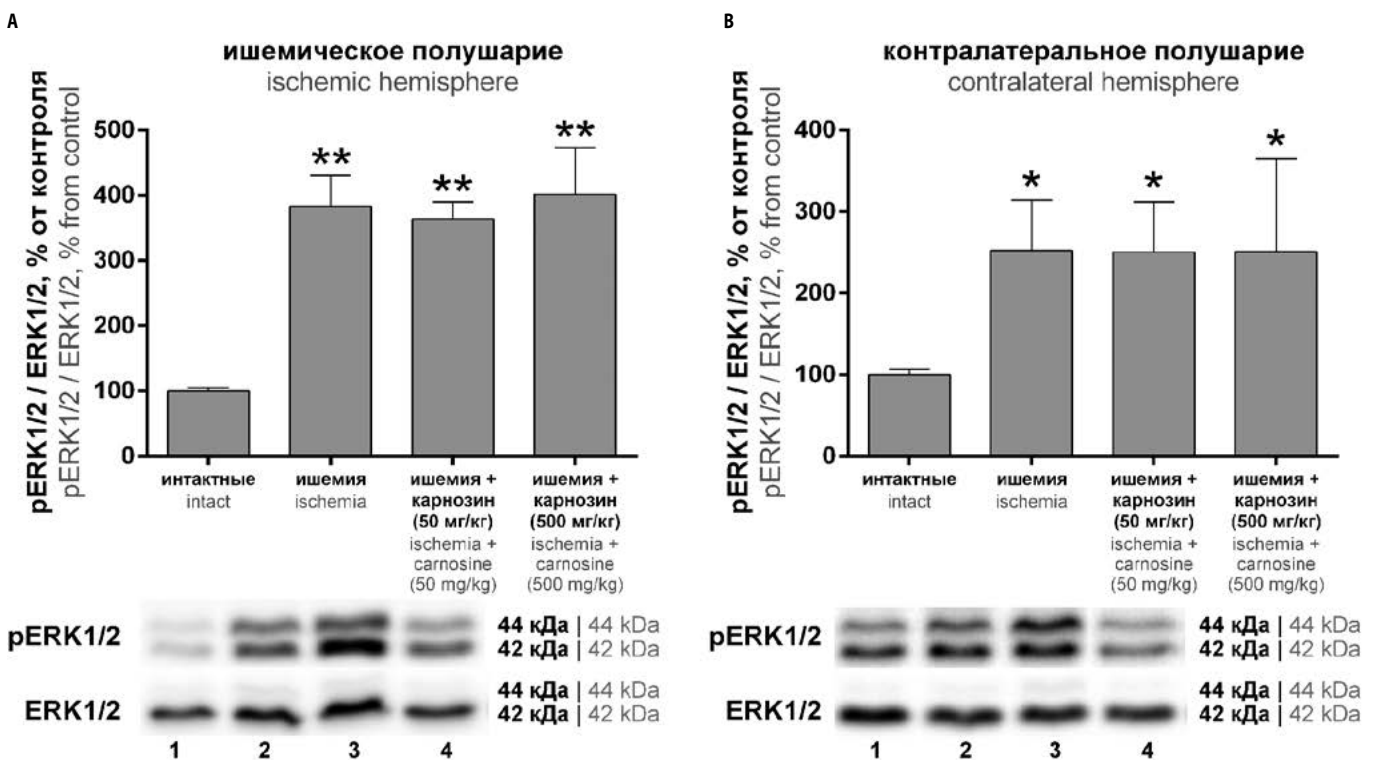


Рис. 4. Влияние карнозина на уровень фосфорилирования киназы Akt в модели необратимой фокальной ишемии головного мозга у крыс
А – ишемическое полушарие; В – контралатеральное полушарие
1 – интактные животные; 2 – ишемия; 3 – ишемия + карнозин (50 мг/кг); 4 – ишемия + карнозин (500 мг/кг); * – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; # – $p < 0,05$ по сравнению с группой ишемии

Fig. 4. Effect of carnosine on the level of Akt phosphorylation in the model of irreversible focal brain ischemia in rats
А – the ischemic hemisphere; В – the contralateral hemisphere
1 – intact animals; 2 – ischemia; 3 – ischemia + carnosine (50 mg/kg); 4 – ischemia + carnosine (500 mg/kg); * – $p < 0.05$ compared to the intact group; # – $p < 0.05$ compared to the ischemia group



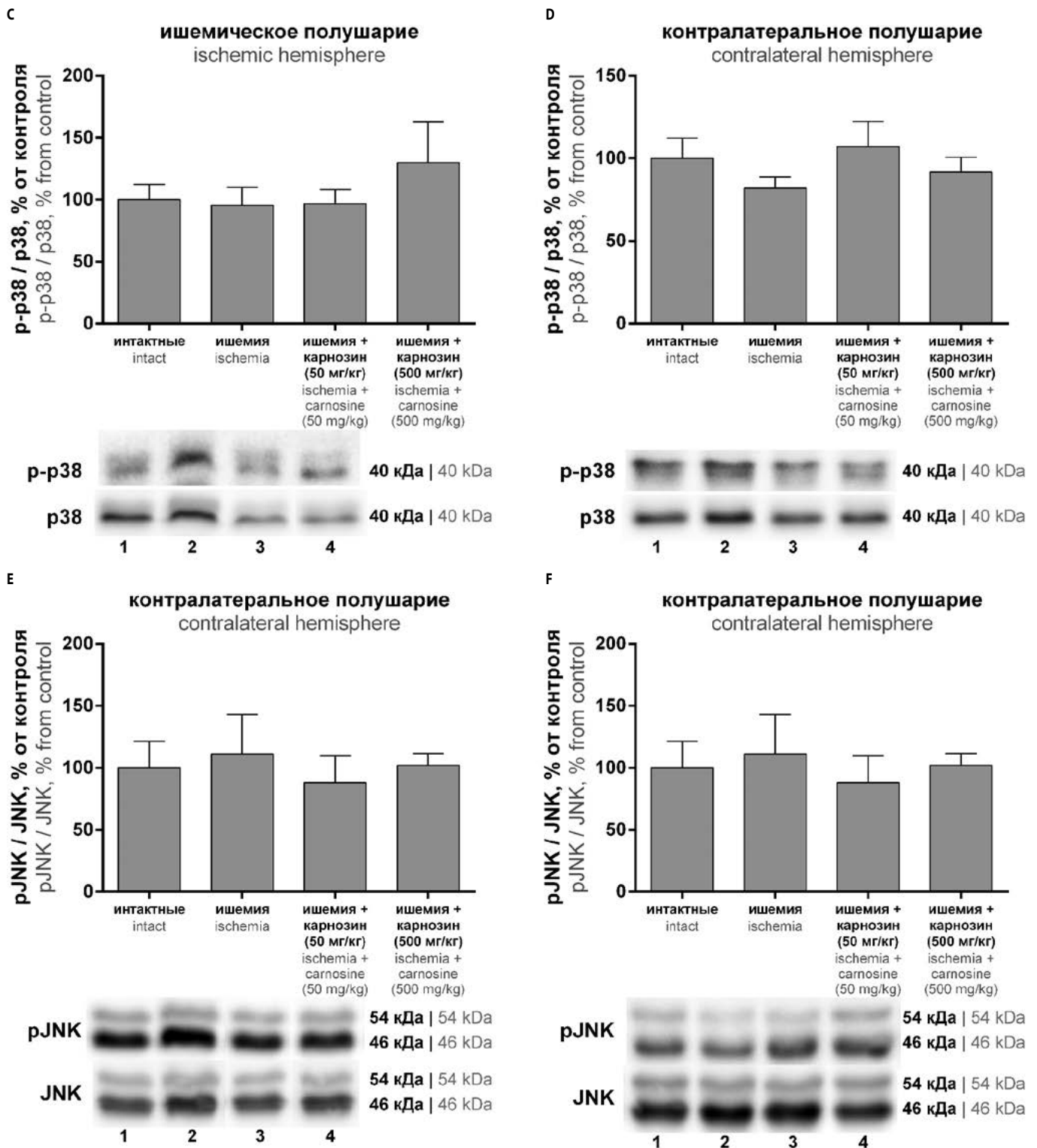


Рис. 5. Влияние карнозина на уровень фосфорилирования MAP киназ в модели необратимой фокальной ишемии головного мозга у крыс
А – ERK1/2, ишемическое полушарие; В – ERK1/2, контралатеральное полушарие; С – p38, ишемическое полушарие; D – p38, контралатеральное полушарие; E – JNK, ишемическое полушарие; F – JNK, контралатеральное полушарие
1 – интактные животные; 2 – ишемия; 3 – ишемия + карнозин (50 мг/кг); 4 – ишемия + карнозин (500 мг/кг); * – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; ** – $p < 0,01$ по сравнению с интактной группой.

Fig. 5. Effect of carnosine on the level of MAP kinase phosphorylation in the model of irreversible focal brain ischemia in rats
A – ERK1/2, the ischemic hemisphere; B – ERK1/2, the contralateral hemisphere; C – p38, the ischemic hemisphere; D – p38, the contralateral hemisphere; E – JNK, the ischemic hemisphere; F – JNK, the contralateral hemisphere
1 – intact animals; 2 – ischemia; 3 – ischemia + carnosine (50 mg/kg); 4 – ischemia + carnosine (500 mg/kg); * – $p < 0.05$ compared to the intact group; ** – $p < 0.01$ compared to the intact group

влияния на уровень активации ERK1/2 у ишемизированных животных (рис. 5А, В). В зоне, прилежащей к ишемическому очагу, и в соответствующей зоне контрлатерального полушария животных, перенесших фокальную ишемию, через 24 час не наблюдалось изменений активации p38 и JNK по сравнению с соответствующими участками мозга интактных животных (рис. 5С–F).

Обсуждение

Ранее в наших исследованиях было показано, что при моделировании постоянной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии у крыс введение карнозина в суточной дозе 50 мг/кг и 500 мг/кг оказывало нейропротекторное действие, обеспечивая значительное снижение площади очага ишемического повреждения, формирующегося в течение 72 час после операции [15]. Поскольку задачей данного исследования было выяснение механизмов нейропротекторного действия карнозина, мы выбрали время 24 час после операции, когда очаг вторичного повреждения еще не сформирован полностью. Ранее нами было показано, что через 24 час после операции карнозин в дозе 50 мг/кг и 500 мг/кг оказывает существенное влияние на состояние окислительного статуса в приочаговой зоне коры головного мозга крыс, снижая уровень образующихся липидных гидроперекисей и увеличивая общую антиоксидантную активность ткани мозга (в печати). В настоящем исследовании мы выявили внутриклеточные сигнальные каскады, сопровождающие нейропротекторный эффект карнозина в данной модели. Мы показали, что через 24 час после ОСМА карнозин восстанавливает соотношение проапоптотического белка Вах и антиапоптотического белка Bcl-2, регулирующих митохондриальный путь апоптоза при ишемии мозга [18, 20, 33]. В ипсилатеральном полушарии при ишемии увеличивалось относительное количество как Вах (на 230%), так и Bcl-2 (на 120%), при этом соотношение этих белков смещалось в сторону проапоптотического сигнала. В контрлатеральном полушарии также наблюдался рост относительного количества как Вах, так и Bcl-2, но при этом соотношение Bcl-2/Вах изменялось в пользу антиапоптотического сигнала. Увеличение количества Bcl-2 вслед за Вах, согласно литературе, является адаптивным механизмом защиты нейронов после ишемии [34], однако то, запустится ли механизм апоптоза, зависит от изменения соотношения количества данных белков [35]. В использованной модели карнозин в дозах 50 мг/кг и 500 мг/кг массы тела восстанавливал в приочаговой зоне соотношение данных белков, препятствующее развитию апоптоза.

В нашем исследовании при ишемии не было обнаружено значительных изменений количества проапоптотического белка Вах и антиапоптотических белков Bcl-xL и Bcl-w ни в ипсилатеральном, ни в контрлатеральном полушариях. В литературе есть сведения, что при ишемии головного мозга увеличивается экспрессия как Bcl-xL, так и Вах [18, 20, 21]. В других исследованиях было показано, что при фокальной ишемии увеличивается относительное количество Вах [21] и уменьшается Bcl-xL [18]. Однако в данных работах результаты были получены на модели кратковременной ишемии [36]. В использованной нами модели введение карнозина в постишемическом периоде не повлияло на уровень Вах, Bcl-xL и Bcl-w в приочаговой зоне и в симметричном участке коры контрлатерального полушария.

Активность и экспрессия проапоптотических и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 регулируется внутри-

клеточными сигнальными каскадами [19]. В использованной нами модели при ишемии происходило существенное уменьшение активации Akt-киназы, связанной с поддержанием жизнеспособности нейронов [22, 24], что согласуется с результатами других исследований в моделях фокальной ишемии на животных [37]. Введение карнозина приводило к восстановлению активации Akt до уровня, наблюдаемого у интактных животных. В другом исследовании ишемическое посткондиционирование в моделях ишемии головного мозга также было связано с сохранением активации Akt [37].

Наконец, мы исследовали влияние карнозина на активацию MAP киназ ERK1/2, p38 и JNK – участников быстрого ответа на стресс, вызываемый ишемией в нейронах [23]. ERK1/2 может активироваться в нейронах в ответ на стрессовые состояния [38, 39] и деполяризацию [40], в том числе эксайтотоксический стресс [41]. В целом активация ERK1/2 способна оказывать антиапоптотическое действие в нейронах [42]. Однако при продолжительной активации ее роль в регуляции жизнеспособности нейронов неоднозначна [41, 43]. В нашем исследовании нейропротекторное действие карнозина в условиях 24 час ишемии оказалось не связано напрямую с активацией ERK1/2. Повышенная активация ERK1/2 как в ипсилатеральном, так и в контрлатеральном полушариях мозга может быть связана с общим стрессовым воздействием перенесенной фокальной ишемии на мозг животных. То, что в нашем исследовании ни ишемия, ни карнозин не оказывали влияния на активацию p38 и JNK, может быть связано с тем, что мы исследовали механизмы ответа данных сигнальных каскадов через 24 час после ОСМА, в то время как рост активации p38 и JNK связан с гибелью нейронов при меньших временах после ишемии [44].

Из данного исследования можно заключить, что нейропротекторная эффективность карнозина при фокальной ишемии мозга связана с его способностью препятствовать изменению соотношения про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2, в особенности Вах и Bcl-2, а также уменьшению активации киназы Akt, регулирующей соотношение и активность данных белков.

При прохождении в мозг через гематоэнцефалический барьер карнозин может непосредственно участвовать в предотвращении развития ОС как во внеклеточном пространстве, так и благодаря активности белка-транспортера РЕРТ2 внутри клеток, где продукция АФК запускает киназные каскады, влияющие на баланс про- и антиапоптотических белков. Можно полагать, что антиоксидантный механизм нейропротекторного действия карнозина в условиях фокальной ишемии мозга является одним из ведущих факторов регуляции баланса про- и антиапоптотических белков.

Таким образом, впервые на экспериментальной модели необратимой фокальной ишемии мозга у крыс охарактеризованы ключевые молекулярные механизмы действия карнозина при введении в постишемическом периоде, что представляется перспективным для разработки нейропротекторных лекарственных средств с использованием карнозина в качестве активного вещества.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. и др. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2015; 9(1): 41–50.
2. Green D.R., Reed J.C. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281(5381): 1309–1312. PMID: 9721092.
3. Niizuma K., Endo H., Chan P.H. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival. *J Neurochem* 2009; 109 Suppl 1: 133–138. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.05897.x. PMID: 19393019.
4. Atlante A., Calissano P., Bobba A. et al. Glutamate neurotoxicity, oxidative stress and mitochondria. *FEBS Lett* 2001; 497(1): 1–5. PMID: 11376653.
5. Babot Z., Cristofol R., Sunol C. Excitotoxic death induced by released glutamate in depolarized primary cultures of mouse cerebellar granule cells is dependent on GABA_A receptors and niflumic acid-sensitive chloride channels. *Eur J Neurosci* 2005; 21(1): 103–112. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03848.x. PMID: 15654847.
6. Lu Y.M., Yin H.Z., Chiang J., Weiss J.H. Ca(2+)-permeable AMPA/kainate and NMDA channels: high rate of Ca²⁺ influx underlies potent induction of injury. *J Neurosci* 1996; 16(17): 5457–5465. PMID: 8757258.
7. Parsons M.P., Raymond L.A. Extrasynaptic NMDA receptor involvement in central nervous system disorders. *Neuron* 2014; 82(2): 279–293. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.03.030. PMID: 24742457.
8. Rajendran P., Nandakumar N., Rengarajan T. et al. Antioxidants and human diseases. *Clin Chim Acta* 2014; 436: 332–347. DOI: 10.1016/j.cca.2014.06.004. PMID: 24933428.
9. Болдырев А.А. Карнозин: новые концепции для функций давно известной молекулы. *Биохимия* 2012; 77(4): 403–418. PMID: 22809149.
10. Boldyrev A.A., Aldini G., Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev* 2013; 93(4): 1803–1845. DOI: 10.1152/physrev.00039.2012. PMID: 24137022.
11. Dobrota D., Fedorova T., Stvolinsky S. et al. Carnosine protects the brain of rats and Mongolian gerbils against ischemic injury: after-stroke-effect. *Neurochem Res* 2005; 30(10): 1283–1288. DOI: 10.1007/s11064-005-8799-7. PMID: 16341589.
12. Boldyrev A.A., Stvolinsky S.L., Fedorova T.N., Suslina Z.A. Carnosine as a natural antioxidant and geroprotector: from molecular mechanisms to clinical trials. *Rejuvenation Res* 2010; 13(2–3): 156–158. DOI: 10.1089/rej.2009.0923. PMID: 20017611.
13. Park H.S., Han K.H., Shin J.A. et al. The neuroprotective effects of carnosine in early stage of focal ischemia rodent model. *J Korean Neurosurg Soc* 2014; 55(3): 125–130. DOI: 10.3340/jkns.2014.55.3.125. PMID: 24851146.
14. Bae O.N., Serfozo K., Baek S.H. et al. Safety and efficacy evaluation of carnosine, an endogenous neuroprotective agent for ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44(1): 205–212. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.673954. PMID: 23250994.
15. Федорова Т.Н., Гаврилова С.А., Морозова М.П. и др. Нейропротекторное действие карнозина в условиях фокальной ишемии мозга. *Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии* 2017; 20(4): 25–31.
16. Абаймов Д.А., Сариев А.К., Танкевич М.В. и др. Исследование базовых фармакокинетических характеристик и эффективности проникновения в ткань мозга дипептида карнозина в эксперименте. *Эксп. клин. фармакол.* 2015; 78(3): 30–5. PMID: 26036009.
17. Лопачев А.В., Лопачева О.М., Абаймов Д.А. и др. Нейропротекторное действие карнозина на первичную культуру клеток мозжечка крысы в условиях окислительного стресса. *Биохимия* 2016; 81(5): 678–689. PMID: 27297901.
18. Graham S.H., Chen J., Clark R.S. Bcl-2 family gene products in cerebral ischemia and traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000; 17(10): 831–841. DOI: 10.1089/neu.2000.17.831. PMID: 11063051.
19. Broughton B.R., Reutens D.C., Sobey C.G. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke* 2009; 40(5): e331–339. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.531632. PMID: 19182083.
20. Ferrer I., Planas A.M. Signaling of cell death and cell survival following focal cerebral ischemia: life and death struggle in the penumbra. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62(4): 329–339. PMID: 12722825.
21. Zhang L.M., Zhao X.C., Sun W.B. et al. Sevoflurane post-conditioning protects primary rat cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/resuscitation via down-regulation in mitochondrial apoptosis axis of Bid, Bim, Puma-Bax and Bak mediated by Erk1/2. *J Neurol Sci* 2015; 357(1–2): 80–87. DOI: 10.1016/j.jns.2015.06.070. PMID: 26152828.
22. Lu Q., Wang J., Jiang J. et al. rLj-RGD3, a Novel Recombinant Toxin Protein from *Lampetra japonica*, Protects against Cerebral Reperfusion Injury Following Middle Cerebral Artery Occlusion Involving the Integrin-PI3K/Akt Pathway in Rats. *PLoS One* 2016; 11(10): e0165093. DOI: 10.1371/journal.pone.0165093. PMID: 27768719.
23. Cheng C.Y., Tang N.Y., Kao S.T., Hsieh C.L. Ferulic Acid Administered at Various Time Points Protects against Cerebral Infarction by Activating p38 MAPK/p90RSK/CREB/Bcl-2 Anti-Apoptotic Signaling in the Subacute Phase of Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *PLoS One* 2016; 11(5): e0155748. DOI: 10.1371/journal.pone.0155748. PMID: 27187745.

References

1. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. et al. [Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 1. Acute stroke]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2015; 9(1): 41–50. (in Russ.)
2. Green D.R., Reed J.C. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281(5381): 1309–1312. PMID: 9721092.
3. Niizuma K., Endo H., Chan P.H. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival. *J Neurochem* 2009; 109 Suppl 1: 133–138. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.05897.x. PMID: 19393019.
4. Atlante A., Calissano P., Bobba A. et al. Glutamate neurotoxicity, oxidative stress and mitochondria. *FEBS Lett* 2001; 497(1): 1–5. PMID: 11376653.
5. Babot Z., Cristofol R., Sunol C. Excitotoxic death induced by released glutamate in depolarized primary cultures of mouse cerebellar granule cells is dependent on GABA_A receptors and niflumic acid-sensitive chloride channels. *Eur J Neurosci* 2005; 21(1): 103–112. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03848.x. PMID: 15654847.
6. Lu Y.M., Yin H.Z., Chiang J., Weiss J.H. Ca(2+)-permeable AMPA/kainate and NMDA channels: high rate of Ca²⁺ influx underlies potent induction of injury. *J Neurosci* 1996; 16(17): 5457–5465. PMID: 8757258.
7. Parsons M.P., Raymond L.A. Extrasynaptic NMDA receptor involvement in central nervous system disorders. *Neuron* 2014; 82(2): 279–293. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.03.030. PMID: 24742457.
8. Rajendran P., Nandakumar N., Rengarajan T. et al. Antioxidants and human diseases. *Clin Chim Acta* 2014; 436: 332–347. DOI: 10.1016/j.cca.2014.06.004. PMID: 24933428.
9. Boldyrev A.A. Carnosine: new concept for the function of an old molecule. *Biochemistry (Mosc)* 2012; 77(4): 313–326. DOI: 10.1134/S0006297912040013. PMID: 22809149.
10. Boldyrev A.A., Aldini G., Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev* 2013; 93(4): 1803–1845. DOI: 10.1152/physrev.00039.2012. PMID: 24137022.
11. Dobrota D., Fedorova T., Stvolinsky S. et al. Carnosine protects the brain of rats and Mongolian gerbils against ischemic injury: after-stroke-effect. *Neurochem Res* 2005; 30(10): 1283–1288. DOI: 10.1007/s11064-005-8799-7. PMID: 16341589.
12. Boldyrev A.A., Stvolinsky S.L., Fedorova T.N., Suslina Z.A. Carnosine as a natural antioxidant and geroprotector: from molecular mechanisms to clinical trials. *Rejuvenation Res* 2010; 13(2–3): 156–158. DOI: 10.1089/rej.2009.0923. PMID: 20017611.
13. Park H.S., Han K.H., Shin J.A. et al. The neuroprotective effects of carnosine in early stage of focal ischemia rodent model. *J Korean Neurosurg Soc* 2014; 55(3): 125–130. DOI: 10.3340/jkns.2014.55.3.125. PMID: 24851146.
14. Bae O.N., Serfozo K., Baek S.H. et al. Safety and efficacy evaluation of carnosine, an endogenous neuroprotective agent for ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44(1): 205–212. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.673954. PMID: 23250994.
15. Fedorova T.N., Gavrilova S.A., Morozova M.P. et al. [The neuroprotective effect of the carnosine in a focal cerebral ischemia]. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii* 2017; 20(4): 25–31. (in Russ.)
16. Sariev A.K., Abaimov D.A., Tankevich M.V. et al. [Experimental study of the basic pharmacokinetic characteristics of dipeptide carnosine and its efficiency of penetration into brain tissues]. *Eksp Klin Farmakol* 2015; 78(3): 30–35. PMID: 26036009. (in Russ.)
17. Lopachev A.V., Lopacheva O.M., Abaimov D.A. et al. Neuroprotective Effect of Carnosine on Primary Culture of Rat Cerebellar Cells under Oxidative Stress. *Biochemistry (Mosc)* 2016; 81(5): 511–520. DOI: 10.1134/S0006297916050084. PMID: 27297901.
18. Graham S.H., Chen J., Clark R.S. Bcl-2 family gene products in cerebral ischemia and traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000; 17(10): 831–841. DOI: 10.1089/neu.2000.17.831. PMID: 11063051.
19. Broughton B.R., Reutens D.C., Sobey C.G. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke* 2009; 40(5): e331–339. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.531632. PMID: 19182083.
20. Ferrer I., Planas A.M. Signaling of cell death and cell survival following focal cerebral ischemia: life and death struggle in the penumbra. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62(4): 329–339. PMID: 12722825.
21. Zhang L.M., Zhao X.C., Sun W.B. et al. Sevoflurane post-conditioning protects primary rat cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/resuscitation via down-regulation in mitochondrial apoptosis axis of Bid, Bim, Puma-Bax and Bak mediated by Erk1/2. *J Neurol Sci* 2015; 357(1–2): 80–87. DOI: 10.1016/j.jns.2015.06.070. PMID: 26152828.
22. Lu Q., Wang J., Jiang J. et al. rLj-RGD3, a Novel Recombinant Toxin Protein from *Lampetra japonica*, Protects against Cerebral Reperfusion Injury Following Middle Cerebral Artery Occlusion Involving the Integrin-PI3K/Akt Pathway in Rats. *PLoS One* 2016; 11(10): e0165093. DOI: 10.1371/journal.pone.0165093. PMID: 27768719.
23. Cheng C.Y., Tang N.Y., Kao S.T., Hsieh C.L. Ferulic Acid Administered at Various Time Points Protects against Cerebral Infarction by Activating p38 MAPK/p90RSK/CREB/Bcl-2 Anti-Apoptotic Signaling in the Subacute Phase of Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *PLoS One* 2016; 11(5): e0155748. DOI: 10.1371/journal.pone.0155748. PMID: 27187745.

24. Bright R., Raval A.P., Dembner J.M. et al. Protein kinase C delta mediates cerebral reperfusion injury in vivo. *J Neurosci* 2004; 24(31): 6880–6888. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4474-03.2004. PMID: 15295022.
25. Niizuma K., Yoshioka H., Chen H. et al. Mitochondrial and apoptotic neuronal death signaling pathways in cerebral ischemia. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802(1): 92–99. DOI: 10.1016/j.bbadis.2009.09.002. PMID: 19751828.
26. Chen H., Yoshioka H., Kim G.S. et al. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14(8): 1505–1517. DOI: 10.1089/ars.2010.3576. PMID: 20812869.
27. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. (ред.). Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. М.: Профиль, 2010.
28. Chen S.T., Hsu C.Y., Hogan E.L. et al. A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction. *Stroke* 1986; 17(4): 738–743. PMID: 2943059.
29. Гаврилова С.А., Самойленкова Н.С., Пирогов Ю.А. и др. Нейропротекторный эффект гипоксического preconditionирования при фокальной ишемии мозга крыс. *Патогенез* 2008; 6(3): 13–17.
30. Wang J.P., Yang Z.T., Liu C. et al. L-carnosine inhibits neuronal cell apoptosis through signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway after acute focal cerebral ischemia. *Brain Res* 2013; 1507: 125–133. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.02.032. PMID: 23454231.
31. Cheng J., Wang F., Yu D.F. et al. The cytotoxic mechanism of malondialdehyde and protective effect of carnosine via protein cross-linking/mitochondrial dysfunction/reactive oxygen species/MAPK pathway in neurons. *Eur J Pharmacol* 2011; 650(1): 184–194. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.09.033. PMID: 20868662.
32. Minami M., Jin K.L., Li W. et al. Bcl-w expression is increased in brain regions affected by focal cerebral ischemia in the rat. *Neurosci Lett* 2000; 279(3): 193–195. PMID: 10688062.
33. Ouyang Y.B., Giffard R.G. Cellular neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia: Bcl-2 family proteins and protection of mitochondrial function. *Cell Calcium* 2004; 36(3–4): 303–311. DOI: 10.1016/j.ceca.2004.02.015. PMID: 15261486.
34. Mattson M.P., Culmsee C., Yu Z.F. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke. *Cell Tissue Res* 2000; 301(1): 173–187. PMID: 10928290.
35. Yaidikar L., Thakur S. Punicalagin attenuated cerebral ischemia-reperfusion insult via inhibition of proinflammatory cytokines, up-regulation of Bcl-2, down-regulation of Bax, and caspase-3. *Mol Cell Biochem* 2015; 402(1–2): 141–148. DOI: 10.1007/s11010-014-2321-y. PMID: 25555468.
36. Moore J.G., Hibbard L.T., Growdon W.A., Schiffrin B.S. Urinary tract endometriosis: enigmas in diagnosis and management. *Trans Pac Coast Obstet Gynecol Soc* 1979; 46: 61–71. PMID: 542976.
37. Xie R., Wang P., Ji X., Zhao H. Ischemic post-conditioning facilitates brain recovery after stroke by promoting Akt/mTOR activity in nude rats. *J Neurochem* 2013; 127(5): 723–732. DOI: 10.1111/jnc.12342. PMID: 23777415.
38. Zhu X., Castellani R.J., Takeda A. et al. Differential activation of neuronal ERK, JNK/SAPK and p38 in Alzheimer disease: the 'two hit' hypothesis. *Mech Ageing Dev* 2001; 123(1): 39–46. PMID: 11640950.
39. Zamora-Martinez E.R., Edwards S. Neuronal extracellular signal-regulated kinase (ERK) activity as marker and mediator of alcohol and opioid dependence. *Front Integr Neurosci* 2014; 8: 24. DOI: 10.3389/fnint.2014.00024. PMID: 24653683.
40. Ha S., Redmond L. ERK mediates activity dependent neuronal complexity via sustained activity and CREB-mediated signaling. *Dev Neurobiol* 2008; 68(14): 1565–1579. DOI: 10.1002/dneu.20682. PMID: 18837011.
41. Luo T., Wu W.H., Chen B.S. NMDA receptor signaling: death or survival? *Front Biol (Beijing)* 2011; 6(6): 468–476. DOI: 10.1007/s11515-011-1187-6. PMID: 23144645.
42. Morrison R.S., Kinoshita Y., Johnson M.D. et al. Neuronal survival and cell death signaling pathways. *Adv Exp Med Biol* 2002; 513: 41–86. PMID: 12575817.
43. Cheung E.C., Slack R.S. Emerging role for ERK as a key regulator of neuronal apoptosis. *Sci STKE* 2004; 2004(251): PE45. DOI: 10.1126/stke.2512004pe45. PMID: 15383672.
44. Okami N., Narasimhan P., Yoshioka H. et al. Prevention of JNK phosphorylation as a mechanism for rosiglitazone in neuroprotection after transient cerebral ischemia: activation of dual specificity phosphatase. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33(1): 106–114. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.138. PMID: 23032483.
24. Bright R., Raval A.P., Dembner J.M. et al. Protein kinase C delta mediates cerebral reperfusion injury in vivo. *J Neurosci* 2004; 24(31): 6880–6888. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4474-03.2004. PMID: 15295022.
25. Niizuma K., Yoshioka H., Chen H. et al. Mitochondrial and apoptotic neuronal death signaling pathways in cerebral ischemia. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802(1): 92–99. DOI: 10.1016/j.bbadis.2009.09.002. PMID: 19751828.
26. Chen H., Yoshioka H., Kim G.S. et al. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14(8): 1505–1517. DOI: 10.1089/ars.2010.3576. PMID: 20812869.
27. Karkishchenko N.N., Grachev S.V. (ed.). Rukovodstvo po laboratornym zhi-votnym i alternativnym modelyam v biomedicinskih tekhnologiyah. [Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical technology] Moscow. Profile, 2010. (in Russ.)
28. Chen S.T., Hsu C.Y., Hogan E.L. et al. A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction. *Stroke* 1986; 17(4): 738–743. PMID: 2943059.
29. Gavrilova S.A., Samoylenkova N.S., Pirogov Yu.A. et al. [Neuroprotective effect of hypoxic preconditioning in focal ischemia of rat brain]. *Patogenez* 2008; 6(3): 13–17. (in Russ.)
30. Wang J.P., Yang Z.T., Liu C. et al. L-carnosine inhibits neuronal cell apoptosis through signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway after acute focal cerebral ischemia. *Brain Res* 2013; 1507: 125–133. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.02.032. PMID: 23454231.
31. Cheng J., Wang F., Yu D.F. et al. The cytotoxic mechanism of malondialdehyde and protective effect of carnosine via protein cross-linking/mitochondrial dysfunction/reactive oxygen species/MAPK pathway in neurons. *Eur J Pharmacol* 2011; 650(1): 184–194. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.09.033. PMID: 20868662.
32. Minami M., Jin K.L., Li W. et al. Bcl-w expression is increased in brain regions affected by focal cerebral ischemia in the rat. *Neurosci Lett* 2000; 279(3): 193–195. PMID: 10688062.
33. Ouyang Y.B., Giffard R.G. Cellular neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia: Bcl-2 family proteins and protection of mitochondrial function. *Cell Calcium* 2004; 36(3–4): 303–311. DOI: 10.1016/j.ceca.2004.02.015. PMID: 15261486.
34. Mattson M.P., Culmsee C., Yu Z.F. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke. *Cell Tissue Res* 2000; 301(1): 173–187. PMID: 10928290.
35. Yaidikar L., Thakur S. Punicalagin attenuated cerebral ischemia-reperfusion insult via inhibition of proinflammatory cytokines, up-regulation of Bcl-2, down-regulation of Bax, and caspase-3. *Mol Cell Biochem* 2015; 402(1–2): 141–148. DOI: 10.1007/s11010-014-2321-y. PMID: 25555468.
36. Moore J.G., Hibbard L.T., Growdon W.A., Schiffrin B.S. Urinary tract endometriosis: enigmas in diagnosis and management. *Trans Pac Coast Obstet Gynecol Soc* 1979; 46: 61–71. PMID: 542976.
37. Xie R., Wang P., Ji X., Zhao H. Ischemic post-conditioning facilitates brain recovery after stroke by promoting Akt/mTOR activity in nude rats. *J Neurochem* 2013; 127(5): 723–732. DOI: 10.1111/jnc.12342. PMID: 23777415.
38. Zhu X., Castellani R.J., Takeda A. et al. Differential activation of neuronal ERK, JNK/SAPK and p38 in Alzheimer disease: the 'two hit' hypothesis. *Mech Ageing Dev* 2001; 123(1): 39–46. PMID: 11640950.
39. Zamora-Martinez E.R., Edwards S. Neuronal extracellular signal-regulated kinase (ERK) activity as marker and mediator of alcohol and opioid dependence. *Front Integr Neurosci* 2014; 8: 24. DOI: 10.3389/fnint.2014.00024. PMID: 24653683.
40. Ha S., Redmond L. ERK mediates activity dependent neuronal complexity via sustained activity and CREB-mediated signaling. *Dev Neurobiol* 2008; 68(14): 1565–1579. DOI: 10.1002/dneu.20682. PMID: 18837011.
41. Luo T., Wu W.H., Chen B.S. NMDA receptor signaling: death or survival? *Front Biol (Beijing)* 2011; 6(6): 468–476. DOI: 10.1007/s11515-011-1187-6. PMID: 23144645.
42. Morrison R.S., Kinoshita Y., Johnson M.D. et al. Neuronal survival and cell death signaling pathways. *Adv Exp Med Biol* 2002; 513: 41–86. PMID: 12575817.
43. Cheung E.C., Slack R.S. Emerging role for ERK as a key regulator of neuronal apoptosis. *Sci STKE* 2004; 2004(251): PE45. DOI: 10.1126/stke.2512004pe45. PMID: 15383672.
44. Okami N., Narasimhan P., Yoshioka H. et al. Prevention of JNK phosphorylation as a mechanism for rosiglitazone in neuroprotection after transient cerebral ischemia: activation of dual specificity phosphatase. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33(1): 106–114. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.138. PMID: 23032483.

Информация об авторах: Лопачева Ольга Михайловна – лаборант-исследователь лаб. клинической и экспериментальной нейрохимии ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д.80. E-mail: olga3511@yandex.ru;
Лопачев А.В. – м.н.с., лаб. клинической и экспериментальной нейрохимии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Куличенкова К.Н. – асп. лаб. клинической и экспериментальной нейрохимии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Девятков А.А. – лаборант-исследователь лаб. клинической и экспериментальной нейрохимии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Бережной Д.С. – к.б.н., н.с., лаб. клинической и экспериментальной нейрохимии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Стволинский С.Л. – д.б.н.; в.н.с., лаб. клинической и экспериментальной нейрохимии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Куликова О.И. – м.н.с., лаб. клинической и экспериментальной нейрохимии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Гаврилова С.А. – к.б.н., доцент каф. физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;
Морозова М.П. – к.б.н., ассистент каф. физиологии и общей патологии, ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;
Федорова Т.Н. – д.б.н., зав. лаб. клинической и экспериментальной нейрохимии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Olga M. Lopacheva, technician, Laboratory of Clinical and Experimental Neurochemistry, Research Center of Neurology. 125367, Moscow, Russia, Volokolamskoe shosse, 80. E-mail: olga3511@yandex.ru;
Alexander V. Lopachev, junior researcher, Laboratory of Clinical and Experimental Neurochemistry, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Kseniya N. Kulichenkova, PhD-student, Laboratory of Clinical and Experimental Neurochemistry, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Alexander A. Devyatov, technician, Laboratory of Clinical and Experimental Neurochemistry, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Daniil S. Berezhnoy, PhD, researcher, Laboratory of Clinical and Experimental Neurochemistry, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Sergey L. Stvolinsky, Dr. Sci. (Biol.), leading researcher of the Laboratory of Clinical and Experimental Neurochemistry, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Olga I. Kulikova, technician, Laboratory of Clinical and Experimental Neurochemistry, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Svetlana A. Gavrilova, PhD, associate professor of the Department of Physiology and General Pathology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
Mariya P. Morozova, PhD, teaching assistant of the Department of Physiology and General Pathology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
Tatiana N. Fedorova, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Clinical and Experimental Neurochemistry, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Трудности ведения пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией

Т.Н. Проскокова, Н.В. Вялова, Н.Б. Сердюк, А.М. Хелимский

ФГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава РФ, Хабаровск, Россия

В статье рассмотрены некоторые типичные проблемы лечения и ведения пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией (ГЛД) – тяжелым наследственным заболеванием, связанным с обменом меди и требующим постоянной медь-элиминирующей терапии. Особого внимания требуют следующие вопросы: выбор комбинированной терапии D-пеницилламином (D-ПАМ) и цинком или монотерапии одним из препаратов; возможность временного ухудшения неврологической симптоматики на фоне приема D-ПАМ у части больных вследствие массивного нарастания свободной меди в сыворотке крови; необходимость специальной психологической поддержки пациентов и их родственников; строгое соблюдение режима с запрещением физических нагрузок и соблюдением специальной диеты. Представлены 2 клинических случая: летальный исход ГЛД, компенсированной на протяжении многих лет, после физической нагрузки во время поездки на море, а также случай инфицированной раны стопы у больной ГЛД с развитием септикопиемии (формирование флегмоны голени и остеомиелита поясничных позвонков) после предшествующей физической нагрузки и нарушения режима питания.

Ключевые слова: гепатолентикулярная дегенерация, D-пеницилламин, цинк, режим, диета.

Для цитирования: Проскокова Т.Н., Вялова Н.В., Сердюк Н.Б., Хелимский А.М. Трудности ведения пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(1): 50–53.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.7

Difficulties in managing patients with hepatolenticular degeneration

Tat'yana N. Proskokova, Nadezhda V. Vyalova, Natal'ya B. Serdyuk, Aleksandr M. Khelinskiy

Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk, Russia

In this paper, presented some typical problems of managing patients with hepatolenticular degeneration (HLD), a severe hereditary disorder of copper metabolism requiring permanent copper-eliminating therapy. Special attention should be paid the following questions: choice of combined treatment with D-penicillamine (D-PAM) and zinc vs. monotherapy with either of these medications; the possibility of temporary worsening of neurologic symptoms induced by massive increase in free copper level in the blood following therapy with D-PAM; the need for special psychological support of patients and their relatives; strict adherence to a regimen prohibiting physical exercises and the need for following a special diet. Two clinical cases have been described: a fatal case of many-year compensated HLD after a physical load during a travel to the seaside, and a case of an infected foot wound in a HLD patient with the development of septicopyaemia (lower leg phlegmon and osteomyelitis of the lumbar vertebrae) following a physical activity and violation of the dietary pattern.

Keywords: hepatolenticular degeneration, D-penicillamine, zinc, regimen, diet.

For citation: Proskokova T.N., Vyalova N.V., Serdyuk N.B., Khelinskiy A.M. [Difficulties in managing patients with hepatolenticular degeneration]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018; 12(1): 50–53. (In Russ.)

DOI: 0.25692/ACEN.2018.1.7

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД) – тяжелое наследственное заболевание с системным нарушением обмена меди и хронической медной интоксикацией, сопровождающейся поражением печени, головного мозга и других органов [1]. Своевременная диагностика ГЛД подчас затруднена в связи с вариабельной клинической картиной, возможным атипичным дебютом заболевания, редкостью этой патологии и отсутствием соответствующей настороженности врачей. Правильное лечение может сохранить здоровье и продолжительность жизни даже у больных с тяжелой неврологической симптоматикой. Следует отметить, что после корректной диагностики ГЛД врача и больного ожидает множество проблем, связанных с многолетней непрерывной терапией.

Общепринятым подходом к лечению ГЛД является назначение хелатной терапии в виде D-пеницилламина (D-ПАМ), триентина и аналогов, а также солей цинка [1]. D-ПАМ связывает медь, обеспечивает ее экскрецию с мочой, индуцирует эндогенные внутриклеточные хелаторы – металлотионеины, уменьшающие абсорбцию меди в кишечнике. D-ПАМ ингибирует синтез коллагена, эластина, тем самым предотвращая или уменьшая печеночный фиброз [2, 3]. Соли цинка индуцируют металлотионеины в кишечных мукозных клетках, способствуя захвату пищевой и эндогенно индуцируемой меди энтероцитами и выведению их со стулом; также цинк может действовать через индуцирование внутрипеченочных металлотионеинов, способствуя гепатопротекции [2]. Еще один возможный механизм действия

цинка – ингибирование перекисного окисления липидов и увеличение доступного глутатиона в гепатоцитах, что уменьшает их окислительное повреждение [2].

В последние годы появилось мнение об отсутствии преимуществ комбинированной терапии D-ПАМ и цинком, так как D-ПАМ может связывать цинк, при этом снижается биодоступность обоих препаратов. Возможно, цинк ингибирует абсорбцию и действие хелата, в связи с чем некоторые авторы рекомендуют в начальной фазе лечения симптомных больных использовать только хелатную терапию, а цинк применять для лечения асимптомных больных ГЛД и для поддерживающей терапии симптомных пациентов [4–7]. Тем не менее некоторые ученые продолжают поддерживать комбинированную терапию ГЛД (сочетание D-ПАМ и цинка) [2, 8].

В ходе начальной фазы лечения D-ПАМ у 10–50% больных наблюдается определенное нарастание неврологической симптоматики вследствие массивного и внезапного нарастания свободной меди в сыворотке крови с увеличением малоодинальдегида, снижением глутатиона и индуцированием окислительного стресса [2, 6, 9, 10]. На МРТ головного мозга при этом обнаруживаются новые очаги в белом веществе, таламусе, мосту, среднем мозге [10]. Предсказать такое ухудшение невозможно, но следует быть особенно настороженными в случаях тяжелой неврологической манифестации, выраженного поражения мозга, по данным МРТ, а также приема антагонистов дофаминовых рецепторов [11]. Считается, что оптимальным лечением больных ГЛД с изначально тяжелым неврологическим дефектом, а также с выраженным неврологическим ухудшением на хелатной терапии, являются препараты цинка, которые создают стойкий отрицательный баланс меди без интенсивного ее перераспределения в организме [2, 7].

При разъяснении лечебных рекомендаций больному ГЛД и его родственникам следует сделать акцент на необходимости обязательного приема препаратов и регулярного посещения врача; в противном случае неизбежны тяжелая инвалидизация и летальный исход. Для того чтобы донести требуемую информацию, нередко нужно потратить время и приложить значительные усилия. Когнитивные и поведенческие расстройства больных ГЛД не всегда позволяют врачу убедить их в необходимости соблюдения всех рекомендаций по лечению (медленная титрация D-ПАМ, пожизненный прием препаратов, регулярные исследования крови и мочи, своевременное обнаружение и коррекция многочисленных побочных эффектов D-ПАМ, соблюдение необходимой диеты, режима труда и др.), поэтому очень важной составляющей терапии является наличие адекватных родственников, готовых помочь пациенту. Важно вовремя перейти на поддерживающую фазу лечения цинком, так как при длительной хелатной терапии ГЛД в организме может возникнуть системный дефицит меди: так, описано развитие дисплазии костного мозга с цитопенией вследствие гипокупремии при лечении хелатами, что потребовало назначения препаратов меди [12].

Особо хотелось бы остановиться на рекомендациях по режиму труда и отдыха: в памятке для больных ГЛД, составленной в Научном центре неврологии, отмечены противопоказания к физической нагрузке, сверхурочной работе, ночным дежурствам. Интересно, что в зарубежных руководствах такие ограничения не предусмотрены, а между тем их игнорирование может привести к катастрофическим последствиям.

Примером может служить история болезни *пациентки Б.*, 1962 г. рождения. С 10 лет жаловалась на периодические боли в правом подреберье, диагностированы хронический холецистит, гастродуоденит. В 1982, 1985 гг. – беременности, закончившиеся нормальными срочными родами. С 1992 г. отмечала нарушение менструального цикла. Переехала из г. Хабаровска в Ростовскую область. Во время 3-ей беременности в 1996 г. (34 года) появилась желтуха, выявлены гепатомегалия, анемия; в это же время заметила скованность движений. В 1998 г. у пациентки был диагностирован цирроз печени с портальной гипертензией и гиперспленизмом, отмечались аменорея, акинетико-ригидный синдром с дисфонией, дисфагией. В 2001 г. впервые *диагностирована ГЛД*, назначен D-ПАМ до 750 мг/сут; в этом же году больная вернулась в Хабаровск. При осмотре выявлялись паркинсонический синдром, слюнотечение, дисфония, дисфагия, дистонические гиперкинезы в руках. На фоне приема D-ПАМ и сульфата цинка постепенно, на протяжении нескольких месяцев наблюдалось улучшение состояния – уменьшились скованность, дисфагия, исчезло слюнотечение. При проведении ДНК-диагностики выявлена одна из мутаций в каузальном гене *ATP7B* – замена с.3207C>A (His1069Gln) в гетерозиготном состоянии. В декабре 2007 г. в связи с тромбоцитопенией (снижение тромбоцитов до $55 \times 10^9/\text{л}$) D-ПАМ был отменен, продолжала получать препарат цинка и симптоматическую терапию. В последующие годы наблюдалось нестабильное течение заболевания с нарастанием неврологической симптоматики, отеков, желтухи. Попытки повторного назначения D-ПАМ в минимальной дозировке ($\frac{1}{4}$ табл. 2 раза в неделю) сопровождалась повторной тромбоцитопенией, после чего D-ПАМ вновь отменялся. Больная неоднократно лечилась в гастроэнтерологическом отделении, к 2009 г. удалось стабилизировать печеночные функции, в неврологическом статусе сохранялись дисфония, легкий пластический гипертонус в конечностях, умеренно выраженная дистония в руках. В сентябре 2013 г. поехала с родственниками отдыхать в Приморье на машине (около 16 час в пути, за рулем сын). Позже больная вспоминала: «Я так себя хорошо чувствовала, что согласилась на поездку, но уже по прибытии на море почувствовала себя плохо – слабость, недомогание». Несмотря на ухудшение самочувствия, больная загорала, много ходила по горам, употребляла в пищу креветки (морепродукты при ГЛД категорически запрещены); появившуюся желтуху поначалу расценила как «загар». После возвращения домой наблюдалось нарастание желтухи, асцита, появилась лихорадка. 07.10.13 госпитализирована в терапевтическое отделение; отмечалось прогрессирование слабости, отеочно-асцитического синдрома, гипокоагуляции с геморрагическим синдромом; на нижних конечностях – лимфостаз с лимфореей. Лабораторно выявлялось увеличение билирубина до 213,8 мкмоль/л, трансаминаз (вчетверо выше верхней границы нормы), тромбоцитопения – $64 \times 10^9/\text{л}$, анемия (гемоглобин – 70 г/л, эритроциты – $1,86 \times 10^{12}/\text{л}$). 11.11.13 на фоне прогрессирования печеночно-клеточной недостаточности, гепаторенального синдрома и развившегося желудочного кровотечения наступила смерть.

Таким образом, в течение 4 лет у больной наблюдалось стабильное течение ГЛД; однако срыв компенсации, вызванный, наиболее вероятно, неадекватными физическими нагрузками и погрешностями в диете, привел к летальному исходу.

При длительном, многолетнем ведении больных с ГЛД могут возникнуть трудности с диагностикой сочетанных заболеваний. Предлагаем описание такого случая.

Больная А., 48 лет, поступила в терапевтическое отделение 08.08.15 с жалобами на лихорадку до 39°C, выраженные боли в мышцах и суставах конечностей, в грудной клетке, общую слабость, отеки нижних конечностей.

Анамнез заболевания: в 16 лет перенесла желтуху, в последующем отмечала нарушение менструального цикла. Окончила медицинский университет, работала педиатром. В 1994 г., через полгода после родов, вновь появилась желтуха, диагностирован хронический гепатит. Во время второй беременности в 1998 г. выявлены тромбоцитопения, цирроз печени, по медицинским показаниям беременность была прервана. В последующие годы развились портальная гипертензия с гиперспленизмом, акинетико-ригидный синдром до почти полной обездвиженности с дисфонией, дизартрией, постуральной неустойчивостью. В 2005 г. на кафедре неврологии ДВГМУ диагностирована ГЛД, ригидно-дрожательная форма. При молекулярно-генетическом исследовании в гене *ATP7B* выявлена мутация с.3207C>A (His1069Gln) в гомозиготном состоянии. На фоне назначенной D-ПАМ и сульфатом цинка в течение года произошел регресс неврологической симптоматики, нормализовались печеночные функции. При регулярном 10-летнем наблюдении сохранялся компенсированный цирроз печени со спленомегалией, пациентка продолжает прием D-ПАМ и цинка. В течение нескольких лет больная строго соблюдала церковные посты, в мае 2015 г. вернулась из паломнической поездки в центральную Россию. В июле 2015 г. после смерти матери проводила генеральную уборку в родительской квартире, много и напряженно работала на даче, помогая пожилому отцу. В начале августа 2015 г. появились вышеописанные жалобы.

При осмотре: состояние средней тяжести, кожные покровы обычной окраски, гипертермия до 39°C, умеренные отеки стоп, голеней, бедер, очаги гиперпигментации кожи передней поверхности голеней и стоп; не дает дотронуться до нижних конечностей из-за болевого синдрома, боль снимается на короткое время инъекциями нестероидных противовоспалительных препаратов. В легких дыхание везикулярное, частота дыхания – 18 в мин. Тоны сердца приглушены, пароксизмы фибрилляции предсердий. Артериальное давление – 100/70 мм рт. ст., тахикардия – 112 ударов в мин. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика сохранена, печень выступает из-под реберной дуги на 2 см, мочеиспускание свободное. При обследовании: анемия (гемоглобин – 92 г/л, эритроциты – $3,27 \times 10^{12}/л$, гипохромия, анизоцитоз), тромбоцитопения – $74 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $5,6 \times 10^9/л$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево до 1% метамиелоцитов и 19% палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ – 56 мм/ч. В общем анализе мочи – протеинурия до 2,4 г/л. В биохимическом анализе крови: билирубин – 44 мкмоль/л, общий белок – 64 г/л, альбумины – 20 г/л (норма 35–52 г/л), повышение АСТ – до 56 ед/л (норма 5–31 ед/л) при нормальном уровне АЛТ, щелочная фосфатаза – 542 ед/л (норма 70–270 ед/л), глюкоза – 7,0 ммоль/л; креатинин, мочевина, калий, натрий – в пределах нормы. ЭКГ: частота сердечных сокращений 68–120 ударов в мин, ритм фибрилляции предсердий. УЗИ внутренних органов: печень умеренно увеличена, паренхима повышенной эхогенности, структура уме-

ренно неоднородна, в просвете желчного пузыря камень 25 мм в диаметре; спленомегалия (14,8×8,1 см); диффузные изменения поджелудочной железы. Пневмония, пиелонефрит исключены.

Первоначально состояние было расценено как декомпенсация основного заболевания с развитием печеночно-клеточной недостаточности, что могло быть спровоцировано физической перегрузкой и малобелковой диетой, но данное предположение не объясняло наличие выраженного болевого синдрома в нижних конечностях и воспалительных изменений крови. Через несколько дней на фоне дезинтоксикационной, антибактериальной и симптоматической терапии наблюдалось усиление распирающих болей в ногах, появление массивных, симметричных отеков нижних конечностей с захватом бедер, трофических нарушений в области нижней трети правой голени и стопы в виде эпидермальных пузырей с серозным содержимым. По данным ультразвукового исследования и осмотра хирурга, тромбоз глубоких вен нижних конечностей исключен. При ультразвуковом исследовании в мягких тканях внутренней поверхности правого бедра на глубине 12 мм определяется жидкостное образование 49×14 мм, аваскулярное, распространяющееся на подколенную область; на внутренней поверхности правой голени – образование аналогичной структуры размером 67×26 мм, доходящее до нижней трети голени. Под УЗ контролем выполнена пункция жидкостного образования мягких тканей правой голени, получена мутно-желтая густая жидкость; при цитологическом исследовании определялись распадающиеся нейтрофилы все поле зрения. Диагностирована флегмона правой голени. При повторном распросе больная вспомнила, что во время работы на даче «натерла» правую ногу в области стопы. Пациентка переведена в хирургическое отделение, выполнено вскрытие флегмоны, на фоне местного лечения, антибактериальной терапии нормализовалась температура, очистились раны, купировался воспалительный процесс на голени, выписана 23.09.15. Через неделю появились эпизоды гипертермии, постепенно нарастающие боли в поясничной области. Получила амбулаторно 2 курса антибактериальной терапии, после которой возобновилась лихорадка, поясничные боли стали нестерпимыми, возникали при малейшей нагрузке, по ночам. 29.10.15 госпитализирована в хирургическое отделение. При осмотре: температура 39°C, кожные покровы бледной окраски, положение вынужденное, лежит на спине, повороты и попытки встать резко болезненные. Симптомов натяжения нет, боль при пальпации остистых отростков поясничных позвонков. КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: в сегментах L_{III-IV}, L_{IV-V} определяются явления спондилодисцитоза с неравномерным выраженным снижением высоты дисков, деструктивными эрозивными контактными изменениями в телах позвонков с наличием мелких секвестров, боковым листезом влево тела LIV позвонка. Заключение: остеомиелит L_{III-V} позвонков.

Диагностирована септикопиемическая форма гематогенного остеомиелита L_{III-V} позвонков с дисцитами L_{III-IV}, L_{IV-V}. Посев крови на микрофлору роста не дал. Проведены три курса лечения антибиотиками широкого спектра действия, дезинтоксикационная, симптоматическая терапия. Состояние улучшилось, боли в пояснице прекратились, стала самостоятельно передвигаться. Катамнез в течение года – изредка беспокоят ноющие боли в по-

ясничной области, для купирования которых пользуется ортопедическим поясом.

Таким образом, ссадина правой стопы явилась причиной гнойного инфицирования с развитием сепсиса в форме септикопиемии (формирование флегмоны правой голени и остеомиелита L_{III-V} позвонков с дисцитами L_{III-IV}, L_{IV-V}). Можно предполагать, что немаловажную роль в развитии данной тяжелой патологии сыграли противопоказанная для больных ГЛД физическая нагрузка и снижение иммунитета на фоне малобелковой диеты.

Следовательно, ведение пациентов с ГЛД является серьезным вызовом, который требует от врачей большой эрудиции, постоянной начеку и пристального внимания ко всем нюансам в состоянии пациентов — даже при, казалось бы, благополучном многолетнем течении заболевания на фоне проводимой терапии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Экстрапиримидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002: 495–502.
2. Rodrigues-Castro K.I., Hevia-Urputia F.J., Sturniolo G.C. Wilson's disease: a review of what we have learned. World J. Hepatol. 2015; 87: 2859–2870. PMID: 26692151 DOI: 10.4254/wjh.v7.i29.2859.
3. Khandpur S., Jain N., Singla S. et al. D-penicillamine induced degenerative dermatopathy. Indian J. Dermatol. 2015; 60: 406–409. PMID: 26288416 DOI: 10.4103/0019-5154.160498.
4. Chen J.C., Chuang C.H., Wang J.D., Wang C.W. Combination therapy using chelating agent and zinc for Wilson for Wilson disease. J. Med. Biol. Eng. 2015; 35: 697–708. PMID: 26692828 DOI: 10.1007/s40846-015-0087-7.
5. Santiago R., Gottrand F., Debray D. et al. Zinc therapy for Wilson disease in children in French pediatric centers. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2015; 61: 613–618. PMID: 26230903 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000926.
6. Aggarwal A. The pragmatic treatment of Wilson's disease. Mov. Disord. Clin. Practice. 2014; 10 p. DOI: 10.1002/mdc3.12003.
7. Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G. Wilson's disease and other neurological copper disorders. Lancet. Neurol. 2015; 14: 103–113. PMID: 25496901 DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
8. Rosencrantz R., Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical consideration in diagnosis and treatment. Semin. Liver. Dis. 2011; 31: 245–259. PMID: 21901655 DOI: 10.1055/s-0031-1286056.
9. Donaldson I., Marsden C.D., Schneider S.A., Bhatia K.P. Marsden's book of movement disorders. Oxford, 2012: 493–519.
10. Ranjan A., Kalita J., Kumar V., Misra U.K. MRI and oxidative stress markers in neurological worsening of Wilson disease following penicillamine. Neurotoxicology. 2015; 49: 45–49. PMID: 26004675 DOI: 10.1016/j.neuro.2015.05.004.
11. Litwin T., Dziezic K., Karlinski M., Chabik G. et al. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. J. Neurol. Sci. 2015; 355: 162–167. PMID: 26071888 DOI: 10.1016/j.jns.2015.06.010.
12. Rau A. R., Usha M., Mallya P., Rau A. T. K. Cytopenia and bone marrow dysplasia in a case of Wilson's disease. Indian J. Hematol. Blood Transfus. 2014; 30 (Suppl. 1): 433–436. PMID: 25332639 DOI: 10.1007/s12288-014-0456-3.

References

1. Ekstrapiramidnye rasstroystva: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. [Extrapiramidal disorders. Guideline on diagnosis and treatment] Eds: V.N. Shtok, I.A. Ivanova-Smolenskaya, O.S. Levin. Moscow: MEDpress-inform, 2002: 495–502. (In Russ.).
2. Rodrigues-Castro K.I., Hevia-Urputia F.J., Sturniolo G.C. Wilson's disease: a review of what we have learned. World J. Hepatol. 2015; 87: 2859–2870. PMID: 26692151 DOI: 10.4254/wjh.v7.i29.2859.
3. Khandpur S., Jain N., Singla S. et al. D-penicillamine induced degenerative dermatopathy. Indian J. Dermatol. 2015; 60: 406–409. PMID: 26288416 DOI: 10.4103/0019-5154.160498.
4. Chen J.C., Chuang C.H., Wang J.D., Wang C.W. Combination therapy using chelating agent and zinc for Wilson for Wilson disease. J. Med. Biol. Eng. 2015; 35: 697–708. PMID: 26692828 DOI: 10.1007/s40846-015-0087-7.
5. Santiago R., Gottrand F., Debray D. et al. Zinc therapy for Wilson disease in children in French pediatric centers. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2015; 61: 613–618. PMID: 26230903 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000926.
6. Aggarwal A. The pragmatic treatment of Wilson's disease. Mov. Disord. Clin. Practice. 2014; 10 p. DOI: 10.1002/mdc3.12003.
7. Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G. Wilson's disease and other neurological copper disorders. Lancet. Neurol. 2015; 14: 103–113. PMID: 25496901 DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
8. Rosencrantz R., Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical consideration in diagnosis and treatment. Semin. Liver. Dis. 2011; 31: 245–259. PMID: 21901655 DOI: 10.1055/s-0031-1286056.
9. Donaldson I., Marsden C.D., Schneider S.A., Bhatia K.P. Marsden's book of movement disorders. Oxford, 2012: 493–519.
10. Ranjan A., Kalita J., Kumar V., Misra U.K. MRI and oxidative stress markers in neurological worsening of Wilson disease following penicillamine. Neurotoxicology. 2015; 49: 45–49. PMID: 26004675 DOI: 10.1016/j.neuro.2015.05.004.
11. Litwin T., Dziezic K., Karlinski M., Chabik G. et al. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. J. Neurol. Sci. 2015; 355: 162–167. PMID: 26071888 DOI: 10.1016/j.jns.2015.06.010.
12. Rau A. R., Usha M., Mallya P., Rau A. T. K. Cytopenia and bone marrow dysplasia in a case of Wilson's disease. Indian J. Hematol. Blood Transfus. 2014; 30 (Suppl. 1): 433–436. PMID: 25332639 DOI: 10.1007/s12288-014-0456-3.

Информация об авторах: Проскокова Татьяна Николаевна — д.м.н., проф. кафедры неврологии и нейрохирургии ДВГМУ, 680000, Россия, Хабаровск, ул. Карла Маркса, 35. E-mail: proskokova2011@yandex.ru;
Вялова Н.В. — асс. кафедры неврологии и нейрохирургии ДВГМУ, Хабаровск, Россия;
Сердюк Н.Б. — к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ДВГМУ, Хабаровск, Россия;
Хелимский А.М. — д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ДВГМУ, Хабаровск, Россия.

Information about the authors: Tat'yana N. Proskokova, D.Sci.(Med.), Prof. of Department of Neurology and Neurosurgery, Far Eastern State Medical University, 680000, Russia, Khabarovsk, ul. Karla Marksa, 35. E-mail: proskokova2011@yandex.ru;
Nadezhda V. Vyalova, Teaching Assistant, Department of Neurology and Neurosurgery, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;
Natal'ya B. Serdyuk, PhD Associate Prof., Department of Neurology and Neurosurgery, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;
Aleksandr M. Khelimskiy, D.Sci.(Med.), Prof., Head of Department of Neurology and Neurosurgery, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia.

Мультимодальные исследования головного мозга человека с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии

М.В. Ублинский, А.В. Манжурцев, П.Е. Меньшиков, Т.А. Ахадов, Н.А. Семенова

ФГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии», Москва, Россия

Исследование структурно-функциональной организации головного мозга в норме и при патологии является одним из приоритетных и интенсивно развивающихся направлений нейронауки в новом столетии. Прижизненные исследования структуры, метаболизма, кровотока, функций головного мозга в настоящее время базируются главным образом на биологически безопасных, не связанных с ионизирующим излучением технологиях визуализации, основанных на магнитно-резонансной томографии (МРТ). В обзоре представлено подробное описание основ таких высокоинформативных методик, занявших прочное место в современном исследовательском арсенале, как функциональная МРТ (фМРТ) и магнитно-резонансная спектроскопия (МРС). Представлены возможности и преимущества этих методик, в том числе при их совместном применении с другими нейровизуализационными технологиями (МР-трактография и др.). Авторы убеждены, что совместное применение всех возможностей МРТ в одном исследовании позволит создать комплексный подход к изучению физико-химических механизмов, лежащих в основе функционирования мозга, что имеет как фундаментальное, так и прикладное значение.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография головного мозга, функциональная МРТ, МР-спектроскопия, мультимодальные исследования.

Для цитирования: Ублинский М.В., Манжурцев А.В., Меньшиков П.Е. и др. Мультимодальные исследования головного мозга человека с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018; 12(1): 54–60.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.8

Multimodal studies of the human brain using functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy

Maksim V. Ublinskiy, Andrey V. Manzhurtsev, Petr E. Men'shchikov, Tolib A. Akhadov, Natalia A. Semenova

Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia

Studying the brain structure and function in health and disease is one of the most important and intensively developing fields of neuroscience in the new century. Nowadays, in vivo studies of brain structure, metabolism, blood flow and function are mostly performed using safe imaging technologies not requiring ionizing radiation and based on magnetic resonance imaging (MRI). In this review, the detailed description of the principles of commonly used techniques that provide high-quality information about the brain, such as functional MRI (fMRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS), is presented. The potential and advantages of these methods including their use in combination with other imaging techniques (MR-tractography etc.) are outlined. The authors believe that combining all MRI options in one study may produce a complex approach for exploring physical-chemical mechanisms underlying brain function which may be of value for basic and applied research.

Keywords: brain magnetic resonance imaging, functional MRI, MR-spectroscopy, multimodal imaging.

For citation: Ublinskiy M.V., Manzhurtsev A.V., Men'shchikov P.E. et al. [Multimodal studies of the human brain using functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018; 12(1): 54–60. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.8

Магнитно-резонансная томография (МРТ) применяется для визуализации анатомического строения органа и базируется на специфичности времен релаксации протонов воды T_1 и T_2 в сером и белом веществе, в крови и цереброспинальной жидкости. Это позволяет по данным, полученным *in vivo*, построить изображения анатомических структур и локусов мозга. Получение и анализ изображений являются также необходимым элементом в проведении исследований микроструктуры, функциональной гемодинамики и метаболизма мозга *in vivo*: по результатам МРТ локализуют зоны интереса и соотносят метаболические сдвиги и данные функциональной гемодинамики с типом вещества мозга.

Функциональная МРТ (фМРТ) позволяет выделить локусы нейроактивации и установить связи между ними; метод использует локальное изменение концентрации парамагнетика дезоксигемоглобина (dHb), обусловленное изменением локального кровотока в связи с меняющейся активностью нейронов. Анализ временных зависимостей изменения контраста, вызванного изменением концентрации dHb относительно концентрации оксигенированного гемоглобина (Hb), дает возможность оценить влияние нейроактивации на локальные скорости потребления кислорода и глюкозы.

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) позволяет измерить внутриклеточные концентрации низкомолекулярных соединений, присутствующих в цитозоле в свободном состоянии, и получить данные об изменениях концентраций этих веществ в динамике метаболических процессов в норме и патологии. Метод использует информацию о сдвиге резонансной частоты ядра под влиянием экранирующего поля электронов в атомах и молекулах.

Диффузионно-тензорная трактография (ДТТ) использует параметры диффузии воды для характеристики особенностей микроструктуры проводящих путей.

Основным ограничением перечисленных методов является их низкая чувствительность, что особенно существенно для МРС, поскольку в отличие от всех видов томографии, где исследуется поведение МР-сигнала протонов воды (содержание которой в тканях составляет 90%), в МРС наблюдаются сигналы соединений, присутствующих в клетках в концентрациях на порядки ниже. Даже при работе на самых чувствительных ядрах (^1H , гиромагнитное отношение $\gamma=42,57$ МГц/Т) в полях с максимально разрешенной при исследовании человека напряженностью постоянного магнитного поля (3 Тесла) удается наблюдать МР-сигналы от соединений, присутствующих в объеме не менее 8 см^3 в концентрации не ниже 1 мМ. В клетках в таких количествах содержатся конечные продукты метаболических путей (например, многие аминокислоты, лактат, АТФ), источники энергии (жиры, гликоген), некоторые биохимические предшественники (холин, инозитол, нейротрансмиттеры).

Низкая чувствительность искупается возможностью получения в одном исследовании большого объема разнородной информации о структуре, функции и метаболизме.

Основы фМРТ

Выполнение любого задания сопряжено с повышением нейрональной активности, которая, в свою очередь, приводит к увеличению метаболических затрат в головном

мозге [1]. С нейрональной активации в локальных областях головного мозга начинается ряд физиологических и физико-химических изменений нервной ткани. К физиологическим эффектам стимуляции относится вазодилатация, в результате которой увеличивается локальный объем крови (объем крови на единицу мозговой ткани – CBV) и скорость кровотока (CBF). Физико-химическим эффектом нейроактивации является изменение концентраций dHb и (Hb), которое детектируется как BOLD-сигнал (blood oxygen level dependent).

Впервые механизм формирования BOLD-сигнала был описан S. Ogawa и T.M. Lee при исследовании головного мозга крыс на магнитах с напряженностью магнитного поля 7 Тесла. Авторы заметили, что контраст изображения зависит от региональной нейрональной активности [2]. Вскоре этот эффект был безупречно продемонстрирован на мозге кошек в периоде аноксии [3].

dHb является парамагнетиком, ограниченным внутриклеточным пространством эритроцита, который, в свою очередь, ограничен пространством сосуда. dHb создает локальную неоднородность магнитного поля, что приводит к снижению интенсивности BOLD-сигнала. При уменьшении отношения $[\text{dHb}]/[\text{Hb}]$ однородность магнитного поля увеличивается, что приводит к увеличению T_2 и возрастанию интенсивности BOLD- сигнала.

Оценить изменение концентрации dHb/Hb позволяет функция гемодинамического ответа (HRF). Необходимо несколько секунд, чтобы церебральный кровоток отреагировал на потребность мозга в кислороде и глюкозе. Расширение сосудов приводит к возрастанию CBF и CBV. Гемодинамическая реакция сосудистой системы компенсирует повышенное потребление кислорода в первые секунды избыточной доставкой Hb, что уменьшает соотношение dHb/Hb и приводит к росту интенсивности BOLD-сигнала.

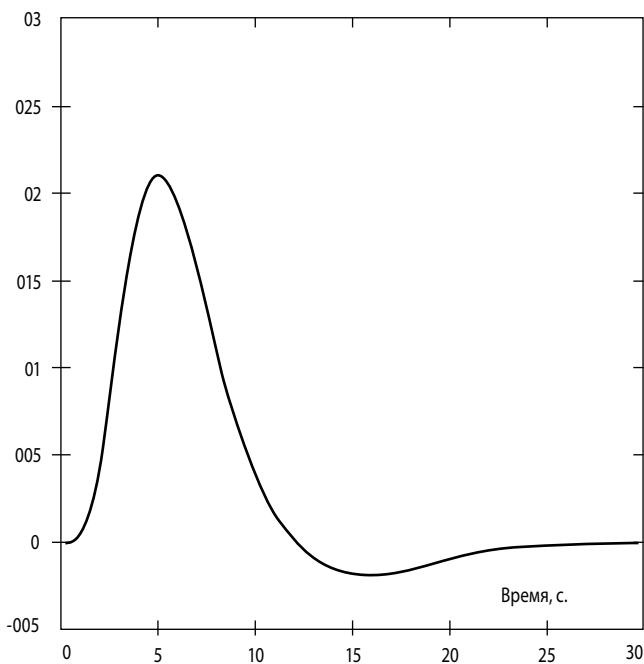


Рис. 1. Вид графика функции гемодинамического ответа
Fig. 1. Appearance of hemodynamic response function curve

Ответ нейронов на возбуждение происходит быстро, спустя несколько сот миллисекунд [4] после совершения действия; BOLD-ответ начинается через 1–2 с (рис. 1) [4]. Следовательно, BOLD прямо не связан с нейрональной активностью и в первую очередь зависит от суммы всей синаптической активности нейронов в заданном объеме ткани – локального потенциала поля [5].

Основанная на регистрации BOLD технология фМРТ широко используется для выявления зон активности в мозге в норме и при различных заболеваниях центральной нервной системы [6]. При этом флуктуации BOLD обычно рассматриваются как показатель изменения активности соответствующих нейронных сетей.

Церебральная скорость метаболизма обычно выражается в скорости потребления кислорода ($CMRO_2$), т.к. метаболизм глюкозы на 90% аэробный; поэтому CMR совпадает с потреблением кислорода [7]. Энергетические потребности различных типов нейронов оказывают влияние на форму их электроактивности. Большие проекционные нейроны, которые выполняют энергоёмкие процессы на обширной поверхности мембран, имеют относительно большую потребность энергии.

Недавние исследования показали количественную связь между фМРТ-изображением и определенными типами церебральных нейротрансмиттеров [8].

Синаптическая активность тесно связана с потреблением глюкозы [9] через локальное увеличение церебрального кровотока (CBF). Основанные на данных ПЭТ измерения CBF и скорости потребления кислорода ($CMRO_2$) в головном мозге человека при зрительной и соматосенсорной стимуляции [10], показывают, что увеличение CBF опережает увеличение $CMRO_2$, это приводит к увеличению уровня капиллярной и венозной оксигенации. BOLD-сигнал определяется несоответствием между увеличением CBF и изменением $CMRO_2$:

$$\%BOLD = M \frac{\Delta CBF/CBF - \Delta CMRO_2/CMRO_2}{\Delta CBF/CBF + 1} - \frac{1}{\beta} \times \frac{\Delta CBV_v}{CBV_v}$$

M – константа калибровки, $\beta=1,5$.

Было показано [11], что в соматосенсорной коре крыс отклик на стимул кровотока происходит на 0,5–1 с раньше, чем BOLD-ответ. Известно, что функциональный ответ $CMRO_2$ начинается раньше, но достигает своего максимума позже, чем BOLD-ответ [12]. Одной из причин сдвига максимума значения $CMRO_2$ относительно фМРТ считается временная задержка между скоростью потребления кислорода митохондриями и изменением в уровне оксигенации крови [13].

Локализационная магнитно-резонансная спектроскопия, протонная (1H) МРС

Современные магнитно-резонансные томографы позволяют получать хорошо разрешенные 1H МРС-спектры мозга в течение нескольких минут, что делает возможным исследование динамики метаболических процессов. Поскольку разные локусы мозга различаются по клеточному составу и имеют разные метаболические характеристики, для получения адекватных данных необходима локализация чувствительного объема (VOI – Volume of Interest). Локализация достигается с помощью специальных импульсных

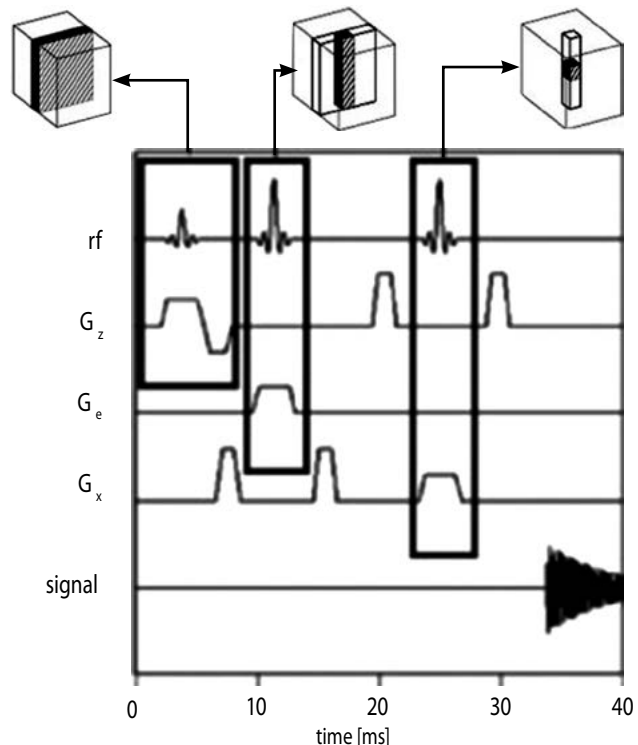


Рис. 2. Выделение VOI на пересечении ортогональных плоскостей, выбираемых срез-селективными и фазовыми градиентами

Fig. 2. VOI selection on the overlap of orthogonal plains taken by the slice-selection and phase gradients

последовательностей [14], которые включают в себя три ортогональных срез-селективных импульса и градиенты, расфазированные ядерные спины и нивелирующие сигнал от окружающих VOI тканей (рис. 2).

В основном используются две импульсные последовательности: PRESS (*Point Resolved Spectroscopy*) и STEAM (*Stimulated Echo Acquisition Mode*). Спектр возникает вследствие диамагнитного момента атомов, который обусловлен движением электронов химической связи при наложении внешнего поля. Движение электронов образует эффективные токи и, следовательно, создает вторичное магнитное поле, пропорциональное внешнему магнитному полю и противоположно направленное. Это приводит к появлению константы экранирования σ (для протонов значения $\sigma \sim 10^{-5} - 10^{-6}$). Электронное экранирование вызывает небольшой сдвиг резонансной частоты. Этот сдвиг обусловлен электронами химической связи и поэтому называется химическим сдвигом δ . Величины δ малы по сравнению с резонансной частотой ядра и измеряются в миллионных долях от значения резонансной частоты. Величины δ отсчитывают от выбранного стандарта. В 1H МРС-спектрах это сигнал протонов воды ($\delta=4,7$ ppm), в ^{31}P МРС-спектрах – сигнал фосфатной группы фосфокреатина ($\delta=0$ ppm).

1H МРС существенно осложняется наличием в клетках и тканях большого количества воды (около 95%), сигнал которой в 1H МРС спектрах биологических систем является доминирующим и мешает наблюдению сигналов метаболитов. От сигнала протонов воды избавляются с помощью специальных методов, разработанных для МРС. Наиболее часто используется режим преднасыщения селективными импульсами 90° на частоте протонов воды.

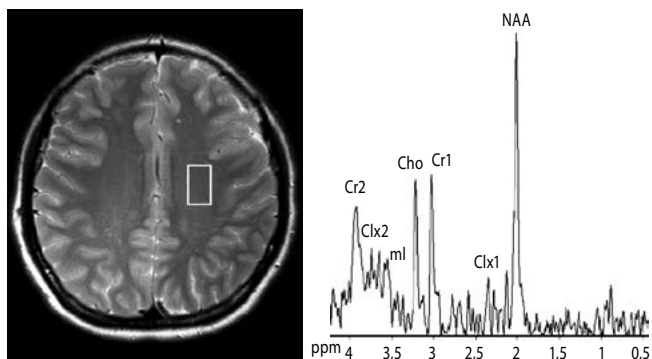


Рис. 3. Протонный спектр белого вещества головного мозга (теменная доля), норма

NAA – N-ацетиласпартат; Glx – глутамат и глутамин; Cr – креатин+фосфокреатин; Cho – холинсодержащие соединения; ml – миоинозитол

Fig. 3. Proton magnetic resonance spectrum of the brain white matter (temporal lobe), normal

NAA – N-acetylaspartate; Glx – glutamate and glutamine; Cr – creatine + phosphocreatine; Cho – choline; ml – myoinositol

В ^1H МР спектрах мозга в норме (рис. 3) детектируются сигналы N-ацетильной группы N-ацетиласпартата (NAA, $\delta=2,0$ ppm), протонов группы $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ в составе холинсодержащих соединений (Cho, $\delta=3,2$ ppm), N-метильной группы фосфокреатина и креатина (Cr, $\delta=3,0$ ppm), СН₂-групп глутамата и глутамина (Glx, $\delta=2,2$ и $3,7$ ppm), сигнал 1,3,4,6-протонов шестичленного кольца инозитола (ml, $\delta=3,56$ ppm) [10]. В условиях гипоксии и ишемии в спектрах появляются сигналы метильной группы лактата (Lac, $\delta=1,34$ ppm). Сигнал метильных и метиленовых протонов (Lip, $\delta=0,9$ и $1,3$), возникающий при некоторых патологических состояниях, сопровождающихся гибелью клеток с последующим разрушением клеточной мембраны, обычно относят к жирнокислотным фрагментам липидов [15].

В спектрах мозга *in vivo* каждый из сигналов исполняет роль маркера. Два сигнала – NAA и ml – используются как клеточные маркеры. NAA – нейрональный маркер, поскольку в измеряемых методом МРС концентрациях присутствует только в нейронах; интенсивность этого сигнала пропорциональна уровню функционально полноценных нейронов в исследуемом объеме. Сигнал ml – маркер астроцитов; рост интенсивности этого сигнала указывает на активацию глии или активацию пролиферации астроцитов [30]. Остальные сигналы относятся к соединениям, распространенным во всех типах клеток нервной ткани. Их используют как метаболические маркеры [16]. Сигналы Cr и Cho являются показателями энергетического и липидного обмена соответственно. В нормальном мозге человека концентрация глутамата значительно превышает концентрацию глутамин, поэтому интенсивность сигнала Glx характеризует уровень возбуждающего нейромедиатора глутамата.

N-ацетиласпартат (NAA). NAA – аминокислота, обнаруженная в мозге в высоких концентрациях [17]. Содержание NAA в различных отделах мозга может достигать 10 мМ. Поэтому NAA хорошо детектируется в протонных спектрах мозга [15]. NAA синтезируется в митохондриях нейронов из аспартата и ацетил-коэнзима А под действием L-аспартат-N-ацетилтрансферазы и в незначительных количествах образуется как продукт катаболизма нейротрансмиттера N-ацетил-аспартил-глутамата [18]. Разлагается NAA путем гидролиза в олигодендрocyтах.

Несмотря на то, что изучение NAA продолжается более 50 лет, роль NAA в головном мозге до сих пор полностью не выяснена. Ряд данных свидетельствуют, что NAA участвует в транспорте воды, образующейся в нейронах при окислении глюкозы, против градиента концентрации из нейронов в олигодендрocyты [19]. Кроме того, NAA служит источником аспартата и ацетильных групп в синтезе миелина, а также участвует в биосинтезе липидов мозга. Предполагается, что NAA выполняет функцию сигнальной молекулы в системе нейроны–глия [20]. NAA обнаруживается в ЦНС и лишь в незначительных количествах присутствует в периферических тканях [15]. Серое вещество мозга содержит больше NAA, чем белое вещество [21]. Исследования экстрактов клеточных культур нейронов и астроцитов и данные иммуногистохимических анализов [22] показали, что NAA локализуется в нейронах. Эти данные и послужили основанием для использования NAA в качестве клеточного маркера нейронов.

Оценку интенсивности сигнала NAA в спектрах мозга *in vivo* применяют в медицинской диагностике для выявления и мониторинга различных патологических состояний мозга. Снижение уровня NAA интерпретируется как индикатор гибели или дисфункции нейронов, тогда как высокое содержание NAA связывают с высоким уровнем неповрежденных нейронов [23, 24].

Восстановление NAA при лечении заболеваний, причиной которых является не гибель нейронов, а их дисфункция, свидетельствует о том, что NAA отражает уровень функционально полноценных нейронов [21].

Креатин+фосфокреатин. Креатин (Cr) образуется в две стадии с участием аргинин-глицин-амидинотрансферазы и гуанидиноацетат-метилтрансферазы. Показано, что в нейронах и глиальных клетках в большом количестве экспрессируются гены обоих ферментов [25]. Предполагают, что основное количество церебрального Cr имеет эндогенное происхождение [25].

Фосфокреатин (PCr) образуется путем фосфорилирования Cr с помощью АТФ. Реакция обратима и при необходимости восполнения АТФ сдвигается в сторону его образования: например, в условиях ишемии под действием креатинкиназы фосфатная группа PCr переносится на АДФ, образуется АТФ и Cr. При этом в ^1H МР-спектрах интенсивность сигнала Cr+PCr остается постоянной. Поэтому интенсивность резонанса Cr часто используют при анализе спектров мозга как концентрационный стандарт, хотя показано, что во множестве патологических состояний интенсивность сигнала Cr в спектрах мозга меняется.

Холинсодержащие соединения (Cho). Сигнал Cho представляет собой сумму сигналов холинсодержащих соединений – фосфохолина, глицерофосфохолина и холина. Основной вклад в сигнал Cho в мозге вносит глицерофосфохолин. Глицерофосфохолин и фосфохолин являются продуктами синтеза и гидролиза мембранных фосфолипидов [26]. Для выяснения источников изменения интенсивности сигнала Cho необходимо использование ^{31}P МРС, где сигналы этих соединений имеют различные значения δ и могут быть исследованы каждый в отдельности. В протонных спектрах мозга увеличение интенсивности сигнала Cho является признаком демиелинизации, деградации клеточных мембран или активации пролиферации клеток (опухолообразование) [27].

Лактат (Lac). Сигнал Lac не обнаруживается в спектрах нормального мозга. Lac возникает при гипоксии и ишемии или при митохондриальных дисфункциях, как конечный продукт анаэробного гликолиза. Увеличение интенсивности сигнала Lac также обнаруживается в зоне накопления макрофагов (например, при остром воспалении) [28].

Липиды. Сигналы липидов не детектируются в нормальной ткани мозга и возникают вследствие разрушения клеточной мембраны в зонах некроза [29].

Миоинозитол (mI). Глиальный маркер mI является осмолитом в астроцитах. Этот метаболит – участник липидного метаболизма и метаболизма вторичных полифосфатных мессенджеров [30].

Глутамат-глутамин (Glx). Glx – это суперпозиция сигналов глутамата (Glu) и глутамина (Gln). Глутамат – это основной возбуждающий нейромедиатор, а глутамин является продуктом гидролиза и предшественником синтеза глутамата.

Магнитно-резонансная спектроскопия на ядрах ^{31}P (^{31}P -MPC)

Атом фосфора является идеальным элементом для MPC. Сигналы ^{31}P -содержащих соединений, обычно наблюдаемые в спектрах биологических тканей, лежат в значительно более широком диапазоне химических сдвигов (от $\delta=250$ ppm до $\delta=-250$ ppm), чем сигналы у ядра ^1H . Это существенно ограничивает возможности одновоксельной ^{31}P -MPC: для получения удовлетворительного соотношения сигнал/шум при одном и том же времени сканирования необходимо увеличивать объем вокселя. Другим способом увеличить качество полученных спектральных данных является использование двумерной MPC. Таким образом, спектральная информация может быть представлена как функция двух переменных. Это позволяет достигнуть достаточно хорошего разрешения в сложных спектрах, которые в одномерном случае представляют собой наложение перекрывающихся линий.

Локализация и возбуждение объема интереса при ^{31}P -MPC наиболее часто осуществляется с использованием последовательности ISIS (*Image Selected In-vivo Spectroscopy*). В ^{31}P -спектрах мозга (рис. 4) регистрируются сигналы от фосфатных групп участников энергетического метаболизма фосфокреатина (PCr, $\delta_{\text{PCr}}=0$ ppm), АТФ и АДФ (β -АТФ, $\delta=-16,4$ ppm; α -АТФ+ α -АДФ, $\delta=-7,6$ ppm; γ -АТФ+ β -АДФ, $\delta=-2,6$ ppm), неорганического фосфата (Pi, $\delta_{\text{Pi}}=4,7$ ppm), участников липидного обмена, фосфомоноэфиров фосфохолина и фосфоэтаноламина (PME, $\delta=6,5$ ppm) и фосфодиэфиров глицерофосфохолина и глицерофосфоэтаноламина (PDE, $\delta=2,5$ ppm). По величине δ_{Pi} можно вычислить значение pH [15]. Регистрируемый в спектрах сигнал Pi относится к цитоплазматическому неорганическому фосфату, поэтому δ_{Pi} является индикатором кислотности внутриклеточной среды.

Фосфомоноэфиры, так же как и фосфодиэфиры, – это промежуточные продукты синтеза и деградации мембранных фосфолипидов, относительные концентрации этих метаболитов служат показателями активации синтеза (если возрастает PME) или распада (если возрастает PDE) мембранных фосфолипидов. Процессами, ведущими к

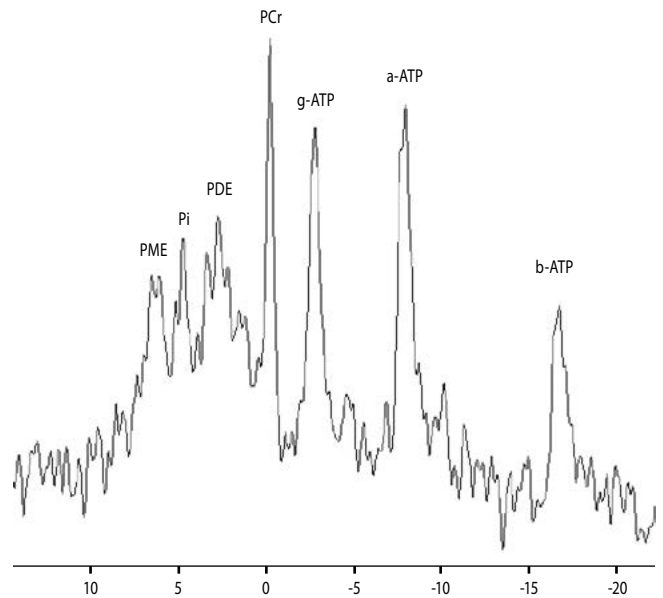


Рис. 4. ^{31}P -MPC белого вещества
PCr – фосфокреатин; α -АТФ, β -АТФ, γ -АТФ – АТФ; Pi – неорганический фосфат; PME – фосфомоноэфиры (фосфохолин+фосфоэтаноламин); PDE – фосфодиэфиры (глицерофосфохолин+глицерофосфоэтаноламин)

Fig. 4. White matter ^{31}P -MR-spectroscopy
PCr – phosphocreatin; Pi – inorganic phosphate; PME – phosphomonoethers (phosphocholine+phosphoethanolamine); PDE – phosphodiethers (glycerophosphocholine+glycerophosphoethanolamine)

образованию фосфомоноэфиров, являются: а) фосфорилирование соответствующих оснований (в основном, холина и этаноламина) киназами; б) расщепление под действием фосфолипазы С соответствующих фосфолипидов; в) расщепление под действием фосфодиэстеразы соответствующих фосфодиэфиров, например, глицерилфосфатидилхолина (GPC) и глицерилфосфатидилэтаноламина (GPE). Фосфомоноэфиры разрушаются фосфолипазой D с образованием неорганического фосфата (Pi) и соответствующего амина. Фосфодиэфиры (PDE), такие как GPE и GPC, – это основные продукты разрушения мембранных фосфолипидов. Данный процесс происходит под действием фосфолипаз A1 и A2. Затем фосфодиэстеразы гидролизуют PDE до соответствующих PME. Из схемы метаболизма PME и PDE следует, что параметр PME/PDE может служить оценкой оборота мембранных фосфолипидов.

^{31}P -MPC позволяет обнаружить макроэргические соединения PCr и АТФ. Ядра фосфора, принадлежащие атомам в разных структурных фрагментах молекулы АТФ, имеют разные показатели δ , вследствие чего в спектре наблюдаются три сигнала АТФ, соответственно от α , β и γ -фосфатных групп. АТФ в качестве источника энергии постоянно расходуется и синтезируется. Самым быстрым процессом синтеза АТФ является креатинкиназная реакция. В ней участвуют PCr и молекула АДФ. Фосфатная группа PCr в присутствии фермента креатинкиназы фосфорилирует АДФ с образованием АТФ, реакция обратима. Вследствие гидролиза высокоэнергетических фосфатов (в нашем случае, АТФ и фосфокреатины) образуется неорганический фосфат (Pi). Энергия, выделяющаяся при гидролизе, затрачивается клеткой на синтез, ионный транспорт и механическую работу.

Диффузионно-тензорная трактография

ДТТ – еще одна технология МРТ, весьма информативная в изучении головного мозга. Измерение коэффициента диффузии тканевой воды в трех ортогональных плоскостях позволяет построить матрицу векторов диффузии. Изменения фазы вследствие диффузии приводят к снижению интенсивности МРТ-сигнала. Диффузия тканевой воды в белом веществе ограничена миелином. Если аксоны миелинизированы, вода диффундирует преимущественно вдоль направления нервных волокон. Следовательно, диффузия воды в белом веществе пространственно анизотропна. Комбинация ДТТ с методами фМРТ и МРС обеспечи-

вает уникальную возможность исследовать анатомическую структуру, микроструктуру, зоны нейроактивации и обменные процессы в выбранных локусах мозга *in vivo*. Современные высокопольные магнитные МР-томографы позволяют получать эту информацию в одном исследовании.

Реализация такого мультимодального исследования – путь к созданию полной картины физико-химических механизмов, лежащих в основе функционирования мозга в норме и при различных патологических состояниях.

Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.

Список литературы

- Graham G.D., Kalvach P., Blamire A.M. et al. Clinical correlates of proton magnetic resonance spectroscopy findings after acute cerebral infarction. *Stroke* 1995; 26: 225–229. PMID: 7831692 DOI:10.1161/01.STR.26.2.225.
- Pellerin L., Magistretti P.J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 10625–10629. PMID: 7938003 DOI:10.1073/pnas.91.22.10625.
- Vázquez A.L., Fukuda M., Kim S.G. Evolution of the dynamic changes in functional cerebral oxidative metabolism from tissue mitochondria to blood oxygen. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; PMID: 22293987 PMID: PMC3318152 DOI: 10.1038/jcbfm.2011.198.
- Kim H., Jin S.T., Kim Y.W. et al. Risk Factors for Early Hemorrhagic Progression After Traumatic Brain Injury: A Focus on Lipid Profile. *Journal of neurotrauma* 2015. PMID: 25557755 DOI: 10.1089/neu.2014.3697.
- Magistretti P.J., Pellerin L., Rothman D.L., Shulman R.G. Energy on demand. *Science* 1999; 283: 496–497. PMID: 9988650.
- Erin L., Habecker F., Melissa A. et al. FMRI in Psychiatric Disorders. *Neuro-methods* 2009; 41: 615–656.
- Ames A. CNS energy metabolism as related to function. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 34: 42–68. PMID: 11086186.
- Merboldt K., Hanicke W., Frahm J. Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. *Journal of Magnetic Resonance* 1969; 64 (3): 479–486. PMID: 1881309 DOI: 10.1016/0022-2364(85)90111-8.
- Rink P.A. Introduction into Magnetic Resonance in Medicine. Stuttgart – New York: Theme Medical Publishers Inc 1990; 228 p.
- Fox P.T., Raichle M.E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:1140–1144. PMID: 3485282 PMID: PMC323027 DOI: 10.1073/pnas.83.4.1140.
- Skipuletz T., Manzel A., Gropengießer et al. Pivotal role of choline metabolites in remyelination. *Brain*. 2015; 138: 398–413. PMID: 25524711 DOI: 10.1093/brain/awu358.
- Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., Tank D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9868–9872.
- Westin C.F., Maier S.E., Mamata H. et al. Processing and visualization of diffusion tensor MRI. *Medical Image Analysis* 2002; 6(2): 93–108. PMID: 12044998.
- Hollian A., Owen C.S., Wilson D.F. Control of Respiration in Isolated Mitochondria: Quantitative Evaluation of the Dependence of Respiratory Rates on [ATP], [ADP], and [Pi]. *Arch. Biochem. Biophys.* 1977; 181: 164.
- Diehl P., Fluck E., Gunther H. et al. NMR. Basic principles and progress. In *in vivo* Magnetic resonance spectroscopy III: potential and limitations. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 1992; 190: 35.
- Silva A.C., Lee S.P., Iadecola C., Kim S.G. Early temporal characteristics of CBF and deoxyhemoglobin changes during somatosensory stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20:201–206. PMID: 10616809 DOI: 10.1097/00004647-200001000-00025.
- Turner R., Le Bihan D., Moonen C.T. et al. Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med* 1991; 22(1): 159–166. PMID: 1798390 DOI: 10.1002/mrm.1910220117.
- Ross B., Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *The Anatomical Record* 2001; 265: 54–84.
- Baslow M.H. Brain N-acetylaspartate as a molecular water pump and its role in the etiology of Ganavan disease; a mechanistic explanation. *J. Mol. Neurosci.* 2003; 21: 185–190. PMID: 14645985.
- Baslow M.H. In: Moffet J., Tieman S. (eds.) N-acetylaspartate: a unique neuronal molecule in the central nervous system. New York: Springer Science. 2006: 95–113.

References

- Graham G.D., Kalvach P., Blamire A.M. et al. Clinical correlates of proton magnetic resonance spectroscopy findings after acute cerebral infarction. *Stroke* 1995; 26: 225–229. PMID: 7831692 DOI:10.1161/01.STR.26.2.225.
- Pellerin L., Magistretti P.J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 10625–10629. PMID: 7938003 DOI:10.1073/pnas.91.22.10625.
- Vázquez A.L., Fukuda M., Kim S.G. Evolution of the dynamic changes in functional cerebral oxidative metabolism from tissue mitochondria to blood oxygen. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; PMID: 22293987 PMID: PMC3318152 DOI: 10.1038/jcbfm.2011.198.
- Kim H., Jin S.T., Kim Y.W. et al. Risk Factors for Early Hemorrhagic Progression After Traumatic Brain Injury: A Focus on Lipid Profile. *Journal of neurotrauma* 2015. PMID: 25557755 DOI: 10.1089/neu.2014.3697.
- Magistretti P.J., Pellerin L., Rothman D.L., Shulman R.G. Energy on demand. *Science* 1999; 283: 496–497. PMID: 9988650.
- Erin L., Habecker F., Melissa A. et al. FMRI in Psychiatric Disorders. *Neuro-methods* 2009; 41: 615–656.
- Ames A. CNS energy metabolism as related to function. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 34: 42–68. PMID: 11086186.
- Merboldt K., Hanicke W., Frahm J. Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. *Journal of Magnetic Resonance* 1969; 64 (3): 479–486. PMID: 1881309 DOI: 10.1016/0022-2364(85)90111-8.
- Rink P.A. Introduction into Magnetic Resonance in Medicine. Stuttgart – New York: Theme Medical Publishers Inc 1990; 228 p.
- Fox P.T., Raichle M.E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:1140–1144. PMID: 3485282 PMID: PMC323027 DOI: 10.1073/pnas.83.4.1140.
- Skipuletz T., Manzel A., Gropengießer et al. Pivotal role of choline metabolites in remyelination. *Brain*. 2015; 138: 398–413. PMID: 25524711 DOI: 10.1093/brain/awu358.
- Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., Tank D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9868–9872.
- Westin C.F., Maier S.E., Mamata H. et al. Processing and visualization of diffusion tensor MRI. *Medical Image Analysis* 2002; 6(2): 93–108. PMID: 12044998.
- Hollian A., Owen C.S., Wilson D.F. Control of Respiration in Isolated Mitochondria: Quantitative Evaluation of the Dependence of Respiratory Rates on [ATP], [ADP], and [Pi]. *Arch. Biochem. Biophys.* 1977; 181: 164.
- Diehl P., Fluck E., Gunther H. et al. NMR. Basic principles and progress. In *in vivo* Magnetic resonance spectroscopy III: potential and limitations. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 1992; 190: 35.
- Silva A.C., Lee S.P., Iadecola C., Kim S.G. Early temporal characteristics of CBF and deoxyhemoglobin changes during somatosensory stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 201–206. PMID: 10616809 DOI: 10.1097/00004647-200001000-00025.
- Turner R., Le Bihan D., Moonen C.T. et al. Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med* 1991; 22(1): 159–166. PMID: 1798390 DOI: 10.1002/mrm.1910220117.
- Ross B., Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *The Anatomical Record* 2001; 265: 54–84.
- Baslow M.H. Brain N-acetylaspartate as a molecular water pump and its role in the etiology of Ganavan disease; a mechanistic explanation. *J. Mol. Neurosci.* 2003; 21: 185–190. PMID: 14645985.
- Baslow M.H. In: Moffet J., Tieman S. (eds.) N-acetylaspartate: a unique neuronal molecule in the central nervous system. New York: Springer Science. 2006: 95–113.

21. De Stephano N., Matthews P.M., Arnold D.L. Reversible decrease in N-acetylaspartate after acute brain injury. *Magn. Reson. Med* 1995; 34: 721–727. PMID: 8544693.
22. Nagaoka T., Zhao F., Wang P. et al. Increases in oxygen consumption without cerebral blood volume change during visual stimulation under hypotension condition. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 1043–1051. PMID: 16395284 DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600251.
23. Federico F., Simone I.L., Lucivero V., et al. Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in ischemic stroke. *Arch. Neurol* 1998; 55: 489–494. PMID: 9561976 DOI: 10.1001/archneur.55.4.489.
24. Hahn E.L. Spin echoes. *Phys. Rev* 1950; 80: 580–594.
25. Delamillieure P., Constans J.M., Fernandez J. et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (1 H MRS) in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2002; 28: 329–339.
26. Baslow M.H. Evidence supporting a role for N-acetyl-L-aspartate as a molecular water pump in myelinated neurons in the central nervous system. An analytical review. *Neurochem. Int* 2002; 28: 941–953. PMID: 11792458 DOI: 10.1016/S0197-0186(01)00095-X.
27. Stein P., Vitavska O., Kind P. et al. The biological basis for poly-l-lactic acid-induced augmentation. *J Dermatol Sci* 2015; 7: S0923-1811(15)00037-7. PMID: 25703057 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.01.012.
28. Tallan H.H., Moore S., Stein W.H. N-Acetyl-L-Aspartic acid in brain. *J. Biol. Chem* 1956; 219: 257.
29. Ljunggren S. A simple graphical presentation of Fourier-based imaging method. *Journal of Magnetic Resonance* 1983; 54: 338.
30. Hu X., Yacoub, E. The story of the initial dip in fMRI. *Neuroimage* 2012; 62(2): 1103–1108. PMID: 22426348 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.005.
21. De Stephano N., Matthews P.M., Arnold D.L. Reversible decrease in N-acetylaspartate after acute brain injury. *Magn. Reson. Med* 1995; 34: 721–727. PMID: 8544693.
22. Nagaoka T., Zhao F., Wang P. et al. Increases in oxygen consumption without cerebral blood volume change during visual stimulation under hypotension condition. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 1043–1051. PMID: 16395284 DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600251.
23. Federico F., Simone I.L., Lucivero V. et al. Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in ischemic stroke. *Arch. Neurol* 1998; 55: 489–494. PMID: 9561976 DOI: 10.1001/archneur.55.4.489.
24. Hahn E.L. Spin echoes. *Phys. Rev* 1950; 80: 580–594.
25. Delamillieure P., Constans J.M., Fernandez J. et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (1 H MRS) in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 2002; 28: 329–339.
26. Baslow M.H. Evidence supporting a role for N-acetyl-L-aspartate as a molecular water pump in myelinated neurons in the central nervous system. An analytical review. *Neurochem. Int* 2002; 28: 941–953. PMID: 11792458 DOI: 10.1016/S0197-0186(01)00095-X.
27. Stein P., Vitavska O., Kind P. et al. The biological basis for poly-l-lactic acid-induced augmentation. *J Dermatol Sci* 2015; 7: S0923-1811(15)00037-7. PMID: 25703057 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.01.012.
28. Tallan H.H., Moore S., Stein W.H. N-Acetyl-L-Aspartic acid in brain. *J. Biol. Chem* 1956; 219: 257.
29. Ljunggren S. A simple graphical presentation of Fourier-based imaging method. *Journal of Magnetic Resonance* 1983; 54: 338.
30. Hu X., Yacoub E. The story of the initial dip in fMRI. *Neuroimage* 2012; 62(2): 1103–1108. PMID: 22426348 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.005.

Информация об авторах: Ублинский Максим Вадимович – науч. сотр. отд. лучевых методов диагностики НИИ НДХиТ. 119180, Россия, Москва, ул. Большая Полянка, 22, E-mail: maxublinsk@mail.ru;

Манжурцев А.В. – науч. сотр. отд. лучевых методов диагностики НИИ НДХиТ, Москва, Россия;

Меньшиков П.Е. – науч. сотр. отд. лучевых методов диагностики НИИ НДХиТ, Москва, Россия;

Ахадов Т.А. – д.м.н., проф., рук. отд. лучевых методов диагностики НИИ НДХиТ, Москва, Россия;

Семенова Н.А. – гл. науч. сотр. отд. лучевых методов диагностики НИИ НДХиТ, Москва, Россия

Information about the authors: Maksim V. Ublinskiy, Researcher, Department of Radiology, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology. 119180, Russia, Moscow, ul. Bol'shaya Polyanka, 22, E-mail: maxublinsk@mail.ru;

Andrey V. Manzhurtsev, Researcher, Department of Radiology, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia;

Petr E. Men'shchikov, Researcher, Department of Radiology, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia;

Tolib A. Akhadov, D.Sci (Med.), Head of the Department of Radiology, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia;

Natalia A. Semenova, Senior Researcher, Researcher, Department of Radiology, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia

МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии

Е.В. Гнедовская, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова, А.Н. Сергеева

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) (cerebral Small Vessel Disease, cSVD) признана ведущей причиной сосудистых когнитивных нарушений и деменции, кровоизлияний и лакунарных инсультов, наиболее распространенной формой асимптомного сосудистого поражения головного мозга. Ее основными формами являются связанной с возрастом и артериальной гипертензией артериолосклероз и церебральная амилоидная ангиопатия. Для большого числа ЦМА (cSVD) как причины, так и механизмы развития и прогрессирования неизвестны. Значительные сложности в изучении патологии обусловлены техническими ограничениями в прижизненной оценке сосудов данного калибра. Уточнение МРТ эквивалентов морфологических проявлений ЦМА (cSVD) и использование их в качестве суррогатного маркера повреждения мелких сосудов позволило установить закономерности прогрессирования заболевания и их связь с клиническими проявлениями. В настоящем обзоре приводятся результаты исследований, показавших клиническую значимость и роль в оценке прогрессирования заболевания, ведущих МРТ признаков ЦМА (cSVD) – гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) (ранее применявшийся термин – лейкоареоз), лакун, расширенных периваскулярных пространств и микрокровоизлияний. Признание МРТ признаков в качестве диагностических для ЦМА (cSVD) было закреплено международными экспертами в виде критериев STRIVE (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging). Несмотря на огромную важность данной стандартизации в улучшении представлений о значимости различных факторов в ее развитии и понимании гетерогенности ее форм, данная категоризация признаков не может обеспечить прогнозирование течения заболевания у конкретного больного, как и оценивать эффективность лечения в коротко- и среднесрочной перспективе. Одним из подходов к решению проблемы стало использование диффузионных методов в оценке микроструктурного поражения визуально неизмененного вещества головного мозга. Полученная устойчивая связь в выраженности микроструктурных и клинических нарушений обосновывает целесообразность мультимодальных МРТ исследований, направленных на оценку патофизиологических механизмов прогрессирования заболевания, начиная с этапа субклинического поражения головного мозга.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия, болезнь малых сосудов, гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты, микрокровоизлияния, периваскулярные пространства.

Для цитирования: Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(1): 61–68.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.9

MRI in the assessment of cerebral small vessel disease

Elena V. Gnedovskaya, Larisa A. Dobrynina, Marina V. Krotenkova, Anastasiya N. Sergeeva

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Cerebral small vessel disease (cSVD) is a leading cause of vascular cognitive impairment and dementia, cerebral hemorrhages and lacunar strokes. It is considered to be the most common clinically silent vascular brain disorder. Major forms of cSVD are age- and hypertension-associated arteriolosclerosis and cerebral amyloid angiopathy. For most types of cSVD causes and mechanisms of disease development and progression remain unknown. Detailed research of cSVD is hindered by lack of technical approaches to an in vivo assessment of microvasculature. MRI equivalents of pathological changes in cSVD might serve as surrogate markers of vascular damage and might be associated with clinical signs and symptoms. We review studies that demonstrated clinical significance of the primary MR signs of cSVD, i.e. white matter hyperintensity (formerly known as leukoareosis), lacunes, enlarged perivascular spaces and cerebral microbleeds, as well as their role in the disease progression. Recently introduced STRIVE standards established MRI changes as diagnostic criteria for cSVD. These standards may significantly improve our understanding of the role of various factors in the development of cSVD and its heterogeneity. However, individual prognostication and assessment of short-term and long-term treatment efficacy is still lacking. The use of diffusion-weighted MRI techniques for the assessment of microstructural changes of visually normal brain tissue might be helpful. Strong association between microstructural changes and clinical manifestation of cSVD supports the need for multimodal MRI studies for the assessment of pathophysiological mechanisms of the disease progression even on preclinical stages.

Keywords: cerebral small vessel disease, white matter hyperintensity, lacunar stroke, microbleed, perivascular spaces.

For citation: Gnedovskaya E.V., Dobrynina L.A., Krotenkova M.V., Sergeeva A.N. [MRI in the assessment of cerebral small vessel disease]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018; 12(1): 61–68. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.9

Введение

Термин «церебральная микроангиопатия» (ЦМА) (англ. – cerebral Small Vessel Disease) является единственно используемым в зарубежной литературе для описания клинических, включая когнитивные нарушения и деменцию,

нейровизуализационных и морфологических проявлений, обусловленных поражением перфорирующих церебральных артериол, капилляров и венул, приводящих к повреждению белого вещества и ядер головного мозга [1]. В России данная патология входит в более широкое понятие дисциркуляторной энцефалопатии. ЦМА (cSVD) на сегодняшний

день занимает одно из приоритетных мест среди проблем здравоохранения развитых стран, что обусловлено ее ролью в инвалидизации и смертности [1–3]. ЦМА (cSVD) признана ведущей причиной сосудистых когнитивных нарушений и деменции [4, 5], внутримозговых кровоизлияний [6], пятой части ишемических инсультов [7], наиболее распространенной формой асимптомного сосудистого поражения головного мозга [5, 8], фактором риска болезни Альцгеймера [9]. Ее наиболее часто встречающимися формами являются связанный с возрастом и артериальной гипертензией артериолосклероз и церебральная амилоидная ангиопатия [1, 5, 8]. Однако исследователи признают, что для значительного числа ЦМА (cSVD) как причины, так и механизмы развития не установлены [3, 5], и даже в случаях с полностью контролируемой гипертензивной микроангиопатией невозможно прогнозировать возникновение поражения мозга [10]. Основной сложностью изучения ЦМА (cSVD) являются технические ограничения прижизненной визуализации мелких сосудов. Существенным прорывом в развитии представлений о патологии стало уточнение нейровизуализационных эквивалентов морфологических проявлений ЦМА (cSVD) и использование их в качестве суррогатного маркера повреждения мелких сосудов и прогрессирования заболевания. Накопление свидетельств связи нейровизуализационных признаков с клиническими проявлениями и инвалидизацией больных стало основанием для систематизации представлений и использования значимых для клиници в качестве диагностических МРТ критериев ЦМА (cSVD) – критерии STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) [11]. Критерии включают недавние малые субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) (ранее применявшийся термин «лейкоареоз»), расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния и некоторые другие [11]. В настоящем обзоре будут приведены данные о МРТ показателях, в отношении которых получены наибольшие свидетельства их связи с прогрессированием заболевания, включая их нейровизуализационные характеристики, клиническую значимость нарастания признака, установленные факторы риска их развития.

Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ; ранее используемый термин – «лейкоареоз») – это зоны повышенной интенсивности МР-сигнала на изображениях, взвешенных по T2, по протонной плотности и в режиме FLAIR [11, 12]. Форма очагов ГИБВ весьма вариабельна: перивентрикулярные «шапочки» или «полоски», множественные точечные или более крупные очаги, частично или полностью сливающиеся, как правило, двусторонние и симметричные [13].

Распространение и выраженность ГИБВ оценивают в перивентрикулярном, глубоком и субкортикальном белом веществе. Для оценки выраженности поражения белого вещества применяются различные визуальные шкалы и волюметрические методики. Наиболее часто в клинике используется шкала Fazecas, выделяющая три стадии поражения, соответственно Fazecas I, II, III [14]. Другими шкалами визуальной оценки являются RSS [15], Scheltens [16], Wahlund [17], Longstreth [18] и шкала изменений ГИБВ во времени Prins [19].

Сопоставления ГИБВ при посмертной МРТ с гистологическими изменениями в мозге установили зависимость ее выраженности от распространенности [20]. Перивентрикулярной ГИБВ соответствует бедность миелина, раз-

рыхление волокон, извилистость венул, чаще отсутствие артериолосклероза, нарушение целостности эпендимы с глиозом разной степени выраженности. Глубокая ГИБВ в единичных очагах характеризовалась отсутствием ишемических изменений, потерей миелина, атрофией нейропиля вокруг артериол с глиозом, перивенотными изменениями; в ранних сливных – периваскулярным разрежением миелина, легкой или умеренной потерей волокон, глиозом различной выраженности; в сливных – неравномерными участками неполного некроза паренхимы с переходами к истинным инфарктам [20].

Клиническая значимость

Длительное время ГИБВ считалась нейровизуализационным феноменом нормального старения мозга. Позднее как популяционными, так и клиническими исследованиями было показано, что нарастание ГИБВ во времени зависит не только от возраста. Установленный темп нарастания ГИБВ составляет от 0,1 до 2,2 мл/год, различаясь в зависимости от исследуемых групп более чем в 20 раз [21–24].

Проведение многочисленных проспективных исследований с использованием МРТ доказали значимость ГИБВ в развитии клинических проявлений, обусловленных поражением мелких церебральных сосудов. Было показано, что наличие ГИБВ сопровождается увеличением риска деменции и инсульта [25], прогрессированием когнитивных нарушений, как у пациентов с нейродегенеративными, так и сосудистыми заболеваниями [26, 27], инвалидизацией [28], депрессией у лиц пожилого возраста [29]. Следует отметить, что абсолютное большинство исследований включало старшую возрастную группу, тогда как в отношении лиц среднего возраста (45–60 лет) данные более ограничены. Так, в популяционных исследованиях NOMAS [30] и ARIS [31] у лиц среднего возраста с асимптомными лакунарными очагами и ГИБВ было установлено повышение риска инсульта, что совпадает с данными для более старших пациентов. В то же время в исследовании ABC при наблюдении 320 человек в возрасте менее 60 лет не было выявлено значимой связи между ГИБВ и нарушением когнитивных функций [32], в отличие от более старшей возрастной группы.

К настоящему времени получены убедительные доказательства о влиянии генетических факторов в развитии ГИБВ. Описаны моногенные формы заболевания, близнецовыми исследованиями показана высокая наследуемость лейкоареоза [33], а исследования по полногеномному поиску ассоциаций (GWAS) позволили выделить локус, ассоциированный с повышенным риском ГИБВ [34–36]. Недавними исследованиями показано, что в формировании и прогрессировании ГИБВ также имеет значение нарушение эпигенетической регуляции – изменение метилирования ДНК и нарушение экспрессии микроРНК [37].

Большое число исследований подтвердило связь выраженности ГИБВ с длительностью, профилем и управляемостью артериальной гипертензии, как ведущим фактором сердечно-сосудистого риска [25, 28, 38, 39]. У пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, не получавших лечение, прогрессирование ГИБВ было более отчетливым, чем у лиц с неконтролируемой артериальной гипертензией, которые получали лечение [10]. Ранее нами была показана зависимость выраженности ГИБВ от тяжести артериальной гипертензии у асимптомных впервые диагностированных

больных в ходе сплошного скрининга открытой популяции лиц трудоспособного возраста [41].

Среди других факторов, влияющих на прогрессирование ГИБВ, выделяют сахарный диабет, курение на момент проведения оценки и исходную выраженность ГИБВ [19, 38, 42]. В австрийском исследовании по профилактике инсульта (Austrian Stroke Prevention Study) было установлено, что у лиц со сливными очагами ГИБВ скорость увеличения их объема составляла 1,3 мл/год, в то время как у пациентов с точечными очагами изменения практически не нарастают [43]. Сходные данные были получены в исследовании RUN DMC – вероятность прогрессирования ГИБВ была выше, если на момент исходной оценки ГИБВ оценивалась как умеренная или тяжелая, в то время как у пациентов с легкой ГИБВ прогрессирования очагов не было выявлено в течение 9-летнего периода наблюдения [44]. По всей вероятности, закономерности прогрессирования ГИБВ различаются в зависимости от степени их исходной выраженности. При очаговой и ранней сливной ГИБВ установлено ее распространение от лобных к теменным отделам мозга и от субкортикального к глубокому белому веществу [40], тогда как прогрессирование сливной ГИБВ было связано с трансформацией визуально неизменной «пенумбры ГИБВ» в видимую ГИБВ [41, 45].

Исследованиями установлена зависимость значимости факторов риска от возраста. Так, в крупном многоцентровом исследовании среди 2 699 пациентов с инсультом, повышенный уровень холестерина являлся важным фактором риска появления ГИБВ у пациентов старшего возраста с артериальной гипертензией, в то время как возраст сам по себе был важным фактором риска у пожилых пациентов без артериальной гипертензии [46]. Сходные данные были получены в Роттердамском исследовании – более выраженное прогрессирование ГИБВ отмечалось в группе лиц более пожилого возраста вне зависимости от наличия артериальной гипертензии [15].

Лакуны (лакунарные инфаркты) сосудистого происхождения – это округлые или овоидной формы полости, заполненные жидкостью, размерами от 3 до 15 мм в диаметре, соответствующее ранее произошедшему острому малому глубинному инфаркту мозга или кровоизлиянию в бассейне одной перфорирующей артерии. В режимах T2 и T1 лакунарные инфаркты имеют сигнал, аналогичный цереброспинальной жидкости – гипер- и гипоинтенсивный, соответственно; в режиме FLAIR лакуны обычно имеют гипоинтенсивный МР-сигнал (аналогичный цереброспинальной жидкости) с гиперинтенсивным кольцом по периферии [11].

Частота встречаемости лакун значительно различается в клинических и популяционных исследованиях и достигает 9,5% в год [47]. Так, в большом популяционном исследовании AGES-Reykjavik ежегодная частота выявления лакун составила 0,8%, в исследованиях Rotterdam Scan Study и Cardiovascular Health Study – 3,5% и 2,9% соответственно. В то же время в клинических исследованиях LADIS и SCAN частота выявления лакун составила 5,8% и 9,5% в год, что, по всей вероятности, было связано с выраженностью клинической симптоматики и возрастом включенных в наблюдение пациентов.

Предикторами появления лакун в динамике считаются выраженность ГИБВ, наличие лакун при первичном исследо-

вании, инсульт в анамнезе, фибрилляция предсердий, атеросклероз сонных артерий и наличие факторов сосудистого риска – артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии [48, 49]. Вновь выявленные лакуны преимущественно локализируются в областях мозга, близко расположенных к существующим ГИБВ или частично перекрывающих их [50].

При расположении лакуны в проекции значимых для клинической симптоматики проводников развиваются лакунарные синдромы с характерной для них изолированной неврологической симптоматикой. Среди лакунарных синдромов чисто двигательный гемипарез, чисто чувствительный гемипарез, атаксический гемипарез составляют абсолютное число случаев. Развитие лакун вне проекции значимых проводников у больных с ранней ЦМА (cSVD), как правило, не сопровождается клинической симптоматикой. Однако исследованиями LADIS 2001–2011 [51], NOMAS [52], Rotterdam Scan Study [53], Cardiovascular Health [48] показано, что с увеличением числа «немых» лакун возрастает риск инсультов, деменции, нарушений походки, развития псевдобульбарных и тазовых нарушений NOMAS [52], Rotterdam Scan Study [53], Cardiovascular Health [48] и LADIS [51].

Микроинфаркты – это ишемические очаги размером от 50–400 мкм до 3 мм, располагающиеся в кортикальном сером и субкортикальном веществе. Их число может достигать сотен и тысяч у одного пожилого человека [18, 54]. Они могут обнаруживаться при микроскопическом исследовании [55] и на МРТ с высоким разрешением (7 Тл), соответствуя по своим характеристикам лакунам. Визуализация микроинфарктов на МРТ ограничивается размерами в 1–3 мм, в связи с чем их выявляемость составляет 0,5% от определяемых микроскопически [56, 57]. Имеющиеся в настоящее время технические сложности *in vivo* визуализации микроинфарктов ограничивают использование данного признака в качестве клинического маркера прогрессирования ЦМА (cSVD). В то же время их наличие, по данным микроскопии, признано достоверным нейропатологическим признаком сосудистой деменции [58].

Церебральные микрокровоизлияния соответствуют в большинстве случаев мелким зонам скопления гемосидерина в макрофагах. Микрокровоизлияния выявляются в виде гипоинтенсивных округлых очагов 2–5 мм, редко до 10 мм очагов на МР-последовательностях «градиентное эхо», чувствительных к парамагнетикам (гемосидерин), – T2-GRE, SWI и не видимые в стандартных МРТ режимах [11, 59]. Они расположены на границе коры и субкортикального белого вещества, в коре, в глубоком белом веществе полушарий, в стволе и мозжечке. При их лобарном расположении, в соответствии с Бостонскими критериями, следует рассматривать возможность диагностирования церебральной амилоидной ангиопатии [60], а при глубоком – спорадической неамилоидной ЦМА (cSVD) [61].

Ежегодная частота выявления церебральных микрокровоизлияний составляет 2,9–3,5% в популяционных исследованиях и 2,2–31,2% в клинических исследованиях [62–64]. Отмечена связь их нарастания с возрастом. По данным Роттердамского популяционного исследования, в 60–69 лет микрокровоизлияния встречались с частотой 7,6% в год, 70–79 лет – 15,6%, старше 80 лет – 18,6% [62]. Наибольшая частота их выявляемости (до 41,8% в год) отмечена у пациентов с внутримозговыми гематомами и церебральной амилоидной ангиопатией.

В Роттердамском популяционном исследовании [65] показана связь глубоких микрокровоизлияний с факторами сосудистого риска – артериальной гипертензией и курением, в то время как лобарных – с фактором риска церебральной амилоидной ангиопатии – генотипом APOE ε4 [66]. Среди других факторов нарастания микрокровоизлияний отмечают их количество при первичном исследовании, наличие лакун, выраженность ГИБВ, выявление генотипа APOE [67, 68].

Периваскулярные пространства (пространства Вирхова-Робена) представляют собой расширения вокруг сосудов, заполненные ликвором. Периваскулярные пространства по форме могут быть линейными, если срезы сканирования параллельны ходу сосудов, и округлыми или овоидными, если срезы перпендикулярны ходу сосуда. Имеющиеся в норме периваскулярные пространства часто становятся расширенными при нормальном старении. Поскольку пространства Вирхова-Робена содержат цереброспинальную жидкость, они имеют сигнал повышенной интенсивности на T2-ВИ и FLAIR, пониженный – в режиме T1. Они отличаются от лакун отсутствием гиперинтенсивного сигнала по их периферии в режиме FLAIR и, как правило, меньшими размерами. Периваскулярные пространства обычно локализируются в семиовальном центре, подкорковых образованиях и гиппокампе. В случаях выраженного расширения этих пространств состояние называется *état criblé* [11, 13].

Выявлены различия между значимостью расширенных периваскулярных пространств у здоровых и больных с ЦМА (cSVD): у здоровых в этом случае отсутствовали когнитивные нарушения [69], в то время как у больных ЦМА (cSVD) установлена связь их наличия с возрастом и когнитивным снижением [70, 71]. Возросший в последние годы интерес к роли периваскулярных пространств при ЦМА (cSVD), главным образом, обусловлен уточнением значимости в развитии когнитивных нарушений недавно открытой глимфатической системы, частью которой они являются. Их расширение рассматривается одним из возможных признаков стаза интерстициальной жидкости с нарушением дренирования мозга [72].

Диффузионные методики МРТ

Отсутствие в значительной части случаев ЦМА (cSVD) прямой связи выраженности ГИБВ и когнитивных нарушений [67], что может быть объяснено гетерогенностью патологических процессов, лежащего в основе данного феномена [20], явились основанием для поиска чувствительных показателей микроструктурного повреждения мозга. Методики диффузионной МРТ с оценкой различных характеристик диффузии свободной (внеклеточной) воды в веществе головного мозга и, соответственно, сохранности его микроструктуры позволяют приблизиться к объяснению индивидуальных особенностей клинических проявлений заболевания и, возможно, прогнозировать течение при динамическом наблюдении. Основным показателем диффузионной МРТ является измеряемый коэффициент диффузии (ИКД, или ADC – *apparent diffusion coefficient*, син. средняя диффузия – *mean diffusivity*). Модификация данного метода – диффузионно-тензорная МРТ – предлагает расчетные показатели (фракционная анизотропия, аксиальная и радиальная диффузия), позволяющие определять не только величину, но и направленность (анизотропию) диффузии молекул воды. Меньшее значение фракционной анизотропии и соответственно высокий средний коэффи-

циент диффузии отражают большую потерю микроструктуры. Аксиальная и радиальная диффузия используются в качестве маркеров нейрональных повреждений, которые, согласно экспериментальным данным, связаны с вовлечением аксона и миелина соответственно [73, 74]. В последние годы были опубликованы результаты нескольких законченных исследований, посвященных уточнению связи микроструктурных изменений в мозге у больных с ЦМА (cSVD) с ее клиническими проявлениями. Было установлено увеличение ИКД при ЦМА (cSVD) во внешне неизменном белом веществе при нарушениях памяти, управляющих функций мозга, скорости психических процессов, не зависящее от факторов сосудистого риска и объема поражения белого вещества [67]. Была показана связь повышения ИКД в гиппокампе, таламусе, поясной извилине, крючковидном пучке с субклинической депрессией, тревогой и трудностями запоминания у больных с асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензией и изменениями на МРТ, соответствующими ЦМА (cSVD) [41]. Выявлена связь фракционной анизотропии и средней диффузии с тяжестью АГ, а фракционной анизотропии, радиальной диффузии – с когнитивными расстройками и нарушениями походки при ЦМА (cSVD) [75, 76]. Показана предсказательная способность диффузионных методик относительно появления при динамическом наблюдении ГИБВ в визуально неизменном белом веществе с пониженной фракционной анизотропией и повышенной диффузией [77].

Заключение

Таким образом, полученные к настоящему времени многочисленные свидетельства связи ведущих МРТ признаков ЦМА (cSVD) с ее клиническими проявлениями позволяют признать целесообразность диагностирования данной патологии только при ее нейровизуализационном подтверждении. Диагностирование ЦМА (cSVD) при МРТ должно стать для клинициста основанием к уточнению формы заболевания, ее возможных факторов риска и прогноза. Следует признать, что установленные закономерности прогрессирования для основных МРТ признаков на групповом уровне, в значительном числе случаев не воспроизводятся на индивидуальном, в основном демонстрируя несоответствие между выраженностью ГИБВ и когнитивными нарушениями. Кроме того, очевидным представляется зависимость темпа прогрессирования для разных форм ЦМА (cSVD), что практически не обсуждается в литературе. Частично данные противоречия разрешились с началом использования диффузионных методик в оценке микроструктурного поражения мозга. Однако в настоящее время это ограничивается подтверждением связи микроструктурных и клинических нарушений. Учитывая высокую социальную значимость заболевания и старение населения, потенциально увеличивающее долю данных больных, имеется крайняя необходимость в проведении проспективных исследований, начиная с этапа субклинического поражения головного мозга, с использованием режимов МРТ, направленных на оценку различных компонентов патологического процесса. Учитывая, что успехи в лечении артериальной гипертензии – признанного ведущего фактора риска ЦМА (cSVD), не привели к снижению бремени от данной патологии, имеется необходимость в уточнении иных потенциальных факторов риска и их связи с прогрессированием заболевания.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9(7): 689–701. PMID: 20610345 DOI:10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
2. Pasi M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. White matter microstructural damage on diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: clinical consequences. *Stroke.* 2016; 47(6): 1679–84. PMID: 27103015 DOI:10.1161/STROKEAHA.115.012065.
3. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013; 12(5): 483–97. PMID: 23602162 DOI:10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
4. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42: 2672–713. PMID: 21778438 DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
5. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke.* 2016; 11(1): 6–18. PMID: 26763016 DOI: 10.1177/1747493015607485.
6. Qureshi A.I., Mendelow A.D., Hanley D.F. Intracerebral haemorrhage. *Lancet.* 2009 9; 373(9675): 1632–44. PMID: 19427958 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60371-8.
7. Sudlow C.L., Warlow C.P. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. Results from an international collaboration. *Stroke.* 1997; 28: 491–9. PMID: 9056601.
8. Biessels G.J. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1862(5): 869–77. PMID: 26612719 DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.11.009.
9. Smallwood A., Oulhaj A., Joachim C., et al. Cerebral subcortical small vessel disease and its relation to cognition in elderly subjects: a pathological study in the Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA) cohort. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2012; 38: 337–43. PMID: 21951164 DOI: 10.1111/j.1365-2990.2011.01221.x.
10. Verhaaren B.F., Vernooij M.W., de Boer R. et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension.* 2013; 61: 1354–9. PMID: 23529163 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430.
11. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12(8): 822–38. PMID: 23867200 DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
12. Raina A., Zhao X., Grove M.L. et al. Cerebral white matter hyperintensities on MRI and acceleration of epigenetic aging: the atherosclerosis risk in communities study. *Clinical Epigenetics.* 2017; 14; 9: 21. PMID: 28289478 DOI: 10.1186/s13148-016-0302-6.
13. Barkhofa F., Scheltens P. Imaging of White Matter Lesions, *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(suppl 2): 21–30. PMID: 11901239 DOI: 10.1159/000049146.
14. Fazekas F., Chawluk J.B., Alavi A. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 149(2): 351–6. PMID: 3496763 DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.
15. de Leeuw F.E., de Groot J.C., Achten E. et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 70: 9–14. PMID: 11118240.
16. Scheltens P., Barkhof F., Leys D. et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Journal of the Neurological Sciences.* 1993; 114(1): 7–12. PMID: 8433101.
17. Wahlund L.O., Agartz I., Almqvist O. et al. The brain in healthy aged individuals: MR imaging. *Radiology.* 1990; 174(3 Pt 1): 675–9. PMID: 2305048 DOI:10.1148/radiology.174.3.2305048.
18. Longstreth W.T. Jr, Sonnen J.A., Koepsell T.D. et al. Associations between microinfarcts and other macroscopic vascular findings on neuropathologic examination in 2 databases. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009; 23: 291–4. PMID: 19812473 DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181999c7a.
19. Prins N.D., van Straaten E.C., van Dijk E.J. et al. Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: visual rating and volumetrics. *Neurology.* 2004; 62(9): 1533–9. PMID: 15136677.
20. Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* 2011; 122: 171–85. PMID: 21706175 DOI: 10.1007/s00401-011-0851-x.
21. Dufouil C., Chalmers J., Coskun O. et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation.* 2005; 112(11): 1644–50. PMID: 16145004 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501163.
22. Gottesman R.F., Coresh J., Catellier D.J. et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2010; 41(1): 3–8. PMID: 19926835 DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.566992.
23. Maillard P., Crivello F., Dufouil C. et al. Longitudinal follow-up of individual white matter hyperintensities in a large cohort of elderly. *Neuroradiology.* 2009; 51: 209–20. PMID: 19139875 DOI: 10.1007/s00234-008-0489-0.

References

1. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9(7): 689–701. PMID: 20610345 DOI:10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
2. Pasi M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. White matter microstructural damage on diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: clinical consequences. *Stroke.* 2016; 47(6): 1679–84. PMID: 27103015 DOI:10.1161/STROKEAHA.115.012065.
3. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013; 12(5): 483–97. PMID: 23602162 DOI:10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
4. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42: 2672–713. PMID: 21778438 DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
5. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke.* 2016; 11(1): 6–18. PMID: 26763016 DOI: 10.1177/1747493015607485.
6. Qureshi A.I., Mendelow A.D., Hanley D.F. Intracerebral haemorrhage. *Lancet.* 2009 9; 373(9675): 1632–44. PMID: 19427958 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60371-8.
7. Sudlow C.L., Warlow C.P. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. Results from an international collaboration. *Stroke.* 1997; 28: 491–9. PMID: 9056601.
8. Biessels G.J. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1862(5): 869–77. PMID: 26612719 DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.11.009.
9. Smallwood A., Oulhaj A., Joachim C., et al. Cerebral subcortical small vessel disease and its relation to cognition in elderly subjects: a pathological study in the Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA) cohort. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2012; 38: 337–43. PMID: 21951164 DOI: 10.1111/j.1365-2990.2011.01221.x.
10. Verhaaren B.F., Vernooij M.W., de Boer R. et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension.* 2013; 61: 1354–9. PMID: 23529163 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430.
11. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12(8): 822–38. PMID: 23867200 DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
12. Raina A., Zhao X., Grove M.L. et al. Cerebral white matter hyperintensities on MRI and acceleration of epigenetic aging: the atherosclerosis risk in communities study. *Clinical Epigenetics.* 2017; 14; 9: 21. PMID: 28289478 DOI: 10.1186/s13148-016-0302-6.
13. Barkhofa F., Scheltens P. Imaging of White Matter Lesions, *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(suppl 2): 21–30. PMID: 11901239 DOI: 10.1159/000049146.
14. Fazekas F., Chawluk J.B., Alavi A. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 149(2): 351–6. PMID: 3496763 DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.
15. de Leeuw F.E., de Groot J.C., Achten E. et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 70: 9–14. PMID: 11118240.
16. Scheltens P., Barkhof F., Leys D. et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Journal of the Neurological Sciences.* 1993; 114(1): 7–12. PMID: 8433101.
17. Wahlund L.O., Agartz I., Almqvist O. et al. The brain in healthy aged individuals: MR imaging. *Radiology.* 1990; 174(3 Pt 1): 675–9. PMID: 2305048 DOI:10.1148/radiology.174.3.2305048.
18. Longstreth W.T. Jr, Sonnen J.A., Koepsell T.D. et al. Associations between microinfarcts and other macroscopic vascular findings on neuropathologic examination in 2 databases. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009; 23: 291–4. PMID: 19812473 DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181999c7a.
19. Prins N.D., van Straaten E.C., van Dijk E.J. et al. Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: visual rating and volumetrics. *Neurology.* 2004; 62(9): 1533–9. PMID: 15136677.
20. Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* 2011; 122: 171–85. PMID: 21706175 DOI: 10.1007/s00401-011-0851-x.
21. Dufouil C., Chalmers J., Coskun O. et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation.* 2005; 112(11): 1644–50. PMID: 16145004 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501163.
22. Gottesman R.F., Coresh J., Catellier D.J. et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2010; 41(1): 3–8. PMID: 19926835 DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.566992.
23. Maillard P., Crivello F., Dufouil C. et al. Longitudinal follow-up of individual white matter hyperintensities in a large cohort of elderly. *Neuroradiology.* 2009; 51: 209–20. PMID: 19139875 DOI: 10.1007/s00234-008-0489-0.

24. Kloppenborg R.P., Nederkoorn P.J., Grool A.M. et al. Cerebral small-vessel disease and progression of brain atrophy: the SMART-MR study. *Neurology*. 2012; 79: 2029–36. PMID: 23115210 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182749f02.
25. Debette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c3666. PMID: 20660506 DOI: 10.1136/bmj.c3666.
26. Wardlaw J.M., Valdés Hernández M.C., Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(6): 001140. PMID: 26104658 DOI: 10.1161/JAHA.114.001140.
27. Raman M.R., Kantarci K., Murray M.E. et al. Imaging markers of cerebrovascular pathologies: Pathophysiology, clinical presentation, and risk factors. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016; 5: 5–14. PMID: 28054023 DOI: 10.1016/j.dadm.2016.12.006.
28. LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32(6): 577–88. PMID: 22277351 DOI: 10.1159/000334498.
29. Herrmann L.L., Le Masurier M., Ebmeier K.P. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 619–24. PMID: 17717021 DOI: 10.1136/jnnp.2007.124651.
30. Wright C.B., Dong C., Perez E.J. et al. Subclinical Cerebrovascular Disease Increases the Risk of Incident Stroke and Mortality: The Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9). PMID: 28847914 DOI: 10.1161/JAHA.116.004069.
31. Windham B.G., Deere B., Griswold M.E. et al. Small brain lesions and incident stroke and mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015; 163(1): 22–31. PMID: 26148278 DOI: 10.7326/M14-2057.
32. Schretlen D.J., Testa S.M., Winicki J.M. et al. Frequency and bases of abnormal performance by healthy adults on neuropsychological testing. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2008; 14(3): 436–45. PMID: 18419842 DOI: 10.1017/S1355617708080387.
33. Carmelli D., DeCarli C., Swan G.E. et al. Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins. *Stroke*. 1998; 29(6): 1177–81. PMID: 9626291.
34. Verhaaren B.F., de Boer R., Vernooij M.W. et al. Replication study of chr17q25 with cerebral white matter lesion volume. *Stroke*. 2011; 42(11): 3297–9. PMID: 21868733 DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.623090.
35. Adib-Samii P., Rost N., Traylor M. et al. 17q25 Locus is associated with white matter hyperintensity volume in ischemic stroke, but not with lacunar stroke status. *Stroke*. 2013; 44(6): 1609–15. PMID: 23674528 DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.679936.
36. Tabara Y., Igase M., Okada Y. et al. Association of Chr17q25 with cerebral white matter hyperintensities and cognitive impairment: the J-SHIP study. *Eur J Neurol*. 2013; 20(5): 860–2. PMID: 23020117 DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03879.x.
37. Lin Q., Huang W.Q., Tzeng C.M. Genetic associations of leukoaraiosis indicate pathophysiological mechanisms in white matter lesions etiology. *Rev Neurosci*. 2015; 26(3): 343–58. PMID: 25781674 DOI: 10.1515/revneuro-2014-0082.
38. de Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M. et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002; 125(Pt 4): 765–72. PMID: 11912110.
39. Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besancon V. et al. Longitudinal study on blood pressure and white matter hyperintensities. The EVA MRI cohort. *Neurology*. 2001; 56(7): 921–26. PMID: 11294930.
40. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Сергеева А.Н. и др. МРТ изменения головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(3): 26–32.
41. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Сергеева А.Н., и др. Субклинические церебральные проявления и МРТ изменения головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(3): 33–9.
42. Schmidt R., Fazekas F., Enzinger C. et al. Risk factors and progression of small vessel disease-related cerebral abnormalities. *J. Neural. Transm. Suppl*. 2002; 62: 47–52. PMID: 12456049.
43. Schmidt R., Enzinger C., Ropele S. et al. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet*. 2003; 361: 2046–8. PMID: 12814718.
44. van Leijsen E.M.C., van Uden I.W.M., Ghafoorian M. et al. The rise and fall of cerebral small vessel disease – The RUN DMC study. *Eur. Stroke J*. 2016.
45. Maillard P., Fletcher E., Lockhar S.N. et al. White matter hyperintensities and their penumbra lie along a continuum of injury in the aging brain. *Stroke*. 2014; 45(6): 1721–6. PMID: 24781079 DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004084.
46. Ryu W.S., Woo S.H., Schellingerhout D. et al. Grading and interpretation of white matter hyperintensities using statistical maps. *Stroke*. 2014; 45: 3567–75. PMID: 25388424 DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006662.
47. van Leijsen E.M.C., de Leeuw F.E., Tuladhar A.M. Disease progression and regression in sporadic small vessel disease—insights from neuroimaging. *Clinical Science*. 2017; 131(12): 1191–206. PMID: 28566448 DOI: 10.1042/CS20160384.
48. Longstreth Jr. W.T., Dulberg C., Manolio T.A. et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic reso-
24. Kloppenborg R.P., Nederkoorn P.J., Grool A.M. et al. Cerebral small-vessel disease and progression of brain atrophy: the SMART-MR study. *Neurology*. 2012; 79: 2029–36. PMID: 23115210 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182749f02.
25. Debette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c3666. PMID: 20660506 DOI: 10.1136/bmj.c3666.
26. Wardlaw J.M., Valdés Hernández M.C., Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(6): 001140. PMID: 26104658 DOI: 10.1161/JAHA.114.001140.
27. Raman M.R., Kantarci K., Murray M.E. et al. Imaging markers of cerebrovascular pathologies: Pathophysiology, clinical presentation, and risk factors. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016; 5: 5–14. PMID: 28054023 DOI: 10.1016/j.dadm.2016.12.006.
28. LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32(6): 577–88. PMID: 22277351 DOI: 10.1159/000334498.
29. Herrmann L.L., Le Masurier M., Ebmeier K.P. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 619–24. PMID: 17717021 DOI: 10.1136/jnnp.2007.124651.
30. Wright C.B., Dong C., Perez E.J. et al. Subclinical Cerebrovascular Disease Increases the Risk of Incident Stroke and Mortality: The Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9). PMID: 28847914 DOI: 10.1161/JAHA.116.004069.
31. Windham B.G., Deere B., Griswold M.E. et al. Small brain lesions and incident stroke and mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015; 163(1): 22–31. PMID: 26148278 DOI: 10.7326/M14-2057.
32. Schretlen D.J., Testa S.M., Winicki J.M. et al. Frequency and bases of abnormal performance by healthy adults on neuropsychological testing. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2008; 14(3): 436–45. PMID: 18419842 DOI: 10.1017/S1355617708080387.
33. Carmelli D., DeCarli C., Swan G.E. et al. Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins. *Stroke*. 1998; 29(6): 1177–81. PMID: 9626291.
34. Verhaaren B.F., de Boer R., Vernooij M.W. et al. Replication study of chr17q25 with cerebral white matter lesion volume. *Stroke*. 2011; 42(11): 3297–9. PMID: 21868733 DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.623090.
35. Adib-Samii P., Rost N., Traylor M. et al. 17q25 Locus is associated with white matter hyperintensity volume in ischemic stroke, but not with lacunar stroke status. *Stroke*. 2013; 44(6): 1609–15. PMID: 23674528 DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.679936.
36. Tabara Y., Igase M., Okada Y. et al. Association of Chr17q25 with cerebral white matter hyperintensities and cognitive impairment: the J-SHIP study. *Eur J Neurol*. 2013; 20(5): 860–2. PMID: 23020117 DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03879.x.
37. Lin Q., Huang W.Q., Tzeng C.M. Genetic associations of leukoaraiosis indicate pathophysiological mechanisms in white matter lesions etiology. *Rev Neurosci*. 2015; 26(3): 343–58. PMID: 25781674 DOI: 10.1515/revneuro-2014-0082.
38. de Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M. et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002; 125(Pt 4): 765–72. PMID: 11912110.
39. Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besancon V. et al. Longitudinal study on blood pressure and white matter hyperintensities. The EVA MRI cohort. *Neurology*. 2001; 56(7): 921–26. PMID: 11294930.
40. Dobrynina L.A., Gnedovskaya E.V., Sergeeva A.N. et al. [Subclinical cerebral manifestations and changes of brain associated with newly diagnosed asymptomatic arterial hypertension]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2016; 10(3): 26–32. (In Russ.).
41. Dobrynina L.A., Gnedovskaya E.V., Sergeeva A.N. et al. [Changes in the MRI brain picture associated with newly diagnosed asymptomatic arterial hypertension]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2016; 10(3): 33–39. (In Russ.).
42. Schmidt R., Fazekas F., Enzinger C. et al. Risk factors and progression of small vessel disease-related cerebral abnormalities. *J. Neural. Transm. Suppl*. 2002; 62: 47–52. PMID: 12456049.
43. Schmidt R., Enzinger C., Ropele S. et al. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet*. 2003; 361: 2046–8. PMID: 12814718.
44. van Leijsen E.M.C., van Uden I.W.M., Ghafoorian M. et al. The rise and fall of cerebral small vessel disease – The RUN DMC study. *Eur. Stroke J*. 2016.
45. Maillard P., Fletcher E., Lockhar S.N. et al. White matter hyperintensities and their penumbra lie along a continuum of injury in the aging brain. *Stroke*. 2014; 45(6): 1721–6. PMID: 24781079 DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004084.
46. Ryu W.S., Woo S.H., Schellingerhout D. et al. Grading and interpretation of white matter hyperintensities using statistical maps. *Stroke*. 2014; 45: 3567–75. PMID: 25388424 DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006662.
47. van Leijsen E.M.C., de Leeuw F.E., Tuladhar A.M. Disease progression and regression in sporadic small vessel disease—insights from neuroimaging. *Clinical Science*. 2017; 131(12): 1191–206. PMID: 28566448 DOI: 10.1042/CS20160384.
48. Longstreth Jr. W.T., Dulberg C., Manolio T.A. et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic reso-

- nance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2002; 33(10): 2376–82. PMID: 12364724.
49. Gouw A.A., van der Flier W.M., Pantoni L. et al. On the etiology of incident brain lacunes: longitudinal observations from the LADIS study. *Stroke*. 2008; 39(11): 3083–5. PMID: 18703801 DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.521807.
50. Duering M., Csanadi E., Gesierich B. et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain*. 2013; 136(Pt 9): 2717–26. PMID: 23864274 DOI: 10.1093/brain/awt184.
51. Jokinen H., Gouw A.A., Madureira S. et al. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology*. 2011; 76(22): 1872–8. PMID: 21543730 DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821d752f.
52. Wright C.B., Festa J.R., Paik M.C. et al. White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke*. 2008; 39(3): 800–5. PMID: 18258844 DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.484147.
53. van Dijk E.J., Prins N.D., Vrooman H.A. et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke*. 2008; 39(10): 2712–9. PMID: 18635849 DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.513176.
54. Schneider J.A., Aggarwal N.T., Barnes L. et al. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J Alzheimers Dis*. 2009; 18(3): 691–701. PMID: 19749406 DOI: 10.3233/JAD-2009-1227.
55. Brundel M., de Bresser J., van Dillen J.J. et al. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32(3): 425–36. PMID: 22234334 DOI: 10.1038/jcbfm.2011.200.
56. van Veluw S.J., Zwanenburg J.J., Engelen-Lee J. et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013; 33(3): 322–9. PMID: 23250109 DOI: 10.1038/jcbfm.2012.196.
57. Auriel E., Edlow B.L., Reijmer Y.D. et al. Microinfarct disruption of white matter structure: a longitudinal diffusion tensor analysis. *Neurology*. 2014; 83(8): 182–8. PMID: 24920857 DOI: 10.1212/WNL.0000000000000579.
58. Deramecourt V., Slade J.Y., Oakley A.E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology*. 2012; 78(14): 1043–50. PMID: 22377814 DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f.
59. Patel B., Markus H.S. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker. *International Journal of Stroke*. 2011; 6(1): 47–59. PMID: 21205241 DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00552.x.
60. Knudsen K.A., Rosand J., Karluk D. et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001; 56(4): 537–9. PMID: 11222803.
61. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013; 80(4): 844–66. PMID: 24267647 DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
62. Poels M.M., Ikram M.A., van der Lugt A. et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2011; 42(3): 656–61. PMID: 21307170 DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.607184.
63. Lee S.H., Lee S.T., Kim B.J. et al. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: long-term follow-up MRI study. *PLoS One*. 2011; 6(10): e2593. PMID: 22022473 DOI: 10.1371/journal.pone.0025930.
64. Akoudad S., Ikram M.A., Koudstaal P.J. et al. Cerebral microbleeds are associated with the progression of ischemic vascular lesions. *Cerebrovasc. Dis*. 2014; 37(5): 382–8. PMID: 24970709 DOI: 10.1159/000362590.
65. Vernooij M.W., van der Lugt A., Ikram M.A. et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008; 70(14): 1208–14. PMID: 18378884 DOI: 10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9.
66. Kim M., Bae H.J., Lee J. et al. APOE epsilon2/epsilon4 polymorphism and cerebral microbleeds on gradient-echo MRI. *Neurology*. 2005; 65(9): 1474–5. PMID: 16275840 DOI: 10.1212/01.wnl.0000183311.48144.7f.
67. Schmidt R., Ropele S., Ferro J. et al. Diffusion-Weighted Imaging and Cognition in the Leukoariosis and Disability in the Elderly Study. *Stroke*. 2010; 41(5): e402–8. PMID: 20203319 DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576629.
68. Goos J.D., Henneman W.J., Sluiter J.D. et al. Incidence of cerebral microbleeds: a longitudinal study in a memory clinic population. *Neurology*. 2010; 74(24): 1954–60. PMID: 20548041 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e396ea.
69. MacLulich A.M., Wardlaw J.M., Ferguson K.J. et al. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(11): 1519–23. PMID: 15489380 DOI: 10.1136/jnnp.2003.030858.
70. van Swieten J.C., van den Hout J.H., van Ketel B.A. et al. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain*. 1991; 114: 761–74. PMID: 2043948.
71. Bokura H., Kobayashi S., Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. *J Neurol*. 1998; 245(2): 116–22. PMID: 9507419.
72. Mestre H., Kostrikov S., Mehta R.I. Perivascular Spaces, Glymphatic Dysfunction, and Small Vessel Disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131(17): 2257–74. PMID: 28798076 DOI: 10.1042/CS20160381.
73. Song S.K., Sun S.W., Ramsbottom M.J. et al. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002; 17(3): 1429–36. PMID: 12414282.
74. Pasi M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. White Matter Microstructural nance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2002; 33(10): 2376–82. PMID: 12364724.
49. Gouw A.A., van der Flier W.M., Pantoni L. et al. On the etiology of incident brain lacunes: longitudinal observations from the LADIS study. *Stroke*. 2008; 39(11): 3083–5. PMID: 18703801 DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.521807.
50. Duering M., Csanadi E., Gesierich B. et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain*. 2013; 136(Pt 9): 2717–26. PMID: 23864274 DOI: 10.1093/brain/awt184.
51. Jokinen H., Gouw A.A., Madureira S. et al. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology*. 2011; 76(22): 1872–8. PMID: 21543730 DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821d752f.
52. Wright C.B., Festa J.R., Paik M.C. et al. White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke*. 2008; 39(3): 800–5. PMID: 18258844 DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.484147.
53. van Dijk E.J., Prins N.D., Vrooman H.A. et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke*. 2008; 39(10): 2712–9. PMID: 18635849 DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.513176.
54. Schneider J.A., Aggarwal N.T., Barnes L. et al. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J Alzheimers Dis*. 2009; 18(3): 691–701. PMID: 19749406 DOI: 10.3233/JAD-2009-1227.
55. Brundel M., de Bresser J., van Dillen J.J. et al. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32(3): 425–36. PMID: 22234334 DOI: 10.1038/jcbfm.2011.200.
56. van Veluw S.J., Zwanenburg J.J., Engelen-Lee J. et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013; 33(3): 322–9. PMID: 23250109 DOI: 10.1038/jcbfm.2012.196.
57. Auriel E., Edlow B.L., Reijmer Y.D. et al. Microinfarct disruption of white matter structure: a longitudinal diffusion tensor analysis. *Neurology*. 2014; 83(8): 182–8. PMID: 24920857 DOI: 10.1212/WNL.0000000000000579.
58. Deramecourt V., Slade J.Y., Oakley A.E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology*. 2012; 78(14): 1043–50. PMID: 22377814 DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f.
59. Patel B., Markus H.S. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker. *International Journal of Stroke*. 2011; 6(1): 47–59. PMID: 21205241 DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00552.x.
60. Knudsen K.A., Rosand J., Karluk D. et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001; 56(4): 537–9. PMID: 11222803.
61. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013; 80(4): 844–66. PMID: 24267647 DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
62. Poels M.M., Ikram M.A., van der Lugt A. et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2011; 42(3): 656–61. PMID: 21307170 DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.607184.
63. Lee S.H., Lee S.T., Kim B.J. et al. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: long-term follow-up MRI study. *PLoS One*. 2011; 6(10): e2593. PMID: 22022473 DOI: 10.1371/journal.pone.0025930.
64. Akoudad S., Ikram M.A., Koudstaal P.J. et al. Cerebral microbleeds are associated with the progression of ischemic vascular lesions. *Cerebrovasc. Dis*. 2014; 37(5): 382–8. PMID: 24970709 DOI: 10.1159/000362590.
65. Vernooij M.W., van der Lugt A., Ikram M.A. et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008; 70(14): 1208–14. PMID: 18378884 DOI: 10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9.
66. Kim M., Bae H.J., Lee J. et al. APOE epsilon2/epsilon4 polymorphism and cerebral microbleeds on gradient-echo MRI. *Neurology*. 2005; 65(9): 1474–5. PMID: 16275840 DOI: 10.1212/01.wnl.0000183311.48144.7f.
67. Schmidt R., Ropele S., Ferro J. et al. Diffusion-Weighted Imaging and Cognition in the Leukoariosis and Disability in the Elderly Study. *Stroke*. 2010; 41(5): e402–8. PMID: 20203319 DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576629.
68. Goos J.D., Henneman W.J., Sluiter J.D. et al. Incidence of cerebral microbleeds: a longitudinal study in a memory clinic population. *Neurology*. 2010; 74(24): 1954–60. PMID: 20548041 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e396ea.
69. MacLulich A.M., Wardlaw J.M., Ferguson K.J. et al. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(11): 1519–23. PMID: 15489380 DOI: 10.1136/jnnp.2003.030858.
70. van Swieten J.C., van den Hout J.H., van Ketel B.A. et al. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain*. 1991; 114: 761–74. PMID: 2043948.
71. Bokura H., Kobayashi S., Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. *J Neurol*. 1998; 245(2): 116–22. PMID: 9507419.
72. Mestre H., Kostrikov S., Mehta R.I. Perivascular Spaces, Glymphatic Dysfunction, and Small Vessel Disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131(17): 2257–74. PMID: 28798076 DOI: 10.1042/CS20160381.
73. Song S.K., Sun S.W., Ramsbottom M.J. et al. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002; 17(3): 1429–36. PMID: 12414282.
74. Pasi M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. White Matter Microstructural

Damage on Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Small Vessel Disease Clinical Consequences. *Stroke*. 2016; 47(6): 1679–84. PMID: 27103015 DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012065.

75. Hannesdottir K., Nitkunan A., Charlton R.A. et al. Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: a pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2009; 119(4): 261–8. PMID: 18798828 DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01098.x.

76. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61014. PMID: 23613774 DOI: 10.1371/journal.pone.0061014.

77. de Groot M., Verhaaren B.F., de Boer R. et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions. *Stroke*. 2013; 44(4): 1037–42. PMID: 23429507 DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.680223.

Damage on Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Small Vessel Disease Clinical Consequences. *Stroke*. 2016; 47(6): 1679–84. PMID: 27103015 DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012065.

75. Hannesdottir K., Nitkunan A., Charlton R.A. et al. Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: a pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2009; 119(4): 261–8. PMID: 18798828 DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01098.x.

76. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61014. PMID: 23613774 DOI: 10.1371/journal.pone.0061014.

77. de Groot M., Verhaaren B.F., de Boer R. et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions. *Stroke*. 2013; 44(4): 1037–42. PMID: 23429507 DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.680223.

Информация об авторах: Сергеева Анастасия Николаевна – к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН. 125567, Россия, Москва, Волоколамское ш., 80. E-mail: lavrentevan@mail.ru;

Гнедовская Е.В. – к.м.н., зам. директора по научно-организац. работе и развитию ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Добрынина Л.А. – д.м.н., зав. 3 неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Кротенкова М.В. – д.м.н., рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Anastasiya N. Sergeeva, PhD, Researcher, Radiology department, Research Center of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. E-mail: lavrentevan@mail.ru;

Elena V. Gnedovskaya, PhD, Deputy Director for research, organizational work and development, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Larisa A. Dobrynina – D.Sci.(Med.), Head of 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Marina V. Krotenkova, D.Sci.(Med.), Head of Radiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia