

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»

На правах рукописи

Цой

Ирина Владимировна

**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО
ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СТЕНОЗАХ
ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Елена Владимировна Старых

Москва 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Патогенез и диагностика атеросклеротических стенозов ВСА.....	10
1.2. Эндотелиальная дисфункция при атеросклерозе и методы ее определения.	18
1.3. Окислительный стресс и его маркеры при церебральном атеросклерозе.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	60
3.1. Оценка неврологического и нейропсихологического статусов.....	60
3.2. Результаты исследования сосудистого эндотелия.....	69
3.3. Результаты лабораторных исследований.....	75
3.3.1. Изучение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции при стенозировании ВСА.....	75
3.3.2. Исследование маркеров окислительного стресса у пациентов со стенозирующим атеросклерозом ВСА.....	79
3.3.3. Изучение показателей гемостаза при стенозировании ВСА.....	81
3.4. Клинические примеры.....	83
3.5. Корреляционный анализ показателей окислительного стресса, функционального состояния сосудистого эндотелия при различной степени выраженности атеросклеротического стеноза ВСА.....	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	92
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) составляют одну из наиболее значимых проблем современной медицины и расцениваются как многофакторное состояние, которое может проявляться как острыми, так и хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Последние могут длительное время существовать "асимптомно", формируя довольно неспецифическую клиническую картину у пациента. Хронические и острые формы нарушения мозгового кровообращения приводят к высокому проценту летальности и инвалидизации, значительному ухудшению качества жизни людей [20,70, 90, 147, 150, 206]. Смертность от цереброваскулярных болезней стоит на втором месте в мире после сердечно-сосудистых заболеваний [207].

Чаще всего причиной цереброваскулярной болезни становится атеросклеротическое поражение сосудов, что может приводить к развитию ишемических инсультов. Доля ишемического инсульта в общей структуре ОНМК составляет 80-88% [2, 38, 103, 124, 207]. Согласно международным критериям TOAST, выделяют ишемические инсульты, связанные с патологией крупных артерий (экстра- или интрацеребральных), которые являются аналогами атеротромботических ишемических инсультов, кардиоэмболические, инсульты, обусловленные патологией мелких артерий (лакунарные инсульты), инсульты, ассоциированные с другой установленной причиной (диссекцией артерий, васкулитами, приемом гормональных эстрогенсодержащих препаратов и др.), а также инсульты неустановленной этиологии (криптогенные инсульты) [103, 124]. Ежегодная смертность от инсульта в РФ оценивается как 374 на 100 тыс. населения [103, 124]. Инвалидность после инсульта сохраняется на достаточно высоком уровне [56,207]. По многочисленным данным стенозы сонных артерий становятся

этиологией 20 - 40% ишемических нарушений мозгового кровообращения [22, 169]. Среди них важное место отводится атеросклерозу бифуркации общей сонной артерии, который в 80% случаев может протекать без предшествующей симптоматики, что подчеркивает необходимость превентивного обследования пациентов групп риска [232]. В соответствии с обзорным обследованием с использованием дуплексного сканирования, асимптомный стеноз ВСА со степенью сужения просвета более 50% обнаружен у 2–8% из всех пациентов, прошедших скрининг [246].

Согласно обобщенным данным, в последнее время в качестве предиктора церебрального атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний важное значение отводится эндотелиальной дисфункции [4, 6, 17, 101, 162, 183,301,312]. Дисфункция эндотелия, как наиболее ранняя фаза повреждения сосуда и как ключевое звено в патогенезе атеросклероза, связана, прежде всего, с нарушением равновесия между образованием вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных веществ, которые синтезирует эндотелий, — с другой [80]. При атеросклерозе сосудов любой локализации эндотелиальная дисфункция приводит к комплексу вторичных клеточных и гуморальных реакций, включая местное воспаление в атеросклеротической бляшке и системные воспалительные процессы, а также сопровождается нарушением антикоагулянтных свойств [221].

Развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции в значительной мере определяется оксидативным стрессом, при котором происходит накопление в крови большого количества активных форм кислорода [224, 299]. Выявление окислительного стресса было признано рядом авторов одним из ключевых критериев диагностики хронической ишемии мозга, как одного из наиболее значимых предшественников развития ОНМК [8, 16, 51,119, 120].

В связи с вышеизложенным становится очевидным важность изучения

функции эндотелия и окислительного стресса у пациентов с ХИМ при атеросклеротических стенозах ВСА с целью предупреждения дальнейших осложнений.

Цель работы. Целью исследования является изучение окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической ишемией мозга при стенозе ВСА.

Задачи исследования:

1. Обследование пациентов с клиническими проявлениями ХИМ с использованием клинических, лабораторных, инструментальных методов и формирование групп больных с различной степенью стеноза ВСА.
2. Исследование маркеров окислительного стресса у пациентов с ХИМ при стенозирующем атеросклерозе ВСА различной степени выраженности.
3. Изучение состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХИМ при стенозирующем атеросклерозе ВСА различной степени выраженности.
4. Проведение корреляционного анализа между клиническими проявлениями ХИМ, показателями окислительного стресса и функциональным состоянием сосудистого эндотелия при прогрессировании атеросклеротических стенозов ВСА.

Научная новизна. Впервые изучена взаимосвязь между клиническими проявлениями ХИМ, функциональным состоянием сосудистого эндотелия, показателями окислительного стресса и системы гемостаза пациентов с ХИМ при различных степенях стеноза ВСА.

Установлено нарушение функции эндотелия крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла, начиная с атеросклеротических стенозов низкой степени (до 30%), а также структуры крупных сосудов при стенозах свыше 30%.

Определена максимальная активность процессов сосудистого воспаления у пациентов с наименьшей выраженностью стеноза ВСА (до 30%) по сравнению с

более выраженными стенозами, что проявляется максимальными значениями E-селектина и vСAM в этой группе больных.

Выявлена недостаточность фактора Виллебранда, особенно в группе больных со стенозом до 30%, что может свидетельствовать об активности компенсаторно-приспособительных процессов в этой группе.

Практическая значимость работы. Выявлено, что нарастание неврологических симптомов при увеличении степени стеноза ВСА у пациентов с ХИМ сопровождается снижением вязко-эластических свойств аорты, повышением жесткостимагистральных артерий, увеличением тонуса мелких резистивных артерий и дисфункцией эндотелия в мелких и крупных мышечных артериях. Вышеперечисленные изменения сопровождаются усугублением выраженности окислительного стресса, изменениями сосудистого воспаления и системы гемостаза.

Наибольшая активность сосудистого воспаления и компенсаторно-приспособительных процессов проявляется на стадии стеноза до 30%. На более поздних стадиях стенозирования ВСА наблюдаются структурные изменения сосудистого русла. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что на начальных этапах стенозирования ВСА должна проводиться максимальная профилактика и коррекция сосудистых изменений. На данном этапе полезными могут быть препараты, влияющие на сосудистое воспаление и, соответственно, на функцию эндотелия. В дальнейшем, в результате структурных изменений гладкомышечной ткани кровеносных сосудов способность их к релаксации ухудшается.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала клинико-неврологическое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов с хронической ишемией мозга при атеросклерозе ВСА с использованием неврологических и

нейропсихологических шкал, оценивающих неврологический статус и когнитивную сферу, лабораторных методов диагностики для анализа эндотелиальной функции, окислительно-антиоксидантного соотношения, гемостаза. Также использовался неинвазивный метод диагностики функции эндотелия с помощью аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01».

В исследование включено 99 человек: из них 69 пациентов с хронической ишемией головного мозга и 30 практически здоровых добровольцев. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины и использованием статистических методов обработки данных.

Положения, выносимые на защиту:

- 1.** Стенозирующий процесс ВСА у пациентов с ХИМ сопровождается прогрессированием неврологической симптоматики, структурными изменениями сосудистого русла и функцией эндотелия, нарастанием окислительных процессов.
- 2.** При низкой степени атеросклеротического стенозирования ВСА у пациентов с ХИМ (до 30%) выявляется наибольшая активность компенсаторно-приспособительных процессов по сравнению со стенозами большей выраженности.
- 3.** Наименьшая выраженность стеноза ВСА (до 30%) сопровождается максимальной активностью процессов сосудистого воспаления у пациентов с ХИМ.
- 4.** Стенозы свыше 30% характеризуются прогрессированием структурных нарушений сосудистой стенки, что затрудняет их коррекцию.

Степень достоверности определяется репрезентативностью выборки пациентов, наличием контрольных групп для клинического, лабораторного и инструментального анализа пациентов с атеросклеротическим поражением внутренних сонных артерий, объективными методами исследования, сроками наблюдения и корректными методами статистической обработки.

Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа выполненных исследований.

Личный вклад автора в исследование. Автором проведен анализ соматического и неврологического статусов пациентов, изучены функции эндотелия с помощью фотоплетизмографического метода неинвазивным диагностическим аппаратно-программным комплексом «Ангиоскан-01». Произведена интерпретация результатов лабораторных исследований, нейровизуализационных методов диагностики, анализ данных литературы по теме диссертации, статистическая обработка полученных результатов и анализ полученных результатов.

Работа выполнена на базе кафедры неврологии (зав.кафедрой – профессор А.И.Федин) ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова при методической и консультативной помощи научного руководителя профессора кафедры, д.м.н. Е.В. Старых и научного консультанта к.б.н., старшего научного сотрудника НИЛ биомедицинских методов исследования в неврологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова О.А.Барановой.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 6 работ рецензируемых ВАК и 1 работа рецензируемая SCOPUS.

Апробация. Диссертационная работа рекомендована к защите на научно-практической конференции сотрудников кафедры неврологии ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова и врачей неврологических отделений ЦКБ РАН, АНО ЦКБ Святителя Алексия, ГKB № 15 им. О.М. Филатова 10.09.2019 года протокол № 75. Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на 8-й межвузовской конференции молодых врачей исследователей РНИМУ им. Н. И. Пирогова 05.04.2017 г., на 28-й итоговой ежегодной конференции аспирантов и клинических ординаторов РНИМУ им. Н. И. Пирогова 29.06.2017 г., на III Российском конгрессе лабораторной медицины «Лабораторная служба», г. Москва 12.10.2017 г.

Внедрение в практику. Полученные результаты внедрены в практику работы неврологических отделений Центральной клинической больницы Российской академии наук и Центральной клинической больницы Святителя Алексия г. Москвы, используются в педагогическом процессе, лекциях и практических занятиях при подготовке слушателей на кафедре неврологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 145 страницах, включает 4 главы: обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, клинические примеры, библиографический указатель, содержащий 320 источников (166 отечественных и 154 зарубежных) и список сокращений. Диссертация содержит 11 таблиц и 33 рисунка.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Атеросклеротические стенозы ВСА и их диагностика

В последние годы во всем мире наблюдается увеличение распространенности цереброваскулярных заболеваний, существенно снижающих качество жизни и приводящих к стойкой инвалидизации больных, в том числе молодого и среднего возраста.

Ввиду высокой смертности, частой инвалидизации, ухудшением качества жизни и высоких финансовых затрат, цереброваскулярные болезни представляют значимую медицинскую и социально-экономическую проблему [39, 54, 55, 57, 135, 151, 152].

Среди цереброваскулярных болезней особую значимость имеют их хронические формы (хроническая ишемия головного мозга -ХИМ). ХИМ представляет значимую медико-социальную проблему, которая в ближайшие годы станет актуальнее в связи с «постарением» населения и повышением в популяции доли лиц с факторами риска инсульта [11, 33, 37, 41, 138, 146, 166]. Хроническая ишемия мозга – это синдром, характеризующийся диффузным поражением головного мозга, проявляющийся неврологическими, нейропсихологическими и/или психическими нарушениями, вызванный хронической недостаточностью мозгового кровообращения и/или повторными эпизодами ОНМК [147, 151, 166].

В соответствии с литературными данными ишемический инсульт (ИИ) развивается в 4-5 раз чаще геморрагического, причем по этиопатогенетическому фактору на атеротромбоз приходится 34% всех случаев ИИ уточненного генеза [13,14, 21, 27, 75]. Стеноз и тромбоз сонной артерии являются одной из основных причин развития ишемического инсульта [149, 262]. Примерно аналогичные значения получены в соответствии с многочисленными данными других авторов – атеросклеротическое поражение сонных артерий становится причиной от 20 до 40% ишемических нарушений мозгового кровообращения [123, 134, 166, 262,

303].

С атеросклеротическим поражением внутренних сонных артерий (ВСА) более 75% диаметра риск развития ОНМК составляет 2-3% в год [61, 227]. Таким образом, с нарастанием стеноза сосуда, выше риск инсульта. Учитывая данные ECST (EuropeanCarotidSurgeryTrial) при асимптомном стенозе ВСА до 70–79% риск развития инсульта составляет 5,7% в год, а при сужении просвета сонной артерии до 80–89 и 90–99% этот риск достигал 9,8 и 14,4% соответственно[35].

У 25–30 % больных инфаркту мозга в каротидной системе предшествуют транзиторные ишемические атаки (ТИА). В большинстве случаев причиной их бывают микроэмболия кристаллами холестерина, фибриновыми сгустками или агрегатами тромбоцитов, образующимися на атеросклеротической бляшке. Обструкция мелких мозговых артерий приводит к появлению неврологической симптоматики, длительность которой зависит от степени развития коллатеральной сети и продвижения эмбола в дистальном направлении [233].

Согласно Оксфордширскому исследованию риск инсульта составляет примерно 12 % в первый год после возникновения ТИА, в то время как по другим данным этот показатель достигает 20–30 % [233].

Вероятность развития повторных ТИА или ОНМК у больных со стенозами ВСА повышается на 12-13% в течение первого года и на 30-35% через 5 лет после первой ТИА [190, 205]. У пациентов, перенесших инсульт, ежегодный риск развития повторного инсульта составляет 5-9%, в течение последующих 5 лет — 25-45% [279].

Точный уровень распространенности в популяции стенозов ВСА трудно отследить с связи с частым асимптомным течением данной патологии. В исследовании, проведенном в 2006 г. в городе Манчестер, зарегистрировано 25% случаев ишемических инсультов на фоне стеноза ВСА [199, 222].

Атеросклеротические поражения экстракраниального отдела ВСА становятся причиной более чем половины из более 70 тысяч ОНМК, ежегодно выявляемых в США, при этом их частота возрастает прямо пропорционально степени выраженности стеноза [168, 222, 238, 261, 290].

Прогрессирующее сужение просвета сосудов вплоть до их полной облитерации обусловлено наличием преимущественно холестериновых отложений (атероматозные бляшки) на стенках артерий. В дальнейшем течение атеросклероза отягощается возникновением тромбов в местах поражения интимы и образованием в мозге некротических очагов [29, 102, 141].

Атеросклероз представляет собой системное заболевание, повреждающее "артерии эластического (аорта и ее ветви) и мышечно-эластического (артерии сердца, головного мозга и др.) типов" [44]. В России от церебрального атеросклероза и его последствий умирает каждый год до 500 тысяч человек. По обобщенным мировым данным в 40-60% случаев атеросклеротическое поражение брахицефальных артерий является причиной многоочаговой ишемии ткани головного мозга [72, 244, 279]. Патогенетически значимым в формировании цереброваскулярной недостаточности считается стеноз, составляющий не менее 70% просвета сосуда [22, 104, 110, 115, 126, 129, 131].

Морфологические особенности структуры бляшки включают в себя наличие признаков изъязвления, кровоизлияния, а также отложение солей кальция, которые играют важную роль в риске развития инсульта [2, 164, 128, 230, 255].

По современным представлениям различают 3 стадии атерогенеза:

- 1) стадия липоидоза – формирование липидных пятен и полосок, состоящих из пенистых клеток, содержащих большое количество липидов и Т-лимфоцитов;
- 2) стадия липосклероза - увеличение роста молодой соединительной ткани в области скопления липидов, провоцирует образование фиброзных бляшек, в центре которых образуется липидное ядро.

Первые две стадии ведут к развитию неосложненной атеросклеротической бляшки. Рост бляшки в просвет сосуда ведет к формированию стеноза и возникновению турбулентного тока крови. В перспективе возможно образование осложненной атеросклеротической бляшки (третья стадия) вследствие разрыва «покрышки» бляшки, ввиду чего образуется пристеночный тромб, провоцирующий внезапное и резкое ограничение кровотока.

3) стадия атероматоза - омыление и распад липидов с образованием кристаллов холестерина в центре бляшки а также разрушение прилежащих коллагеновых и эластичных волокон[25, 34, 85].

Клинические проявления при стенозах ВСА. Спектр клинических проявлений стенозов ВСА большой - от бессимптомного течения до развития ОНМК.

В России общепринята классификация сосудистой мозговой недостаточности А.В. Покровского (1976 г.) при стенозах брахиоцефальных артерий [15, 107]:

I степень – асимптомное течение (отсутствие неврологической симптоматики) на фоне клинически значимого поражения сосудов головного мозга;

II степень – преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) или транзиторные ишемические атаки (ТИА), формирующие очаговый неврологический дефицит с полным регрессом неврологической симптоматики в течение 24ч;

III степень – хроническое течение мозговой недостаточности, сопровождающееся присутствием общемозговой неврологической симптоматики без перенесенного очагового дефицита ранее;

IV степень – перенесенный завершённый инсульт, а именно, существование очаговой неврологической симптоматики 24 ч и более.

При наличии у больного в анамнезе ишемического инсульта, ТИА или монокулярной слепоты в гомолатеральном каротидном бассейне стеноз внутренней сонной артерии считается симптомным. При асимптомном стенозе ВСА клинические проявления нарушения мозгового или окулярного кровообращения в гомолатеральном каротидном бассейне отсутствуют. Чаще всего клинические проявления ТИА или инсульта возникают при 3-й стадии атерогенеза [105].

Согласно проведенным популяционным исследованиям при

использовании дуплексного сканирования в качестве скринингового метода, асимптомный стеноз, превышающий 50%, был выявлен в 2 - 8% случаев от общей популяции, а асимптомный стеноз более 80% - в 1-2% от общей популяции [93, 273, 274].

По мере возрастных изменений, а также при появлении признаков атеросклероза сосудов сердца и нижних конечностей (синдром Лериша), отмечается возрастание выявляемых стенозов. Так до 12% мировой популяции в возрасте более 60 лет при наличии атеросклероза нижних конечностей имеет стеноз хотя бы одной сонной артерии более 50%, а у пациентов с ишемической болезнью сердца этот процент встречаемости увеличивается в 2-3 раза и колеблется в пределах 10 - 40% у данной группы пациентов [170, 300, 307, 308]. При проведении тотальной ангиографии у 16,2% больных ИБС была выявлена патология сонных артерий, причем стеноз более 80% был определен у 6-12% обследованных [174, 283]. Получены также данные, свидетельствующие о том, что около 25% больных с артериальной гипертонией имеют стеноз сонной артерии более 50% [298].

Изучение окклюзирующего поражения ВСА выявило асимптомное течение у 1/3 пациентов, а среди «симптомных» окклюзий наблюдался довольно высокий процент инсультов с летальным исходом, которые составляли от 25 до 55% [256].

Формирование коллатерального кровотока и другие компенсаторные механизмы могут приостановить развитие ишемии при окклюзии ВСА [87, 90]. Наиболее важным источником коллатерального кровообращения является Виллизиев круг.

Более того, у пациентов с наличием асимптомного стеноза ВСА более 70% более значимым является сохранение ауторегуляции мозгового кровотока. При снижении перфузии ввиду неадекватности кровообращения компенсаторно происходит уменьшение сосудистого сопротивления из-за дилатации церебральных артерий [151, 281, 282, 191]. Уменьшение цереброваскулярного резерва обусловлено снижением способности артерий мозга к расширению и увеличению кровотока в условиях уменьшения перфузионного давления, что

может быть вызвано высоким риском развития ишемии мозга [160, 266].

Диагностика стенозов ВСА. В качестве скрининговых исследований показано выполнение ультразвуковых методов обследования: ультразвуковой доплерографии и ультразвукового дуплексного сканирования всем пациентам, как с острыми церебральными ишемическими событиями, так и без клинических проявлений ишемии головного мозга, но с высокой вероятностью атеросклеротического поражения ВСА (наличие факторов риска атеросклероза, ишемической болезни сердца, перемежающейся хромоты нижних конечностей) [88, 126, 131, 154, 155]. Данные методы помогают не инвазивно и достаточно точно оценить степень стеноза и характер поражения сонной артерии, провести оценку состояния компенсаторных механизмов сосудистой системы головного мозга.

Ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) можно оценивать как метод скрининга при подозрении на наличие атеросклероза сонной артерии, при этом метод позволяет выявить наличие стеноза, сужающего просвет артерии более чем на 50% (чувствительность метода около 80%). Определяющим признаком такого стеноза служит повышение линейной скорости кровотока в устье пораженной артерии [131].

При ультразвуковом дуплексном сканировании (УЗДС) можно зарегистрировать изображение сосудистого русла в режиме цветового картирования, что позволяет весьма достоверно оценить степень, структуру и локализацию атеросклеротической бляшки в сонной артерии; также вероятно проведение спектрального анализа линейной скорости кровотока [89, 127, 155]. С точки зрения практической ангионеврологии данный вид диагностики является базовым при определении тактики ведения пациентов с асимптомным стенозом сонной артерии, так как он является не инвазивным и, в то же время, достаточно информативным в плане визуализации атеросклеротической бляшки [46]. Точность дуплексного сканирования сонных артерий при диагностике полной окклюзии ВСА — составляет 97%, положительная прогностическая ценность 96%, чувствительность 91% и специфичность 99% [169].

Достаточно сложно технически дифференцировать полную и

субтотальную окклюзию, однако это очень важно для лечения и прогноза. Новейшие более мощные методы с цветовым доплеровским картированием улучшают обнаружение субтотальной окклюзии ВСА [213]. Наиболее надежным методом для различия субтотальной и тотальной окклюзии является УЗДС БЦА с контрастированием [264].

Ультразвуковая транскраниальная доплерография (ТКД) позволяет оценить состояние коллатерального кровообращения при субтотальном стенозе или окклюзии ВСА, а также выявить изменения в средней мозговой артерии для детекции микроэмболов, источником которых может явиться нестабильная “мягкая” бляшка [46, 71].

До настоящего времени “золотым стандартом”, позволяющим максимально объективизировать состояние просвета артерии при комплексном обследовании пациентов с каротидными стенозирующими процессами, остается контрастная каротидная ангиография. Однако с помощью этого метода можно лишь косвенно судить о состоянии сосудистой стенки и степени стеноза, а также о функциональном состоянии мозговой гемодинамики [319].

Контрастная ангиография высоко информативна для определения состояния коллатерального кровоснабжения головного мозга при субтотальном стенозе или закупорке сонной артерии, а также данный метод позволяет мониторировать интракардиальную патологию магистральных артерий головного мозга, что не всегда возможно выполнить при ультразвуковых методах обследования. Так как традиционное ангиографическое исследование связано с определенным риском развития ишемического инсульта (например, в исследовании ASAT развитие осложнений после ангиографии составило 1,2%) [199, 261, 263], его применение при асимптомных стенозах ВСА не является оправданным. Пациентам, у которых имеются показания к оперативному лечению, данный метод обследования является обязательным.

В течение последних лет на смену контрастной ангиографии приходят спиральная КТ-ангиография и МР-ангиография, которые относятся к неинвазивным методам и при этом не проигрывают в информативности [42,

242]. Диагностическая точность МР-ангиографии при стенозах свыше 50% составляет 96% [143]. Возможности МР-ангиографии, несмотря на то, что метод отличается высокой достоверностью изображения движущейся крови в артерии, иногда ограничены с точки зрения выявления стеноза, например, в случае высокой степени стеноза, когда может наблюдаться потеря сигнала из-за выраженной турбулентности кровотока, а также из-за возможных дыхательных движений пациента, “наводок” от инородных металлических элементов на теле человека (осколки после ранений, коронки на зубах и т.п.) [242]. Поэтому идеальной при анализе состояния асимптомного поражения ВСА является комбинация УЗДС и МР-ангиографии, так как в этом случае диагностическая точность составляет 100%, а осложнения в сравнении с контрастной ангиографией отсутствуют [239].

МР-ангиография более достоверна в диагностике внутричерепных окклюзирующих изменений в сонных артериях, однако применение данного метода в большинстве случаев не визуализируются задние соединительные артерии. Поэтому для исследования состояния виллизиева круга предпочтение отдается контрастной МР-ангиографии [106]. МРА с гадолинием не менее чувствительна, чем УЗДС с ангиографией при окклюзии ВСА на экстракраниальном уровне и более достоверна в диагностике субтотальной окклюзии ВСА [194].

КТА предоставляет анатомическую визуализацию от дуги аорты до Виллизиева круга. КТ-ангиография - это КТ-исследование с внутривенным введением контрастного вещества. Без введения контрастного вещества не представляется возможным отличить кровь в просвете сосуда от стенки сосуда, выявить сужение внутреннего просвета за счет тромбообразования, а также утолщение, расслоение или повреждение сосудистой стенки. Многосрезовая визуализация и анализ позволяют исследовать даже очень извитые сосуды. КТА обеспечивает прямую визуализацию просвета артерии в отличие от УЗАС или МРА, что важно для оценки стеноза. Мультиспиральная КТА показала отличную корреляцию с катетерной ангиографией в диагностике субтотальной окклюзии

[186].

При использовании в сочетании с УЗДС брахиоцефальных артерий МСКТ с ангиографией устраняется необходимость проведения катетерной ангиографии [226, 235].

Несмотря на все многообразие методов обследования пациентов со стенозами артерий каротидной системы, ведущее значение в силу своих неоспоримых преимуществ, таких как неинвазивности, информативности, широкой доступности и относительно невысокой стоимости имеют ультразвуковые методы [46].

1.2. Эндотелиальная дисфункция при атеросклерозе и способы ее определения

В настоящее время показано, что клиническим и морфологическим признакам атеросклероза предшествует нарушение функции сосудистого эндотелия [13, 14, 116, 304], который играет пусковую роль в развитии атеросклероза.

Изучение эндотелия является ключом к пониманию патофизиологии различных заболеваний в результате своей нестандартной функции в регуляции тканевого гомеостаза. Являясь барьером между тканью и кровью, эндотелий выполняет огромное количество функций. Целостность эндотелия важна для адекватной транспортировки кислорода, трофики тканей и миграции клеток. Она имеет важное значение в процессах коагуляции и фибринолиза, регуляции тонуса сосудов и участвует в построении новых сосудов [189]. Растущий интерес к эндотелию, как к центральному "игроку" в многочисленных заболеваниях, стимулировало развитие новых диагностических методик, а также нахождение новых эндотелиальных маркеров, регулирующих его состояние [189, 292].

Эндотелий, воспринимаемый как механические, например, артериальное давление, так и гуморальные стимулы, отвечает выработкой различных биологически активных веществ, что способствует регуляции гомеостаза путем стабилизации динамического равновесия ряда разнонаправленных

процессов [17, 132, 195,197, 277, 311]

- тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция);
- гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов;
- местного воспаления (продукция про- и противовоспалительных факторов;
- анатомического строения и ремоделирование сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации, рост гладкомышечных клеток, ангиогенез).

Основные функции, в осуществлении которых принимает участие эндотелий, представлены в таблице 1.1.

Таблица № 1.1. Основные функции эндотелия и механизмы их осуществления.

Функция эндотелия	Основные механизмы
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, t - PA , тромбомодулин и другие факторы
Тромбогенность сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, PAI -1, PAI -2 и другие факторы
Регуляция адгезии лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM -1, VCAM -1 и другие молекулы адгезии
Регуляция тонуса сосудов	Эндотелин, NO , PGI -2 и другие факторы
Регуляция роста сосудов	VEGF , FGFb и другие факторы

При различных сосудистых заболеваниях формируется состояние, определяемое как дисфункция эндотелия, которая характеризуется, прежде всего, дезинтеграция между производством вазодилатирующих, антитромботических, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов с другой

стороны [17, 80, 289].

Исходя из функций эндотелия авторами выделяются следующие формы эндотелиальной дисфункции: вазомоторную, гемостатическую, адгезионную, ангиогенную[80; 19, 26].

Рядом авторов эндотелиальная дисфункция расценивается как состояние эндотелия с ограниченной продукцией оксида азота (NO) [17, 117, 176, 177, 202, 241, 310, 318], так как он регулирует большинство функций сосудистого эндотелия.

Эндотелий-зависимая вазодилатация связана с синтезом в эндотелии преимущественно 3-х основных веществ: оксида азота, эндотелиального гиперполяризующего фактора и простациклина [179, 212]. Основным, синтезируемым эндотелием вазоактивным метаболитом, является NO. Его секреция определяет поддержание нормального тонуса сосудов в покое [17, 204]. NO- мощный вазодилататор, тормозящий процессы ремоделирования сосудистой стенки, пролиферации гладкомышечных клеток, адгезии и агрегации тромбоцитов и моноцитов. [187, 254]. Данные качества оксида азота предотвращают формирование атеросклероза и атеротромбоза [18, 91, 197, 310]. В последние годы показана важная роль NO в запускаемых ишемией мозга патологических биохимических реакциях [248,260].

Метаболитом арахидоновой кислоты, образующимся преимущественно в эндотелии, является простациклин. Простациклин оказывает вазодилатирующее действие за счет стимуляции специфических рецепторов гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к повышению активности в них аденилатциклазы и к увеличению образования в них циклического АМФ.

Ангиотензин II является одним из наиболее сильных вазоконстрикторов и образуется в результате активации ренин-ангиотензиновой системы. Ангиотензин II вызывает констрикцию сосудов, активируя ангиотензивные рецепторы I типа гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Под действием ангиотензина II ускоряется апоптоз эндотелиоцитов, и происходит миграция и пролиферация гладких миоцитов, что имеет значение в ремоделировании сосудов.

Регулятором тонуса сосудов является эндотелин (ЭТ), вазоконстрикторный потенциал которого в 10 раз выше, чем у ангиотензина II. В настоящее время выделены и очищены три изоформы ЭТ: ЭТ-1, -2 и -3. ЭТ-3 считается относительно специфичным для головного мозга, где он образуется в наибольшем количестве. ЭТ-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, но очень быстро образуется под воздействием многих факторов: адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических воздействий. В физиологических концентрациях ЭТ действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких активировывает рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Высокие уровни ЭТ в плазме наблюдаются при различных состояниях, в частности, при ишемии, и выраженной гипертензии.

Функциональная активность эндотелия во многом зависит от клеточных молекул адгезии [180, 265, 267]. Большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия при атеросклерозе приобретает повышение адгезивности. В физиологических условиях эндотелиальная клетка не экспрессирует молекулы адгезии. Увеличение концентрации последних на поверхности эндотелиальных (активированных) клеток возникает при действии различных повреждающих факторов и является одним из средств мобилизации и миграции лейкоцитов из крови в ткань [124].

Миграция лейкоцитов к участку поврежденной ткани включает 3 этапа: 1) адгезия, 2) проникновение через эпителий; 3) перемещение в направлении очага воспаления.

Основным регулятором процесса адгезии лейкоцитов является сам эндотелий. Адгезия лейкоцитов проходит в две стадии: стадия роллинга (прокатывания лейкоцитов вдоль эндотелия, когда отдельные лейкоциты или их скопления ненадолго прилипают к эндотелию, отделяются и опять прилипают, как бы перекатываясь по стенке сосуда) и стадия плотной адгезии (остановки лейкоцитов с плотным прилипанием к эндотелию).

В лейкоцитарно-эндотелиальном взаимодействии отводится важная роль

VCAM-1, принадлежащему к суперсемейству иммуноглобулинов. VCAM-1 обладает относительно селективной лейкоцитарной адгезией, обеспечивая накопление мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической. Ответственными за индукцию VCAM-1 могут быть ЛПНП или окисленные ЛПНП [247].

Экспрессия молекул адгезии повышается в процессе нарастания воспаления и пропорциональна степени его интенсивности. Фактором экспрессии этих молекул является активация эндотелиальных клеток над участком первичного скопления липидов.

Считается, что из семейства иммуноглобулинов белок ICAM-2 определяет фоновый уровень связывания лимфоцитов с эндотелием различных типов *in vivo*. Так как уровень экспрессии ICAM-2 на эндотелии мозговых сосудов относительно низок, то этому, вероятно, соответствует весьма незначительная трансэндотелиальная миграция лимфоцитов.

ICAM-1 плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 отсутствует. При активации эндотелия экспрессия этих молекул быстро усиливается [253].

Молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1 принимают непосредственное участие в процессе атеросклеротического повреждения сосудов, поскольку способствуют адгезии макрофагов и их миграции в сосудистый эндотелий [302]. В ряде исследований показано, что повышенный уровень ICAM-1 в сыворотке является предиктором возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний [5, 296].

К семейству адгезивных белков относят селектины, синтез которых стимулируется провоспалительными цитокинами на начальном этапе сосудистого воспаления [19, 26]. Селектины классифицируются и обозначаются по их локализации: E — эндотелиальный, P — тромбоцитарный, L — лейкоцитарный селектины. Синтез E-селектина строго специфичен для эндотелиальных клеток. [267]. Исследования, проводимые в 1997 г. в Нидерландах, показали, что повышение концентрации в плазме крови растворимых P-селектина и E-селектина может отражать активацию эндотелиальных клеток и/или тромбоцитов

в остром периоде ишемического инсульта и при симптоматическом стенозе ВСА [317].

Под действием Р- и Е-селектинов осуществляется частичная задержка лейкоцитов с неполной остановкой на поверхности эндотелия - роллинг. Они включаются в процесс адгезии нейтрофилами и несколькими линиями лейкоэмических клеток, стимулируются цитокинами [84]. Р-селектин в кооперации с L-селектином обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам на стадии перекачивания («rolling») лейкоцитов вдоль стенки сосудов, участвует в связывании тромбоцитов с моноцитами и нейтрофилами. Е-селектин принимает участие в начальном связывании лейкоцитов с эндотелиальными клетками в зоне воспаления [1].

В эндотелиальных клетках имеется внутренний запас Р-селектина, который они могут мобилизовать, т.е. вывести на свою поверхность в течение нескольких минут после начала инфекции. Таким образом, Р-селектин привлекает лейкоциты, действующие на самых ранних стадиях иммунной защиты. Напротив, Е-селектин синтезируется в эндотелиальных клетках лишь тогда, когда в нем возникает необходимость, так что на его появление требуется несколько больше времени. Появление нейтрофилов в очаге острого воспаления отчасти обусловлено индукцией цитокинами экспрессии Е-селектина на поверхности эндотелия в этой области: стимуляция клеток эндотелия *in-vitro* такими цитокинами, как, например, фактор некроза опухолей-альфа или интерлейкин-1 индуцирует экспрессию Е-селектина через 2-4 часа, а через 24 часа она прекращается.

Поскольку механизмы индукции Е-селектина, ICAM, у разных популяций лимфоцитов и клеток эндотелия на различных участках сосудистого русла тонко различаются, это обеспечивает тонкую настройку миграции лейкоцитов сквозь эндотелий при воспалении и последовательное прибытие в очаг различных клеточных популяций.

Важным маркером состояния эндотелиальных клеток является фактор Виллебранда. Доказательством эндотелиального происхождения фактора Виллебранда является отсутствие влияния ацетилсалициловой кислоты на него

содержание при значительном снижении уровня а-тромбоглобулина [215]. Связь повышения концентрации фактора Виллебранда в крови со степенью повреждения сосудистого эндотелия была доказана в экспериментах на крысах при эндотоксинемии и механическом повреждении эндотелия [271], на кроликах при нарушении целостности эндотелия сонной артерии [236]. Важнейшая функция этого фактора заключается в том, что он является белком-носителем для прокоагулянта фактора VIII, обеспечивая его стабильность в крови и необходимую концентрацию в местах повреждения и формирования тромбов. Во-вторых — наиболее существенна его посредническая функция в сосудисто-тромбоцитарном взаимодействии на этапах адгезии, распластывания и агрегации тромбоцитов [271]. В этих реакциях ФВ выполняет роль своеобразного моста между субэндотелиальными структурами поврежденной сосудистой стенки и тромбоцитами, а также между отдельными тромбоцитами.

Краткое повышение фактора Виллебранда после физической нагрузки, введения адреналина или вазопрессина, а также во время беременности может быть скорее показателем активации или стимуляции эндотелиальных клеток, чем их повреждения.

Ангиогенная форма эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением процесса ангиогенеза. Основным регулятором ангиогенеза является васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), который синтезируется ишемизированными тканями и эндотелиоцитами с дальнейшим образованием коллатералей сосудов [144, 296, 302]. От способности организма к ангиогенезу зависит степень приспособления к патологическому состоянию, репарации и выживаемости [57].

На эндотелиоциты также влияют тромбоцитарный фактор роста, основной фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор роста [19, 26].

Нарушение эндотелий-зависимых процессов сосудистого тонуса является, по-видимому, одним из ведущих в развитии сердечнососудистых заболеваний, цереброваскулярных и др. [117, 245, 316, 318].

Обсуждаются несколько возможных механизмов формирования

дисфункции эндотелия при атеросклерозе [62]:

- 1) генерализованный дефект клеточных мембран, включающий повреждение мускариновых чувствительных рецепторов,
- 2) нарушение внутриклеточных механизмов регуляции, проявляющихся уменьшением экспрессии ингибиторных G белков, торможением метаболизма мембранных фосфоинозитидов, активацией протеиназы С.

Способы определения эндотелиальной дисфункции.

В течение последних двух десятилетий маркерам эндотелиального повреждения и восстановления придается особое значение в связи с неинвазивностью оценки эндотелиальной функции. В обзоре, опубликованном бельгийскими учеными, подчеркнута роль эндотелиальных клеток-предшественников в качестве маркеров эндотелиального «ремонта» (восстановления) и эндотелиальных микрочастиц в качестве маркеров повреждения [278]. Эндотелиальные клетки-предшественники зарождаются в костном мозге и могут дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки [171, 201]. В условиях ишемии и воспаления эти клетки «ремонтируют» поврежденный эндотелий и помогают в создании капиллярных сетей [252]. Некоторые гуморальные факторы вовлечены в восстановление эндотелия. Это сосудистый эндотелиальный фактор роста, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий, стромальный производный фактор, эритропоэтин [200].

Эндотелиальные микрочастицы происходят из эндотелиальной клеточной мембраны, появляясь при активации клетки, повреждении или апоптозе [229]. Эндотелиальные микрочастицы содержат окисленные фосфолипиды и белки, характерные для эндотелиальных клеток. Поверхностные антигены различаются в зависимости от генераторного процесса, происходящего в микрочастице: CD31+, CD 105+, и АннексинV+ генерируются, в основном, во время апоптоза, в то время как CD62E, CD54, CD106 при активации клеток [167]. Эндотелиальные микрочастицы все чаще выявляют в качестве маркера повреждения эндотелия, особенно при сердечно-сосудистых заболеваниях. Имеется также доказательная база в их модуляции процессов воспаления и

свертывания [6].

Тем не менее, при изучении эндотелиального повреждения наиболее часто используются 3 основные группы методик оценки функционального состояния эндотелия:

1. исследование биохимических показателей;
2. инвазивные методы исследования;
3. неинвазивные методы исследования.

Исследование биохимических показателей эндотелиальной дисфункции. Ввиду того, что с функцией NO связаны регулирование тонуса сосудов, торможение пролиферации гладкомышечных клеток, агрегация и адгезия тромбоцитов[78], то было бы обоснованно изучать уровень его продукции. Однако нестабильность NO делает непригодными стандартные методы его определения. Так как большая часть NO окисляется в нитрит и нитрат, то спектрометрически измеряют NO₂, используя реакцию Грисса. Тест-система для определения NO основана на принципе превращения нитрата в нитрит в реакции, катализируемой ферментом нитрат-редуктазой.

В настоящее время в лабораторной практике степень выраженности ЭД определяют по уровню содержания в крови ряда биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием, или косвенно связанных с синтезируемыми эндотелием факторами. Большая часть определяемых факторов экспрессируется не только эндотелиоцитами, но и другими типами клеток, следовательно, их диагностическая ценность неодинакова. В связи с этим в настоящее время является актуальным поиск новых, более специфичных предикторов ЭД, свидетельствующих о ее возникновении задолго до проявления клинических признаков заболевания [124].

Инвазивные методы оценки. Установлена утрата вазодилатирующего ответа на ацетилхолин при атеросклеротическом поражении сосудов[64,181, 216]. Самым ранним признаком экспериментального атеросклероза является снижение вазодилатационных способностей эндотелия [140].

В редких ситуациях может наблюдаться противоречивая реакция- сужение

сосудов, что сопряжено с нарушенной способностью эндотелия производить и высвобождать NO и PGI₂ [287, 297].

В связи с вышеизложенным, возможно применение инвазивных методов оценки эндотелиальной дисфункции при использовании химической стимуляции мускариновых рецепторов эндотелия эндотелийстимулирующими препаратами (ацетилхолин, метахолин, субстанция P) или прямыми вазодилататорами (нитроглицерин). При введении данных препаратов в артерию возникает эндотелий-зависимая вазодилатация.

Одним из первых подобных методов диагностики была рентгенконтрастная ангиография с использованием внутрикоронарного введения ацетилхолина [216]. Однако не представляется возможным массовое применение данного метода и осуществление ранней доклинической диагностики.

Неинвазивные методы диагностики. Как известно, кровь, текущая по сосуду, соприкасается с эндотелием, и при соприкосновении возникает внутреннее трение, описываемое в терминах напряжения и скорости сдвига. Эндотелий расценивается как прослойка ламинарного потока, деформирующийся в ответ на воздействие тока крови. Под непрерывным действием напряжения сдвига при ламинарном кровотоке эндотелий изменяет свою структуру – становится эллипсоидной формы, вытягивается по ходу движения крови, внутри клеток изменяется ориентация органелл [192, 225].

Сила ответа эндотелия зависит от объема, направления и стабильности напряжения сдвига, которое связано со скоростью сдвига, скоростью потока, вязкостью крови и формой сосуда. Напряжение сдвига контролирует выработку эндотелием вазоактивных веществ. При усилении объемного кровотока прослеживается выработка эндотелием вазодилататоров (в первую очередь NO). Рост продукции вазоконстрикторов наблюдается при снижении напряжения сдвига и свидетельствует о дилатации сосудистой стенки. Оклюзию сосудов сопровождает повышенная выработка вазодилататоров, что приводит к вазодилатации в ходе реактивной гиперемии [82, 113, 292]. На изменении напряжения сдвига на эндотелиоцитах при искусственном создании повышенного

давления потока крови основывается неинвазивный метод определения эндотелий-зависимой вазодилатации. Данный метод в литературе называется «тест реактивной гиперемии» или «вызванная потоком вазодилатация». Для проведения эндотелий-зависимой вазодилатации обычно используют плечевую артерию [62, 181]. Путем наложения манжетки вызывают окклюзию в течение 4-5 минут.

Ультразвуковая визуализация плечевой артерии при окклюзионном тесте считается «золотым стандартом» неинвазивной оценки состояния эндотелия. Установлено, что способность вазодилатации плечевой артерии коррелирует с вазодилатацией сонных и коронарных артерий [47].

Пациенту на плечо одевают манжетку сфигмоманометра, в которую нагнетают воздух до давления, превышающего фоновое систолическое на 30 мм рт. ст. В течение 3-5 минут производят компрессию плечевой артерии, после чего резко спускают воздух. Методом дуплексного сканирования рассчитывается просвет плечевой артерии дистальнее манжеты за 30 с до компрессии, непосредственно перед компрессией, сразу после снятия манжеты, через 30с и 60с [164].

В норме просвет плечевой артерии при данной пробе должен увеличиться не менее, чем на 10% [64, 182]. Меньшая степень вазодилатации или даже вазоконстрикция свидетельствуют о дисфункции эндотелия.

Данный метод диагностики позволяет диагностировать сосудистую патологию мозга на ранних этапах и считается объективным признаком атеросклероза. Степень нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации возрастает по мере усугубления ишемии мозга и коррелирует со степенью стенозирования брахиоцефальных артерий [24].

Средняя ошибка метода составляет 0,04 мм, а максимальная ошибка не превышает 0,1 мм по оценке экспертов [62, 182]. Ввиду сложности соблюдения всех правил данного исследования, точность зависит от опыта и квалификации оператора.

Фотоплетизмографический метод оценки функционального состояния эндотелия.

В последнее время вызывает большой интерес применение фотоплетизмографии (ФПГ), а именно регистрация пульсовой волны оптическим датчиком для анализа вазомоторного эффекта, возникшего в ходе окклюзионной пробы оксида азота и функционального состояния эндотелия [257]. Палец руки является наиболее удобным местом для расположения ФПГ датчика. Формирование ФПГ сигнала происходит при изменении пульсового объема кровотока и, соответственно, диаметра пальцевых артерий, что сопряжено с возрастанием оптической плотности участка. Пульсовые изменения содержания гемоглобина выявляют возрастание оптической плотности. Датчик представляет собой эластичную манжету с определенной величиной давления, что способствует регистрации изменения объема концевой фаланги пальца при проведении пульсовой волны давления. Оптический сенсор работает в ближнеинфракрасной области спектра. Это создает возможность фотонам двигаться через всю толщу концевой фаланги пальца.

Первые исследования, показавшие возможность оценки состояния эндотелия в ходе проведения окклюзионной пробы с помощью датчика, расположенного на концевой фаланге пальца руки, осуществлены и опубликованы в 2004 году в США. Результаты теста сравнивались с показателями, полученными при коронарографии с введением ацетилхолина. Чувствительность неинвазивного теста равнялась 80%, а селективность 85% [98, 240].

Фотоплетизмографический метод для оценки функции эндотелия применен в работе аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». С его помощью производится диагностика эндотелиальной дисфункции на ранних этапах сердечно-сосудистых заболеваний. В данном приборе используется двухканальная система регистрации ФПГ-сигнала для устранения влияния системного изменения тонуса пальцевых артерий при выполнении окклюзионного теста. Во время тестирования с помощью прибора «Ангиоскан-

01» осуществляется постоянная регистрация сигнала.

Проведение контурного анализа пульсовой волны позволяет судить о жесткости сосудистой стенки крупных проводящих артерий и аорты и тонусе мелких мышечных артерий. Формирование пульсовой волны непосредственно взаимосвязано со скоростью пульсовой волны по артериальному дереву. Регистрируемый сигнал сопоставим с состоянием крупных артерий проводящего типа и сосудистым тонусом.

Окклюзионная проба дает информацию о функциональном состоянии эндотелия крупных мышечных и мелких резистивных сосудов. Возрастание кровотока после снижения давления в манжете сопоставимо с ультразвуковой "манжеточной пробой". Скорость распространения пульсовой волны зависит от следующих свойств сосуда: эластичность, диаметр, толщина и плотность крови. По мере взросления организма возрастает жесткость сосудов и скорость проведения пульсовой волны. При ускорении тока крови в плечевой артерии повышается напряжение сдвига на поверхности эндотелиоцитов, что приводит к усилению синтеза NO эндотелиальными клетками. Возрастание концентрации NO оказывает влияние на гладкомышечный тонус артерий, что приводит к уменьшению тонуса и вазодилатации, при этом происходит увеличение амплитуды пульсовой волны. При дисфункции эндотелия амплитуда сигнала возрастает незначительно или сохраняется прежней. На этом базируется определение индекса окклюзии.

Гладкомышечный тонус артерий снижается в случае сохранения функции эндотелия, что приводит к выраженному замедлению скорости распространения пульсовой волны по руке. У лиц с сохраненной функцией эндотелия время запаздывания превышает 10 мс. Таким образом, можно охарактеризовать сдвиг фаз, а по сдвигу фаз можно определить функционирование эндотелия [98, 122, 148, 152].

1.3. Окислительный стресс и его маркеры при церебральном атеросклерозе.

Среди особенностей окислительного метаболизма головного мозга выделяют:

- высокий уровень потребления кислорода (соответственно повышена возможность образования АФК и АФА (активные формы азота));
- большое количество липидов с ненасыщенными жирными кислотами (повышен риск перекисного окисления липидов);
- насыщенность железом белков-переносчиков (ионы железа являются катализаторами свободнорадикальных реакций);
- низкий уровень антиоксидантной защиты [151, 295].

Нарушение кровоснабжения головного мозга инициирует каскад биохимических реакций, лежащих в основе тканевого повреждения. Основные механизмы нейрональных повреждений включают истощение энергетических ресурсов в условиях ацидоза ткани мозга, нарушение ионного гомеостаза, избыточное накопление возбуждающих аминокислот, обладающих нейротоксическим действием, и возрастание свободнорадикальных форм кислорода, индуцирующих развитие окислительного стресса [231, 258, 314]. Одновременно развивается атака активными формами кислорода (АФК) белков [185,306], нуклеиновых кислот и липидов [23, 217], протекающая по механизму свободнорадикального окисления.

Свободные радикалы (СР), образующиеся в результате свободнорадикальных реакций, принимают участие как в физиологических процессах, так и в развитии патологических процессов. Свободнорадикальные реакции распространены и сравнительно хорошо изучены [16, 23, 53, 173, 218]. Некомпенсируемая активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и истощение эндогенных антиоксидантов рассматриваются как ключевые звенья повреждения нейронов [175, 219, 288].

В норме существует равновесие в системе оксиданты-антиоксиданты. При патологических условиях происходит развитие окислительного стресса, который характеризуется повышением уровня оксидантов и снижением уровня

антиоксидантов [81, 275]. Таким образом, окислительный стресс – это дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты с преобладанием процессов свободнорадикального окисления. В результате реакций окисления наблюдается повреждение клетки свободными радикалами. У человека оксидативный стресс является причиной или важной составляющей серьезных (>60) заболеваний, таких как атеросклероз, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера, инсульт, сосудистая деменция, старение, различные онкологические заболевания и многие другие) [145, 315].

Свободными радикалами (СР) являются атомы, группы атомов или молекулы с неспаренным электроном, занимающим наружную орбиту, которые в связи с этим обладают исключительно высокой реакционной способностью.

Внутриклеточные свободные радикалы продуцируются в результате нормального метаболизма, внеклеточные формы продуцируются в результате стрессов, экзогенных и эндогенных интоксикаций, ультрафиолетового излучения или ионизирующей радиации [81]. К другим факторам относят избыток O_2 (особенно при гипербарической оксигенации и реперфузии), курение, витамин D, большие дозы витамина А и некоторые ксенобиотики. Наиболее опасная составляющая оксидативного стресса – это образование АФК. АФК включают высокоактивный гидроксильный радикал ($\bullet OH$), супероксидный радикал ($O_2\bullet^-$), ион гипохлорита ($OCl\bullet^-$) и перекись водорода (H_2O_2).

АФК включаются в регуляцию ряда ключевых метаболических процессов и реакций [214, 217]. Одновременно АФК способны оказывать повреждающее действие.

Липиды, белки клеток, нуклеиновые кислоты и другие вещества являются мишенями окислительного повреждения АФК. Каждый свободный радикал, образовавшийся в организме, может инициировать серию цепных реакций, которые идут до тех пор, пока не будут удалены свободные радикалы [81, 108].

Низкий фоновый уровень повреждений имеет место даже в нормальных клетках. АФК, образующиеся в качестве побочных продуктов нормального клеточного метаболизма, не вызывают повреждения клетки. Однако уровень

АФК, превышающий защитные возможности клетки, вызывает серьезные клеточные нарушения (например, истощение АТФ) и, как результат, гибель клетки. При некрозе клеточная мембрана нарушается и содержимое клетки высвобождается в окружающую среду, что может в результате повредить окружающие клетки и ткани [108].

Считается, что при окислительном стрессе в первую очередь подвержены изменениям белки плазматических мембран, а не липиды [196]. Наиболее распространенным пусковым механизмом окислительного повреждения мембранных белков является реакция сульфгидрильных (SH) групп аминокислоты цистеина со свободными радикалами. При этом образуются радикалы с локализацией неспаренного электрона около атома серы ($-S\bullet$), которые затем, взаимодействуя друг с другом, образуют дисульфиды, либо окисляются кислородом до производных сульфоновой кислоты. Окисление SH-групп приводит к нарушению свойств многих белков, важных для функционирования клетки [284]. Результатом окисления аминокислот может быть нарушение вторичной и третичной структуры белков, облегчающее дальнейшее окисление аминокислотных остатков, и денатурация белковых молекул, в результате чего нарушаются их функции, в частности инактивируются ферменты.

Нарушение структуры белков делает их доступными для протеолитических ферментов [293]. К этому добавляется действие специфических протеаз, гидролизующих окисленные белки, для которых окисленные аминокислотные остатки являются маркерами [306].

Один из специфических ферментов мозга ксантиндегидрогеназа в обычных условиях превращает ксантин в мочевую кислоту. Эта реакция может рассматриваться как один из механизмов антиоксидантной защиты клеток, поскольку образующаяся мочевая кислота связывает свободнорадикальные формы кислорода и таким образом выступает как ферментативный компонент антиоксидантной системы. Однако именно этот фермент сам реагирует на окислительный стресс – в результате его атаки свободными радикалами

кислорода происходит окисление SH-групп и превращение ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу. Характер катализируемой реакции изменяется, и одновременно с мочевой кислотой начинает образовываться супероксид-анион кислорода. В результате этого в нейронах происходит дополнительное увеличение концентрации свободных радикалов.

Восстановленный глутатион, выступая акцептором гидроксильного радикала и синглетного кислорода, существенно снижает деструктивное и цитотоксическое действие АФК [286]. Одновременно глутатион участвует в работе глутатион-зависимых ферментов, которым принадлежит ведущая роль не только в обеспечении антиоксидантных процессов, но и в регуляции структуры и функций биологических мембран, в механизмах детоксикации [81, 161].

Таким образом, тиолдисульфидная система вносит существенный вклад в поддержание баланса между прооксидантными эффектами и антиоксидантным потенциалом клетки [293]. Изменениями редокс-состояния тиоловых групп в белках обусловлена регуляция важнейших биологических процессов в клетках [50, 293]

Несомненна роль восстановленного глутатиона как редокс-буфера и антиоксиданта, имеющего большое значение в поддержании тиолдисульфидного состояния белков и защите клеток от окислительного стресса при старении, онкологических, нейродегенеративных и воспалительных заболеваниях [59, 95]

Многие белки и ферменты имеют остатки цистеина в своей боковой цепи, а их протонная лабильность делает их отправными точками для самых разнообразных биохимических взаимодействий, таких как обратимая реакция S-тиолирования [193]. Основопологающим механизмом тиол-опосредованного окислительно-восстановительного контроля в клеточном метаболизме является способность тиольных групп изменять свое состояние. Основу клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза, с помощью которого может поддерживаться состояние тиольных групп, составляет отношение восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона, присутствующего в большинстве клеток [234, 259].

конъюгаты, являющиеся первичными продуктами ПОЛ, относятся к токсическим метаболитам, которые оказывают повреждающее действие на липопропротеиды, белки, ферменты и нуклеиновые кислоты [142, 231].

Липопероксиды являются весьма нестойкими и подвергаются дальнейшей окислительной дегенерации. При этом накапливаются вторичные продукты окисления, наиболее важными из которых являются ненасыщенные альдегиды (малоновый диальдегид) [81, 108].

Малоновый диальдегид (МДА) является вторичным продуктом перекисного окисления липидов.

МДА, также как и образующиеся в процессе ПОЛ гидроперекиси ненасыщенные альдегиды, обладает выраженной цитотоксичностью: подавляет активность гликолиза и окислительного фосфорилирования, ингибирует синтез белка и нуклеиновых кислот, окисляет белковые тиолы и дисульфиды, нарушает секрецию триглицеридов гепатоцитами, вызывает конверсию митохондриального цитохрома P450 в неактивную форму P420, ингибирует различные мембранно-связанные ферменты, в том числе глюкозо-6-фосфатазу в митохондриях, а также аденилатциклазу и 5-нуклеотидазу в плазматических мембранах печени [23, 218, 250, 294]. МДА может рассматриваться как биохимический маркер липопероксидации в ишемических тканях [31, 60].

Несмотря на то, что ПОЛ является неотъемлемой частью многих жизненно важных процессов, избыточное образование продуктов ПОЛ ведет к накоплению перекисей липидов. Головной мозг особо чувствителен к гиперпродукции СР и к окислительному стрессу [151, 152, 214].

В течение последних лет рядом авторов была выдвинута концепция о существенной патогенетической роли окислительного стресса в повреждении клеток мозга, обусловленных его ишемией [8, 16, 51]. У больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения выявляется повышение концентрации продуктов ПОЛ [69, 135, 148, 153]. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют об активации процессов ПОЛ у больных с ишемическими поражениями мозга [9, 39, 60, 155]. Полная

окклюзионная ишемия мозга в эксперименте на животных сопровождается увеличением содержания продуктов ПОЛ уже начиная с 5-минутной ишемии [60].

Уменьшение интенсивности свободнорадикального окисления путем нейтрализации свободных радикалов путем обмена своего атома водорода на кислород свободных радикалов осуществляют антиоксиданты. В результате взаимодействия со свободными радикалами возникают малоактивные радикалы самого антиоксиданта, не способные к продолжению цепи [10, 74, 114, 188, 195, 209, 210, 268, 173].

В организме существует физиологическая антиоксидантная система, поддерживающая окислительно-антиоксидантный баланс во всех органах и системах. До настоящего момента нет единой классификации систем антиоксидантной защиты клеток.

Возможно представить систематизацию уровней защиты биосистем от повреждающего воздействия свободных радикалов: [43, 275].

- первая линия защиты - ферменты антиоксидантной системы, ингибирующие инициацию перекисного окисления липидов и предотвращающие окислительную деструкцию нелипидных компонентов;

- вторая линия защиты представлена низкомолекулярными антиоксидантами;

- третья линия защиты - ферментами, метаболизирующими конечные продукты перекисного окисления липидов (альдегидов, эпоксидов, алкенов, алкоголя). К этим ферментам защиты могут быть отнесены эпоксидгидролазы, альдегидредуктазы, цитохром P-450 [32, 77].

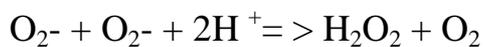
Авторы полагают, что можно выделить и четвертую линию защиты, обеспечивающую репаративную регенерацию поврежденных молекул, в частности восстановление дисульфидных связей белков, регенерацию антиоксидантов.

К пятой линии защиты относят систему ингибирования перекисных и свободнорадикальных процессов, включающую циклические нуклеотиды, простагландины, лейкотриены.

В соответствии с каталитической активностью антиоксидантная защита организма представлена энзимными и неэнзимными системами. Главные энзимные антиоксиданты – супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидазы, а также система глутатион-редокс-цикла. Представители неэнзимной антиоксидантной системы – естественные гидрофильные (аскорбиновая кислота, глутатион, флавоноиды) и липофильные (убихинон, токоферол, витамин Е, каротиноиды) антиоксиданты [125].

Представители неэнзимной антиоксидантной системы могут быть поделены на вещества эндогенного (коэнзим Q10, глутатион, а-липоевая кислота и др.) и экзогенного происхождения – витамины А, С, Е, каротиноиды, полифенолы (флавоноиды) и их синтетические аналоги – низкомолекулярные соединения (убихинон, глутатион), микроэлементы (селен) [7, 66, 184].

Супероксиддисмутаза (Cu/ZnSOD) являются уникальным семейством металлопротеинов, катализирующих реакцию дисмутации – взаимодействия двух супероксидных радикалов (O_2^-) друг с другом, превращая токсичный O_2^- в менее токсичную перекись водорода (H_2O_2) и кислород (O_2):



Супероксиддисмутаза – внутриклеточный фермент, вовлеченный в метаболизм кислорода в клетках и защищающий эти клетки от прямого и непрямого повреждения свободными радикалами, опосредованного реакциями превращения; она осуществляет антирадикальную защиту на стадии образования АФК и играет ключевую роль в утилизации свободных радикалов и других продуктов оксидативного повреждения клетки. Работает в паре с каталазой и содержится во всех тканях [83, 218, 220].

Каталаза является высокоактивным ферментом, не требующим энергии для активации, катализирует реакцию разрушения перекиси водорода. Локализуется в основном в пероксисомах, частично - в микросомах и в меньшей мере - в цитозоле, максимальная концентрация каталазы обнаружена в эритроцитах [211, 218, 220]. Полагают, что каталаза не имеет высокого сродства к H_2O_2 и не может эффективно обезвреживать это соединение при низких

концентрациях, имеющихся в цитозоле. В пероксисомах, где концентрация H_2O_2 высока, каталаза активно разрушает ее [10, 258].

Пероксидаза, в особенности глутатион-пероксидаза, широко распространена в клетках животных и растений. Это геминовый фермент, восстанавливающий перекись водорода до воды. Глутатионпероксидаза (ГП) превращает перекись водорода и *липидные пероксиды* в безвредные молекулы до того, как они образуют свободные радикалы. Глутатионпероксидаза может восстанавливать гидроперекиси свободных жирных кислот, гидроперекиси фосфолипидов, эстерифицированных жирных кислот [218, 220]. Селен является составной частью *фермента* глутатионпероксидазы. Селен и ГП ослабляют негативное действие свободных радикалов и многих вредных веществ. ГП исследуют для определения *антиоксидантного потенциала* в целях оценки эффективности лечения.

Церулоплазмин или голубая ферроксидаза - гликопротеин сыворотки крови, образующийся в печени. Является универсальным внеклеточным «гасителем» свободных радикалов. Прямая антиоксидантная функция определяется супероксиддисмутазной и ферриоксидазной активностью, а непрямые антиоксидантные свойства связаны с окислением Fe^{2+} и аскорбината, потенциальных источников супероксидного анион-радикала [3].

Действие ферментных антиоксидантов дополняется в организме естественными антиоксидантами, в частности, витаминами группы Е, стероидными гормонами, серосодержащими аминокислотами, аскорбиновой кислотой, витаминами группы А, К и Р, убихиноном, пептидами, производными γ - аминomásляной кислоты, фосфолипидами, продуктами метаболизма эйкозаноидов, а также тиолами, в частности, эрготионеином, содержащимся в эритроцитах печени и мозге. Большинство клеток может переносить умеренную степень окислительного стресса благодаря тому, что они обладают репаративной системой, выявляющей и удаляющей поврежденные окислением молекулы, которые затем заменяются. Кроме того, клетки могут повысить свою антиоксидантную защиту в ответ на окислительный стресс. Однако при

выраженном окислительном стрессе все молекулы живых организмов (липиды, белки, нуклеиновые кислоты и углеводы) могут быть потенциальными мишенями окислительного повреждения [92].

При развитии недостаточности одного или нескольких звеньев антиоксидантной системы ткани утрачивают защиту от действия свободных радикалов, что приводит к повреждению тканей и органов и развитию заболевания. Для оценки состояния антиоксидантной системы или общего антиоксидантного статуса организма определяют общую антиоксидантную активность плазмы крови. Антиоксидантный потенциал плазмы обусловлен суммарным действием таких основных элементов, как низкомолекулярные антиоксиданты – мочевины, аскорбиновая, мочевая кислоты и альбумин [121]. Изучение общей антиоксидантной системы позволяет выявить лиц с повышенным риском развития таких заболеваний, как заболевания сердца, сахарный диабет, ретинопатия и другие.

Таким образом, в проблеме ХИМ при атеросклеротическом стенозе ВСА имеется высокая значимость окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, что обусловило задачи настоящего исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на кафедре неврологии (зав.- профессор, д.м.н. А.И.Федин) ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И.Пирогова. Набор материала осуществлялся в период с 2014 по 2017 гг. в неврологическом отделении ЦКБ Российской академии наук и 2-го неврологического отделения АНО ЦКБ Святителя Алексия.

В исследование включено 99 человек: из них 69 пациентов с хронической ишемией головного мозга и 30 практически здоровых добровольцев.

69 человек с хронической ишемией головного мозга соответствовали разным стадиям заболевания и различным степеням стеноза ВСА на экстракраниальном уровне. Критерием включения было отсутствие свежего инсульта или наличия ОНМК сроком более 1 года до исследования.

Все пациенты были разделены на 3 группы:

- 1) пациенты с атеросклеротическим стенозом ВСА до 30% - 21 человек;
- 2) пациенты со стенозом от 30% до 70% - 30 человек;
- 3) пациенты с гемодинамически значимым стенозом 70% и более - 18 человек.

При проведении клинического исследования учитывались принципы Хельсинской Декларации последнего пересмотра (2000 г.) и требования Качественной Клинической Практики. В исследование включены пациенты с ХИМ без психических нарушений, способные пройти диагностические исследования и понять цель обследования.

Не включены в исследование пациенты с выраженной сопутствующей патологией: сахарным диабетом, заболеваниями крови, васкулитами, онкологическими заболеваниями, выраженной сердечной недостаточностью, пациенты, принимающие препараты, влияющие на функцию эндотелия и тонус

сосудов, а также на оксидантную/ антиоксидантную системы. Кроме того, критериями исключения являлись выраженные когнитивные нарушения, окклюзии позвоночных артерий, двусторонние окклюзии ВСА и стенозы на интракраниальном уровне. Уровень АД должен был соответствовать менее 140/90 мм рт.ст. при многократном измерении.

Распределение исследуемых больных по полу и возрасту представлено в таблицах 2.1 и 2.2.

Таблица 2.1. Распределение больных по полу

Распределе- ние больных	Стенозы ВСА до 30%		Стенозы ВСА 30-70%		Стенозы ВСА 70% и более	
	абсолютное число	%	абсолютное число	%	абсолютное число	%
Общее число	21	100	30	100	18	100
Мужчины	12	57,1	17	56,7	13	72,2
Женщины	9	42,9	13	43,3	5	27,8

В работе использовалась возрастная схема согласно классификации ВОЗ, при этом молодыми считались пациенты до 45 лет, среднего возраста – 45-59 лет, пожилыми – 60-74 года и старческого возраста – 75 лет и старше. Медиана возраста пациентов (Me) в исследовании составила 75,72 года.

Таблица 2.2. Распределение больных по возрасту

Распределение больных	Возраст					
	45-59 лет		60-74 года		старше 75 лет	
	абсолют. Число	%	абсолют. число	%	абсолют. число	%
Стенозы ВСА до 30%	1	4,8	10	34,5	10	27,8
Стенозы ВСА 30-70%	1	3,33	10	34,5	19	52,7
Стенозы ВСА 70% и более	2	11,1	9	31	7	19,5

Среди пациентов, включенных в исследование, у 31 в анамнезе было перенесенное ОНМК давностью не ранее, чем за год до проводимого

исследования. Данные представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Количество пациентов, перенесших ОНМК

	Стенозы ВСА до 30%	Стенозы ВСА 30-70%	Стенозы ВСА 70% и более
Количество больных с ОНМК в анамнезе	9 (42,56%)	12 (40%)	10 (55,6%)

В исследование также включено 30 практически здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 45 лет без атеросклеротического стеноза ВСА: 20 человек для диагностики показателей Ангиоскана; 10 человек для изучения SH- групп. «Практически здоровыми» считались участники исследования с нормальными показателями липидного спектра, которые не имели субъективных и объективных данных за наличие неврологической и соматической патологии. Необходимым условием считалось отсутствие в анамнезе черепно-мозговых травм и токсических повреждений печени.

Всем больным, включенным в исследование, проводился комплексный соматоневрологический и инструментальный мониторинг:

1. оценка соматического статуса;
2. оценка неврологического и нейропсихологического статусас помощью
 - а) адаптированной количественной неврологической шкалы А.И .Федина
 - б) краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination - MMSE);
3. МРТ головного мозга;
4. УЗДС магистральных артерий головы;
5. изучение функции сосудистоэндоотелия с помощью прибора «Ангиоскан»;
6. исследование клинического, биохимического анализов крови, показателей липидного обмена, свертываемости крови (МНО, ПТИ);
7. исследование маркеров окислительного стресса и антиоксидантной активности (концентрация восстановленных SH-групп (нг/мл), отражающих количество окисленных белков плазмы крови, суммарная антиокислительная

устойчивость плазмы);

8. исследование маркеров эндотелиальной дисфункции (VCAM, E-селектин, фактор Виллебранда)

Оценка соматического статуса.

Проводился тщательный сбор анамнеза. Пациенты осматривались терапевтом амбулаторно или стационарно. Проводился контроль АД, ЧСС.

Измерение АД осуществлялось по методу Короткова сидя после 10 минут отдыха. Оценивались клинический и биохимический анализы крови с целью определения патологии, являющейся исключением для участия в исследовании.

Оценка неврологического и нейропсихологического статуса.

Для оценки частоты выявляемости отдельных неврологических симптомов использовалась бинарная система: «0» - нет симптома или «1» - есть симптом. Оценивались такие неврологические характеристики, как когнитивные функции, изменения речи, патология черепно-мозговых нервов, двигательные нарушения, чувствительные, экстрапирамидные, псевдобульбарные.

Неврологическая характеристика пациентов проводилась в соответствии с адаптированной количественной неврологической шкалой Федина А.И., таблица 2.4. По данной шкале оценивались:

1. общемозговые симптомы (наличие, частота, длительность и степень выраженности цефалгического синдрома);
2. патология черепных нервов (наличие и выраженность поражения ЧМН);
3. двигательная система (наличие и степень выраженности двигательных и статодинамических нарушений);
4. чувствительность (наличие или снижение поверхностной и глубокой чувствительности);

5. вегетативная система (адекватность функций терморегуляции, регуляции сна и бодрствования, наличие или отсутствие симптома Горнера, гипергидроза и т.д.);

6. речь и другие психические функции (оценивалась моторная и сенсорная функция речи).

Таблица 2.4. Адаптированная количественная неврологическая шкала А.И.Федина

Раздел	Клинические синдромы	Баллы
1.	Общемозговые симптомы	
	Постоянная, распирающая, диффузная головная боль	5
	Постоянное чувство тяжести в голове	4
	Утренняя диффузная головная боль	3
	Головная боль диффузная в течение дня при утомлении	2
	Локальная головная боль утренняя	1
	Локальная головная боль в течение дня при утомлении	1
	Головная боль отсутствует	0
Всего баллов:		
2.	Патология черепных нервов	
	<i>Зрительная система</i>	
	Гомонимная гемианопсия (полное выпадение одноименных полей зрения)	12
	Квадратная гомонимная гемианопсия (выпадение квадрантов в одноименных полях зрения)	8
	Скотомы (периодические)	3
	Фотопсии (периодические)	2
	Нет нарушений	0
	<i>Глазодвигательная иннервация</i>	
	Анизокория (исключая синдром Горнера)	7
	Косоглазие по вертикали	6
	Парез взора вверх	5
	Косоглазие по горизонтали	4
	Парез взора в сторону	3
	Диплопия (периодическая)	2
Недостаточность конвергенции глазных яблок	1	

Нет нарушений	0
<i>Система тройничного нерва</i>	
Чувствительность на лице снижена по сегментарному типу на одной стороне	5
Чувствительность на лице снижена по гемитипу	3
Асимметрия корнеальных рефлексов	2
Нет нарушений	0
<i>Система лицевого нерва</i>	
Периферические паралич (полный) половины лица	7
Периферический (парциальный, остаточный) паралич половины лица	5
Выраженный односторонний центральный парез («парус» щеки при надувании)	3
Слабовыраженный односторонний центральный парез (асимметрия носогубной складки в покое)	2
Остаточные признаки одностороннего центрального пареза (асимметрия носогубной складки при оскале)	1
Нет нарушений	0
<i>Система слуха</i>	
Асимметрия с отсутствием слуха на одно ухо	4
Асимметрия со снижением слуха на одно ухо	3
Шум, звон в ухе постоянный	2
Шум, звон в ухе периодический	1
<i>Вестибулярная система</i>	
Приступы системного головокружения более 1 мин	7
Нистагм (спонтанный или вертикальный)	5
Нистагм горизонтальный при отведении в стороны глазных яблок	4
Приступы системного головокружения кратковременные (до 1 мин)	3
Постоянное несистемное головокружение	2
Приступы несистемного головокружения	1
Нет нарушений	0
<i>Системы бульбарных нервов</i>	
Глотание невозможно	7
Поперхивание пищей	5
Поперхивание только жидкой пищей	4
Глоточный рефлекс отсутствует с 2-х сторон	3
Глоточный рефлекс отсутствует с одной стороны	2
Глоточный рефлекс снижен с одной стороны	1
Дисфония	2

	Язык отклонен в сторону	2
	Нет нарушений	0
	<i>Псевдобульбарные рефлексy</i>	
	Насильственный смех, плач	5
	Дистанс-оральный рефлекс	4
	Хоботковый рефлекс с 2-х сторон	3
	Ладонно-подбородочный рефлекс с 2-х Сторон	2
	Односторонние рефлексy	1
Всего баллов:		
	Двигательная система	
3.1.	<i>Самообслуживание</i>	
	Не обслуживает себя, нуждается в постоянном уходе	15
	Частичное самообслуживание с помощью здоровой руки, нуждается в постоянном уходе	12
	Самообслуживание полное с помощью обеих рук, но паретичная рука не выполняет функцию в полном объеме. Не нуждается в посторонней помощи	3
	Самообслуживание полное с помощью обеих рук, паретичная рука выполняет функцию в полном объеме, но движения замедленные	1
	Самообслуживание полное	0
3.2.	<i>Произвольные движения в конечностях (оценка по следующей шкале)</i>	
	Одновременное движение двумя конечностями невозможно	7
	Одновременное движение двумя конечностями выполняется, но с большим трудом (не во всех суставах)	5
	Одновременное движение двумя конечностями выполняется с умеренным трудом, недостаточно координировано	3
	Возможно без нарушений	0
	Рука (больной сидит на стуле)	
	Поднимание вверх прямых параллельных рук	
	Отведение кнаружи на уровне плеча прямых рук	
	Установка прямых поднятых рук перед туловищем с одновременной супинацией	
	Сгибание рук в локтевых суставах, приведенных локтей к туловищу, с супинацией кистей	
	Ноги (лежа на кушетке)	
	Одновременное сгибание ног со скольжением	

	пятками по кушетке	
	Поворот прямых ног внутрь	
	Одновременное подошвенное сгибание стоп	
	Одновременное разгибание стоп	
3.3.	<i>Мышечная сила</i>	
	В случае гемипарезов или монопарезов оценка производится на пораженной стороне, при двухсторонних — поименно на каждой стороне.	
	Оценка по следующей шкале:	
	Мышечного сокращения нет	5
	Минимальное сокращение без видимого движения, сокращение мышцы можно пропальпировать, движения в суставе нет или оно минимальное	4
	Мышца частично преодолевает силу гравитации	3
	Мышца полностью преодолевает силу гравитации, но не может оказывать сопротивление при дополнительной нагрузке	2
	Мышца имеет полный объем движения и частично, но не полностью оказывает сопротивление при нагрузке	1
	Мышца имеет полный объем движения, оказывает сопротивление при нагрузке и не проявляет признаков быстрого утомления	0
		D S
	Рука (проксимальный отдел)	
	Кисть	
	Нога (проксимальный отдел)	
	Стопа	
3.4.	<i>Мышечный тонус (в патетичных конечностях)</i>	
	Исследуют движения в разных суставах руки и ноги.	
	Оценка по следующей шкале:	
	Контрактура в суставе	7
	Мышечная гипертония без контрактуры	5
	Пластический тонус	3
	Мышечная гипотония	1
	Локтевой сустав	
	Лучезапястный сустав	
	Коленный сустав	
	Голеностопный сустав	
3.5	<i>Кожные (брюшные) рефлексы</i>	
	Не изменены или отсутствуют из-за состояния брюшной стенки	0
	Отсутствуют с двух сторон	4

	Три рефлекса отсутствуют с одной стороны	3
	Один-два рефлекса отсутствуют с одной стороны	1
3.6	<i>Сухожильные рефлексы</i>	
	Не изменены с двух сторон	0
	Двусторонняя гиперрефлексия, с расширенными зонами	4
	Односторонняя анизорефлексия	2
3.7	<i>Патологические пирамидные рефлексы</i>	
	Двусторонний р-с Бабинского или его аналоги	5
	Клонусы коленной чашки или стопы	4
	Односторонний р-с Бабинского или его аналоги	3
	Двусторонний кистевой р-с Россолимо	2
	Односторонний кистевой рефлекс Россолимо	1
	Не выявляются	0
3.8	<i>Координация движений</i>	
	Атактическая походка	7
	Падение в позе Ромберга и ее аналогах	4
	Пошатывание в позе Ромберга или ее аналогах	2
	Промахивание в пальце-носовой пробе с двух сторон	4
	Промахивание в пальце-носовой пробе с одной стороны	2
	Интенционный тремор	3
	Нет нарушений	0
3.9	<i>Походка</i>	
	Не может стоять и ходить без посторонней помощи	7
	Может стоять, но не может ходить	6
	Походка возможна только с посторонней помощью	5
	Умеренно нарушена (самостоятельная ходьба только на короткие расстояния)	3
	Слабые нарушения (со снижением скорости, быстрое уставание)	2
	Минимальные нарушения (без снижения скорости и координации, неполная уверенность при самостоятельной ходьбе)	1
	Не изменена	0
Всего баллов:		
4.	Анализатор чувствительности	
	Проводниковые нарушения с двух сторон	10
	Проводниковое нарушение по гемитипу	5
	Гемигиперестезия	3
	Чувствительность не нарушена	0

Всего баллов:		
5.	Вегетативная система	
	Нарушение терморегуляции	5
	Патологическое слюнотечение	5
	Избыточный диффузный гипергидроз	5
	Диссомния	3
	Синдром Горнера	2
	Парциальный синдром Горнера	1
	Нет нарушений	0
Всего баллов:		
6.	Речь и другие высшие психические функции	
	Отсутствие вербальной (словесной) продукции	10
	Отсутствие понимания речи	10
	При сохранении вербальной продукции дезориентирован во времени и пространстве	7
	Понимание речи сохранено, возможно произнесение только отдельных звуков	7
	Понимание речи сохранено, возможно построение отдельных фраз, ошибки речи	5
	Понимание речи сохранено, возможна спонтанная речь, ошибки в словах	3
	Моторная и сенсорная функции речи сохранены, затруднение подбора слов (амнестические расстройства)	3
	Нарушение порядковой речи (счета)	2
	Нет речевых нарушений (при наличии афазии больной исключается из исследования)	0
Всего баллов:		
Общее количество баллов по шкале:		

Оценка когнитивных функций

Оценка состояния когнитивных функций проводилась в соответствии со шкалой MMSE, таблица 2.5. Результат теста соответствовал суммации баллов:

28 – 30 баллов – отсутствие нарушений когнитивных функций;

24 – 27 баллов – предметные когнитивные нарушения;

20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11 – 19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0 – 10 баллов – тяжелая деменция.

В исследование не включались пациенты с выраженными когнитивными нарушениями с суммарным количеством баллов менее 19.

Таблица 2.5. Шкала MMSE

Проба	Оценка
1.Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0 - 5
2.Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0 - 5
3.Восприятие: Повторите три слова: карандаш, дом, копейка	0 - 3
4.Концентрация внимания и счет: Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз либо: Произнесите слово "земля" наоборот	0 - 5
5.Память Припомните 3 слова (см. пункт 3)	0 - 3
6.Речь: Показываем ручку и часы, спрашиваем: "как это называется?" Просим повторить предложение: "Никаких если, и или но"	0 - 3
Выполнение 3-этапной команды: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол"	0 - 3
Чтение: "Прочтите и выполните"	
1. Закройте глаза	0 - 2
2. Напишите предложение	
3. Срисуйте рисунок (*см. ниже)	0 - 1
Общий балл:	0-30

Нейровизуализационное обследование

Для определения выраженности очаговых изменений головного мозга больным проводилось МРТ головного мозга (SiemensMagnetom C). МРТ характеристики варьировали от мелкоочаговых изменений вещества мозга и атрофическими проявлениями до кистозно-глиозных постишемических. Также у ряда пациентов выявлены очаги перивентрикулярного лейкоареоза и неокклюзионной гидроцефалии.

Ультразвуковое исследование

Пациентам, включенным в исследование, проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) с помощью ультразвуковой системы GE Medical Systems, VIVID 7. В стандартных проекциях исследовались магистральные артерии на экстракраниальном уровне: общая сонная артерия (ОСА), внутренняя сонная артерия (ВСА), позвоночные артерии (ПА) и основная артерия (ОА), рис. 2.1.

Определялись следующие параметры атеросклеротической бляшки: однородность, размеры, эхогенность. При определении степени стеноза ВСА применялся метод NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, 1991г.) - метод определения дистальной степени стеноза.

$$\text{NASCET} = (1 - \text{B} : \text{A}) * 100$$
 (А- интактный участок, В- остаточный диаметр в зоне максимального сужения).

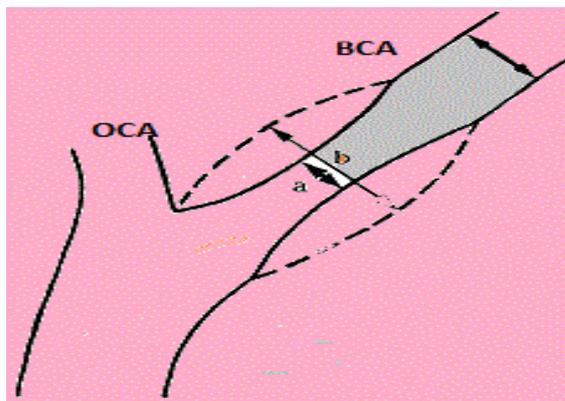


Рис. 2.1. Схема измерения стеноза ВСА по методу NASCET. А - интактный дистальный участок ВСА; В - остаточный диаметр в зоне максимального сужения

Эффект стеноза высокой степени $\geq 70\%$ дополнительно оценивался с учетом повышения скорости кровотока, что указывало на сужение артерии. Также оценивался пристеночный кровоток (ОСА), степень нарушения постстенотического кровотока, пиковая скорость в диастолу и каротидный индекс.

Таким образом, проведено соотношение диаметра остаточного просвета сосуда в зоне максимального стеноза с диаметром интактного участка артерии,

рис. 1. [164]. Также в исследовании оценивалась извитость хода БЦА.

Изучение функции эндотелия с помощью прибора «Ангиоскан 01»

Для определения функции эндотелия использовался неинвазивный диагностический аппаратно-программный комплекс «Ангиоскан 01» (Фитон). Исследование проводилось в два этапа: 1) контурный анализ пульсовой волны; 2) проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба).

I. При проведении контурного анализа оценивались такие параметры, как:

1) SI – индекс жесткости (Stiffness Index) – оценка вязко-эластичных свойств крупных проводящих артерий;

2) RI – индекс отражения (Reflection Index) – состояние тонуса мелких резистивных артерий;

3) AIp 75 – индекс аугментации при частоте пульса = 75/мин (Augmentation Index @ HR=75) - определяется жесткостью стенки аорты;

4) SPa – центральное систолическое давление (Systolic Pressure - Aortic) - оценка величины систолического давления в проксимальном отделе аорты

II. При проведении окклюзионной пробы оценивались следующие параметры:

1) индекс окклюзии – характеризует воздействие синтезированного в ходе теста NO на гладкие мышцы артериальной артерий малого калибра;

2) сдвиг фаз - определяется влиянием оксида азота на стенку артерий крупного калибра.

Исследование проводилось строго натощак, перед процедурой запрещалось курить, употреблять алкоголь, препараты, влияющие на функцию эндотелия. В базу данных включены антропометрические данные пациента (рост, вес, возраст пациента) и уровень АД на момент исследования. Датчики аппарата устанавливали на концевых фалангах указательных пальцев рук, манжету манометра устанавливали на правое предплечье (для проведения окклюзионной

пробы) на 2-3 см выше локтевого сгиба.

Индекс жесткости (SI) оценивает вязко-эластичные свойства крупных артерий и, в первую очередь, аорты. Данный показатель определяет интервал между прямой (ранней) и отраженной (поздней) систолическими волнами (T1 и T2), рис. 2.2. Для оценки SI находится временной интервал (T) между максимумами этих волн. Затем производится расчет длины пути пульсовой волны (L) от сердца до места отражения волны в зависимости от роста исследуемого. Индекс жесткости (м/с) = $L(м)/T(сек.)$. Значение индекса отражается в исследовании жесткости аорты по скорости проведения пульсовой волны по аорте от проксимального отдела до места отражения. Референсные пределы данного показателя колеблются от 5 до 8 м/сек, а в случаях снижения эластичности стенки аорты индекс жесткости достигает 14 м/с[96].

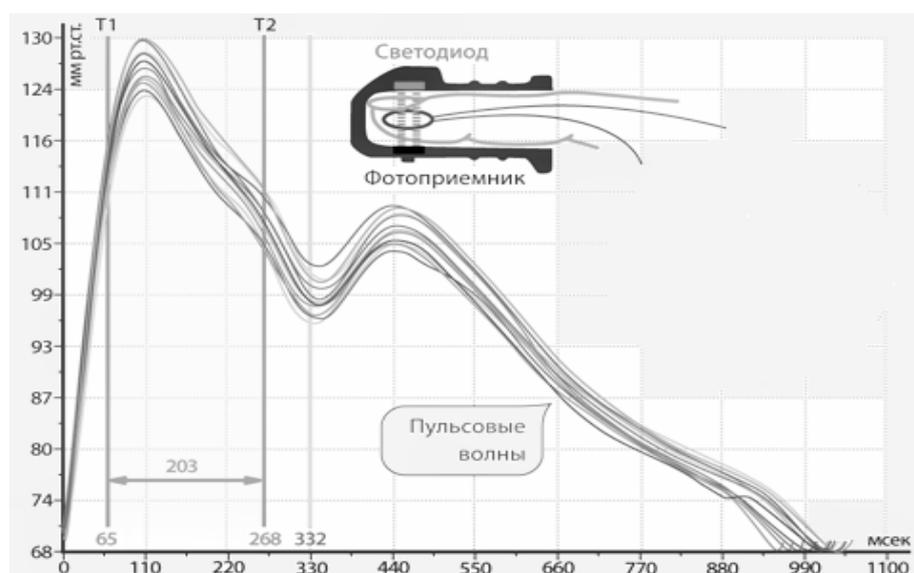


Рис. 2.2. Пример записи фотоплетизмографического сигнала с концевой фаланги указательного пальца руки

Индекс аугментации (AIp) используется как измерение, отражающее разность давлений в средней и поздней систоле. Периферический индекс увеличения отражает степень кровенаполнения капилляров пальца в характерных точках фотоплетизмограммы.

Точки T1, T2 (средняя поздняя систола) сопоставляют с максимумом прямой волны кровенаполнения брюшного отдела аорты и отраженной от нижней части данной волны (рис 2.2.).

Alp - это отношение разности кровенаполнения периферических капилляров в поздней и средней систоле к амплитуде пульсовой волны. Вычисляется по следующей формуле:

$$Alp = 100\% * (D[T2] - D[T1]) / D[Tmax],$$

где D[Tn] – значение данных в момент n.

Индекс аугментации зависит от частоты пульса. Для сравнения значений используют индекс аугментации Alp 75 – значение Alp, относится к частоте пульса, равной 75 ударам в минуту. При увеличении количества сердечных сокращений (ЧСС) на 10 ударов, Alp снижается примерно на 5% [96].

Индекс аугментации производит оценку состояния сердечно-сосудистой системы. Изменения, такие как, увеличение жесткости стенок аорты, которая изменяется с возрастом, отражаются в увеличении Alp, таблица 2.6.

Таблица 2.6. Изменения индекса аугментации в зависимости от возраста

	Средняя величина Alp%	Нижний интервал Alp%	Верхний интервал Alp%
20	-4,67	-23,27	16,87
30	3,03	-15,57	24,57
40	10,73	-7,87	32,27
50	18,43	-0,17	39,97
60	26,13	7,53	47,67
70	33,83	15,23	55,37
80	41,53	22,93	63,07

Индекс отражения позволяет получить представление о поздней систолической волне. При этом измеряют амплитуды ранней и поздней систолических волн и производится расчет отношения амплитуды поздней систолической волны к ранней (рис. 2.3). Данный показатель измеряется в процентах.

Индекс отражения (RI) дает информацию о тоне мелких резистивных артерий. В норме величина индекса отражения не превышает 30%. Этот параметр не зависит от возрастной категории обследуемого. При увеличении активности симпатической нервной системы наблюдается рост индекса отражения.

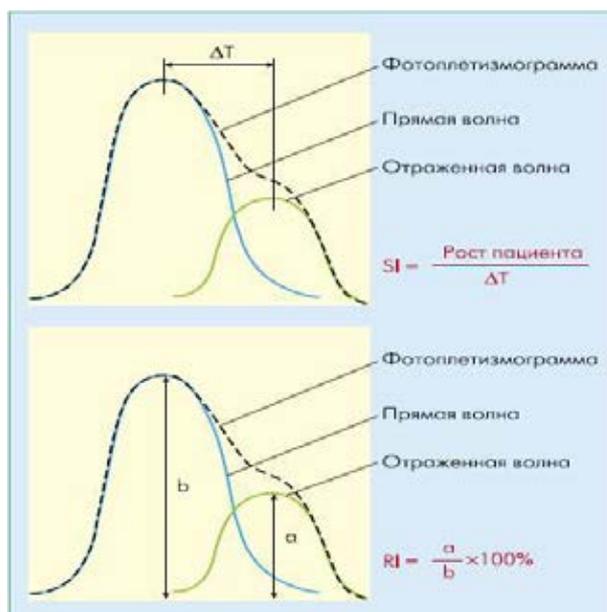


Рис. 2.3. Индекс жесткости и индекс отражения

Центральное систолическое давление соответствует уровню артериального давления в проксимальном отделе аорты и брахиоцефальных сосудах. В норме, у лиц молодого возраста без заболевания сердечно-сосудистой системы показатель артериального давления в периферических артериях несколько выше, чем в аорте

и брахиоцефальных артериях.

Значимость центрального артериального давления (SPa) доказана в ряде исследований, оценивающих эффективность различных гипотензивных препаратов. Для пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми рисками данный показатель является более достоверным, чем значения при измерении артериального давления на плечевой артерии.

В целях оценки функции эндотелия проводилась окклюзионная проба на правом предплечье, отступая 2-3 см от локтевого сгиба. При этом устанавливали манжету манометра и нагнетали давление, превышающее значение систолического давления на 50 мм рт. ст. Продолжительность данной пробы составляла 5 минут, после чего давление в манжете резко снижали. По истечении 5 минут сигнал от оптических датчиков продолжал регистрировать пульсовую волну в течение 3 минут [97]. С помощью данной пробы оценивали изменение амплитуды пульсовой волны (индекс окклюзии) и определяли отставание пульсовой волны на отрезке дистальнее проведения окклюзионной пробы (сдвиг фаз).

Лабораторные методы исследования. Измерение системы гемостаза
Исследование коагуляционного звена гемостаза проводилось определением международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового индекса (ПТИ) с применением реагента «Neoplastine R 15, Diagnostica Stago (lot 109991)» (Анализатор STACompact).

Исследование маркеров окислительного стресса, антиоксидантной активности плазмы и эндотелиальной функции

Определение количества молекул межклеточной адгезии vCAM, E-селектина и активности фактора Виллебранда

Для всех лабораторных методик в качестве антикоагулянта использовали цитрат натрия 3,8 %. Активность фактора Виллебранда была определена на стандартном лабораторном коагулометре "Instrumentation Laboratory" ACL Top

700 .Количественное определение молекул межклеточной адгезии human VCAM-1 и человеческого E – селектина проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа по стандартной методике, используя набор BenderMedSystems (Австрия), кат. № BMS232 human VCAM-1 ELISA и BMS205 human E-selectin ELISA. Кровь забирали утром натощак центрифугировали при 1200g, полученную плазму разливали в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл и замораживали при -20С.

Измерение антиоксидантной активности плазмы

Принцип метода – при добавлении к плазме крови источников свободных радикалов (в системе invitro) при помощи метода люминол-зависимой хемилюминесценции определялась антиокислительная устойчивость растворимых компонентов плазмы.

Измерения проводились при комнатной температуре на хемилюминометре SMARTLUM 5773 («Interoptika-S», Россия) при постоянном перемешивании образца.

Стандартный образец содержал: 10 мМ Боратный буфер (рН 10,0), 10 мкМ люминола, 100 мкл плазмы разбавленной в 100 раз, 10 мкМ водорастворимого азоинициатора ААРН. Объем пробы составлял 1000 мкл. Реакцию запускалась добавлением через диспенсер 10 мкМ ААРН. Измеряли интеграл спектра хемилюминесценции. Степень тушения хемилюминесценции рассчитывалась как отношение значения интеграла Хл в присутствии плазмы к величине интеграла Хл в контроле,

$$[100 - (\int \text{Хл образца} / \int \text{Хл Контроля})] \%$$

Длительность измерения составляла 10 минут.

Методика определения количеств SH-групп

При помощи данного метода определяется степень окисленности белков плазмы (чем выше абсолютное значение, тем благоприятнее ситуация).

Реактивы: DTNB (дителионитробензойная кислота) 10 mM (4mg/ml) в метаноле; Tris-EDTA (20mM) буфер, рН 8,2.

200 мл плазмы смешивали в 10-мл пробирках с 0,6мл Tris-EDTA буфера с последующим добавлением 40 мкл 10mMDTNB и 3,16мл метанола. Смесь перемешивали и помещали в темноту, где наблюдали развитие окраски в течение 15-20 мин., после чего центрифугировали при 3000g 10 минут при комнатной температуре. Отбирали супернатант и измеряли оптическую плотность при 412 нм. В качестве бланка использовали смесь с отсутствием в своем составе DTNB. Далее проводили расчет концентрации SH-групп по формуле:

$$(A - B - 0,03) \cdot 1,47\text{mM},$$

Где 1,47 – коэффициент молярной экстинкции.

Статистический анализ материала

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, USA) версия 6. В качестве критерия достоверности использовали статистический критерий Манна-Уитни для двух несвязанных групп и Краскелла-Уоллиса ANOVA для трех и более несвязанных групп. Достоверными принимались значения при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка неврологического и нейропсихологического статусов

У пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) по мере прогрессирования степени стенозов ВСА обращало на себя внимание увеличение частоты выявляемости тех или иных неврологических нарушений (таблица 3.1).

Таблица 3.1. Частота встречаемости отдельных неврологических симптомов у больных с различной степенью стеноза ВСА.

Неврологические симптомы	Стенозы ВСА до 30%	Стенозы ВСА 30-70%	Стенозы ВСА 70% и более
Нистагм	2 (9,52%)	9 (30%)	5 (27,8%)
Атаксия	21 (100%)	30 (100%)	18 (100%)
Анизорефлексия	6 (28,6%)	12 (40%)	12 (66,7%)
Парезы	2 (9,52%)	7 (23,3%)	7 (38,8%)
Парез VII ЧМН	7 (33,3%)	21 (70%)	15 (83,3%)
Парез XII ЧМН	2 (9,52%)	6 (20%)	0
Гипестезия	1 (4,8%)	2 (6,67%)	0
Псевдобульбарные нарушения	5 (23,8%)	19 (63,3%)	12 (66,7%)
Экстрапирамидные нарушения	3 (14,3%)	9 (30%)	7 (38,8%)
Пирамидные стопные рефлекс (симптом Бабинского)	1 (4,8%)	0	1(5,55%)
Пирамидные кистевые рефлекс (симптом Россолимо)	3 (14,3%)	11 (36,7%)	12 (66,7%)
Энофтальм (симптом Горнера)	5 (23,8%)	13 (43,3%)	12 (66,7%)
Дизартрия	1 (4,8%)	6 (20%)	2 (11,1%)
Когнитивные нарушения	12 (57,4%)	26 (86,7%)	16 (88,9%)

В группе больных с гемодинамически незначимыми стенозами ВСА (до 70%) в неврологическом статусе преобладали статодинамические нарушения, патология отдельных ЧМН, вегетативные проявления и когнитивные, в то время, как двигательные, экстрапирамидные и чувствительные расстройства были менее выраженными.

У больных с гемодинамически значимыми стенозами ВСА (70% и более) в клинической картине обращали на себя внимание более выраженные пирамидные нарушения (патология ЧМН и двигательная система), экстрапирамидные расстройства и вегетативная симптоматика. Чувствительные нарушения в виде гипестезии среди исследуемых встречались достаточно редко, поэтому статистическая обработка по данному параметру не производилась. При статистической обработке оценивались такие параметры, как медиана (Me), нижний квартиль (LQ) и верхний квартиль (UQ), также производился расчет верхних и нижних процентилей.

Оценка неврологического статуса, проведенная с помощью амбулаторной шкалы ХИМ А. И. Федина, отражает общую клиническую характеристику каждой группы больных. В соответствии с этой шкалой изучались общемозговые и астенические проявления, речь, черепные нервы, двигательная, чувствительная и вегетативная системы. При увеличении степени стеноза выявлено прогрессирование неврологической симптоматики. Суммарная оценка выраженности неврологических синдромов в баллах в зависимости от степени стеноза ВСА представлена в таблице 3.2 и на рис. 3.1.

Таблица 3.2. Тяжесть неврологических проявлений в соответствии с амбулаторной шкалой ХИМ А.И.Федина у больных с ХИМ в зависимости от степени стеноза ВСА.

	Стенозы ВСА менее 30%	Стенозы ВСА 30-70%	Стенозы ВСА 70% и более
Тяжесть клинических синдромов в баллах Me [LQ;UQ]	16 [14;19]	24 [20;26]	29 [24;34]

Суммарные баллы включают в себя клинические проявления по всем неврологическим синдромам. Отличия достоверны ($p < 0,05$) между всеми исследуемыми группами.

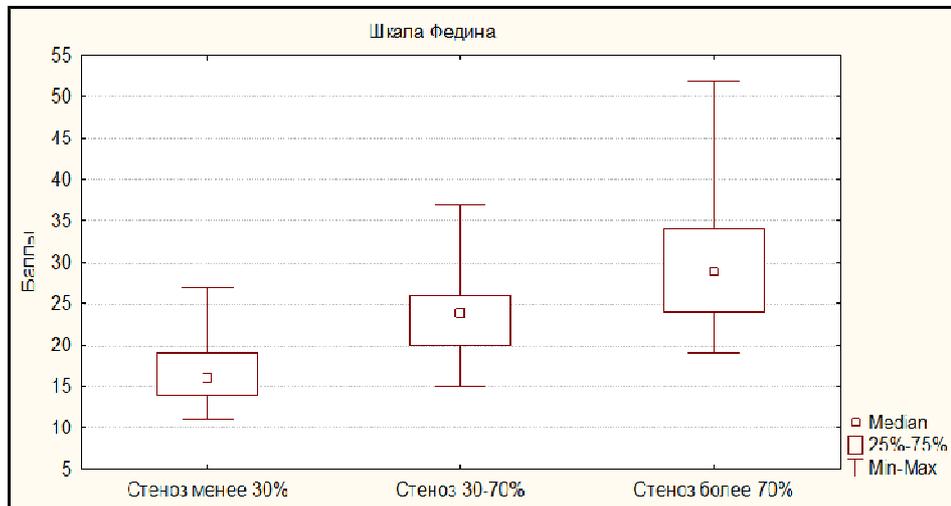


Рис. 3.1. Суммарная оценка неврологических синдромов в баллах в соответствии с амбулаторной шкалой ХИМ А.И.Федина в зависимости от степени стеноза ВСА

Для оценки общемозговой симптоматики производился опрос жалоб пациента по следующим критериям: регулярность, характер, интенсивность головных болей и чувства тяжести в голове. Достоверных различий по группам пациентов выявлено не было. При стенозах ВСА менее 30% Me [LQ;UQ] составляли 3 [3; 4 балла]; при стенозах от 30 до 70% 5 [4; 5 баллов], при стенозах ВСА 70% и более 5 [5; 5 баллов] соответственно. Таким образом, степень выраженности общемозговой симптоматики не зависит от степени выраженности стенозирующего процесса ВСА. Выраженность общемозговой симптоматики по группам представлена на рис. 3.2.

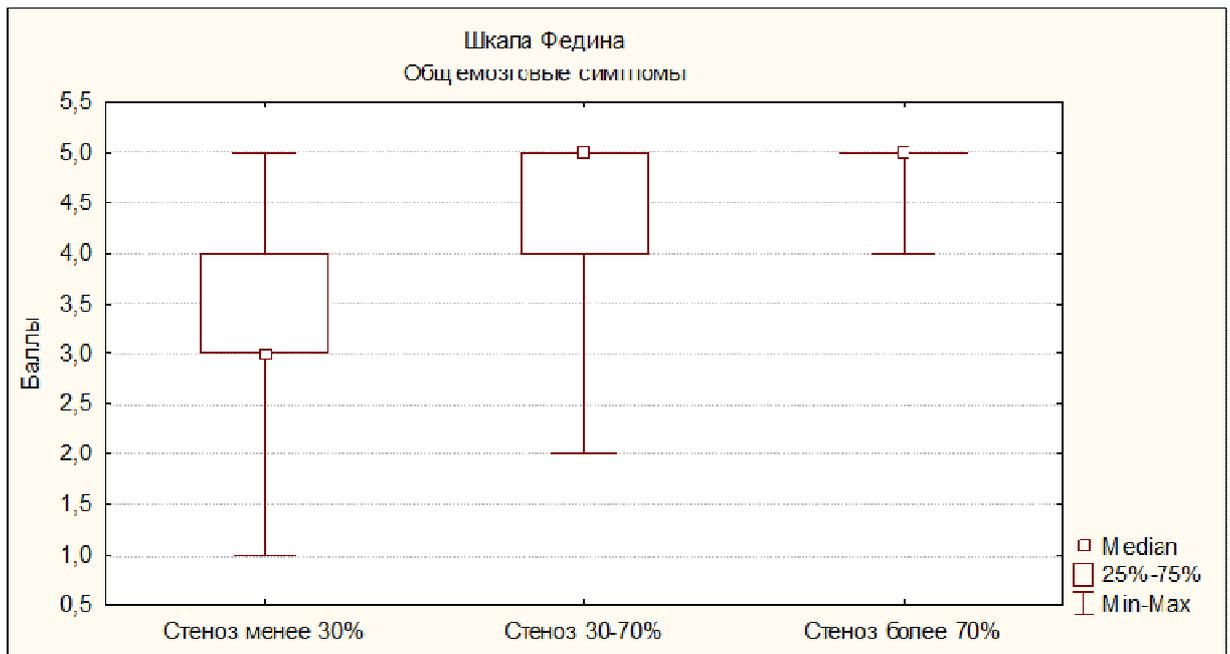


Рис. 3.2. Выраженность общезлобовой симптоматики в баллах в соответствии с амбулаторной шкалой ХИМ А.И.Федина в зависимости от степени стеноза ВСА

Исследование состояния черепно-мозговых нервов включало в себя изучение зрительной системы, глазодвигательной иннервации, системы тройничного, лицевого, бульбарных нервов, кохлеовестибулярную систему и псевдобульбарных рефлексов. При изучении функции ЧМН определялись достоверные отличия между всеми группами пациентов, $p < 0,05$. Значения среднего балла по черепным нервам составляли 2 [2; 3] в 1-й группе; 4 [3; 5] во 2-й группе; 5 [5; 5] в 3-й группе. Наибольшие изменения выявлены в группе пациентов со стенозами 70% и выше, что свидетельствует о непосредственной вовлеченности ВСА в кровоснабжение ключевых отделов головного мозга. Прогрессирование атеросклеротического процесса ВСА приводит к ишемии головного мозга с непосредственным усугублением функции ЧМН. На рис. 3.3 представлена динамика состояния черепно-мозговых нервов.

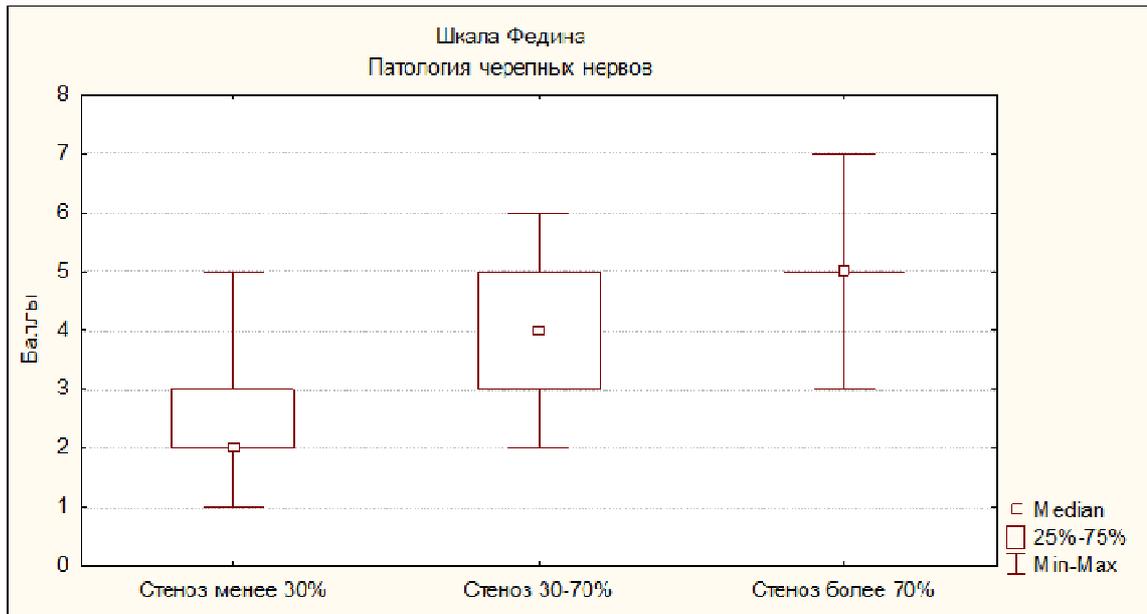


Рис. 3.3. Оценка состояния черепно-мозговых нервов в баллах в соответствии со шкалой А.И.Федина в зависимости от степени стеноза ВСА

Анализ двигательной системы включал в себя способность к самообслуживанию, произвольным движениям в конечностях, мышечную силу и мышечный тонус, кожные (брюшные), сухожильные, патологические рефлексy, координацию движений и походку. При исследовании определялись достоверные отличия по степени выраженности двигательных нарушений между всеми группами с усилением двигательных расстройств при нарастании степени стеноза ($p < 0,05$). При этом средний балл данных нарушений составлял 5 [4; 6]; 8 [5; 11]; 12 [8; 16] в разных группах больных. Данные изменения свидетельствуют об усугублении пирамидной недостаточности при прогрессировании атеросклеротического процесса. Сравнение двигательных нарушений представлено на рис. 3.4.

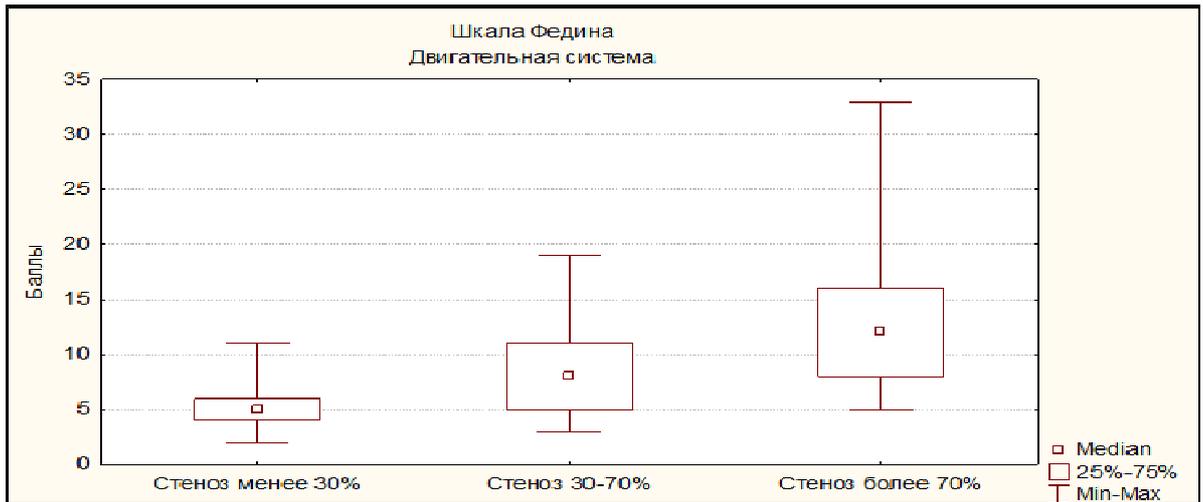


Рис. 3.4. Оценка состояния двигательной системы в баллах в соответствии с амбулаторной шкалой ХИМА.И. Федина в зависимости от степени стеноза в ВСА

Вегетативные нарушения оценивались по следующим параметрам: терморегуляция, гипергидроз, диссомния, синдром Горнера. При изучении вегетативной системы отличия наблюдались между 1-й и 3-й группами, 2-й и 3-й группами, $p < 0,05$. Между 1-й и 2-й группами пациентов достоверных отличий выявлено не было. Медианы по группам имели следующие значения: 3 балла в 1-й группе, 4 балла – во 2-й группе, 5 баллов в 3-й группе. Нижние (LQ) и верхние квартили (UQ) составляли соответственно в 1-ой группе [3; 4 балла]; во 2-й группе [3; 5 баллов]; в 3-й группе [5; 5 баллов]. Полученные результаты свидетельствуют о тенденции к усугублению вегетативных нарушений у пациентов по мере прогрессирования стенозов (рис. 3.5), о наибольшей вовлеченности в патологический процесс симпатической и парасимпатической нервной системы у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами ВСА.

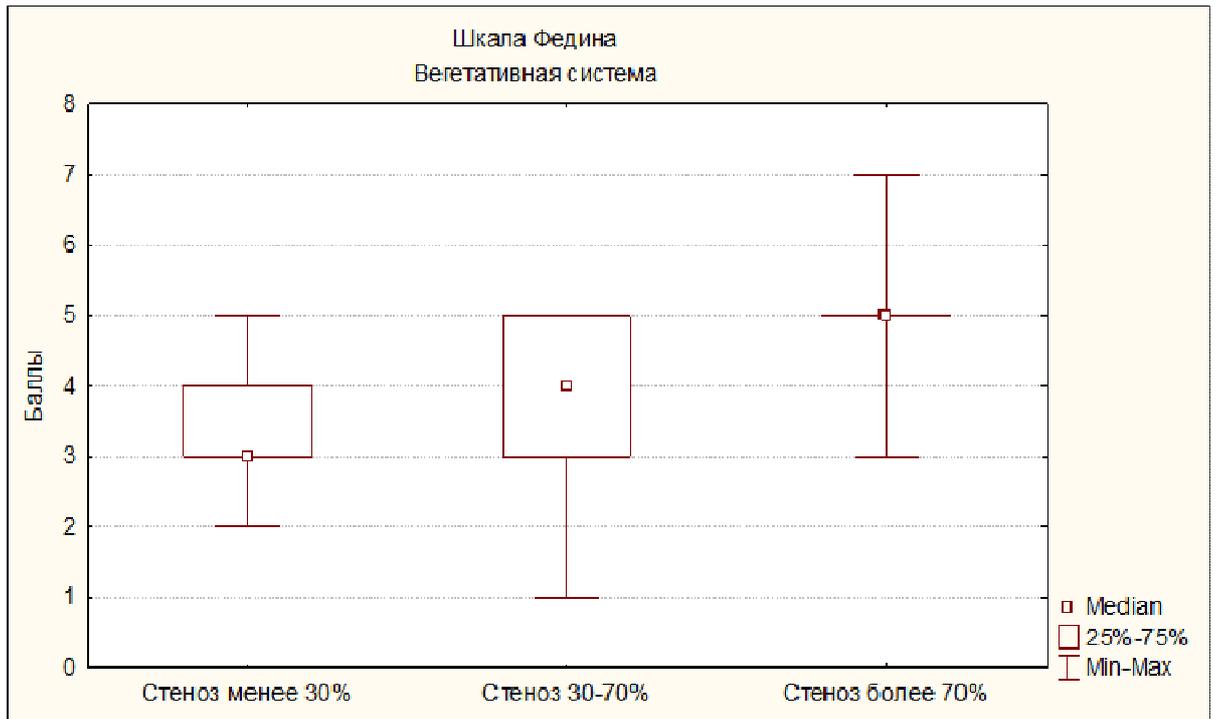


Рис. 3.5. Оценка состояния вегетативного статуса в баллах в соответствии с амбулаторной шкалой ХИМ А.И.Федина в зависимости от степени стеноза ВСА

Анализируя речевую и психические функции больных, оценивались восприятие, продукция речи, калькулятивные способности (счет), амнестические изменения. Пациенты с афазией и выраженными когнитивными нарушениями исключались из исследования.

Ввиду исключения из исследования пациентов с ХИМ в стадии декомпенсации, речь и другие психические функции больных существенно не отличались в разных группах. Достоверных отличий по группам по данному критерию не выявлено. Медианы во всех группах составили 2 балла. Нижние (LQ) и верхние квартили (UQ) составляли соответственно в 1-й группе [0; 2 балла]; во 2-й группе [2; 3 балла]; в 3-й группе [2; 3 балла]. Динамика речевой и психических функций представлена на рисунке 3.6.

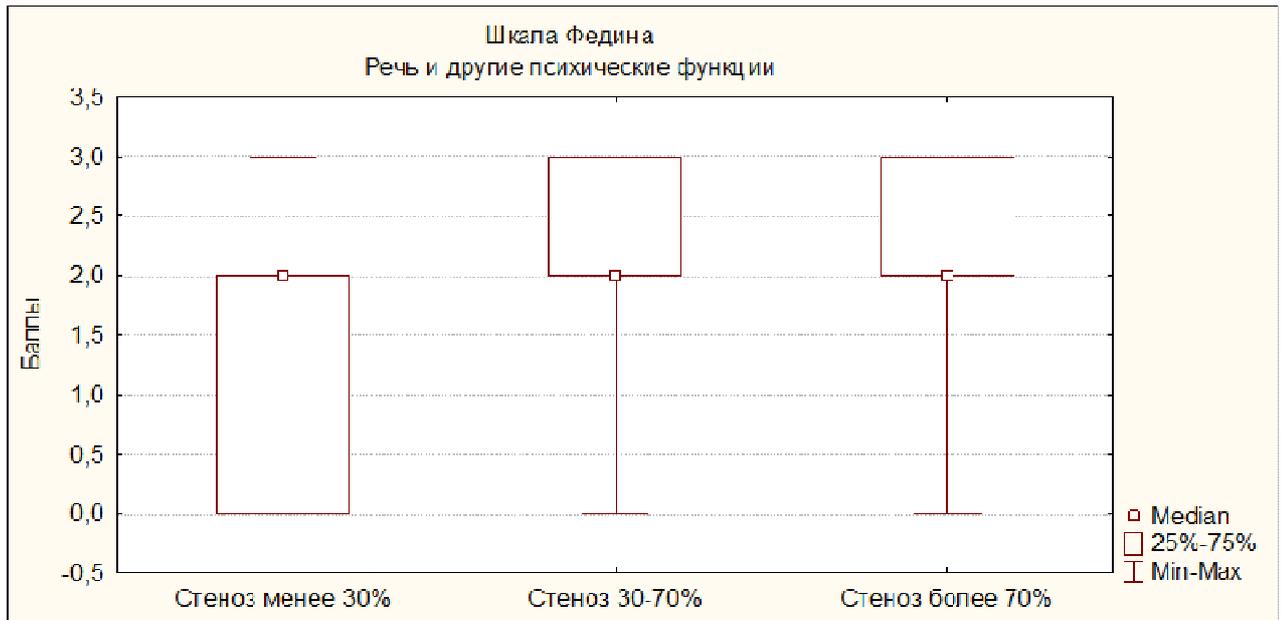


Рис. 3.6. Оценка речевой и психических функций в баллах в соответствии со Шкалой А.И.Федина в зависимости от степени стеноза ВСА

Согласно полученным данным, в неврологическом статусе отмечались более выраженные изменения в двигательной сфере, патологии черепно-мозговых нервов и вегетативной системе при стенозе ВСА более 70%, в то время как общемозговая симптоматика, чувствительные, речевая и психические функции существенно не отличались по группам.

Основные когнитивные нарушения, включая ориентировку в месте и времени, восприятие, концентрацию внимания, память оценивали с помощью шкалы MMSE, которая является общепринятым стандартом нейропсихологического исследования деменции. Пациенты с выраженными когнитивными нарушениями исключались из исследования. В результате, у исследуемых пациентов выявлены умеренные когнитивные нарушения (таблица 3.3, рис. 3.7). Выраженность когнитивных нарушений в 1-й группе больных составила 27 баллов [26; 27]; во 2-й 25 баллов [25; 26]; в 3-й 25 баллов [24; 25].

Таблица 3.3 Выраженность когнитивных нарушений в соответствии со Шкалой MMSE.

	Стенозы ВСА менее 30%	Стенозы ВСА 30-70%	Стенозы ВСА 70% и более
Выраженность когнитивных нарушений в баллах Med [LQ;UQ]	27 [26;27]	25 [25;26]	25 [24;25]

По результатам статистической обработки когнитивные нарушения более выражены при стенозах ВСА более 30%. Существенных различий между двумя последними группами не выявлено. Достоверные отличия наблюдались между 1-й и 2-й и 1-й и 3-ей группами.

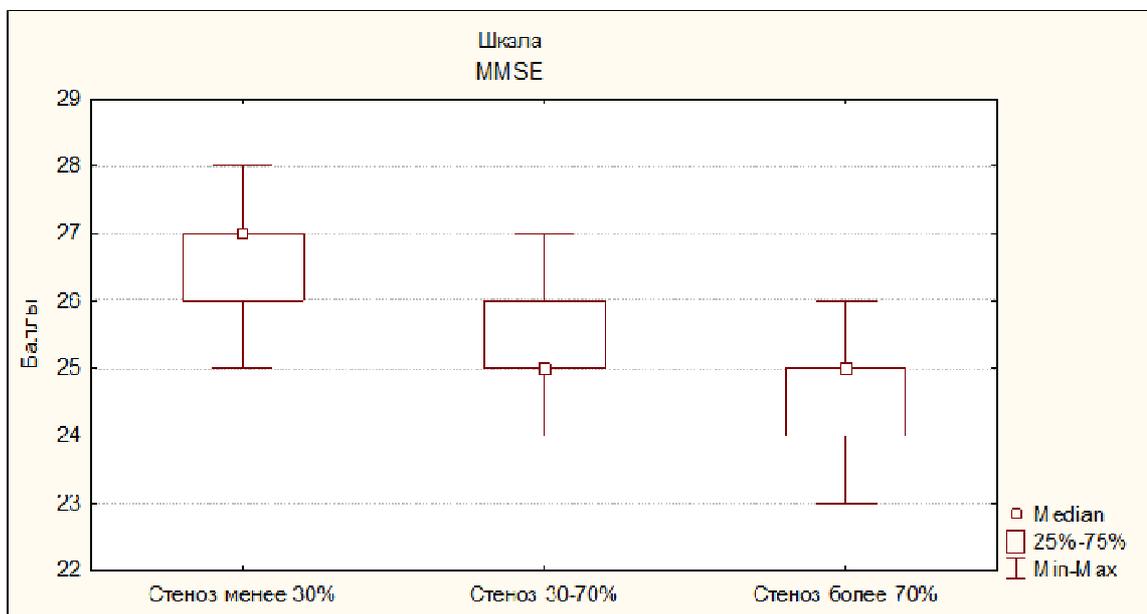


Рис. 3.7. Оценка когнитивных функций в соответствии со Шкалой MMSE в зависимости от степени стеноза ВСА.

Нарастание степени атеросклеротического стеноза ВСА сопровождается прогрессированием хронической ишемии головного мозга, при этом наблюдается тенденция к возрастанию количества больных ХИМ III ст. (таблица

3.4).

Таблица 3.4. Распределение больных по стадии ХИМ в зависимости от степени стеноза ВСА.

	Стеноз ВСА до 30%	Стеноз ВСА 30-70%	Стеноз ВСА 70% и более
ХИМ II стадии	9 (42,6%)	5 (16,7%)	2 (11,1%)
ХИМ III стадии	12 (57,4%)	25 (83,3%)	16 (88,9%)

Таким образом, прогрессирование неврологической симптоматики по мере нарастания степени стеноза ВСА у пациентов с ХИМ сопровождается увеличением кортико-нуклеарной недостаточности, двигательными нарушениями и расстройствами вегетативной нервной системы.

3.2. Результаты исследования сосудистого эндотелия.

Оценку функции сосудистого эндотелия с использованием фотоплетизмографического метода неинвазивным диагностическим аппаратно-программным комплексом «Ангиоскан-01» («Фитон») осуществляли у пациентов с ХИМ при различной выраженности стенозов, а также у 20 человек контрольной группы (практически здоровых добровольцев).

Анализ показателей контурного анализа пульсовой волны «АнгиоСкана 01» выявил различия по ряду параметров в исследуемых группах пациентов. Индекс жесткости крупных проводящих артерий SI оказался ниже в контрольной группе по сравнению с другими — 6,7 м/с [LQ=6,25; UQ=7,0], что соответствовало норме у здоровых людей [97].

Индекс жесткости различался достоверно между группой контроля и группами со стенозами ВСА до 30% и со стенозами ВСА 70% и более, $P < 0,05$. У больных с увеличением степени стеноза ВСА индекс жесткости также увеличивался (рис. 3.8), составляя при стенозе ВСА до 30% 7,4 м/с [LQ=7,1; UQ=8,5]; при стенозе от 30% до 70% 8,45 м/с [LQ=7,0; UQ=10,5]; при стенозе 70% и более 9,5 м/с [LQ=8,9; UQ=10,65].

Учитывая, что референсные значения SI от 5 до 8 м/сек, а в случаях потери эластичности стенки аорты данный показатель достигает 14 м/с, полученные нами

изменения свидетельствуют о нарастании жесткости сосудистой стенки крупных проводящих артерий при усугублении атеросклеротического поражения. Таким образом, референсные пределы показателя индекса жесткости выявлены у контрольной группы и у пациентов со стенозом до 30%, у пациентов с большей выраженностью стенозов ВСА этот показатель несколько превышал нормальные величины.

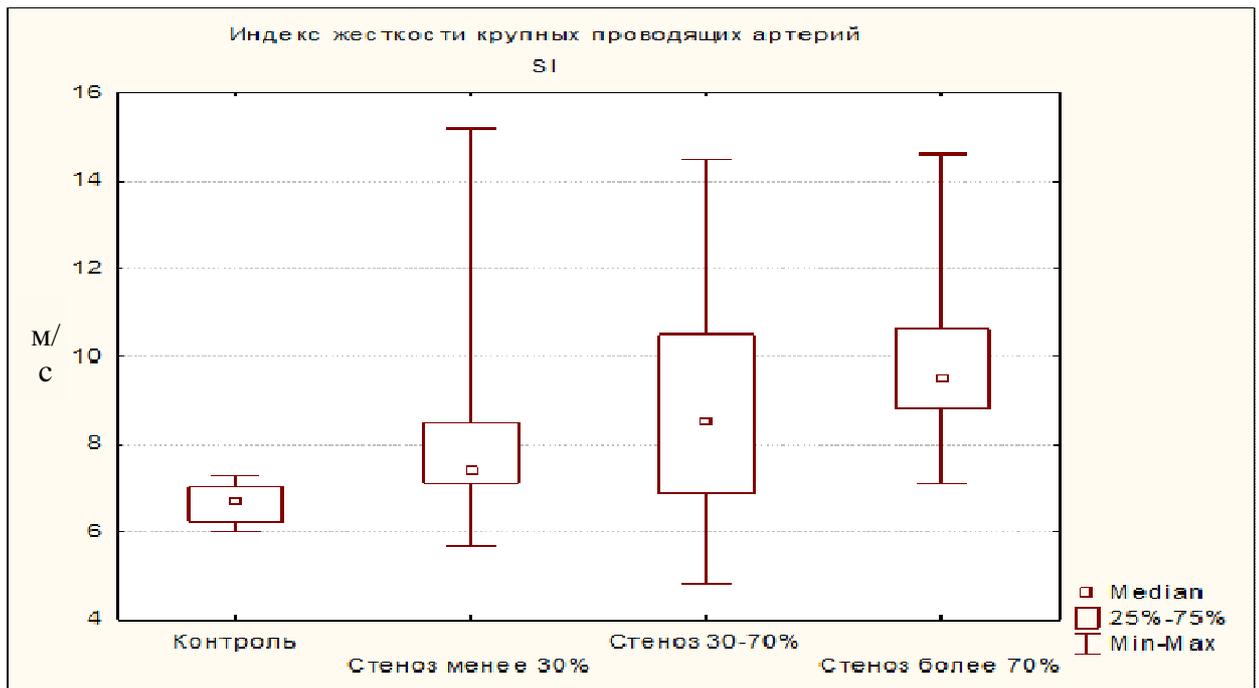


Рис. 3.8. Индекс жесткости при различной степени стеноза ВСА

Индекс отражения, характеризующий тонус мелких резистивных артерий, различался по группам с тенденцией к возрастанию при увеличении выраженности стеноза ВСА (рис. 3.9). Согласно полученным результатам, средние показатели превышают референсные значения во всех 3-х группах со стенозами ВСА, составляя более 30%. В контрольной группе среднее значение данного показателя составило 20,9%, в группе с минимальной выраженностью стеноза ВСА 36%, при стенозе 30%-70% - 41% и при стенозе ВСА 70% и более - 44%. Таким образом, вазореактивность микроциркуляторного русла возрастает с нарастанием степени атеросклеротического поражения ВСА.

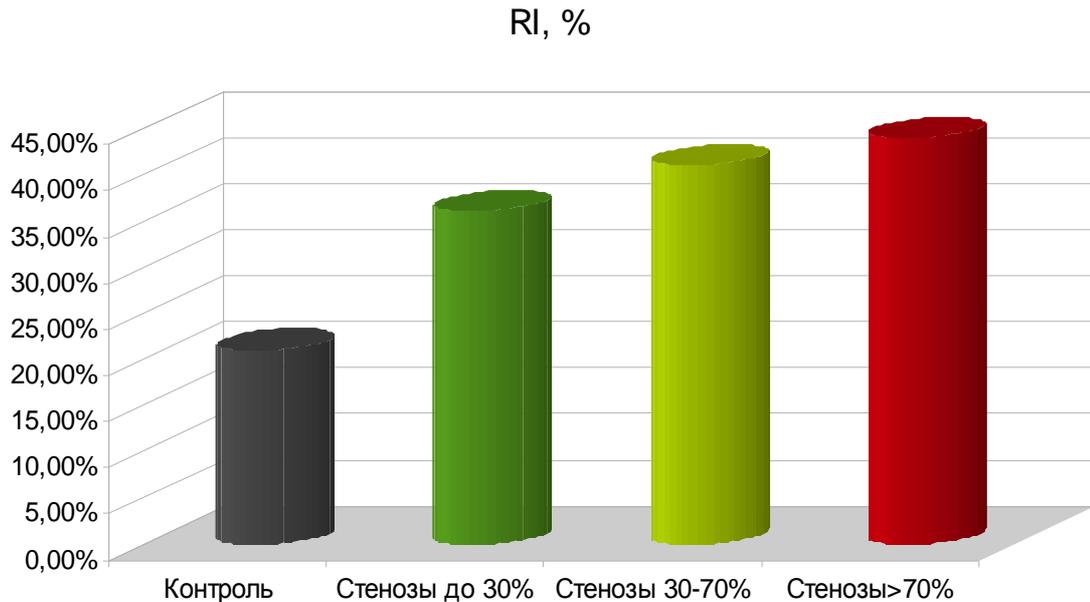


Рис. 3.9. Индекс отражения при различной степени стеноза ВСА

Центральное систолическое давление в исследуемых группах достоверно отличалось от группы контроля, а также получены достоверные отличия между группой пациентов со стенозами до 30% и пациентами со стенозами от 30% до 70%, $p < 0,05$. Данный показатель составлял в группе с минимальной выраженностью стенозов 120 мм рт. ст. [115; 130]; при промежуточной выраженности стенозов ВСА 132 мм рт. ст. [122,5; 139]; при гемодинамически значимых стенозах - 130 мм рт. ст. [120; 140]. Результаты центрального систолического давления в разных группах представлены нарис. 3.10.

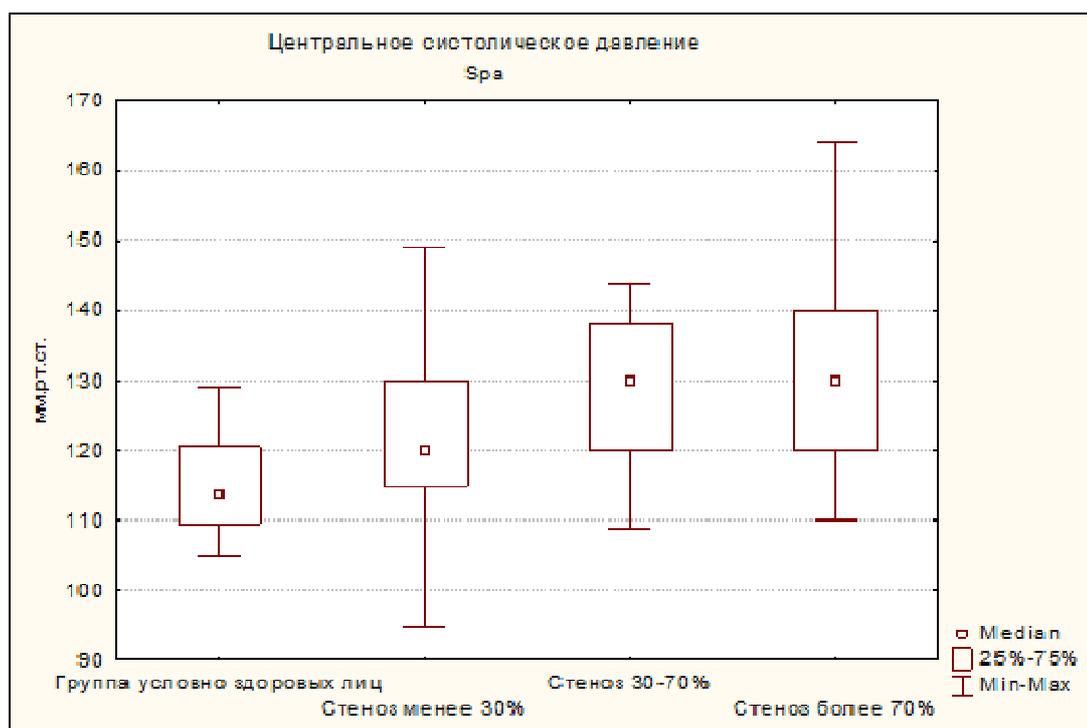


Рис. 3.10. Центральное систолическое давление при различной степени стеноза ВСА

Анализируя показатель индекс аугментации при частоте сокращений ЧП=75, отмечается тенденция к его возрастанию с увеличением степени стеноза ВСА (рис. 3.11). В контрольной группе среднее значение данного показателя равнялось 11,2%, что соответствует типу пульсовой волны "С", характерной для молодых лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы, при сохранённой эластичности сосудов. При этом максимум давления прямой волны существенно превосходит максимум давления отражённой волны.

При повышении артериальной жёсткости отражённые волны достигают сердца раньше, в фазе сердечной систолы. Максимумы давления прямой и отражённой волн будут постепенно сравниваться, что графически будет отражаться в формировании пульсовой волны типа "В". При совпадении глобального максимума кривой исходного сигнала с точкой максимума поздней систолической волны формируется тип кривой "А". Данный тип кривой наблюдается у лиц пожилого возраста или при сочетании высокой жесткости крупных проводящих артерий с высоким тонусом мелких резистивных артерий.

В группе пациентов со стенозами менее 30% данный показатель составил

17%, при стенозах от 30% до 70% - 20,32% и при максимальной выраженности стеноза — 23,24%. Полученные результаты индекса аугментации при частоте сокращений ЧП=75 при стенозах менее 30% соответствуют типам пульсовых волн "С" и "В", по мере прогрессирования стеноза преобладают волны типа "А".

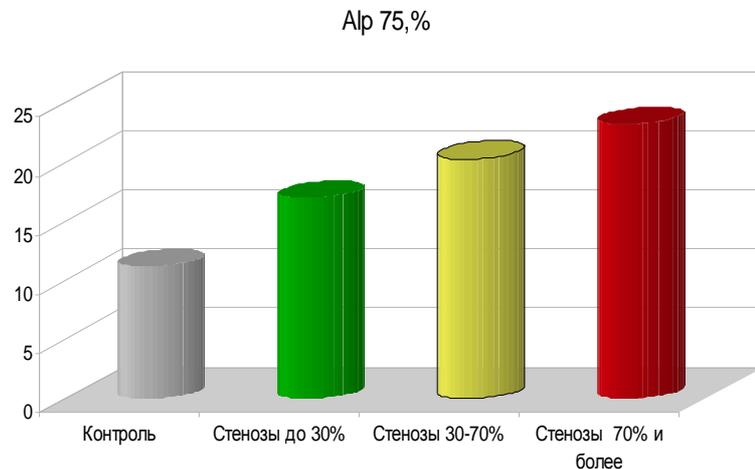


Рис. 3.11. Индекс аугментации при ЧСС 75 в мин. у пациентов при различной степени стеноза ВСА

Проведение манжеточной пробы не выявило существенных отличий по группам больных со стенозами относительно индекса окклюзии и сдвига фаз. При анализе индекса окклюзии обращает на себя внимание то, что значения данного показателя во всех трех группах со стенозами ВСА были ниже нормальных и при увеличении степени стеноза ВСА наблюдалась дальнейшая их тенденция к снижению: 1,7 [1,3; 1,9] — при стенозе ВСА до 30%, 1,55 [1,2; 2,1] — при стенозе ВСА 30-70%; 1,4 [1,3; 1,8] — при стенозе ВСА 70% и более (рис. 3.12). Индекс окклюзии в контрольной группе достоверно отличался от значений в группах пациентов со стенозами ВСА и составлял 2,55 [2,1; 3,0], что может свидетельствовать о сохранной функции эндотелия в этой группе больных. Достоверные отличия по индексу окклюзии, $p < 0,05$, были выявлены между контрольной группой и группами больных со стенозирующими изменениями ВСА. Достоверных отличий между группами пациентов со стенозами не выявлено.

Данные изменения косвенно свидетельствуют о нарушении функции

эндотелия в мелких резистивных артериях у пациентов всех групп, начиная со стенозов минимальной выраженности (до 30%).

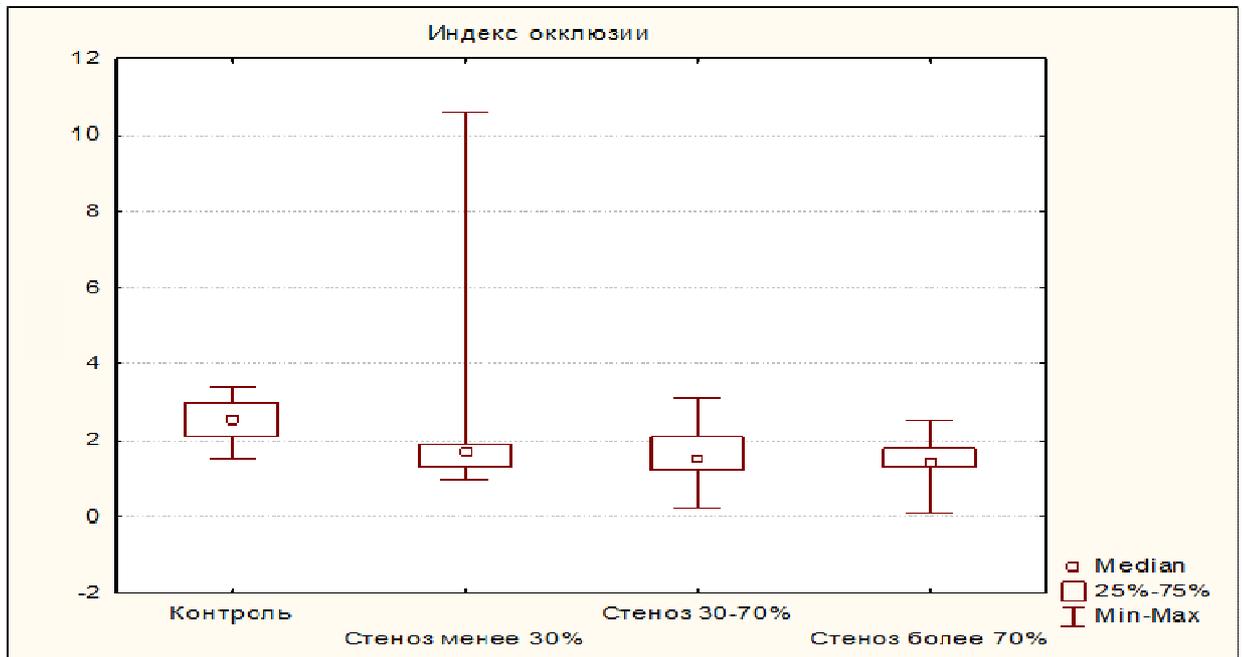


Рис. 3.12. Индекс окклюзии у пациентов при различной степени стеноза ВСА

Параметр сдвиг фаз, отражающий вазомоторный отклик в крупных проводящих артериях, по аналогии с индексом окклюзии, не выявил существенных различий в 3-х группах исследуемых со стенозами ВСА. Однако, его значения в данных группах были ниже 10 мс, что косвенно свидетельствует о нарушении функции эндотелия в крупных мышечных артериях. Значения сдвига фаз в группе больных со стенозами до 30% составляли 6,6 мс [17; 3,7]; при стенозах от 30% до 70% - 8,1 мс [13,0; 4,6]; при стенозах 70% и более - 8,55 мс [10,95; 5,55]. Данный параметр в контрольной группе составил 12 мс [11,1; 13,1], что соответствует норме (более 10 мс). Отличия между контрольной и остальными группами по сдвигу фаз достоверны, $p < 0,05$. Достоверных отличий между пациентами со стенозами различной выраженности не выявлено. Изменения сдвига фаз у пациентов со стенозами ВСА представлены на рис. 3.13.

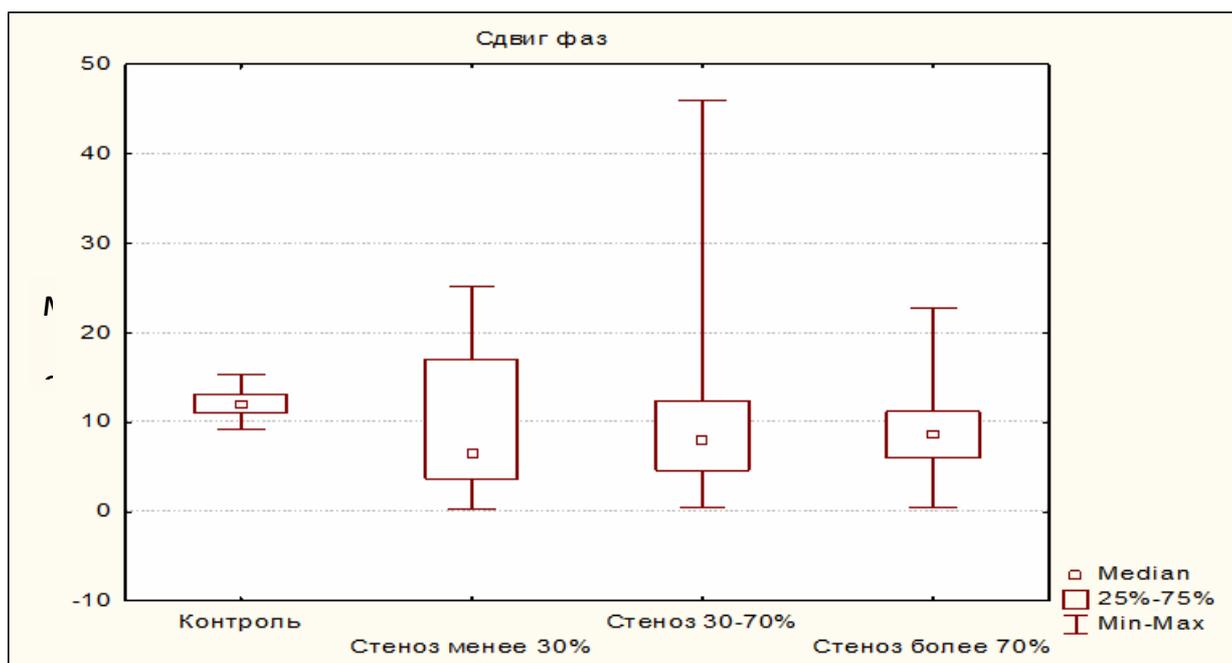


Рис. 3.13. Изменения сдвига фаз у пациентов при различной степени стеноза ВСА

Вышеизложенные данные свидетельствуют о том, что нарастание неврологических симптомов при стенозе ВСА сопровождается уменьшением вязко-эластических свойств и увеличением жесткости крупных артерий, повышением тонуса мелких резистивных артерий и дисфункцией эндотелия в крупных и мелких мышечных артериях. Изменения, полученные у пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами, могут быть объяснены тем, что сужение просвета сосуда (стеноз) возникает уже на второй стадии атеросклероза (липосклероз) и вследствие нарушения микроциркуляции по причине отложения жировых скоплений в артериальной стенке.

3.3. Результаты лабораторных исследований

3.3.1. Изучение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции при стенозировании ВСА.

Взаимодействие двух типов клеток может изменяться в результате увеличения числа молекул адгезии на клеточной поверхности. В физиологических условиях эндотелиальная клетка не экспрессирует молекулы адгезии. Увеличение концентрации последних на поверхности эндотелиальных клеток возникает при действии различных повреждающих факторов, например, при накоплении в

субэндотелиальном пространстве окисленных липидов и липопротеидов. Повышение адгезивности имеет большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия при воспалении и атеросклерозе.

Общеизвестно, что процесс формирования атеросклеротической бляшки сопровождается сосудистым воспалением. Определенный нами уровень эндотелиальной молекулы межклеточной адгезии vCAM свидетельствует о более выраженном процессе сосудистого воспаления при атеросклеротическом поражении ВСА менее 30% по сравнению со стенозами ВСА более 30%, что проиллюстрировано на рис. 3.14. Ме [UQ; LQ] при стенозах до 30% составляли 41 нг/мл [58,4; 35,2]; при стенозах 30-70% - 20,0 нг/мл [37,2; 14,3]; при стенозах более 70% - 20,1 нг/мл [22,3; 15,1]. Различия достоверны ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й, а также 1-й и 3-й группами.

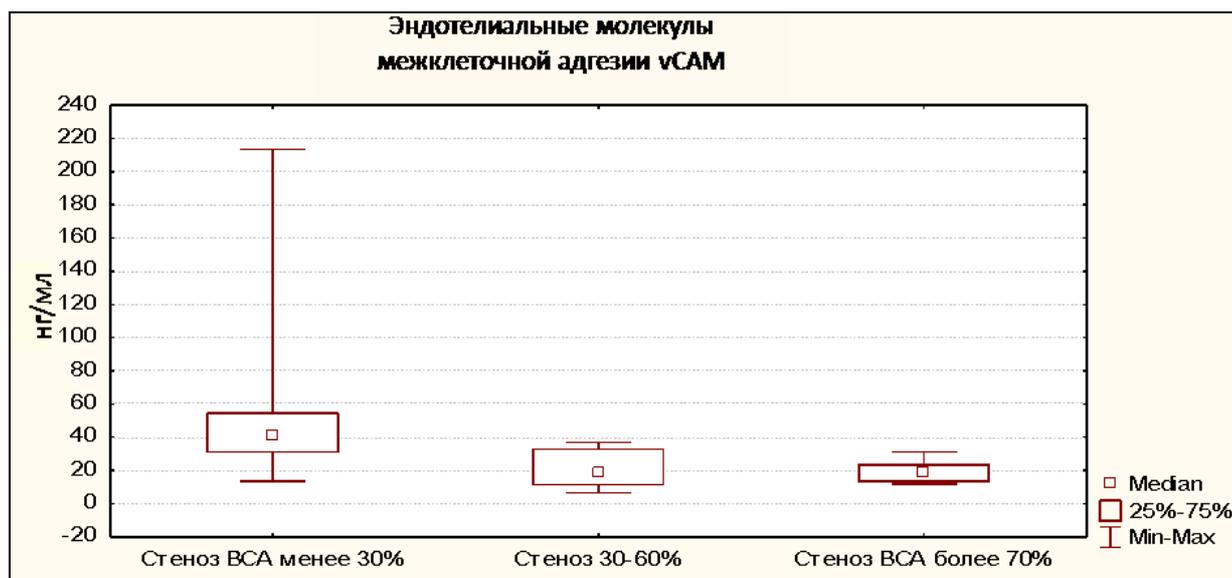


Рис. 3.14. Уровень молекул межклеточной адгезии vCAM в зависимости от степени стеноза ВСА.

Аналогичная тенденция отмечалась при исследовании маркера эндотелиальной дисфункции E-селектина. Наибольшие значения данного показателя наблюдались у пациентов с атеросклеротическим поражением ВСА до 30%, что свидетельствует о наиболее выраженном процессе воспаления у данной группы больных (рис. 3.15). Медианы данного показателя по группам имели следующие значения: 0,06 Ед в 1-й группе, 0,03 Ед – во 2-й и 0,03 Едв 3-

й группе. Верхние (UQ) и нижние квартили (LQ) составляли соответственно в 1-й группе (0,07; 0,05); во 2-й группе (0,04; 0,02); в 3-й группе (0,05; 0,03). Различия достоверны ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й, а также 1-й и 3-й группами.

Таким образом, можно сделать заключение, что более активный процесс сосудистого воспаления наблюдался у пациентов с атеросклеротическим поражением ВСА до 30%. У пациентов с более выраженным стенозом ВСА показатели межклеточной адгезии VCAM и E-селектин имеют меньшие значения. Данные изменения свидетельствуют об отсутствии активности воспаления у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами.

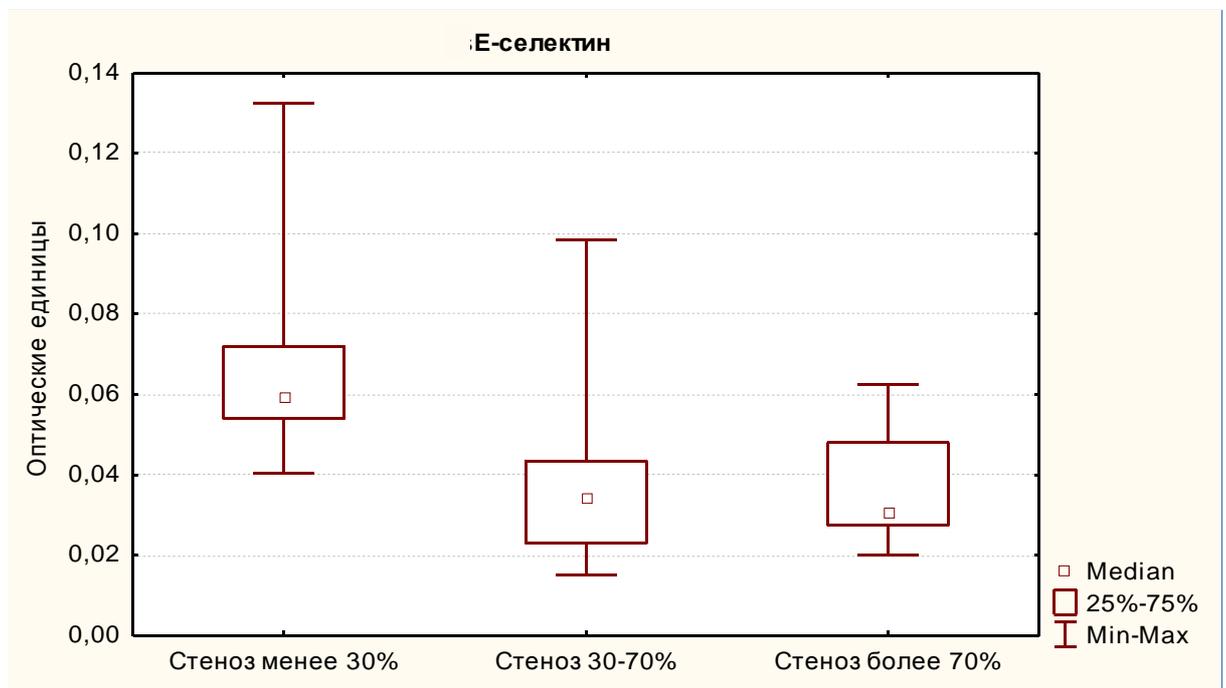


Рис. 3.15. Уровень E-селектина в плазме в зависимости от степени стеноза ВСА.

Изучение функции эндотелия проводилось также с помощью измерения фактора Виллебранда. Фактор Виллебранда участвует в первичном гомеостазе, который осуществляется за счет адгезии тромбоцитов к поврежденным участкам сосудистой стенки. Фактор Виллебранда играет важную роль при формировании тромбов в артериальных капиллярах и мелких артериях. Связывание или адгезия тромбоцитов к стенке сосуда, опосредуемая фактором Виллебранда в месте повреждения стенки сосуда, является одним из ранних событий запуска образования тромбоцитарной пробки. Полученные нами результаты содержания

фактора Виллебранда в крови свидетельствуют об увеличении эндотелиальной дисфункции по мере прогрессирования степени стенозов ВСА, что проявляется в тенденции к увеличению его количества при нарастании выраженности стеноза. В 1-й группе его уровень составлял 38,7%, во 2-й группе – 49,9%, в 3-й – 56,1%. Учитывая, что референсный диапазон для фактора Виллебранда составляет от 50 до 160%, в первых 2-х группах получены значения ниже референсных (рис. 3.16). Особенно низкие значения для фактора Виллебранда получены в 1-й группе больных.

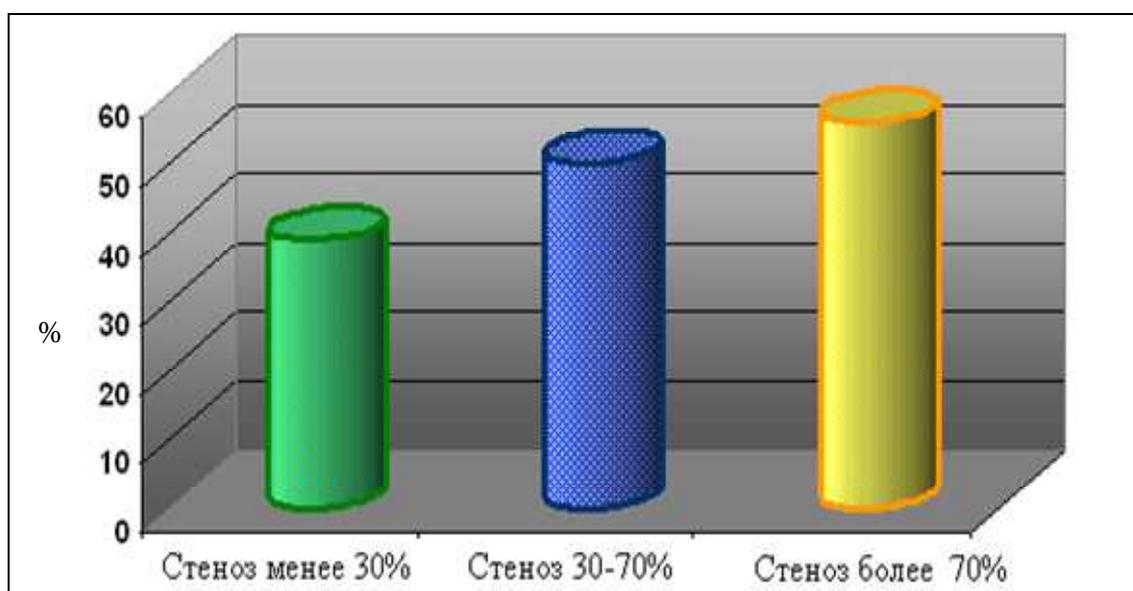


Рис. 3.16. Содержание фактора Виллебранда у пациентов в зависимости от степени стеноза ВСА

Таким образом, по мере увеличения степени атеросклеротических стенозов ВСА у пациентов с ХИМ, нами было выявлено прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Наибольший уровень эндотелиальной молекулы межклеточной адгезии vCAM и маркера эндотелиальной дисфункции E-селектина при минимальной выраженности стеноза ВСА может свидетельствовать о максимальной активности воспалительных процессов сосудистого эндотелия у пациентов с наименьшей выраженностью стенозов ВСА (до 30%). Повышение содержания фактора Виллебранда в крови при прогрессировании степени стенозов ВСА отражает, с одной стороны,

нарастание повреждения сосудистого эндотелия, с другой - изменения в системе гемостаза. Выявленная недостаточность фактора Виллебранда, особенно в 1-й группе больных, может свидетельствовать об активности компенсаторно-приспособительных процессов в этой группе.

3.3.2. Исследование маркеров окислительного стресса у пациентов со стенозирующим атеросклерозом ВСА

Для оценки окислительно-восстановительных свойств крови нами был проведен анализ концентрации восстановленных SH-групп, отражающих количество окисленных белков плазмы крови и суммарной антиокислительной устойчивости плазмы крови. Сульфанилгидрильная SH-группа, содержащаяся в аминокислотном остатке цистеина, играет важную антиокислительную роль и обладает значительной реакционной способностью в окислительно-восстановительных реакциях. Концентрация восстановленных SH-групп измерялась у пациентов со стенозами ВСА и в группе условно здоровых лиц. Данный параметр по группам имел следующие значения: 0,41 нг/мл [0,38; 0,51] в группе условно здоровых лиц, 0,29 нг/мл [0,28; 0,35] у пациентов со стенозами ВСА до 30%, 0,26 нг/мл [0,19; 0,29] — у пациентов со стенозами 30-70%, 0,15 нг/мл [0,13; 0,27] - у пациентов со стенозами более 70%. Результаты исследования показали, что уровень сульфанилгидрильных групп имеет тенденцию к снижению у больных с возрастанием степени стеноза ВСА (рис. 3.17). Выявлены достоверные отличия между всеми группам пациентов, $p < 0,05$ (между группой контролем и всеми группами, 1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 1-й и 3-й группами).

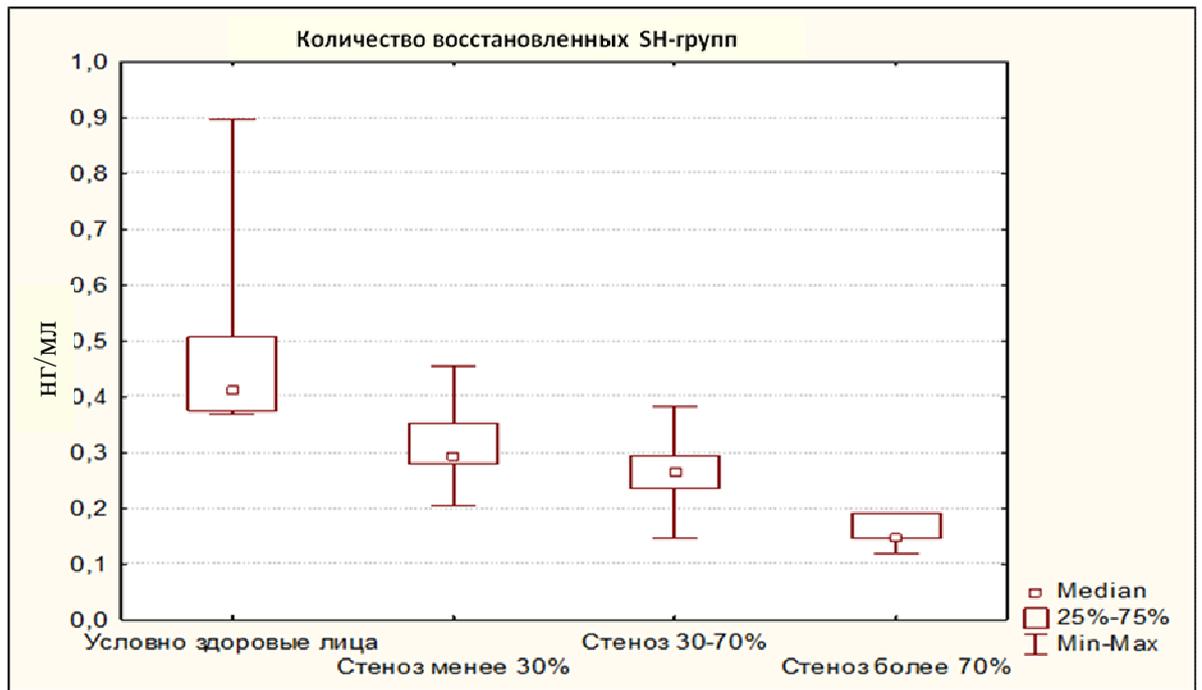


Рис. 3.17. Концентрация восстановленных SH- групп в плазме у пациентов в зависимости от степени стеноза ВСА.

Полученные изменения концентрации восстановленных SH-групп свидетельствуют о том, что окислительный стресс является одним из ключевых патогенетических компонентов, обуславливающих развитие стенозирующего процесса ВСА.

Общая антиокислительная устойчивость плазмы крови достоверно не отличалась по 3 группам исследуемых (рис. 3.18). Ее значения равнялись 0,24 Ед [0,18; 0,29] у пациентов со стенозами менее 30%; 0,28 Ед [0,19; 0,33] - при стенозах от 30% до 70%; 0,25 Ед [0,2; 0,45] при стенозах ВСА 70% и более. Это может быть объяснено приемом некоторыми пациентами до проводимого исследования препаратов, относящихся к группе антиоксидантов с учетом пожилого возраста и отягощенного сосудистого анамнеза.

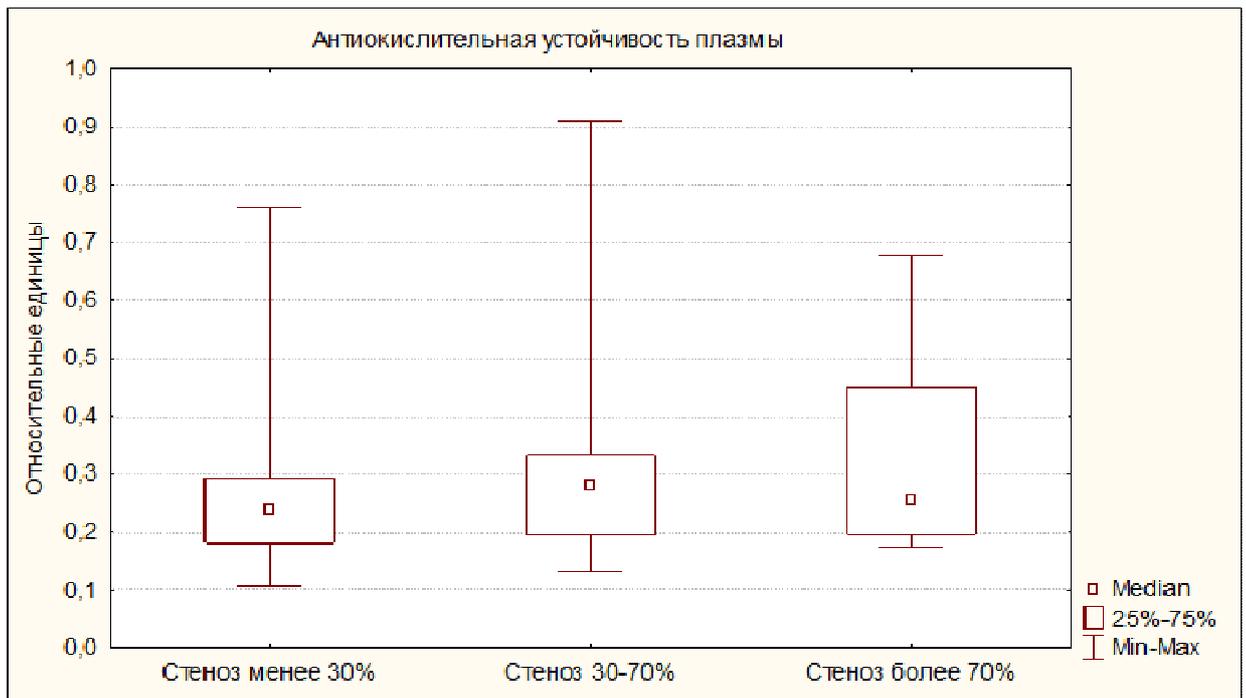


Рис. 3.18. Антиокислительная устойчивость плазмы крови ($p > 0,05$).

Вышеизложенные данные свидетельствуют о том, что, по мере увеличения степени атеросклеротических стенозов ВСА у пациентов с ХИМ определяется уменьшение концентрации восстановленных SH- групп, что подтверждает усугубление окислительного стресса.

3.3.3. Изучение показателей гемостаза при стенозировании ВСА.

Состояние эндотелиального слоя определяет проницаемость сосуда к циркулирующим ингредиентам крови, участвует в регуляции состояния свертывающей системы крови. Так как нарушение функции эндотелия сопровождается изменением ее антикоагулянтных свойств, то в следующей части нашего исследования были изучены такие показатели гемостаза как международное нормализованное отношение (МНО) и протромбиновый индекс. Все пациенты, вошедшие в исследование, принимали дезагреганты. При этом показатель МНО во всех 3-х группах находился в рамках референсных значений, составляя 1,06 [0,98; 1,11]; 1,07 [1,025; 1,14] и 1,02 [0,955; 1,065] при степенях стенозов до 30%, от 30% до 70% и свыше 70% соответственно. Выявлена тенденция к уменьшению данного показателя (к гиперкоагуляции) у пациентов при прогрессировании стенозирования ВСА.

Результаты статистической обработки данного показателя представлены на рис. 3.19.

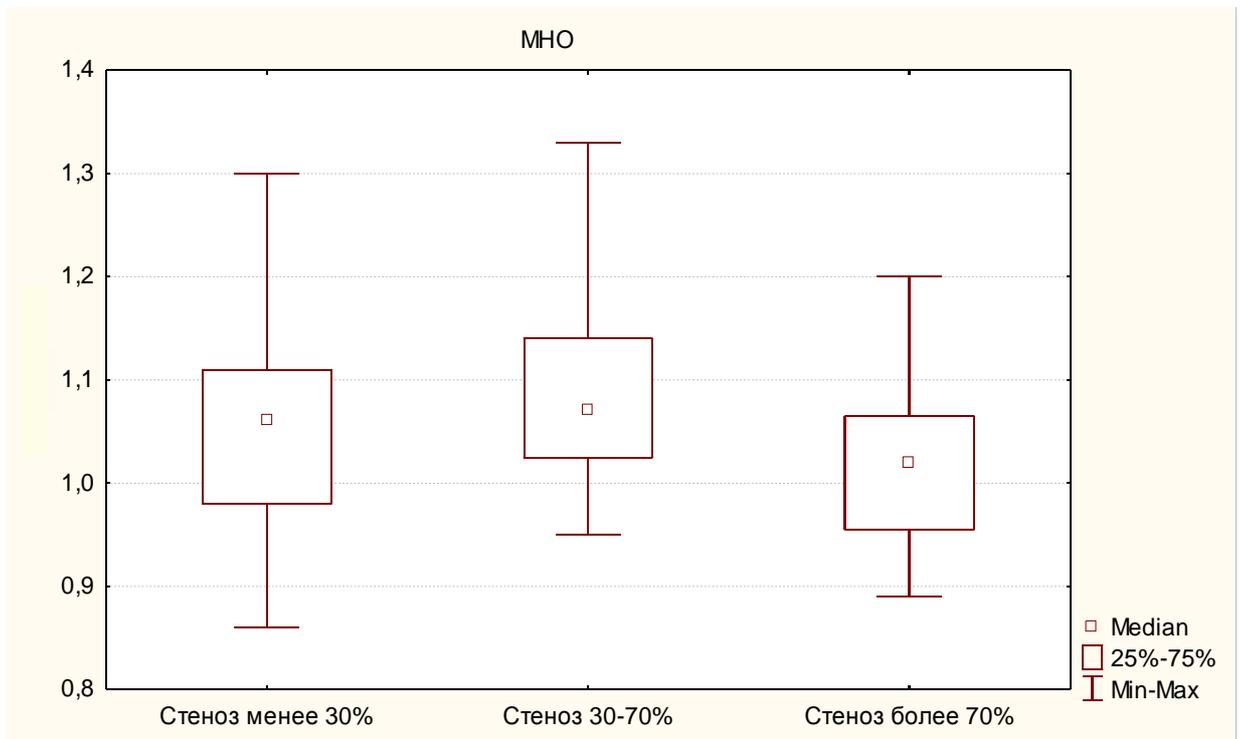


Рис. 3.19. МНО у пациентов с различной степенью стеноза ВСА ($p < 0,05$)

Также производилась оценка протромбинового индекса (ПТИ) у пациентов с различной степенью выраженности стеноза ВСА. ПТИ - это соотношение между временем свертывания «здоровой» плазмы (контроль) и временем свертывания крови больного человека. Анализ системы свертывания крови отображает активность протромбина в процентах. Выявлено увеличение данного показателя у пациентов с гемодинамически значимым стенозом ВСА (рис. 3.20).

Изменения МНО и ПТИ свидетельствуют об изменении реологических свойств крови в сторону усугубления гиперкоагуляции у пациентов с критическими стенозами ВСА. Медиана ПТИ в 1-й группе составила 92%, во 2-й группе — 92,15%, в 3-й группе — 97%. Таким образом, наиболее выраженные изменения в системе гемостаза наблюдаются у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами ВСА.

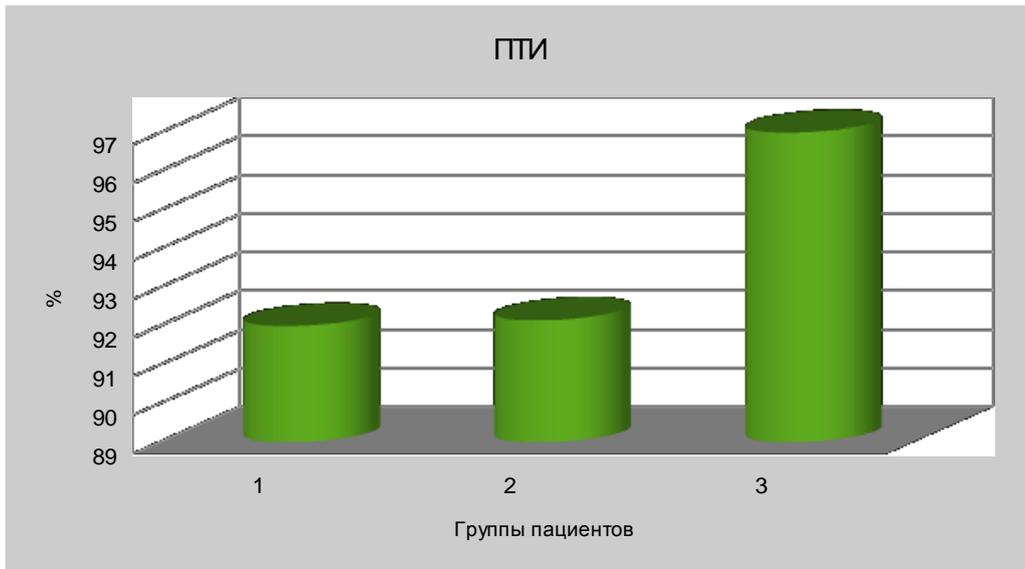


Рис. 3.20. ПТИ у пациентов с различной степенью стеноза ВСА.

3.4. Клинические примеры.

Клинический пример №1

Пациентка Л., 78 лет поступила в клинику с жалобами на головокружение, головные боли, слабость в ногах, пошатывание при ходьбе.

Анамнез: в 2013г. перенесла инфаркт головного мозга в системе левой средней мозговой артерии, лечилась стационарно с хорошим восстановлением. Последние 3 года стали беспокоить головокружения, неустойчивость походки, которые имеют тенденцию к прогрессированию.

В неврологическом статусе: в сознании, контактна, ориентирована в пространстве и времени. Снижена память на текущие события. Менингеальной симптоматики нет. Глазные щели и зрачки симметричные. Корнеальные рефлексы, фотореакции, конвергенция сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Легкая сглаженность правой носогубной складки. Язык по средней линии. Глотание не нарушено. Глоточный рефлекс сохранен. Симптомы орального автоматизма.

Темп движений замедленный. Парезов в конечностях нет. Мышечный тонус изменен по пластическому типу в правых конечностях. Сухожильные и периостальные рефлексы $D \geq S$. Патологических кистевых и стопных рефлексов нет. Четких нарушений чувствительности не определяется. Пальценосовую и

коленипяточную пробы выполняет с интенцией с 2х сторон. В позе Ромберга пошатывается.

Результаты обследований:

Биохимический анализ крови: глюкоза 5,7 ммоль/л; калий 4,6 ммоль/л; натрий 137,0 ммоль/л; креатинин 82,0 мкмоль/л; билирубин общий 6,7 мкмоль/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) - 17,0 Ед/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) - 27,0 Ед/л; холестерин — 6,7 ммоль/л; ЛПНП 4 ммоль/л; ЛПВП — 1,3 ммоль/л; коэффициент атерогенности — 3,4

Коагулограмма: протромбиновый индекс по Квику - 103,0 %; МНО -0,98

МРТ головного мозга: Множественные очаговые изменения вещества головного мозга, как проявления микроангиопатии. Лакунарная киста в левой лобной доле. Лейкоареоз. Наружная гидроцефалия (рис. 3.21).

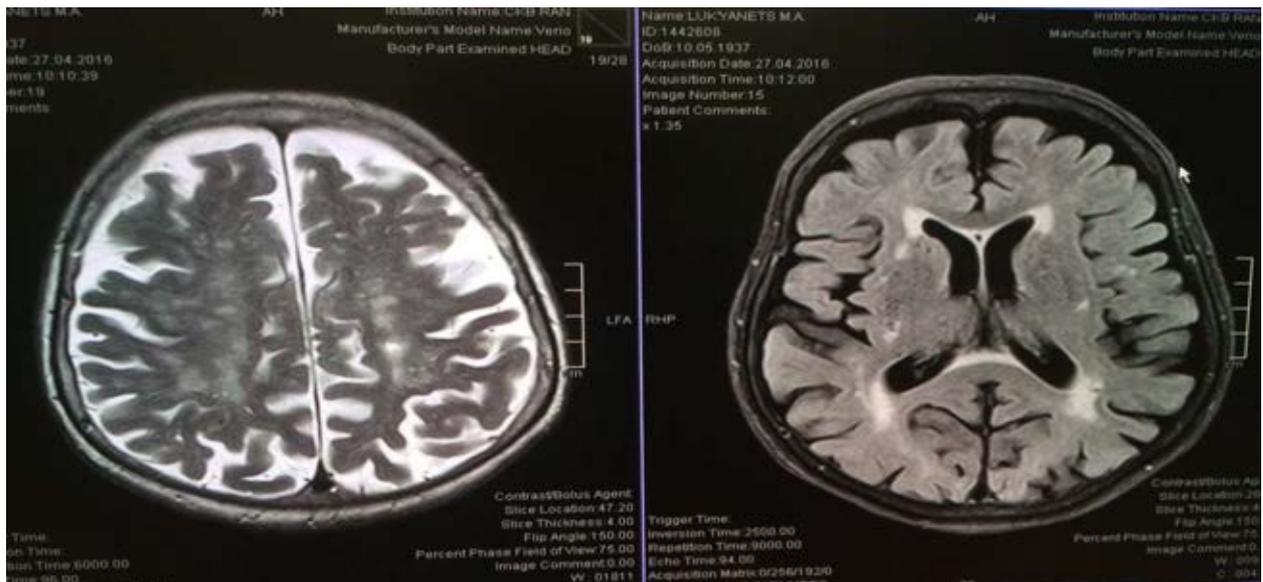


Рис. 3.21. МРТ головного мозга пациентки Л.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (рис. 3.22):

Эхо-признаки атеросклероза брахиоцефальных артерий.

Утолщение КИМ ствола общей сонной артерии с обеих сторон до 1,3 мм.

Стеноз в бифуркации общей сонной артерии - справа на 40%, слева 50% .

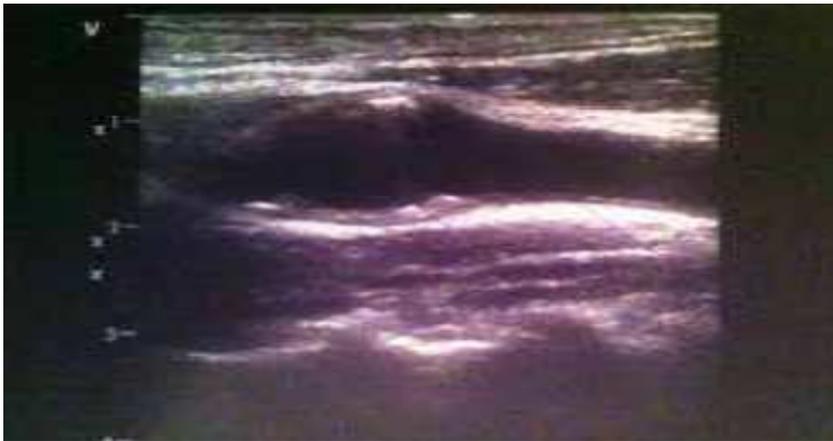
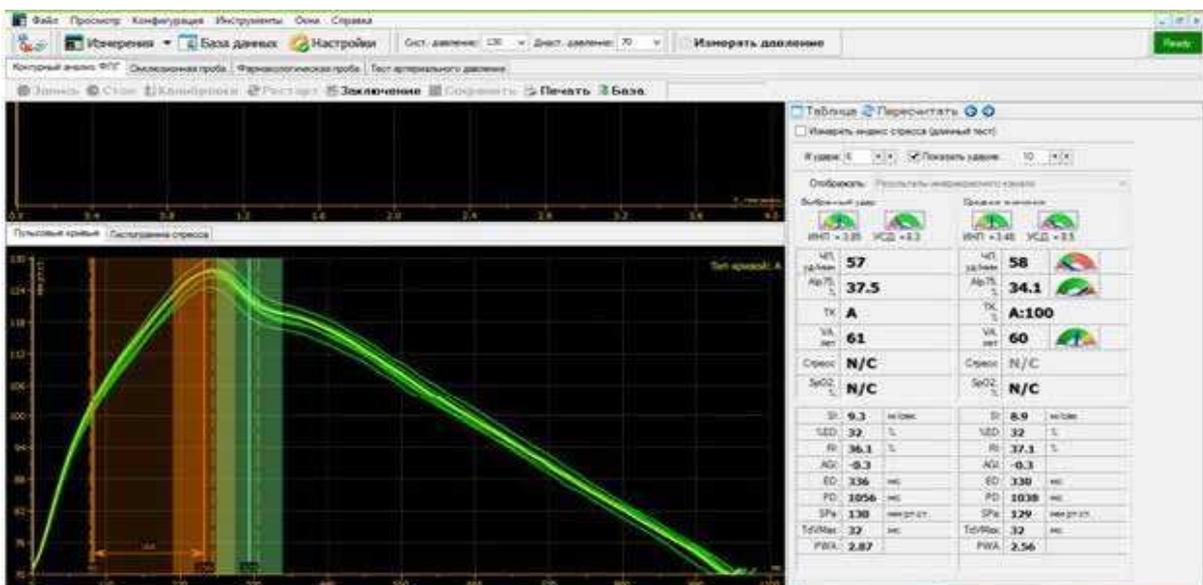


Рис. 3.22. Гетерогенные гиперэхогенные атеросклеротические бляшки со стенозом ОСА 40-50%.

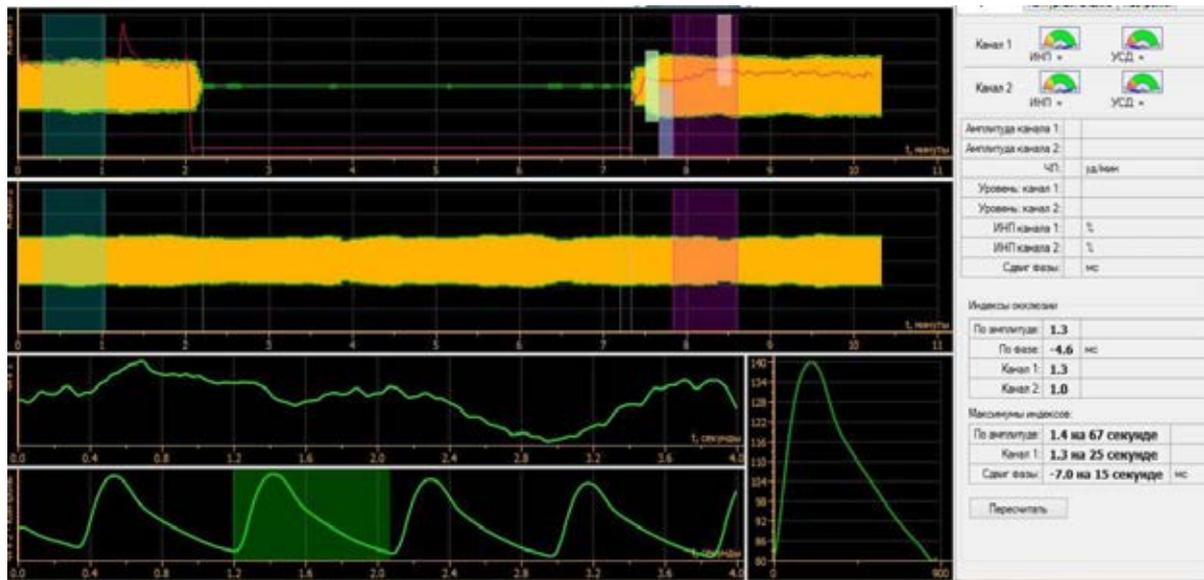
Исследование сосудов на Ангиоскане (рис. 3.23)

Контурный анализ: среднее значение SI составило 8,9 м/сек; RI – 37,1%; AIp 75 – 34,1%, SpA 140 мм рт. ст. Данные показатели свидетельствуют об увеличении жесткости в артериях как мелкого так и крупного калибра.

Окклюзионная проба: Индекс окклюзии составил 1,3, сдвиг фаз 4,6 мс. Таким образом, окклюзионная проба выявила выраженные нарушения функции эндотелия как в системе микроциркуляции так и в крупных артериях мышечного типа.



А



Б

Рис. 3.23. Показатели контурного анализ (А) и окклюзионной пробы (Б) пациентки Л.

Учитывая жалобы, анамнез, клиническую картину, данные диагностических исследований пациентке был выставлен клинический диагноз: Цереброваскулярная болезнь: хроническая ишемия головного мозга 3 ст. Когнитивные нарушения. Вестибулоатактический синдром. Подкорковый синдром. Стенозирующий атеросклероз церебральных артерий. Последствия инфаркта головного мозга в системе левой СМА от 2013г.

Клинический пример №2

Пациентка С., 62 лет поступила в клинику с жалобами на головные боли лобной локализации, снижение памяти, пошатывание при ходьбе.

Анамнез: Вышеперечисленные жалобы беспокоят в течение последнего года. Сахарный диабет, инфаркты отрицает.

В неврологическом статусе: в сознании, контактна, ориентирована полностью. Менингеальной симптоматики нет. Глазные щели и зрачки симметричные. Корнеальные рефлексы, фотореакция, конвергенция сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагм отсутствует. Легкая

сглаженность правой носогубной складки. Язык по средней линии. Глотание не нарушено. Глоточный рефлекс сохранен. Парезов в конечностях нет. Мышечный тонус D=S. Сухожильные и периостальные рефлексы D=S, средней живости. Патологических стопных рефлексов нет. 2-сторонние кистевые рефлексы Жуковского и Россолимо. Нарушений чувствительности на момент осмотра не выявлено. Пальценосовую пробу выполняет с легкой атаксией с 2х сторон.

Биохимический анализ крови: глюкоза -5,2 ммоль/л; креатинин - 91,0 мкмоль/л; билирубин общий -14,4 мкмоль/л; натрий - 147,0 ммоль/л; калий -4,51 ммоль/л; аспаратаминотрансфераза (АСТ) - 20,9 Ед/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) - 13,0 Ед/л; холестерин — 5,7 ммоль/л; триглицериды 0,98 ммоль/л; ЛПНП 4 ммоль/л; ЛПВП — 1,3 ммоль/л; коэффициент атерогенности — 3,4

Коагулограмма: протромбиновый индекс по Квику - 90,6 %; МНО -1,12

МРТ головного мозга:

Проявления сосудистой энцефалопатии. Умеренно выраженная наружная и внутренняя гидроцефалия(рис. 3.24).

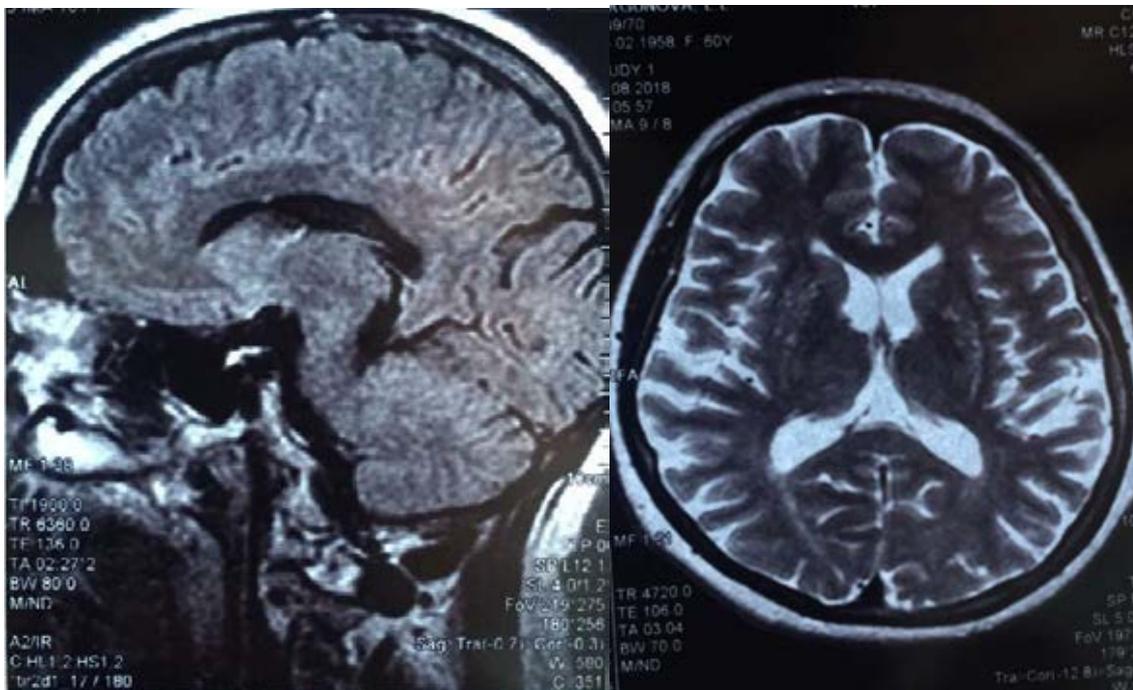


Рис. 3.24. МРТ головного мозга пациентки С.

ДС БЦА (рис. 3.25): Признаки атеросклероза МАГ без гемодинамически значимого стенозирования (слева в средней трети ОСА атеросклеротическая

бляшка со стенозом до 25-30%, справа в устье ВСА, и средней трети ОСА атеросклеротические бляшки, стенозирующие просветы на 20-26%). Непрямолинейность хода ПА в каналах поперечных отростков шейных позвонков с 2-х сторон.

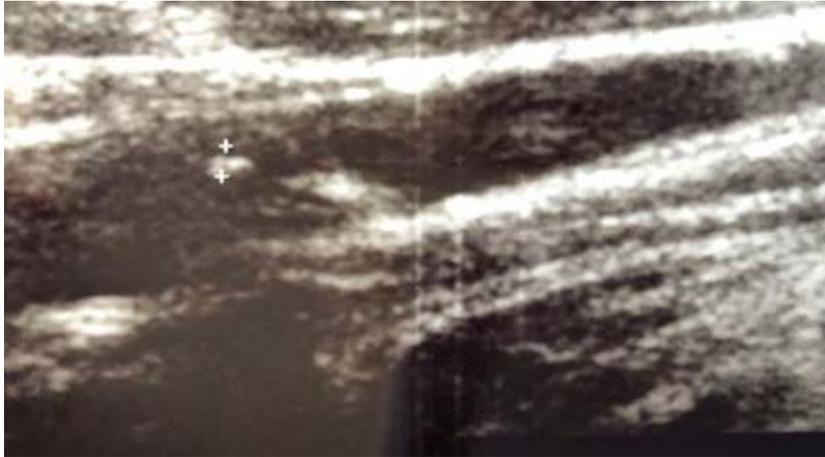
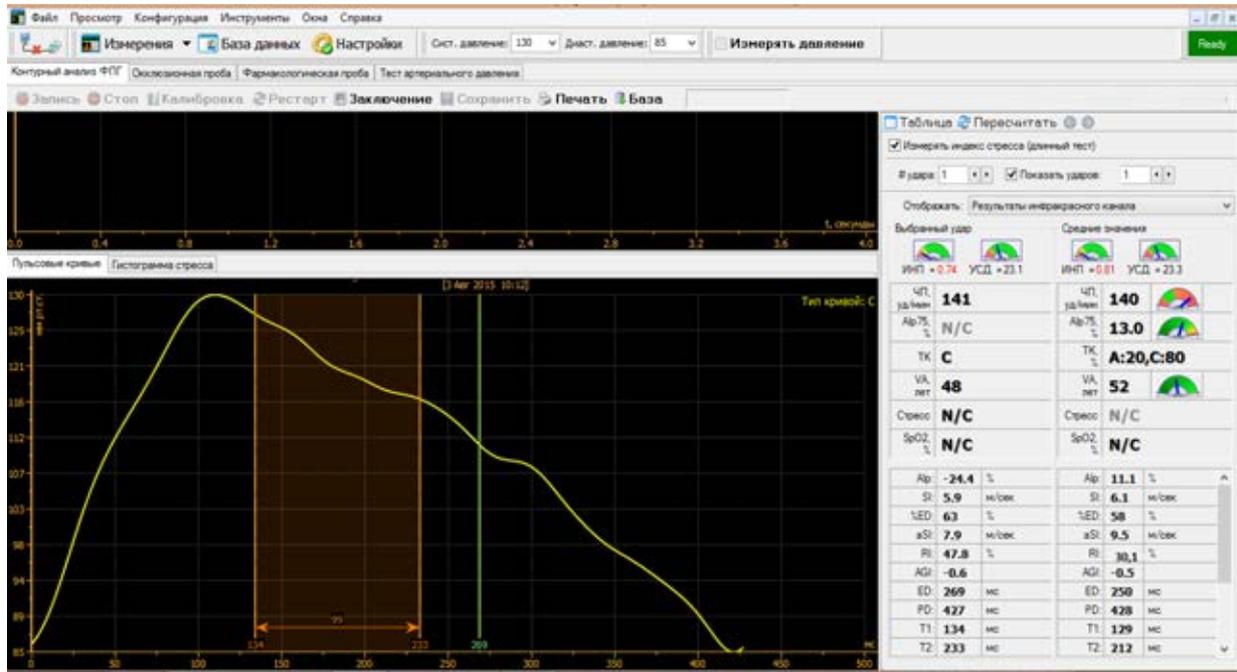


Рис. 3.25. Гетерогенная атеросклеротическая бляшка со стенозом сонных артерий до 30%

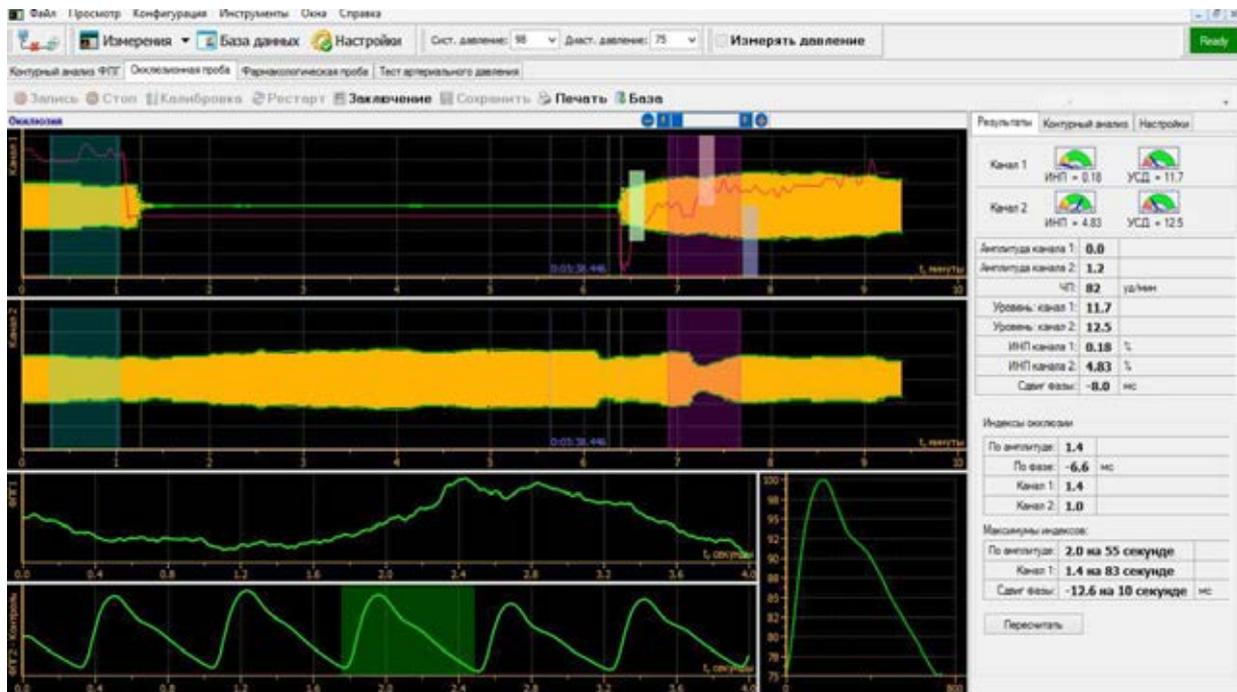
Исследование сосудов на Ангиоскане(рис. 3.26):

Контурный анализ: среднее значение SI составило 6,1 м/сек; RI – 30,1%; Alr 75 – 13%, SpA 130 мм рт. ст. Данные показатели свидетельствуют об увеличении жесткости в артериях мелкого калибра.

Окклюзионная проба: Индекс окклюзии составил 1,4, сдвиг фаз 6,6 мс. Таким образом, окклюзионная проба выявила выраженные нарушения функции эндотелия в системе микроциркуляции и в крупных артерий мышечного типа.



А



Б

Рис. 3.26. Показатели контурного анализа (А) и окклюзионной пробы (Б) пациентки С.

Учитывая жалобы, анамнез, клиническую картину, данные диагностических исследований выставлен клинический диагноз: Цереброваскулярная болезнь:

хроническая ишемия головного мозга 2 ст. Вестибулоатактический синдром. Атеросклероз церебральных артерий.

3.5. Корреляционный анализ показателей окислительного стресса, функционального состояния сосудистого эндотелия при различной степени выраженности атеросклеротического стеноза ВСА.

В заключении нами была изучена корреляция между неврологическими синдромами исследуемых пациентов, состоянием сосудистого эндотелия, свидетельствующим о функциональных и структурных изменениях сосудистой стенки и показателями окислительного стресса. Неврологическая характеристика пациентов проводилась в соответствии с амбулаторной шкалой ХИМ Федина А.И.

Исследование выявило наличие значимой ($p < 0,05$) прямой корреляционной зависимости умеренной степени между суммарной оценкой неврологических синдромов в баллах в соответствии со шкалой А.И.Федина, состоянием черепных нервов и двигательной системы с индексом аугментации $Alp75$ (рис.3.27, 3.28, 3.29).

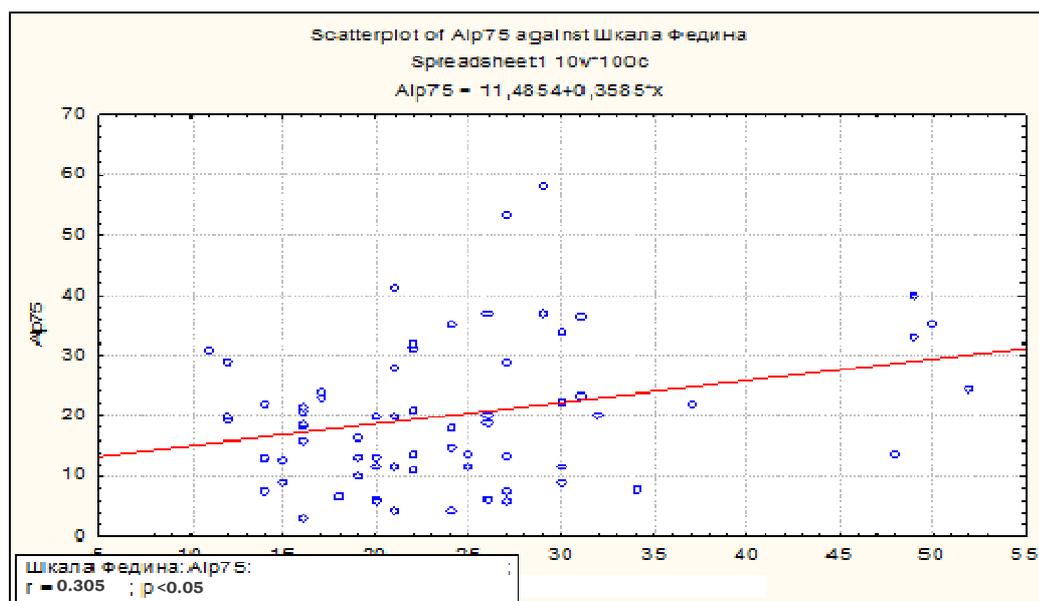


Рис. 3.27. Корреляция между суммарной оценкой неврологических синдромов в баллах в соответствии со Шкалой А.И.Федина с индексом

аугментации Alp 75.

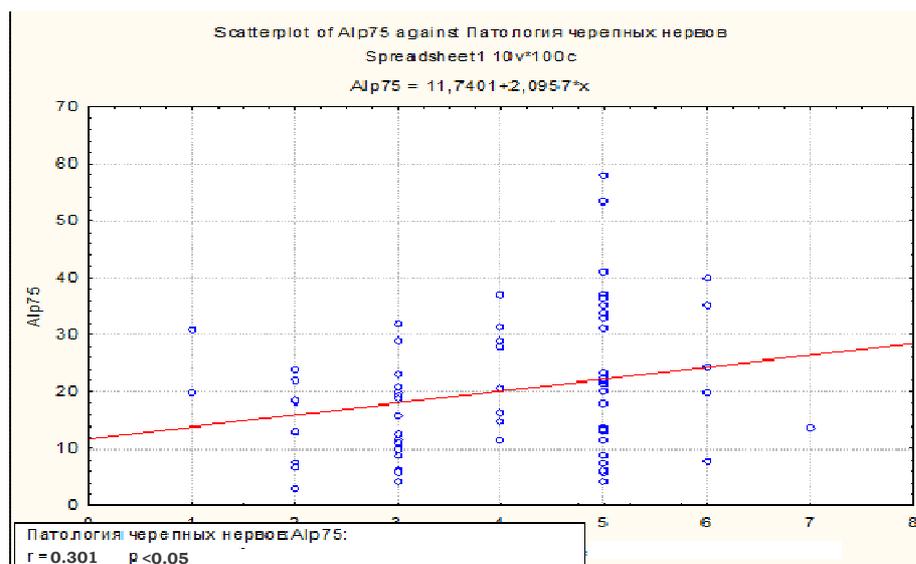


Рис. 3.28. Корреляция между состоянием черепных нервов в соответствии со Шкалой А.И.Федина и индексом аугментации Alp 75.

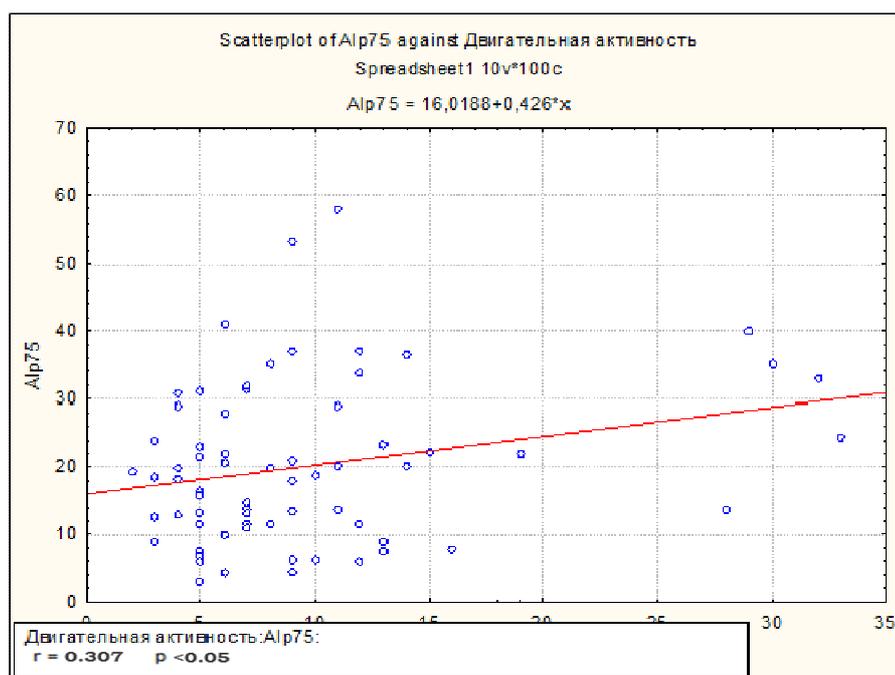


Рис. 3.29. Корреляция между состоянием двигательной активности в соответствии со Шкалой А. И. Федина и индексом аугментации Alp 75.

Таким образом, исследование показало, что существует прямая связь между клиническими проявлениями ХИМ при стенозировании ВСА, обусловленных атеросклерозом, и величиной жесткости сосудистой стенки, отражающей ее структурные изменения.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным статистического анализа, заболеваемость инсультом в России составляет 3 на 1000 населения. На долю ишемического инсульта в общей структуре ОНМК приходится 80-85% [103,124, 207]. Показатель заболеваемости ишемическим инсультом в России соответствует 320-340 тыс. в год.

По результатам анализа распространенности патогенетических вариантов ишемических инсультов было установлено, что в период с 2009 г. по 2016 г. выявлено увеличение доли некардиоэмболического инсульта с 27% до 37%, включающего в себя лакунарный инсульт, инсульт другой установленной этиологии и атеротромботический инсульт [159]. По результатам морфологических исследований примерно в 40% случаев ишемический инсульт обусловлен атеросклерозом магистральных артерий головы (МАГ) — внутренних сонных (ВСА) и позвоночных артерий [36].

На долю атеротромботического инсульта приходится от 14% до 66% от всех ишемических нарушений мозгового кровообращения [137, 243, 249]. При этом чаще поражаются каротидные бифуркации - 65-70% от общего числа поражений ветвей дуги аорты [12,14, 21,27, 40, 49, 75, 106].

Достоверных данных о распространенности атеросклеротических стенозов ВСА в популяции отследить затруднительно из-за частого асимптомного течения данной патологии. Скрининговое исследование окклюзирующего поражения ВСА методом дуплексного сканирования выявило асимптомное течение стеноза сонных артерий со степенью сужения просвета более 50% у 2-8% из всех обследованных [141; 247].

Известно, что атеросклероз имеет системный характер и поражает артериимышечно-эластического и эластического типов [35, 141].

По определению ВНОК, атеросклероз представляет собой наиболее распространенное хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, с формированием одиночных и множественных очагов липидных, главным образом холестериновых отложений - атероматозных бляшек – во внутренней оболочке артерий [52].

В соответствии с современной трактовкой, атеросклероз является системной хронической патологией, сопровождающейся развитием эндотелиальной дисфункции при активном вовлечении в процесс воспалительного и иммунного компонентов - от формирования начальных изменений до возникновения возможных фатальных событий (инсульта, острого коронарного синдрома и др.) [109, 269].

В последнее время доказано, что при атерогенезе изменения, в первую очередь, появляются в магистральных артериях головы [141, 157]. По данным Т. O'Donnell, L. Erdoes, W. Mackey et al. 1985, стенозы внутренней сонной артерии подразделяются на малые (менее 30%), умеренные (30-69%) и выраженные (70-90%). Эти определения степени стенозов в последующем были приняты международным ангионеврологическим сообществом, легли в основу отбора больных для проведения многоцентровых исследований, служат наиболее широко используемым показанием к проведению оперативного вмешательства, каротидной эндартерэктомии [223, 305, 320].

Исследование атеросклероза, механизмов возникновения и прогрессирования является значимым в практике невролога. Особенности морфологической структуры атеросклеротической бляшки, а именно, наличие признаков изъязвления, кровоизлияния, а также отложения солей кальция имеют важное значение в риске развития ОНМК [2, 109, 141, 164, 192, 230, 250].

В настоящее время выявлена существенная патогенетическая роль окислительного стресса в повреждении клеток головного мозга, обусловленных ее ишемией [8, 16, 51, 111, 112, 119, 152]. В зоне ишемии нарастает концентрация перекисного окисления липидов и интенсивность генерации активных форм кислорода, накапливаются прооксиданты — стимуляторы свободнорадикальных

процессов [118, 147]. Наряду со снижением активности антиоксидантных ферментов происходит нарушение функции физиологической защиты клеток мозга.

Состояние оксидантно/антиоксидантной системы, а, точнее, ее дисбаланс в процессе старения организма, является одним из патогенетических факторов, определяющих вероятность развития различных патологических состояний, которые обусловлены снижением мозгового кровотока и, соответственно, возникновением гипоксии тканей, приводящих к развитию окислительного стресса[65,68, 69].

В ряде исследований показано, что уменьшению высвобождения эндотелием релаксирующего фактора и как следствие формирование эндотелиальной дисфункции способствуют такие факторы риска, как сердечно-сосудистые заболевания, гипертония, сахарный диабет, курение, гиперхолестеринемия[26]. Нарушение функции эндотелия сосудов приводит к атерогенезу и тромбозу и играет важную роль в клинических проявлениях хронической ишемии мозга [109, 141].

Таким образом, эффективность лечения и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения будут во многом определяться способностью к восстановлению функции эндотелия, коррекцией дисбаланса в системе оксиданты-антиоксиданты в результате атеросклеротического поражения сосудов.

Целью проведенного исследования явилось изучение окислительного стресса и функционального состояния сосудистого эндотелия у пациентов с хронической ишемией мозга при различной степени атеросклеротического стеноза ВСА, а также выявление корреляционной связи между данными параметрами.

Проведено обследование 69 больных с различной степенью стеноза ВСА. Пациенты были разделены на 3 группы:

1) пациенты с атеросклеротическим гемодинамически незначимым стенозом ВСА до 30% - 21 человек;

2) пациенты с гемодинамически незначимым стенозом от 30% до 70% - 30 человек;

3) пациенты с гемодинамически значимым стенозом 70% и более - 18 человек.

Распределение пациентов по возрасту не выявило значимых различий по 3 группам. Во всех 3 группах наблюдалось преобладание мужчин.

Распределение пациентов по стадиям ХИМ выявило увеличение пациентов с хронической ишемией мозга 3 стадии при гемодинамически значимых стенозах ВСА, что свидетельствует о многоочаговости поражения головного мозга пациентов данной группы.

Для выполнения поставленных задач всем пациентам проведен ряд диагностических мероприятий с оценкой соматического статуса для исключения пациентов с сопутствующей соматической патологией в стадии декомпенсации. Изменения в когнитивной сфере изучались с помощью краткой шкалы психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE). Во всех группах пациентов изменения когнитивных функций не достигали стадии деменции (более 23 баллов по MMSE). Однако более выраженные нарушения когнитивных функций выявлены в 3 группе пациентов, что свидетельствует о выраженных изменениях мозгового кровотока и метаболизма в головном мозге при критических стенозах ВСА.

Исследование неврологического статуса проводилось в соответствии с амбулаторной адаптированной шкалой ХИМ А.И. Федина, где изучались общемозговые симптомы, черепные нервы, двигательные, чувствительные и вегетативные системы. При увеличении степени стеноза ВСА наблюдалось нарастание неврологической симптоматики. При оценке общемозговой симптоматики достоверных отличий по группам выявлено не было. При исследовании черепно-мозговых нервов определялись достоверные отличия по всем 3 группам с тенденцией к нарастанию. Аналогичная тенденция отмечалась при изучении двигательной системы.

Изменения вегетативных функций отличались между 1 и 2 группами, 1 и 3

группами. Достоверных отличий между 2 и 3 группами получено не было. Следовательно, нарушения вегетативных функций более выражены во 2 и 3 группах при стенозах ВСА более 30%.

Таким образом, данные изменения свидетельствуют о прогрессировании проявлений ХИМ, проявляющейся нарастанием неврологической симптоматики по мере усугубления стеноза ВСА, что сопровождается увеличением кортико-нуклеарной и пирамидной недостаточности и координаторных функций.

При проведении МРТ головного мозга (SiemensMagnetomC, 0.35 Тл) у пациентов выявлены МР - характеристики, которые варьировали от очаговых сосудистых изменений до кистозно-глиозных постишемических изменений. Также у ряда пациентов выявлены очаги перивентрикулярного лейкоареоза и неокклюзионной гидроцефалии. Четкой зависимости между нейровизуализационными изменениями и степенью выраженности стеноза ВСА не выявлено.

Пациентам, включенным в исследование, проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) с определением степени выраженности стеноза (ультразвуковая система GEMedicalSystems, VIVID 7). В стандартных проекциях исследовались магистральные артерии: общие сонные артерии (ОСА), внутренние сонные артерии (ВСА), позвоночные артерии (ПА) и основная артерия (ОА).

Для изучения эндотелиальной функции использовался неинвазивный диагностический аппаратно-программный комплекс «Ангиоскан 01» (Фитон). Исследование проводилось в два этапа: 1) контурный анализ пульсовой волны; 2) проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба). При выполнении контурного анализа пульсовой волны оценивали индекс жесткости (SI – оценка вязко-эластичных свойств крупных проводящих артерий), индекс отражения (RI – состояние тонуса мелких резистивных артерий), центральное систолическое давление (Sра - оценка величины систолического давления в проксимальном

отделе аорты).

При проведении контурного анализа пульсовой волны, полученной при помощи фотоплетизмографии, анализируют параметры, оценивающие структурное состояние крупных сосудов, к которым относится индекс жесткости[5]. К параметрам, характеризующим функциональное состояние крупных сосудов, относят сдвиг фаз и сосудов микроциркуляторного русла индекс окклюзии [4].

В настоящее время установлено, что дисфункция эндотелия в системе мелких резистивных артерий, наиболее чувствительна к наличию факторов риска, тогда как дисфункция в средних артериях мышечного типа (сдвиг фаз) отражает наличие процесса стенозирующего атеросклероза.

Анализ показателей контурного анализа «Ангиоскана 01» выявил различия по ряду исследуемых параметров в 3 группах пациентов. Индекс жесткости различался достоверно между группой контроля и группами со стенозами ВСА до 30% и со стенозами ВСА 70% и более, $P < 0,05$ и превышал референсные пределы при стенозе от 30% до 70% , а также 70% и более. Данные изменения свидетельствуют о нарушении вязко-эластичных свойств крупных артерий при стенозах ВСА, превышающих 30%, и наиболее выражены у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами. Начиная с атеросклеротического процесса со стенозами свыше 30% у пациентов наблюдаются структурные нарушения сосудистой стенки крупных артерий.

Индекс отражения в мелких резистивных артериях различался по группам с тенденцией к возрастанию с увеличением степени стеноза ВСА. Согласно полученным результатам, средние показатели превышают референсные значения во всех 3-х группах, что свидетельствует о повышении тонуса мелких резистивных артерий при атеросклерозе сосудов.

Центральное систолическое давление, в исследуемых группах достоверно отличалось от группы контроля, а также получены достоверные отличия между группой пациентов со стенозами до 30% и пациентами со стенозами от 30% до 70%, $p < 0,05$. Тем не менее, согласно полученным результатам, средние

показатели центрального систолического давления по всем 3-м группам не превышали референсных показателей АД согласно представленной возрастной категории пациентов (130 мм рт. ст.).

Анализируя показатель индекса аугментации при частоте сокращений ЧП=75, отмечается тенденция к его возрастанию с увеличением степени стеноза ВСА. В контрольной группе среднее значение данного показателя равнялось 11,2%, что соответствует типу пульсовой волны "С", характерной для молодых лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы, при сохранённой эластичности сосудов. Полученные результаты индекса аугментации при частоте сокращений ЧП=75 при стенозах ВСА от 30 до 70% и свыше 70% соответствуют пульсовой волне "А". Тип кривой "А" наблюдается у лиц пожилого возраста или при сочетании высокой жесткости крупных проводящих артерий с высоким тонусом мелких резистивных артерий. В группе пациентов со стенозами менее 30% индекс аугментации при частоте сокращения ЧП=75 соответствует типам пульсовых волн "А" и "В", которая занимает промежуточное положение между кривыми "С" и "А".

Проведение манжеточной пробы не выявило существенных отличий по группам больных со стенозами относительно индекса окклюзии и сдвига фаз. При анализе индекса окклюзии обращает на себя внимание то, что значения данного показателя во всех трех группах со стенозами ВСА были ниже нормальных и при увеличении степени стеноза ВСА наблюдалась дальнейшая их тенденция к снижению. Данные изменения свидетельствуют о нарушении функции эндотелия в мелких резистивных артериях у пациентов всех групп, начиная со стенозов ВСА минимальной выраженности (до 30%).

Сдвиг фаз, отражающий вазомоторный отклик в крупных проводящих артериях, по аналогии с индексом окклюзии, не выявил существенных различий в 3-х группах исследуемых. Однако средние значения по 3-м группам были ниже 10мс, что свидетельствует о нарушенной функции эндотелия в крупных мышечных артериях при различных степенях стеноза ВСА.

Индекс жесткости является параметром, характеризующим структурное

состояние крупных сосудов, сдвиг фаз и индекс окклюзии отражают функциональное состояние крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла [5]. Индекс жесткости (SI) отражает среднюю скорость распространения пульсовых волн по крупным резистивным сосудам, таким, как аорта и её ветви. Известно, что эндотелий сосудов играет роль в поддержании местного гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку. В норме эндотелий синтезирует вещества, способствующие расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки, и в первую очередь - оксид азота (NO) и его производных (эндотелиальные факторы релаксации- ЭФР), а также простациклин и эндотелий-зависимый фактор гиперполяризации [198]. Помимо этого ЭФР-NO не только вызывает местную дилатацию сосудистого русла, но и оказывает также антипролиферативное влияние на гладкую мускулатуру сосуда и моноциты, предотвращая тем самым патологическое ремоделирование сосудистой стенки, прогрессирование атеросклероза [251].

На фоне проведения окклюзионной пробы после восстановления кровотока в окклюзированной конечности происходит резкое возрастание скорости потока крови. Текущая по артериям с большой скоростью кровь увеличивает напряжение сдвига на эндотелиальные клетки, что сопровождается локальной активацией синтеза монооксида азота. В свою очередь, монооксид азота при взаимодействии с гладкими мышцами артериальной стенки приводит к увеличению просвета сосуда. Этот феномен называется индуцируемой потоком дилатации (эндотелий-зависимой вазодилатации). Воздействие NO на эндотелий крупных мышечных артерий провоцирует уменьшение скоростных характеристик волны в месте повреждения. Для определения сдвига фазы устанавливается время отставания пульсовой волны на руке, где проводилась окклюзия. При нормальной функции эндотелия время отставания равно 10 и более миллисекундам.

При дилатации плечевой артерии наблюдается возрастание амплитуды пульсовых волн. Ангиоскан регистрирует увеличение амплитуды пульсовых волн, связанную с индуцируемой потоком дилатацией плечевой артерии. Увеличение

амплитуды пульсовых волн в два раза и более свидетельствует о сохранённой функции сосудистого эндотелия [99,100].

Парадоксальная вазоконстрикция или уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации рассматривается как патологическая реакция и может указывать на наличие эндотелиальной дисфункции[58]. В ряде случаев применяют эндотелий-независимую вазодилатацию - с помощью аденозина или экзогенных нитратов, из которых выделяется оксид азота, действующий на гладкомышечные клетки сосудов без участия эндотелия. Установлено, что кровоток как при окклюзионной пробе, так и после сублингвального приема глицерин тринитрата одинаково усиливается у больных с хронической сердечной недостаточностью и у здоровых, в то время как диаметр артерии увеличивается только у лиц без признаков сердечно-сосудистой патологии [270].

Таким образом, при атеросклеротическом стенозировании сосудов наблюдается нарушение функции крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла, начиная со стенозов низкой степени, а также структуры крупных сосудов при стенозах свыше 30%. Полученные данные свидетельствующие о том, что до появления атеросклеротических повреждений происходит нарушение функции эндотелия[67, 130, 163, 276].

Прогрессирование стенозирующего процесса ВСА сопровождалось уменьшением вязко-эластических свойств и повышением жесткости крупных артерий мышечно-эластического типа, повышением тонуса мелких резистивных артерий и дисфункцией эндотелия в крупных и мелких мышечных артериях. Изучение показателей контурного анализа «Ангиоскана 01» и окклюзионной пробы, свидетельствующие об изменениях как в крупных, так и мелких сосудах, могут быть объяснены тем, что сужение просвета сосуда (стеноз) возникает только на второй стадии атеросклероза (липосклероз) и вследствие нарушения микроциркуляции по причине отложения жировых скоплений в артериальной стенке [133].

В дальнейшем, в нашей работе изучались биохимические маркеры

эндотелиальной дисфункции при стенозах ВСА. К ранним признакам эндотелиальной активности относится повышенная экспрессия молекул межклеточной адгезии селектинов (Е-селектин, Р-селектин) и иммуноглобулин-подобных молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1), которые имеют непосредственное отношение к процессу атеросклеротического повреждения сосудов [265, 309]. Как известно, в настоящее время имеются уже пять главных групп молекул адгезии: селектины, интегрины, кадгеринины, иммуноглобулиноподобные белки (ICAM, VCAM) и протеогликаны. Синтез ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия. Функция эндотелия исследовалась с помощью молекул адгезии VCAM и Е-селектина.

Показано, что выработка молекул адгезии клетками эндотелия активируется воспалительными медиаторами [156]. Каскад воспалительных реакций начинается с активации эндотелия. Стимуляция эндотелиальных клеток вызывает экспрессию фосфолипидов на их поверхности, которые, во взаимодействии с фактором Виллебранда позволяют реализовать адгезию тромбоцитов. На поверхности стимулированных эндотелиальных клеток появляются адгезивные молекулы, которые делают возможной адгезию и последующий переход лейкоцитов в воспалительный очаг. Лейкоциты в физиологических условиях "скользят" по эндотелию; такое движение вызвано слабым взаимодействием между адгезивными молекулами на поверхности эндотелиальной клетки (селектины) и лейкоцита. Благодаря активации эндотелиальных клеток и последующей экспрессии адгезивных молекул другого типа - интегринов [LFA-1 (LymfocyteFunctionAntigen), Mac-1 (Integrin 1 на поверхности макрофага), VCAM-1 (VascullarCellAdhesionMolecule)] - происходит более прочное прилипание лейкоцитов и их последующее проникновение [опосредованное молекулой PECAM-1 (PlateletEndotelialAdhesionMolecule)] в очаг воспаления [76]. Экспрессия молекул адгезии повышается в процессе нарастания воспаления и, в целом, пропорциональна степени его интенсивности [156].

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о наиболее выраженном процессе воспаления у пациентов с начальными проявлениями атеросклероза ВСА до 30%, в то время как у пациентов с более выраженным стенозом ВСА процесс воспаления менее активный.

Полученные данные сопоставимы с результатами исследований Нечунаевой Е.И., 2010, установившей, что на ранних этапах формирования ХИМ появляется пролиферация эндотелиоцитов, возрастает эндотелин-1 и основной маркер воспаления - С-реактивный белок[86]. Выявлено, что маркер воспаления С-реактивный белок является потенциальным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, может играть роль предиктора или индикатора развития сердечно-сосудистых заболеваний среди здорового населения и является потенциальным диагностическим маркером эндотелиальной дисфункции [49, 272].

Известно, что воспаление инициирует и обратный процесс: в стенке поврежденного сосуда происходит накопление гладкомышечных клеток, что укрепляет структуру стенки, повышает ее плотность и стабилизирует бляшку [3,7]. Также происходит накопление коллагена и изменение структуры межклеточного матрикса. Развивается ремоделирование сосудистой стенки. Это проявляется утолщением слоев, ближайших к просвету сосуда, интимы и меди, которые образуют комплекс, визуализируемый при ультразвуковом исследовании [156].

Повышение плотности стенки и стабилизация бляшки приводят к более медленному, но неуклонно прогрессирующему перекрытию все большей площади просвета сосуда. В результате формируется выраженная стабильная бляшка, вызывающая стойкое ограничение кровотока - хроническую ишемию [35, 156, 207].

Ремоделирование сосудистой стенки в виде утолщения комплекса «интима-медиа» также является результатом воспаления в зоне начального повреждения, но в патогенезе атеросклероза имеет иное значение. Стабильные бляшки, ограничивая кровоток, ускоряют движение крови в области стеноза, а структурой своей поверхности не способствуют агрегации тромбоцитов, что делает их участие в развитии острого тромбоза маловероятным [192].

Таким образом, при прогрессировании атеросклероза наблюдается сочетание двух противоположных процессов, являющихся следствием одной и той же причины, воспалительной реакции в стенке сосуда, но имеющих отчасти сонаправленное, а отчасти противоположное действие на морфологию бляшки и течение заболевания [156]. Подавление воспаления на молекулярном уровне разрывает порочный круг патогенеза и может стать ключевым моментом в разработке нового подхода к профилактике и лечению атеросклероза.

Изучение функции эндотелия проводилось также с помощью измерения фактора Виллебранда. Фактор Виллебранда участвует в первичном гомеостазе, который осуществляется за счет адгезии тромбоцитов к поврежденным участкам сосудистой стенки. Фактор Виллебранда играет важную роль при формировании тромбов в артериальных капиллярах и мелких артериях. Считается, что связывание или адгезия тромбоцитов к стенке сосуда, опосредуемая фактором Виллебранда в месте повреждения стенки сосуда, является одним из ранних событий запуска образования тромбоцитарной пробки [165]. Учитывая, что референсный диапазон для фактора Виллебранда составляет от 50 до 160%, в нашей работе в первых 2-х группах получены значения ниже референсных. Особенно низкие значения для фактора Виллебранда получены в 1-й группе больных.

В соответствии с литературными данными, повышение уровня фактора Виллебранда является индикатором повреждения эндотелия при сосудистых заболеваниях [28, 30, 208, 228, 237, 243]. Степень повышения данного маркера является предиктором неблагоприятного исхода [291]. Увеличение содержания фактора Виллебранда в плазме крови, наряду с повышением концентрации

фибриногена, может рассматриваться как основной предиктор гиперкоагуляции. В то же время известно, что в ответ на любое повреждение организм отвечает совокупностью реакций, способствующих возмещению нарушенной функции за счет деятельности неповрежденных систем или отдельных органов, что отражает работу компенсаторных механизмов. Ф.З.Меерсон, 1993г, многие годы плодотворно изучающий компенсаторные процессы, считает их типом адаптационных реакций организма на повреждение [79]. В связи с вышеизложенным, пониженное содержание фактора Виллебранда в плазме крови, особенно в группе больных с минимальной степенью выраженности стенозов, может быть расценено как проявление компенсаторных реакций организма в ответ на повреждение сосудистой стенки. Аналогичные данные в виде понижения уровня фактора Виллебранда при нарушении целостности церебрального эндотелия получены ранее группой американских ученых [136, 313].

Фактор Виллебранда является эндотелиальным тромборегулятором, влияющим на тромбообразование на раннем этапе, еще до образования тромбина. В нашей работе проводилось исследование показателей коагуляционного звена гемостаза, а именно международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового индекса (ПТИ) с применением реагента «Neoplastine R 15, DiagnosticaStago (lot 109991)» (Анализатор STACompact). Анализируя показатели МНО, у пациентов выявлена тенденция к уменьшению данного показателя при увеличении степени стеноза ВСА, хотя во всех группах МНО находилось в рамках референсных значений. При исследовании крови на уровень ПТИ определено некоторое повышение данного показателя у пациентов с гемодинамически значимым стенозом ВСА по сравнению с предыдущими группами, хотя данный показатель также находился в пределах референсных значений. Таким образом, в наших исследованиях у пациентов всех групп получены значения МНО и ПТИ в рамках референсных значений, что, вероятно, объясняется приемом пациентами дезагрегантов.

Исследование окислительного стресса проведено с помощью определения

концентрации восстановленных SH-групп, отражающих количество окисленных белков плазмы крови и антиоксидантной активности плазмы крови. Окисление SH-групп приводит к нарушению свойств многих белков, важных для функционирования клетки [284, 285].

Изучение восстановленных SH-групп (чем выше абсолютное значение, тем благоприятнее ситуация) производилось с помощью реактивов: DTNB (дитионитробензойная кислота) 10 mM (4mg/ml) в метаноле; Tris-EDTA (20mM) буфер, pH 8,2. Сульфанилгидрильная SH-группа играет важную антиокислительную роль и обладает значительной реакционной способностью в окислительно-восстановительных реакциях. Согласно полученным результатам уровень сульфанилгидрильных групп имеет тенденцию к снижению у больных с возрастанием степени стеноза ВСА, что свидетельствует о дисбалансе системы оксидант/антиоксидант с уменьшением второго компонента.

Общая антиокислительная устойчивость плазмы крови достоверно не отличалась по группам, что, вероятнее всего, связано с накоплением у пациентов в крови веществ, влияющих на окислительный стресс — прием антиоксидантов, таких как мексидол, актовегин с учетом пожилого возраста и хронического течения заболевания головного мозга.

Нами была изучена корреляция между неврологическими синдромами исследуемых пациентов, характеристиками Ангиоскана, свидетельствующими о функциональных и структурных изменениях сосудистой стенки и показателями окислительного стресса. Неврологическая характеристика пациентов проводилась в соответствии с адаптированной количественной неврологической шкалой Федина А.И.

В результате исследования было установлено, что существует прямая связь между клиническими проявлениями у пациентов с ХИМ при стенозировании ВСА, обусловленных атеросклерозом, и величиной жесткости сосудистой стенки, о состоянии которой можно судить по индексу аугментации Alp 75.

Как известно, жесткость сосудистой стенки является сильным независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [48]. В соответствии с данными

нескольких многолетних проспективных исследований, повышение жесткости сосудистой стенки рассматривается как маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. У больных с ишемической болезнью сердца индекс аугментации ассоциируется с повышением риска развития сердечно-сосудистых событий после чрезкожных коронарных вмешательств [172, 178; 203].

Эпидемиологические исследования начала 2000-х гг. показали, что индекс аугментации (или индекс усиления) и центральное АД, непосредственно измеренные путем тонометрии на сонной артерии, являются независимыми предикторами общей и сердечно-сосудистой смертности у больных с терминальной патологией почек [280].

Подводя итог проведенному исследованию, можно сделать вывод, что прогрессирование атеросклеротического стенозирования ВСА сопровождается окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией, ранним признаком которой является повышенная экспрессия селектинов (Е-селектин) и молекул клеточной адгезии VCAM, которые характеризуют процессы воспаления. Наиболее низкое содержание SH- групп отмечается в плазме крови у пациентов со стенозами ВСА более 70%, что свидетельствует о снижении антиоксидантных свойств плазмы. Данные изменения свидетельствуют об усугублении окислительного стресса у пациентов с возрастанием выраженности ХИМ. Максимальная выраженность сосудистого воспаления проявляется на ранних стадиях стенозирования (до 30%). В этот период максимально проявляются компенсаторные процессы. На этой стадии стенозирования не наблюдается в полной мере структурной перестройки сосудов. Структурная перестройка сосудов происходит при стенозировании от 30% до 70%. В случае структурной перестройки сосудов уже сложно осуществлять коррекцию сосудов в связи со сниженной способностью гладкомышечной ткани кровеносных сосудов к релаксации. Нельзя исключить ситуацию, когда эндотелиальные клетки в состоянии синтезировать оксид азота, а гладкая мышца стенки артерии не в состоянии релаксировать. Известно, что снижение цереброваскулярного резерва (способность церебральных сосудов к вазодилатации на фоне провокационных

проб) обусловлено уменьшением способности артерий мозга к расширению и увеличению кровотока в условиях снижения перфузионного давления, что может быть связано с высоким риском развития ишемии мозга, в том числе, и при асимптомных окклюзирующих процессах в ВСА [160, 266].

Полученные нами результаты согласуются с данными Цибулькина Н.А. с соавт. (2016) [109, 141], подтверждающими ключевую роль сосудистого воспаления в патогенезе атеросклероза, которое, по мнению данных авторов, опосредует трансформацию факторов риска в морфологические изменения и клиническую симптоматику. В этой связи, можно заключить, что на начальных этапах стенозирования ВСА должна проводиться максимальная профилактика и коррекция сосудистых изменений. На данном этапе полезными могут быть препараты, влияющие на сосудистое воспаление и, соответственно, на функцию эндотелия.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена прямая достоверная умеренная корреляционная связь между клиническими проявлениями у пациентов с ХИМ при стенозировании ВСА, обусловленных атеросклерозом, и величиной жесткости сосудистой стенки, одним из маркеров состояния которой является индекс аугментации Alp 75.
2. Нарастание неврологических симптомов при стенозировании ВСА сопровождается уменьшением вязко-эластических свойств и повышением жесткости крупных артерий мышечно-эластического типа, повышением тонуса мелких резистивных артерий и дисфункцией эндотелия в крупных и мелких мышечных артериях.
3. При атеросклеротическом стенозировании сосудов наблюдается нарушение функции эндотелия крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла, начиная со стенозов низкой степени (до 30%). Структурные изменения крупных сосудов формируются при стенозах свыше 30%.
4. Наиболее активный процесс сосудистого воспаления выявлен у пациентов при атеросклеротическом стенозировании ВСА до 30%, что проявляется наибольшими значениями E - селектина и $vCAM$ в этой группе больных.
5. При стенозах ВСА до 30% отмечается максимальная активность компенсаторно-приспособительных процессов, о чем может свидетельствовать недостаточность фактора Виллебранда.
6. Прогрессирование степени атеросклеротических стенозов ВСА сопровождается уменьшением концентрации восстановленных SH - групп, что указывает на усугубление окислительного стресса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с ХИМ при стенозирующем атеросклерозе ВСА необходимо проведение коррекции окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и системы гемостаза.

Несмотря на минимум клинических проявлений, наиболее активное воздействие на функции эндотелиальной системы и окислительный стресс должно оказываться на начальных этапах стенозирования ВСА до наступления структурных изменений. Отдельное внимание следует уделять влиянию на процессы сосудистого воспаления.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДМА – асимметричный диметиларгинин

АМФ – аденозинмонофосфат

АФА – активные формы азота

АФК – активные формы кислорода

ВСА – внутренняя сонная артерия

ДС БЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

ДК – диеновые конъюгаты

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ- ишемический инсульт

КТА – компьютерная томография с ангиографией

МДА – малоновый диальдегид

МНО – международное нормализованное отношение

МРА – магнитнорезонансная ангиография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОА – основная артерия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА – общая сонная артерия

ПА – позвоночная артерия

ПНМК – преходящие нарушения мозгового кровообращения

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПТИ – протромбиновый индекс

СА – сонная артерия

САД – систолическое артериальное давление

СР – свободные радикалы

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТКД – транскраниальная доплерография

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ФПГ - фотоплетизмография

ХИМ – хроническая ишемия мозга

ЦВБ- цереброваскулярная болезнь

ц ГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЧМН – черепномозговые нервы

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭКГ – электрокардиография

ЭТ – эндотелин

ЭФР – эндотелиальный фактор релаксации

AIp 75 – индекс аугментации при частоте пульса = 75/мин

CNP – Натрийуретический пептид С-типа

ICAM -1 (Inter-CellularAdhesionMolecule 1) – молекула клеточной адгезии, присутствующая на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клетках (CD 54)

MMSE (MiniMentalStateExamination) – краткая шкала оценки психического статуса

РАI – Ингибитор активатора плазминогена

PGI 2 - простогландин

RI – индекс отражения

SH – группы – сульфгидрильные группы

SI – индекс жесткости

SPa – центральное систолическое давление в аорте

TEPI (TissueFactorPathwayInhibitor) – ингибитор тканевого пути свертывания

tPA – тканевой активатор плазминогена

uPA – урокиназный фактор плазминогена

VCAM1 (VascularCellularAdhesionMolecule-1) – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (CD 106)

vWF – фактор Виллебранда

VEGF (Vascularendothelialgrowthfactor) – фактор роста эндотелия сосудов

Статистические критерии

LQ - нижний квартиль

Me – медиана, среднее значение

P- уровень статистической значимости

UQ – верхний квартиль

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Е.Н. Иммунологические маркеры антифосфолипидного синдрома Часть II – маркеры повреждения эндотелия, воспаления и активации клеточного иммунитета/ Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Т.М. Решетняк, Е.Л. Насонов// Научно-практическая ревматология. – 2010. – 5. –С. 67-74
2. Ахметов, В.В. Эффективность хирургических и консервативных методов профилактики повторного каротидного ишемического инсульта/ В.В.Ахметов// Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова. -2006. - №12. - С. 20-23.
3. Барабой, В. А. Растительные фенолы и здоровье человека/В. А. Барабой// - М.: Наука. - 1984. -160с.
4. Беленков, Ю. Н. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциального диагноза и лечения больных /Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, А.О. Юсупова, М.В. Кожевникова// РГГК. - 2011. - 3(XXI). - С. 4-12.
5. Беленков, Ю.Н. Способ оценки состояния сосудистого русла у здоровых лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями/ Ю.Н. Беленков, А.А. Шендрыгина, Е.В. Привалова, А.П. Кузнецов, М.И. Кузнецов. - 2014. - Режим доступа: <https://edrid.ru/rid/216.012.a8b1.html>
6. Белоусов, Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротических поражений артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции/ Ю.Б. Белоусов, Ж.Н. Намсараев // Фарматека. - 2006. - № 6(84). - С. 9.
7. Белоусова, М. А. Новые антиоксиданты как нейропротекторы при ишемических повреждениях головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях/ М.А. Белоусова, Е.А. Корсакова, Е.А. Городецкая, Е.И. Каленикова, О.С. Медведев// Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. -№77(11) – с. 36-44
8. Биленко, М.В. Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических

- повреждений в органах/ М.В. Биленко//Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. 1982. - С. 195-213.
9. Биленко, М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов/М.В.Биленко// Медицина. - 1989. -С. 368.
10. Богач, П.Г. Структура и функции биологических мембран/ П.Г. Богач, М.Д. Курский, Н.Е. Кучеренко, В.К. Рыбальченко// - Вища школа. - 1981. - С. 336.
11. Бойко, А.Н. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия)/ А.Н.Бойко, Т.В.Сидоренко, А.А.Кабанов// Consilium Medicum. - Том 6. -N 8. - 2004. - С. 598-601
12. Бокерия, Л.А. Характеристика церебрального кровотока и системной микроциркуляции при идиопатической фибрилляции предсердий/ Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Т.С. Базарсадаева, Н.Т. Салия, С.А. Донаконян, М.Б. Биниашвили, В.Ю. Таскина// Анналы аритмологии. - 2013. - Т. 10. -№2. - С. 79-87.
13. Бокерия, Л.А. Особенности статики службы сердечно-сосудистой и рентгеноваскулярной хирургии в РФ/ Л.А.Бокерия, И. Н. Ступаков, Р.Г. Гудкова// Здоровоохранение. - 2013. - №5. - С.22-32
14. Бокерия, Л.А. Хирургическое лечение при поражении сонных и позвоночных артерий/ Л.А. Бокерия, З.К. Прихалаишвили, Л.И. Пышкина, М.В. Шумилина, Н. А. Дарвиш, Д.Г. Цирихова, А.В. Игнатенко// Клиническая физиология кровообращения. - 2009. - №4.- С. 70-78.
15. Бокерия, Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. 2010/ Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова// Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2011г. - С. 192.
16. Болдырев, А.А. Окислительный стресс и мозг/ А.А. Болдырев// Соросовский образовательный журнал. -2001. - т. 7. -№4. - С.21-28.
17. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний/ В.И. Бувальцев // Международный медицинский журнал- 2001. - №3.- С.202-208.
18. Бувальцев, В.И. Вазодилатирующая функция эндотелия и возможные пути ее коррекции у больных артериальной гипертензией: дис. д-ра мед. наук: 14.00.06/

Бувальцев Валерий Иванович. - М., 2003. - 222с.

19. Васина, Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры /Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2017. - Т. 16(1). - С.4–15
20. Верещагин, Н.В. Патология вертебрально-базилярной системы и нарушения мозгового кровообращения/ Н.В. Верещагин// М. - 1980 г. - С. 380
21. Верещагин, Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии/ Н.В. Верещагин, В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская// -М.: Медицина. - 1997. - С.11.
22. Верещагин, Н.В. Инсульт: принципы диагностики, лечения и профилактики/ Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов, З.А. Суслина// М.: Интермедика— 2002. - 208 с.
23. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов/ Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков // М.:Наука. - 1972. - С. 252
24. Власова, И.В. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с цереброваскулярной болезнью/ И.В. Власова, О.Е. Ваизова, Н.Н. Федосова, Т.Л. Визило // Клиническая медицина. – 2000. – Т.78. - №11. – С. 26-29.
25. Воробьев, Р. И. Значение дисфункции эндотелия в атерогенезе/ Р. И. Воробьев, Е.Н. Воробьев, И.В. Осипова, Г.И. Шумахер, М.А. Хорева// Проблемы клинической медицины. -2008. - №5. - С. 84-91.
26. Воробьева, Е.Н. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции /Е. Н. Воробьева, Р.И. Воробьев, Е.А. Шарлаева, М.Л. Фомичева, Т.Т. Соколова, А.С. Казызаева, И.А. Батанина// Acta Biologica Sibirica. - 2016.-№2(1) - С. 21-40.
27. Воронцов, М.М. Атеротромботический инсульт/ М.М. Воронцов// Клиническая геронтология. - 2008. -№ 8. - С. 51-56
28. Вундервальд, Д.С. Влияние бисопролола и ивабра-дина на ЧСС, уровень воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения/ Д.С. Вундервальд, А.Л. Хохлов, О.В. Трофимова , Н.Н. Вундер-вальд , И.Н. Каграманян// Биомедицина. - 2011. - №4. - С. 69-70.
29. Гавриленко, А.В. Диагностика и хирургическое лечение больных с

- гемодинамически незначимыми стенозами сонных артерий/А.В. Гавриленко// *Анналы хирургии*. - 2006. - №4. - С.19-22.
30. Галяутдинов, Г.С. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца/ Г.С. Галяутдинов, Е.А. Чудакова// *Казанский медицинский журнал*. - 2012. - №93 (1). - С. 3-7.
31. Ганнушкина, И.В. Мозговое кровообращение при разных видах циркуляторной гипоксии мозга / И.В. Ганнушкина// *Вестник РАМН*. - 2000. -№ 9. - С. 22-27
32. Герасимов, А.М. Тиолзависимое образование супероксидного радикала менадином и викасолом/ А.М. Герасимов, А.С. Захаров// *Биохимия*. - 1985. - Том 83. - №2. - С. 147-150.
33. Гехт, А.Б. Ишемический инсульт: вторичная профилактика и основные направления фармакотерапии в восстановительном периоде/А.Б. Гехт// *Consilium medicum*. 2001. - 5. - с. 227-232.
34. Гинцбург, А.Л. Экзогенные и эндогенные факторы в процессе атеросклероза. Рецепторная теория атрогенеза/ А.Л. Гинцбург, А.Л. Лиходед, В.М.Бондаренко// *Российский кардиологический журнал*. - 2010.-N- 2. - С.92-96.
35. Гулевская, Т.С. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика /Т.С.Гулевская, В.А. Моргунов, П.Л. Ануфриев и соавт.// *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. - 2004. -№4. -С.68–69.
36. Гулевская, Т.С. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии /Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов// *М.: Медицина*. - 2009. - С. 51-105
37. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.А. Скворцова// *М.: Медицина*. - 2001. - С. 328.
38. Гусев, Е.И. Неврология. Национальное руководство / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт// *М.: ГЭОТАР-Медиа*. - 2010. - С. 1040.
39. Гусев, Е.И. Церебральный инсульт: проблемы и решения /Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, М.Ю. Мартынов // *Вестник РАМН*. -2003. -№ 11. - С. 44-48.

40. Гусев, Е.И. Проблема инсульта в Российской Федерации/ Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, В.В. Клинковский, Л.В. Стаховская, Н.Ю. Айриян// Качество жизни. - 2006. - №2 (13).- С. 10-14
41. Гусев, Е.И. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения/ Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова и др.// Неврология -Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2010. - 1112с.
42. Давыденко, И.С. Проспективное сравнение компьютерно-томографической ангиографии, магнитно-резонансной ангиографии и дигитальной субстракционной ангиографии для определения степени гемодинамически значимых стенозов внутренних сонных артерий/ И.С. Давыденко// Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2008. - Т2. - №3. — С. 19-24
43. Делянин, Н.В. Механизмы антиоксидантной защиты организма при изменении режима кислородного обеспечения/ Н.В. Делянин, А.М. Герасимов// Материалы международной научной конференции. Гродно. - 1993. - С.18-19.
44. Денисов, И.Н. Справочник-путеводитель практикующего врача. 2000 болезней от А до Я / И.Н. Денисов, Э.Г. Улумбеков// М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2010. – 1328 с.
45. Джибладзе, Д.Н. Асимптомные стенозы артерий каротидного бассейна/ Д.Н. Джибладзе, А.В. Красников, О.В. Лагода , Д.Ю. Бархатов //Атмосфера. Нервные болезни. - 2005.- №2. - С. 26-31.
46. Джибладзе, Д.Н. Патологии сонных артерий и проблема ишемического инсульта (клинические, ультразвуковые и гемодинамические аспекты) /Д.Н. Джибладзе//М.: НИИ неврологии РАМН. - 2002. - С. 207.
47. Джурич, Д. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения / Д. Джурич, Е. Стефанович, Н. Тасич, В. Яковлевич, В. Канюх, М. Бойич// Кардиология, 2000. - № 11. - С. 24-27.
48. Дроботя, Н.В. Современные подходы к оценке жесткости сосудистой стенки в практике врача-терапевта ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, ФПК и ППС, каф. кардиоревматологии и функциональной диагностики с курсом детской кардиоревматологии; под ред. С.В. Шлык/ Н. В.Дроботя, Э. Ш. Гусейнова, А.А.

Пироженко// Ростов-на-Дону. Изд-во РостГМУ. - 2014. – 35 с.

49. Дронова, Т.А. Эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов и уровень С-реактивного белка у больных с артериальной гипертензией /Т.А. Дронова. Н.В. Юдина, В.Г. Козицкая, Т.О. Боровская, Е.А. Шабанов// Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». -2012.- №1.- С.82-88.

50. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение)/ Е.Е. Дубинина// Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб. - 2006. -400 с.

51. Дюмаев, К.М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС/ К.М. Дюмаев, Т.А. Воронина, Л.Д. Смирнов//М: Изд-во института биомедицинской химии РАМН. – 1995. -С. 271.

52. Ефремова, О.А. Атеросклероз. Современные представления и принципы лечения. Рекомендации ВНОК. Научные ведомости Белгородского государственного университета/ О.А. Ефремова// Медицина. Фармация. – 2009. - Т. 8 № 12 (67). - С. 89-95.

53. Завалишин, И.А. Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы/ И.А. Завалишин, М.И. Захарова// Журнал неврологии и психиатрии. - 1996. - Т.96. - №2. - С. 111-114.

54. Захаров, В.В. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте/ В. В. Захаров// Вестник эстетической медицины. 2009. –Т.8(№1). –с. 28-31

55. Захаров, В.В.Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения/ В.В. Захаров// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. -№2. – с. 16-21

56. Захаров, В.В. Задача врачей исследователей – продолжать наступление на позиции инсульта// Эффективная фармакотерапия. -2017. -№33. –С.4-5.

57. Захарова, Н.Б. Значение молекулярных маркеров в диагностики сосудистой патологии /Н.Б. Захарова, В.В.Никитина, Т.Г. Каменских, О.В. Козарезова, Т.В. Степанова// Клиническая лабораторная диагностика. - 2011.- № 9. С. 9-10

58. Затейщиков, Д.А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ИБС /Д.А. Затейщиков, Л.О. Минушкина, О.Ю.

Кудряшова и др.// Кардиология - 2000. - №6. - С.14-17.

59. Зенков, Н.К. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты /Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова// М.: Наука.- 2001. - 343 с.

60. Зоров, Д.Б. Активные формы кислорода и азота / Д.Б. Зоров, С.Ю. Банникова, В.В. Белоусов и др./ Биохимия. 2005. -Т. 70. -Вып. 2. -С. 265-272.

61. Иванов, А.А. Рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий/ А.А. Иванов// Воронеж. - 2017. - 21с.

62. Иванова, О.В. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения / О.В. Иванова, Т.В. Балахонова, Г.Н. Соболева, О.Ю. Атьков, Ю.А. Карпов // Кардиология. - 1997. - № 7. - С. 41-45.

63. Иванова, О.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией / О.В. Иванова, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова // Кардиология. - 1998. - № 3. - С. 37-41.

64. Иванова, О.В. Эндотелиальная дисфункция важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов / О.В. Иванова, Г.Н. Соболева, Ю.А. Карпов // Терапевтический архив. - 1997. - № 6. - С. 75-78.

65. Камчатнов, П.Р. Коррекция свободнорадикального окисления у больных с расстройствами мозгового кровообращения/ П.Р. Камчатнов, Н.А. Михайлова, С.В. Жданова// Трудный пациент. -2010. -№ 8: 6–7.- С. 26–30.

66. Камчатнов, П.Р. Применение альфа-липоевой кислоты при заболеваниях нервной системы / П.Р. Камчатнов, Б.А. Абусуева, А.Ю. Казаков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2014.- Т.114. - №10. - С. 131-135.

67. Кобалава, Ж.Д. Основы превентивной терапии заболеваний, обусловленных атеросклерозом / Ж.Д. Кобалава // Справочник практического врача. - 1996. - № 7. - С. 10–12.

68. Котов, С.В. Заболеваемость цереброваскулярными болезнями и летальность

у пожилых в Московской области в 2015 г./С.В. Котов, Е.В. Исакова, Ю.А. Белова, Ю.В. Елисеев, Е.А. Сандау// 2015. - с. 40-41 .

69. Котов, С.В. Применение тиоктацида и циклоферона в лечении больных ишемическим инсультом /С.В. Котов, О.П. Сидорова, Е.В. Исакова и др. //Пособие для врачей. М. - 2003. -С. 72

70. Котов, С.В. Инсульт: Руководство для врачей/С. В. Котов, Л.В. Стаховская //Издание 2. -2018. - 488 с.

71. Кузнецов, А.Н. Церебральная эмболия: Прошлое, настоящее, будущее проблемы/ А.Н. Кузнецов// Неврол журнал. - 2004. -№9(5). -С. 4-11.

72. Куперберг, Е.Б. Оклюзирующие поражения брахиоцефальных артерий (Клиника, ультразвуковая доплерография, ангиография): автореф. дис. ... канд. мед. Наук: 14.00.13 / Куперберг Ефим Борисович. 1981 г. - С. 2-24.

73. Курашвили, Л.В. Современное представление о перекисном окислении липидов и антиоксидантной системе при патологических состояниях /Л.В. Курашвили, Г.А. Косой, И.Р. Захарова/ Методическое пособие. Пенза: Институт усовершенствования врачей МЗ РФ. - 2003. - С.32.

74. Кучеренко, Н.Е. Липиды/ Н.Е. Кучеренко, А.Н. Васильев// К.: Вища школа, Киев. - 1985. - С.247.

75. Крылов, В.В. Модели оказания нейрохирургической помощи больным с геморрагическим инсультом/ В. В. Крылов, В.И. Скворцова, Н.М. Ефремов, В.Г. Дашьян, А. В. Природов, А.А. Мурашко// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2009. - № 5. - С. 32-36.

76. Лысикова, М. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов/ М. Лысикова, М. Вальд, З. Масиновски// Ж. Цитокины и воспаление. - 2004. - № 3 — С. 48-53.

77. Ляхович, В.В. Активированные кислородные метаболиты в монооксидазных реакциях/ В.В. Ляхович, В.А. Вавилин, Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщикова // Бюллетень СО РАМН. -2005. - №4 (118). - С. 7-12.

78. Манухина, Е.Б. Роль оксида азота развития и предупреждении дисфункции эндотелия / Е. Б. Манухина, И.Ю. Малышев// Вестник ВГМУ. - 2003. - Т. 2(№2).

- с 5-17

79. Меерсон, Ф.З. Адаптационная медицина: Механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф.З. Меерсон// М.: Нурохиа Medical. - 1993. - С. 331.
80. Мельникова, Ю.С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней /Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова// Казанский медицинский журнал. - 2015. - Т. 96. № 4. - С. 659—665.
81. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин// М.: Фирма "Слово" - 2006. — 556 с.
82. Меншутина, М.А. Механизмы вазомоторной формы дисфункции эндотелия: дисс. ...д-ра мед. наук: 14.00.16 / Меншутина Мария Алексеевна. - СПб., 2005. - 288 с.
83. Метелица, Д.Н. Активация кислорода ферментными системами /Д.Н. Метелица//М.:Наука — 1982. - 256 с.
84. Молчанова, Л.В. Системный воспалительный ответ и молекулы адгезии/ Л.В.Молчанова// Общая реаниматология. -2005. – 1(1).- с. 54-59
85. Нагорнев, В.А. Атерогенез как воспалительный процесс/ В.А. Нагорнев, А.Н. Воскоянц// Вестник Российской академии медицинских наук. - 2004. -№7. - С. 3-1
86. Нечунаева, Е.И. Иммуно-биохимические показатели в ранней диагностике хронической ишемии головного мозга: дисс. ...канд. мед. наук: 14.01.11 / Нечунаева Екатерина Владимировна. - Екатеринбург, 2010. - 168 с.
87. Никитин, Ю.М. Значение структуры атеросклеротических бляшек и степени стеноза внутренней сонной артерии в клинике ишемических нарушений мозгового кровообращения/ Ю.М. Никитин// Ангиология и сосудистая хирургия. - 1997. - №2. - С 51-62.
88. Никитин, Ю. М. Метод ультразвуковой доплерографии в диагностике закупорки и стеноза артерий /Ю.М. Никитин// Клиническая медицина. – 1978. - № 1. - С. 36-43.

89. Никитин, Ю. М. Ультразвуковая доплерографическая диагностика сосудистых заболеваний / Ю. М. Никитин, А. И. Труханова // М. - 2005.-С. 64-114
90. Никифоров, А.С. Клиническая неврология/ А.С. Никифоров, А.Н. Коновалов, Е.И. Гусев//Учебное пособие. - Т. II. - 2002. -С. 54-55.
91. Новикова, Н.А. Дисфункция эндотелия – новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях / Н.А. Новикова // Врач. – 2005. - №8. – С.51-53.
92. Овсепян, Л. М. Исследование липидного спектра мембран эритроцитов и процесса перекисного окисления фосфолипидов при эхинококкозе печени / Л. М. Овсепян, А. В. Зангинян, Г. С. Казарян // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2012. - № 4. - с. 21-23.
93. Оганов, Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России и некоторые влияющие на нее факторы/ Р.Г. Оганов // Кардиология. - 1994. - №4. - с. 79-83
94. Оковитый, С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов/С.В. Оковитый// "ФАРМиндекс-Практик". -2003. - вып. 5. -С. 85-111.
95. Октябрьский, О.Н. Редоксрегуляция клеточных функций/ О.Н. Октябрьский, Г.В. Смирнова// Биохимия. - 2007. -№ 72 (2) –С. 158–174.
96. Парфенов, А.С. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний / А.С. Парфенов // Мир измерений. - 2008.- №6. - С.74–82.
97. Парфенов, А.С. Клиническая значимость современных методов оценки функции эндотелия: достижения и перспективы / А.С. Парфенов // Вестн. МЕДСИ. - 2009. - №3. - С. 24–31.
98. Парфенов, А.С. Ранняя диагностика сердечно сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» / А.С. Парфенов // Поликлиника. - 2012. - №2(1). - С. 70-74
99. Парфенов А.С., Диагностический комплекс для анализа состояния сердечно-сосудистой системы «АнгиоСкан 01» /А.С. Парфенов//Руководство пользователя. - 2014. — с.32-36 (типы кривых)
100. Парфенов, А.С., Диагностический комплекс для анализа состояния

- сердечно-сосудистой системы «Ангиоскан 01» /А.С. Парфенов// Руководство пользователя. - 2014. — с. 49-54 (окклюзионная проба)
101. Петрищев, Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев // Омский научный вестник. – 2005. - №3. – С. 20 - 22.
102. Петрович, Ю.А. //Патол. физиол. и эксперим. Терапия// Ю.А. Петрович, Д.В. Гуткин. - 1986. - № 5. - С. 85-92.
103. Пирадов, М. А. Цереброваскулярная патология: профилактика, терапия, нейропротекция /М.А. Пирадов, М. М. Танащян, М.Ю. Максимова, М.А. Домашенко, О.В. Лагода, К.В. Антонова, А.А. Раскуражев// Академия инсульта. Альманах №4. - 2017. - 148 с.
104. Покровский, А.В. Атеросклеротические стенозы сонных артерий и хирургическая профилактика ишемических нарушений мозгового кровообращения/А.В. Покровский, С.М. Темиряев// Патология сонных артерий и проблема ишемического инсульта: М. - 2002. -С. 182 — 197.
105. Покровский, А.В. Первичная профилактика ишемического инсульта и возможность сосудистой хирургии/ А.В. Покровский// Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. - 2003. - №9. - С. 96-97
106. Покровский, А.В. Ангиология и сосудистая хирургия /А.В. Покровский и др.// Практическое руководство. -2000. - № 2 - С. 45
107. Покровский, А.В. Клиническая ангиология. Руководство для врачей/ А.В. Покровский// М.: Медицина. - 2004. - Т.1 - С. 808.
108. Попкова, В.М. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболевания различной этиологии/ В.М. Попкова, Н.П. Чеснокова, М.Ю. Ледванов// Саратов: Изд-во СГМУ. - 2012- 365с.
109. Полонецкий, О. Л. Дисфункция эндотелия и атеросклероз /О.Л. Полонецкий, Л. З. Полонецкий// Мед. Новости. - 2012 г. - с. 6-11
110. Робертсон, Д. Т. Каротидная эндалтерэктомия и профилактика инсульта /Д.Т. Робертсон// Журнал неврологии и психиатрии. -2003.- Спец. вып. "Инсульт". -С. 90-92.

111. Румянцева, С.А. Второй шанс (современные представления об эгнергокоррекции)/ С. А. Румянцева, В.А. Ступин, В.В. Афанасьев и др.// М: Медицинская книга. - 2010. - 176 с.
112. Румянцева, С.А. Критические состояния в клинической практике/ С. А. Румянцева, В.А. Ступин, В.В. Афанасьев и др.// М: Медицинская книга. - 2010. - 640 с.
113. Сагач, В.Ф. О механизмах вовлечения эндотелия в реакцию реактивной гиперемии / В.Ф. Сагач, М.Н. Ткаченко // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1990. - №5. - С. 420-422.
114. Смирнов, А.В. Антигипоксантаы в неотложной медицине/ А.В. Смирнов, Ю. И. Криворучка// Анестезиология и реаниматология. - 1998. -№2. - С. 50-57.
-
115. Смирнова, Ю.В. Нарушения мозгового кровообращения при патологической извитости внутренних сонных артерий у детей /Ю.В. Смирнова, Т.Э. Шульц // Неврол. журн. -2007.- Т. 12. - №2.- С.8-11.
116. Соболева, Г.Н. Состояние эндотелия при артериальной гипертензии и других факторах риска развития атеросклероза / Г.Н. Соболева, О.В. Иванова, Ю.А. Карпов // Терапевтический архив. - 1997. - №9. - С.80-83.
117. Соболева, Г.Н. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты β -блокаторов нового поколения / Г.Н. Соболева, А.Н. Рогоза, М.В. Шумилина, Ю.И. Бузиашвили, Ю.А. Карпов // Росс. мед. журн. – 2001. – Т.9. - №18. – С.754-758.
118. Соловьева, Э.Ю. Хроническая ишемия мозга и окислительный стресс. Клинико-патогенетические прогностические аспекты дисс. ...докт. мед. наук: 14.00.13./ Соловьева Элла Юрьевна. - М., 2009. 300 с.
119. Соловьева, Э. Ю. От концепции окислительного стресса к модуляции клеточной сигнализации / Э. Ю. Соловьева, Д. Т. Чипова // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. - 2015. - Т. 115, № 8, вып. 1. - С. 105-111.
120. Соловьева, Э.Ю. Индивидуальные и комбинированные антиоксидантные эффекты цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината/ Э.Ю. Соловьева, А.Н. Карнеев, А.В. Чеканов, О.А. Баранова// Журнал неврологии и психиатрии

им. С.С. Корсакова — 2016. - №11. - С. 78-85.

121. Созарукова, М. М. Изменения в кинетике хемилюминесценции плазмы как мера системного окислительного стресса в организме человека/ М.М. Созарукова, А.М. Полимова, Е.В. Проскурнина, Ю.А. Владимиров// БИОФИЗИКА.- 2016. – т. 61(2). - с. 337–344

122. Старых, Е.П. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенеза атеросклероза и артериальной гипертензии: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.11./ Старых Евгения Петровна, М., 2014. - 179 с.

123. Стаховская, Л.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010)/ Л.В. Стаховская, О.А. Ключихина, М.Д. Богатырева, В.В. Коваленко// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013 - №113(5). - С.4-10.

124. Степанова, Т.В. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции/ Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Э.Б. Попыхова, Д. Д. Лагутина// Современные проблемы науки и образования. – 2019. – 1.

125. Страхова, Л. А. Оценка состояния оксидативного стресса при эмоциональных и физических нагрузках/ Л. А.Страхова, А. В. Тарасов, В. Е. Царяпкин// Жизнь без опасностей. – 2014. -№ 2.- с 50-55

126. Стулин, И. Д. Возможности совместного применения ультразвука, термографии и электроэнцефалографии в диагностике заболеваний нервной системы /И.Д.Стулин, Т.Г.Глориозова, Ю.Н.Богин// Всемирный электротехнический конгресс. - М. - 1977. - Секция 8Б. - Доклад 50. - С. 11-12.

127. Стулин И.Д. Как улучшить диагностику атеросклероза сонных артерий?/ И.Д. Стулин, А.Ю. Васильев, Ю.Б. Белоусов, Г.И. Стулин, Н.В. Лочан, Н.В. Лысейко// IX Всероссийский съезд неврологов. - 2006. - 488 с.

128. Стулин, И.Д. Клиническая диагностика атеросклероза сонных артерий//И.Д. Стулин, Ю.И. Бузиашвили, С.А. Бойцов, Е.В. Бочкарева, Ю.А. Васюк, Е. И. Гусев, М.Ю. Мартынов, Н.А. Шамалов, П.Г. Джувалыков, Р.С. Мусин, Д. С. Солонский, А.О. Мнушкин, А.Г. Сазонова, Н.В. Лысейко, Н.В. Лочан, М.Т. Мацкеплишвили, С.А. Труханов, Ю.И. Макарова, А.В. Лебедева, С. В.

Приказчиков С.В. и др.//М.:Методические рекомендации под ред. И.Д. Стулина. - 2018.

129. Стулин, И.Д. Ультразвуковые и тепловизионные методы диагностики сосудистых поражений нервной системы: автореф. Дисс. ... д-ра мед. Наук: 14.00.13/Стулин Игорь Дмитриевич. - 1991.-С. 14-31.

130. Стулин, И.Д. Ультразвуковые методы диагностики в неврологии / И.Д. Стулин // Клин.вестн. Кремлевск. Мед. - 2003. - №2. - С. 23–28.

131. Стулин, И.Д.Сложное ультразвуковое сканирование, доплеросонография, телетермография, инфракрасная радиометрия при исследовании кровообращения по сонным артериям/ И. Д. Стулин,В.А. Карлов, Ю.Н. Богин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова -1981. -№ 9. -С. 1307-1314.

132. Сторожаков, Г.И. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста / Г.И. Сторожаков, Г.С. Верещагина, Н.В. Малышева // Клиническая геронтология. - 2003. - № 1. - С. 23-28.

133. Струков, А.И. Патологическая анатомия/А.И. Струков, В.В. Серов// Учебное пособие — 4-е изд. - М. - 1995. — 688 с.

134. Суслина, З.А. Антиагрегантная терапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях/З.А. Суслина, М.М.Танашян// Пособие для практикующих врачей. М. - 2003 г. - 40 с.

135. Суслина, З.М. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте/ З.М. Суслина, Т. Н. Федорова, М.Ю. Максимова и др. // Ж. неврологии и психиатрии им. Корсакова. - 2000. - Т.100. - №190. - с. 34-38

136. Суслина, З.А. Ишемические инсульты: состояние гемостаза и факторы церебральной эмболии/ З.А. Суслина, А.В. Ерофеева, В.Г. Ионова, М.М. Танашян// Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. - 2006. - № 16. - С. 3-9.

137. Суслина, З.А. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / З.А. Суслина, М.М. Танашян, В.Г. Ионова, Б.А. Кистенев, М.Ю. Максимова, Т.Н. Шарыпова // Русский медицинский журнал. - 2002. - № 25. - С. 1170-1174.

138. Суслина, З.А. Нейрометаболическая терапия хронической ишемии мозга.

Методическое пособие / З.А. Суслина, С.А. Румянцева// М.: ВУНМЦ МЗ РФ. - 2005. - 30 с.

139. Суслина, З.А., Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение /З. А. Суслина, Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов// Consilium Medicum. - 2001. - № 5. - С. 218-221.

140. Талаева, Т.В. Характер и механизмы изменений реактивности сосудистой стенки в условиях экспериментального атеросклероза: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.16 / Т.В. Талаева. - Каунас, 1989. — 19 с.

141. Танашян, М.М. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты /М.М. Танашян, О.В. Лагода, Т.С. Гулевская, Л.Н. Максюткина, А.Ж. Раскуражев// Анналы клинической и экспериментальной Неврологии. - 2013. -С. 4-9

142. Тарасов, Н.И. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови у больных инфарктом миокарда, отягощенным недостаточностью кровообращения / Н.И. Тарасов, А.Т. Тепляков, Е.В. Малахович и др.// Тер. Архив. - 2002. - № 12. - С. 12-15

143. Тодуа, Ф. И. Изучение состояния сонных артерий с помощью МР-ангиографии и дуплексного сканирования у больных с нарушением мозгового кровообращения/ Ф.И. Тодуа, М.В. Берая, Д. Г. Гачечиладзе, И.И. Дисамидзе// Ангиология и сосудистая хирургия. - 1999. - №5. - С. 50-55

144. Фатеева, В.В., Воробьева О.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга / В.В. Фатеева, О.В. Воробьева // Журнал неврологии и психиатрии. - 2017. - № 4. - С. 107-111.

145. Федин, А.И. Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения/А.И. Федин, С.А. Румянцева //Лечение нервных болезней. - 2001.- №2. -С.7-12

146. Федин, А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга/ А.И. Федин // Consilium Medicum. -2016. - №18(2). - С. 8-12

147. Федин, А.И. Избранные вопросы базисной терапии нарушения мозгового кровообращения. Методические указания/ А. И. Федин, С.А. Румянцева// М.:

Интермедика. -2002. - 284 с.

148. Федин, А.И. Комплексное исследование компрессированной спектрограммы ЭЭГ, интенсивности мозгового кровотока и метаболизма у больных с церебральным инсультом/ А.И. Федин, О.Ю. Ерохин// В кн. VII Всес. съезд невропатологов и психиатров. М. - 1981. - Т. 2. -С. 322-324.

149. Федин, А.И. Профилактика инсульта / А.И. Федин // Атмосфера: Нервные болезни. - 2004. - №2. - С. 3-14.

150. Федин, А.И. Избранные лекции по амбулаторной неврологии/А.И. Федин// М. - 2013. - 172 с.

151. Федин, А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии/А.И. Федин/ Журнал Атмосфера. -2002. - №1. - С. 15-19.

152. Федин, А.И. Роль уровня гомоцистеина в патогенезе когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга / А.И. Федин, А.С. Калуга, О.П. Миронова, Э.Ю. Соловьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2009. - Т.109. - №11. - С.51–54.

153. Федин, А.И. Трансоральная ультразвуковая флоуметрия позвоночных артерий/ А.И. Федин, Е.Б. Куперберг// Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1980. - № 7. - С. 11-15.

154. Федин, А.И. Ультразвуковое двойное сканирование в диагностике окклюзирующих поражений брахиоцефальных артерий у больных атеросклеротической дисциркуляторнойэнцефалопатией/ А.И. Федин, О.Е. Зекий, Е.Г. Точилкина// Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 1987. - № 12. - с. 16-19.

155. Федорова, Т. Н. Перекисное окисление липидов при экспериментальной ишемии мозга /Т. Н. Федорова, А. А. Болдырев, И. В. Ганнушкина //Биохимия. - 1999. - Т. 64. - Вып. 1. - С.94-98

156. Цибулькин, Н.А. Воспалительные механизмы в патогенезе атеросклероза/ Н.А. Цибулькин, Г.В. Тухватуллина, А.И. Абдрахманова// Научно-практический медицинский журнал "Практическая медицина". - 2016. - Т. 2. - с. 165-169

157. Чазов, Е. И. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца/

- Е. И. Чазов, В.В. Кухарчук, С.А. Бойцов// М.: Медиа Медика. - 2007. - 736 с.
158. Чеснокова, Н.П. Типовые патологические процессы / Н.П. Чеснокова и др.// Саратов: Саратовский медицинский университет. Учебник. - 2004. С. 132-136.
159. Шамалов, Н.А. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта/ Н.А. Шамалов, Л.В. Стаховская, О.А. Ключихина, О.С. Полунина, Е.А. Полунина// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2019. - Том 119, 3 (2). - С. 5-10.
160. Швера, И.Ю. Радионуклеидные методы исследования в оценке цереброваскулярного резерва/ И.Ю. Швера, Ю.Б. Лишманов// Ангиология и сосудистая хирургия. - 1999. - vol. 5. - №1. -с. 63-71
161. Шепелев, А. П. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А. П. Шепелев, И. В. Корниенко, А. В. Шестоपालов // Вопросы медицинской химии. - 2000. - Т. 46. - № 2. -С.110-116.
162. Шишкин, А.Н. Современная стратегия терапии эндотелиальной дисфункции с позиций доказательной медицины / А.Н. Шишкин // Врачебные ведомости. - 2008. - № 3(45) - С. 6–19.
163. Шляхто, Е.В. Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции / Е.В. Шляхто, О.А. Беркович, О.М. Моисеева// Вестн. РАМН. - 2004. - № 10. - С. 50–52.
164. Шумилина, М.В. Стандартизация ультразвуковых обследований брахиоцефальных сосудов. Необходимые и достаточные показатели стенозов внутренних сонных артерий для кардиоваскулярных операций// М.В. Шумилина, А.В. Муксеева// Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - №4. - С.51-59.
165. Шушляпин, О.И.Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца: диагностика, критерии прогноза и перспективные подходы к терапии /О. И. Шушляпин, Л.Г. Кононенко, И.М. Маник// Кардиология. - 2001. - № 2. - С. 32 – 39
166. Яхно, Н.Н. Болезни нервной системы (в 2-х томах)// Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман// М. Медицина. - 2001. - 744 с.

167. AbidHussein, M. N. Antigenic characterization of endothelial cell-derived microparticles and their detection ex vivo / M.N. AbidHussein, E. W. Meesters, N. Osmanovic, F. P. H. T. M. Romijn, R. Nieuwland, and A. Sturk // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003. - vol. 1. - № 11. P. 2434–2443.
168. AbuRahma, A.F. The reliability of color duplex ultrasound in diagnosing total carotid occlusion / A.F. AbuRahma, J.A. Pollack, P.A. Robinson et al. // *Am. J. Surg.* - 1997. - 174 (). - P.185–187.
169. AbuRahma, A. Natural history of 1 or = 60% asymptomatic carotid stenosis in patients with contralateral carotid occlusion. / A. AbuRahma, M. Metz, P. Robinson // *Ann. Surg.* - 2003. - Vol. 238(4). - P. 551-561
170. Andersen, C. Asymptomatic carotid arterial disease in patients presenting with angiographically proven coronary artery disease / C. Andersen, H. Weiser, N. Greenfield // *Am. J. Surg.* - 1984. -50. -P. 473-475.
171. Asahara, T. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis / T. Asahara, T. Murohara, A. Sullivan et al. // *Science*. -1997. - vol. 275. - № 5302. - P. 964–967.
172. Asmar, R. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations / R. Asmar, A. Rudnichi, et al. // *Am. J. Hypertension*. - 2001. -Vol.14 (2). - P. 183-185.
173. Bar-Or, D. Oxidative stress in severe acute illness / R. Bar-Or, LT. Rael, EN. Brody // *Redox Biol.* – 2015. -4. –P. 340-345
174. Barnett, H.J.M. ‘Stump’ of internal carotid artery: a source for further cerebral embolic ischemia / H.J.M. Barnett, S.J. Peerless, J.C.E. Kaufmann // *Stroke*. - 1978. - Vol.9. - P. 448–456.
175. Bigge, Ch. F. Mechanisms of neuronal cell injury/death and targets for drug intervention / Ch. F. Bigge, P.A. Boxer // *Med Chem.* - 1997. - Vol. 29. - P. 13-22.
176. Bonetti, P.O. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk / P.O. Bonetti, L.O. Lerman, A. Lerman, et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol.23. – P.168-175.
177. Bonetti, P.O. Endothelin type A receptor antagonism restores myocardial

- perfusion response to adenosine in experimental hypercholesterolemia / P.O. Bonetti, P.J. Best, M. Rodriguez-Porcel, D.R. Jr. Holmes, L.O. Lerman, A. Lerman // *Atherosclerosis*. - 2003. - Vol. 168(2). - P. 367-373.
178. Boutouyrie, P. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary 118 events in hypertensive patients: a longitudinal study / P. Boutouyrie, A.I. Tropeano, R. Asmar, et al. // *Hypertension*.- 2002.- V.39.- P. 10-15
179. Bugiardini, R. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography / R. Bugiardini, O. Manfrini, G.M. De Ferrari // *Arch. Intern. Med.* - 2006. - №166 - P. 1391-1395.
180. Celermajer, D.S. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects related to coronary risk factors and their interaction / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, C. Bull, J. Robinson, J.E. Deanfield // *J.Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - Vol. 24(6). - P. 1468-1474.
181. Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch, D.J. Spiegelhalter, O.I. Miller, I.D. Sullivan, J.K. Lloyd, J.E. Deanfield // *Lancet*. - 1992. - Vol. 7;340 (8828). - P. 1111-1115.
182. Celermajer, D.S. Nitric oxide (NO), vascular protection factor. NO: role in aging / D.S. Celermajer, A. Tiritilli // *Presse Med.* - 1998. - Vol. 13(21). - P. 1071-1072.
183. Cines, D.B. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / D.B. Cines, E.S. Pollak, C.A. Buck, J. Loscalzo, G.A. Zimmerman, R.P. McEver, J.S. Pober, T.M. Wick, B.A. Konkle, B.S. Schwartz, E.S. Barnathan, K.R. McCrae, B.A. Hug, A.M. Schmidt, D.M. Stern // *Blood*. - 1998. - Vol. 91(10). - P. 3527-3261.
184. Chabert, P. Systems biology of free radicals and antioxidants/ P. Chabert, C. Anger, J. Pincemail, VB Schini-Kerth// Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. - 2014. - 349 p.
185. Chakravarti, B. Oxidative Modification of Proteins: Age-Related Changes/ B. Chakravarti, N. Deb// *Gerontology*. - 2007. - 53. - P. 128-139.

186. Chen, C.J. CT angiography in diagnosing total versus near occlusions of the internal carotid artery: comparison with catheter angiography/ C.J. Chen, T.H. Lee, H.L. Hsu et al.// *Multi-SliceStroke*. - 2004. -35. - P. 83–85.
187. Chhabra, N. Endothelial dysfunction – a predictor of atherosclerosis / N. Chhabra // *Internet J. Med. Update*. - 2009. - Vol. 4(1). - P. 33–41.
188. Dansette, P. M. Antioxidants in therapy and preventive medicine/ P. M. Dansette, A. Sassi, C. Descamps, D.N.Y. Mansuy// *Plenum press*. - 1990. - P. 209.
189. Deanfield, J. E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance/ J. E. Deanfield, J. P. Halcox, and T. J. Rabelink//*Circulation*. - 2007. - vol. 115. - №. 10. - P . 1285–1295.
190. Dennis, K. Lsh, a member of the SNF2 family, is required for genome-wide methylation. K. Dennis, T. Fan, T. Geiman, Q. Yan, and K. Muegge// *Genes Dev*. - 2001. -Vol. 15. - P. 2940-2944.
191. Deredeyn, C. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurements and association with stroke risk/ C.Deredeyn, R. Grubb, W. Powers// *Neurology*. - 1999. - №53. - P. 251-259.
192. Dewey, C.F. The dynamic response of vascular endothelial cells to fluid shear stress/ C.F. Dewey, S.R. Bussolari, M.A. Gimbrone// *Biomech Eng*. - 1981. – Aug№103(3). -P. 177-185.
193. Eaton, P. Protein thiol oxidation in health and disease: techniques for measuring disulfides and related modifications in complex protein mixtures/ P. Eaton// *Free Radical Biology and Medicine*. – 2006. - 40(11). –P. 1889–1899
194. El-Saden, S.M. Imaging of the internal carotid artery: the dilemma of total versus near total occlusion/ S.M. El-Saden, E.G. Grant, G.M. Hathout// *Radiology*. - 2001. - 221. - P. 301–308.
195. Engin, A. Endothelial dysfunction in Obesity/ A. Engin//*Adv Exp Med Biol*. – 2017. -960. – P. 345-379
196. Ernst,A. Protejn oxidation and the degratation of oxidized protejn in the rat oligodendrocyte cell line OLN93-antioxidative effect of the intracellular spin trapping agent/A. Ernst, A. Stolzing, G. Sandig et al. // *PBN Brain Res Mol Brain*.- 2004. -

Vol. 122. - P.126-132.

197. Esper, R.J. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R.J. Esper, R.A. Nordaby, J.O. Vilarino, et al. // Cardiovascular Diabetology.- 2006. – Vol. 5(4). P. 1-18.
198. Esther, C.R.Jr. The critical role of tissue angiotensin-converting enzyme as revealed by gene targeting in mice / C.R. Jr. Esther, E.M. Marino, T.E. Howard J. M. Goddard, M. R. Capecchi, K. E. Bernstein // J. Clin. Invest. - 1997. - V.99 - P.2375-2385.
199. Executive committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis/ Executive committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study// JAMA. - 1995. -V.273. - P. 1421-1428.
200. Everaert, B.R. Current perspective of pathophysiological and interventional effects on endothelial progenitor cell biology: focus on Pi3K/AKT/eNOS pathway/ B. R. Everaert, E. M. van Craenenbroeck, V. Y. Hoymans et al.// International Journal of Cardiology. -2010. - vol. 144. - №. 3 - P. 350–366.
201. Fadini, G. P. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use/ G.P. Fadini, D. Losordo, D. Dimmeler// Circulation Research. -2012. - vol. 110. - № 4. - P. 624–637.
202. Fan, M. Adipose-derived stem cell transplantation inhibits vascular inflammatory responses and endothelial dysfunction in rats with atherosclerosis/ M. Fan, J. Bai, T. Ding, X. Yang, Q. Si, D. Nie// Yonsei Med. J. – 2019. – 60(11). –P. 1036-1044
203. Fantin, F. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? / F. Fantin, A. Mattocks, C.J. Bulpitt, et al. // Age and Aging.- 2007.-Vol.37. - P. 43-48.
204. Faraci, F.M. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels / F.M. Faraci, D.D. Heistad // Physiol. Reviews. - 1998. – Vol. 78(1). –P.53-97.
205. Favate, A.S. Epidemiology of Ischemic Stroke /A.S. Favate, D.S. Younger// Neurol Clin. - 2016. - Vol. 34(4). - P. 967-980.

206. Feigin, V.L. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of disease study 2010 /V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi, G.A. Mensah, M. Connor, D.A. Bennett et al.// *Lancet*. -2014. - Vol. 383. -P. 245–54.
207. Fogelstrand, P. Retention of atherogenic lipoproteins in the artery wall and its role in atherogenesis / P. Fogelstrand, J. Borén// *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. - 2012. - Vol. 22(1) –P. 7.
208. Folsom, A.R. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Study Investigators/ A.R. Folsom, W.D. Rosamond, E. Shahar, L. S. Cooper, N. Aleksic, F. J. Nieto, M.L. Rasmussen, K. K.Wu// *Circulation*. - 1999. - 100. P.- 736- 742.
209. Frei, B. Content of antioxidants, preformed lipid hydroperoxides and cholesterol as predictors of the susceptibility of human LDL to metal ion-dependent and independent oxidation /B. Frei, J.M. Gaziano // *J. Lipid Res*. - 1993. - 34. - P. 2135-2145.
210. Frei, B. Natural antioxidants in human health and disease/B. Frei// Orlando, FL: Academic Press.- 1993. - P. 213-243.
211. Frei, B. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma./B. Frei, R. Stocker, B.N. Ames// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.- 1988.-85. - P. 9748-9752.
212. Fukai, T. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training/ T. Fukai, M.R. Siegfried, M. Ushio-Fukai, et al. // *J. Clin. Invest*. - 2000. - №105. - P. 1631 -39.
213. Furst, G. Reliability and validity of noninvasive imaging of internal carotid artery occlusion/ G. Furst , A. Saleh, F. Wenserski et al.// *Stroke*. - 1999. -30. - P. 1444–1449.
214. Gebicky, JM. Oxidative stress, free radicals and protein peroxides/ JM. Gebicki// *Arch. Biochem Biophys*. – 2016. - 1;595. – P. 33-39.
215. Green, D. The factor VIII complex in atherosclerosis: effects of aspirin/ D. Green, O. Kucuk, O. Haring, A. Dyer// *J. Chronic. Dis*. – 1991. - 34. –P. 21–26.
216. Gryglewski, R.J. Prostacyclin, nitric oxide, and atherosclerosis / R.J. Gryglewski,

- S. Chłopicki, J. Swies, P. Niezabitowski // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 1995. - Vol. 748(2). - P. 194-206.
217. Hancock, J.T. Role of reactive oxygen species in cell signaling pathways/J.T. Hancock, R. Desican, S.J. Neill// *Biochem. Soc. Trans.* -2001. - 29(2). - P. 345-350.
218. Hallivell, B.O. Free radicals, antioxydants and medicine/ B.O. Hallivell, J.M.C. Gutteridge// Oxford: Clarendon Press. - 1989. - P. 199-212
219. Halliwell, B. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy /B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge / *Lancet.* — 1984. — P.1396-98.
220. Hallivell, B. et al. Free radicals, antyioxidants and human disease: where are we now/B.Hallivell et al.// *J. Lab. Clin. Med.* -1992. -Vol.119. -№6.-P. 598-620.
221. Hansen, J. Earth's energy imbalance: Confirmation and implications/J. Hansen, L. Nazarenko, R. Ruedy, M. Sato, J. Willis, A. Del Genio, D. Koch, A. Lacis, K. Lo, S. Menon, T. Novakov, J. Perlwitz, G. Russell, G.A. Schmidt, and N. Tausnev// *Science.* - 2005. - Vol. 308. -P. 1431-1435.
222. den Hartog, A.G. Study Group. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of ischemic stroke according to subtype in patients with clinical manifest arterial disease/ A.G. den Hartog, S. Achterberg, F.L. Moll, L.J. Kappelle, F.L. Visseren, Y. van der Graaf, A. Algra, G.J. Borst// *Stroke.* - 2013. - № 44(4). -P. 1002-1007.
223. Hatsukami, T. Carotid plaque morphology and clinical events / T. Hatsukami, S. Ferguson, K. Beach // *Stroke.* 1997. - V.28, N.1. - P.95-100.
224. Heitzer, Th. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease/ Th. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn et al.// *Circulation.* - 2001. - Vol. 104. -P. 2673–2678.
225. Helmlinger, G. Effects of pulsatile flow on cultured vascular endothelial cell morphology/ G.Helmlinger, R.V. Geiger, S. Schreck, R.M.J. Nerem// *Biomech Eng.* - 1991. - May 113(2). - P. 123-131.
226. Herzig, R. Comparison of ultrasonography, CT angiography, and digital subtraction angiography in severe carotid stenoses/ R. Herzig, S. Burval, B. Krupka et al. // *Eur J. Neurol.* -2004. -11. -P. 774–781.
227. Hobson, R.W. Carotid artery stenting is associated with increased complications

- in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead in phase/R.W. Hobson, V. J. Howard, G.S. Roubin, T.G. Brott, R.D. Ferguson, J. Pompa, D.L. Graham, G.J. Howard// *Vasc Surg.* – 2004. - №40. – P. 1106-1111.
228. Hollestelle, M.J. von Willebrand factor propeptide in malaria: evidence of acute endothelial cell activation/ M. J. Hollestelle, C. Donkor, E.A. Mantey, S.J. Chakravorty, A. Craig, A.O. Akoto, J. O'Donnell, J.A. van Mourik, J. Bunn // *Br J Haematol.* - 2006. - 133. -P. 562-569.
229. Horstman, L.L. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction/ L. L. Horstman, W. Jy, J. J. Jimenez, and Y. S. Ahn// *Frontiers in Bioscience.* - 2004. - vol. 9. - P. 1118–1135.
230. Hosseini, A.A. Carotid plaque hemorrhage on MRI strongly predicts recurrent ischemia and stroke/ A.A. Hosseini, N. Kandiyil, S.T. Macsweeney, N. Altaf, D.P. Auer// *Ann Neurol.* -2013. - 73. - P. 774-784.
231. Husain, K. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis/ K. Husain, W. Hernandez, RA. Ansari, L. Ferder//*World J. Biol. Chem.* – 2015. - 26;6(3). – P. 209-217.
232. Inzitari, D. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-ar- of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endartery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. The causes and risk et al. /D. Inzitari, M. Eliasziw, P. Gates, D. Inzitari, M. Eliasziw, P. Gates, et al.// *N Engl J Med.* -2000.- Vol. 342. -P. 342: 1693–1700.
233. James, F. Синдромы поражения каротидной системы / F. James, M.D. Toole// *Stroke Research Center, Wake Forest University, NC, USA. Газета «Новости медицины и фармации» неврология.* -2009. -№209.
234. Janssen-Heininger, Y.M. Emerging mechanisms of glutathione dependent chemistry in biology and disease / Y.M. Janssen-Heininger, J.D. Nolin, S.M. Hoffman, J.L. van der Velden, J.E. Tully, K.G. Lahue, S.T. Abdalla, D.G. Chapman, N.L. Reynaert, A. van der Vliet and V. Anathy // *Journal of Cellular Biochemistry.* -2013. – Vol. 114. –P. 1962–1968

235. Kats, L. Atherosclerotic carotid plaque on panoramic radiographs: neural network detection/ L. Kats, M. Vered, A. Zlotogorski-Hurvitz, I. Harpaz// *Int J Comput Dent.* - 2019.- Vol. 22(2). P. 163-169.
236. Kockx, M.M. The endothelium during cuff-induced neointimal formation in the rabbit carotid artery /M.M.Kockx, G.R. De Meyer, L.J. Andries, H. Bult, W.A. Jacob, A.G. Herman//*Arterioscler. Thromb.* – 1993. -№ 13. –P. 1874-1884
237. Koprivica, Z. Von. Willebrand factor and Oxidative Stress parameters in Acute Coronary Syndromes/ Z. Koprivica, D. Djordjevic, M. Vuletic, V. Zivkovic, N. Barud-zic, N. Andjelkovic, D. Djuric, V.Iric-Cupic,J. Krkeljic, V.Jakov-ljevic//*Oxidative Medicine and cellular Longevity.* - 2011. - P. 1-11.
238. Kittner, S.J. Premature atherosclerosis: A major contributor to early -onset ischemic stroke/ S.J. Kittner, A.B. Singhal// *Neurology.* -2013. - № 2. - 80 (14). - P. 1272-1273.
239. Kuntz, K. et al. АСИМПТОМНЫЕСТЕНОЗЫКАРОТИДНЫХАРТЕРИЙ/ K. Kuntz et al.// *J. Vasc. Surg.* - 1995. - V. 22. - P. 706.
240. Kuvin, J.T. Assessment of peripheral vascular endothelial function in the ambulatory setting / J.T. Kuvin, A. Mammen, P. Mooney, A.A. Alsheikh-Ali, R.H. Karas // *Vasc. Med.* - 2007. - Vol. 12(1). - P. 13-16
241. Landmesser, U. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis / U. Landmesser, B. Hornig, H. Drexler // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109 (suppl II). – P. II-27-II-33.
242. Leclerc, X. /A critical appraisal of diagnostic imaging techniques in asymptomatic carotid stenosis/ X. Leclerc, J. Gouvrit, J. Meder et al.//*Ann. Cardiol. Angeiol.* - 2004. - V. 53. - P. 4-11.
243. Lee, K. W. Inter-relationships of indices of endothelial damage/dysfunction [circulating endothelial cells, von Willebrand factor and flow-mediated dilatation] to tissue factor and interleukin-6 in acute coronary syndromes/ K.W. Lee, A.D. Blann, G. Lip// *International Journal of Cardiology.* - 2006. - Vol. 111 (2). - P. 302-308.
244. Lee, D.K. Lesion patterns and stroke mechanism in atherosclerotic middle cerebral artery disease: early diffusion-weighted imaging study /D. K. Lee, J.S. Kim,

- S.U. Kwon et al.// *Stroke*. - 2005. - Vol. 36 (12). - P. 2583-2588.
245. Leung, W.H. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients / W.H. Leung, C.P. Lau, C.K. Wong // *Lancet*. – 1993. – Vol.341. – P. 1496-1500.
246. Liapis, C. Carotid stenosis: Factors affecting symptomatology / C. Liapis, J. Kakisis, A. Kostakis// *Stroke*. - 2001. -Vol. 32. - P. 2782–2786.
247. Libby P., Ross R. Cytokines and growth regulatory molecules / P. Libby, R. Ross V. Fuster, E. J. Topol, eds.// Philadelphia: *Atherosclerosis and coronary artery disease*. - 1996. - 1. - P.585-594.
248. Lipton, F. S. Neuronal Protection and Destruction by NO/ F.S. Lipton// In: *Cell Death and Differentiation*. - 1999. -№ 6. - P. 943-951.
249. Lovett, J.K. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies /J.K.Lovett, A.J. Coull, P.M. Rothwell/ *Neurology*. - 2004. - Vol. 62 (4).-P. 569-573.
250. Lushchak, VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification./ VI. Lushchak//*Chem Biol Interact*. - 2014. – 5(224)/ - P. 164-175.
251. Lusher, T.F. Biology of the endothelium /T.F. Lusher, M. Barton/ *Clin. Cardiol*. - 1997. - V.10 (suppl II) - P.3-10.
252. Madeddu, P. Transplantation of low dose CD34+KDR+ cells promotes vascular and muscular regeneration in ischemic limbs/ P. Madeddu, C. Emanuelli, E. Pelosi et al.// *The FASEB Journal*. 2004. - vol. 18. - №14. - P. 1737–1739.
253. Marui, N. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression age regulated through an antioxidant – sensitive mechanism in human vascular endothelial cells/ N. Marui, M.K. Offermann, R. Swerlick et al.// *J Clin Invest*. – 1993. -92. – P. 1866-1874.
254. Moncada, S. XIV International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research / S. Moncada, A. Higgs, R. Furchgott // *Pharmacol. Reviews*. – 1997. - Vol.49(2). – P. 137-142.
255. Mono, M. L. Plaque characteristics of asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke/ M.L. Mono, A. Karameshev, J. Slotboom, L. Remonda, A. Galimanis, S. Jung,

- O. Findling, G.M. De Marchis, R. Luedi, C. Kiefer, C. Stuker, H.P. Mattle, G. Schroth, M. Arnold, K. Nedetchev, M. El-Koussy// *Cerebrovasc. Dis.* -2012. - P.34 (5-6).
256. Moore, W. Guidelines for carotid endarterectomy/ W. Moore, H. Barnett, H. Beebe et al.// A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation.* - 1995. - Vol. 91. -№2. -P. 566-579.
257. Mudau, M. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis / M. Mudau, A. Genis, A. Lochner, H. Strijdom // *Cardiovasc. J. Afr.* - 2012. - Vol. 23(4). P. 222-231.
258. Mury, P. Oxidative stress and inflammation, key targets of atherosclerotic plaque progression and vulnerability: potential impact of physical activity/ P. Mury, EN. Chirico, M. Mura, A. Millon, E. Canet-Soulas, V. Pialoux//*Sports Med.* – 2018 - 48(12). –P. 2725-2741.
259. Nagy, P. Kinetics and mechanisms of thiol-disulfide exchange covering direct substitution and thiol oxidation-mediated pathways /P. Nagy// *Antioxidants & Redox Signaling.* -2013. – Vol. 18. – P. 1623–1641
260. Nakaki, T. Inhibition by nitric oxide-producing vasodilations of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells/ T. Nakaki, M. Takayama, R. Kato// *Eur J Pharmacol.* - 1990. -Vol. 189. - P. 347-353.
261. Nicolaides, A. The Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) study. Aims and results of quality control. / A. Nicolaides, M. Sabetai, S. Kakkos et al.// *Int. Angiol.* - 2003. -Vol. 22. - P. 263–272.
262. Norris, J. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis/ J. Norris, C. Zhu, N. Bornstein, B. Chambers// *Stroke.* - 1991. -Vol. 22. -№12. -P. 1485-90
263. O'Donnell, T. Correlation of B-mode ultrasound imaging and arteriography with pathological findings at carotid endarterectomy / T. O'Donnell, L. Erdoes, W. Mackey et al. // *Arch. Surgery.* - 1985. - V.120. - P.443-449.
264. Ohm, C. Diagnosis of total internal carotid occlusions with duplex ultrasound and ultrasound contrast/ C. Ohm, P.J. Bendick, J. Monash et al.//*Vasc Endovascular Surg.* - 2005. -№39. - P. 237–243.

265. Oliveira, G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk/G.H. Oliveira// *Curr Atheroscler Rep.* – 2005. -7. –P. 148-154.
266. Orosz, L. Assessment of cerebrovascular reserve capacity in asymptomatic and symptomatic hemodynamically significant carotid stenoses and occlusions/ L. Orosz, B. Fulesdi, A. Hoksbergen et al.// *Surg. Neurol.* - 2002. - Vol. 57(5). -P. 333-339
267. Price D.T. Cellular adhesion molecules and atherogenesis/ D.T. Price, J. Loscalzo// *Am J Med.* – 1999. -107. – P. 85-97.
268. Pryor, W.A. Free radicals and lipid peroxidation: what they are and how they got that way. In: Frei B. ed. *Natural antioxidants in human health and disease*/W. A.Pryor// Orlando. FL: Academic Press. - 1994. - P. 1-24.
269. Raieian-Kopaei, M. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes /M. Raieian-Kopaei, M. Setorki, M. Doudi et al.// *International Journal of Preventive Medicine.* — 2014. — №8 (5). — P. 927-946.
270. Ramsey, M.W. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure / M.W. Ramsey, J. Goodfellow, C.J.Jones et al./ *Circulation* — 1995. - Vol.92. - P. 3212-3219.
271. Reldy, M.A. Injury induces increade of von Willebrand factor in rat endothelial cells / M.A. Reldy, M. Chopek, S. Chao et al.// *Amer. J. Pathology.* – 1989. – , №134(4). – P. 857-864
272. Ridker, P.M. Markers of inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women/ P.M.Ridker et al.// *Circulation* 2001. - №103. P. 1767-1772.
273. Riles, T. Immediate and long-term results of carotid endarterectomy for asymptomatic high-grade stenosis/ T. Riles, F. Fisher, P. Lamparello et al.// *Ann. Vase. Surg.* -1994. -Vol. 8(2) - P.144-149.
274. Rockman, C. Natural history and management of the asymptomatic, moderately stenotic internal carotid artery/ C. Rockman, T. Riles, P. Lamparello et al.// *J. Vase. Surg.* - 1997. - Vol. 25(3). - P. 423-431.
275. Rodrigo, R. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities/ R. Rodrigo, R. Fernández-Gajardo, R. Gutiérrez, JM. Matamala, R. Carrasco, A. Miranda-Merchak, W. Feuerhake// *CNS Neurol Disord Drug*

Targets. – 2013. -12(5).-P. 698-714.

276. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis: part 1 / R. Ross, J. Glomset// N. Engl. J. Med. - 1976. - Vol. 295. - P. 369–377, 420–428.

277. Rothwell, P.M. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease/ P. M. Rothwell, S.C. Howard, J.D. Spence//Stroke. - 2003. - № 34. - P. 2583–2590.

278. Sabrina, H. I. The Endothelium, A Protagonist in the Pathophysiology of Critical Illness: Focus on Cellular Markers/ H.I. Sabrina, P. G. Jorens, E. M. Van Craenenbroeck, V. M. Conraads et al.// BioMed Research International. -2014. - P. 1-10.

279. Sacco, R.L. Guidelines for prevention of stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ R.L. Sacco, R. Adams, M.J. Albers, O. Benavente, K. Furie, L. B. Goldstein, P. Gorelick, J. Halperin, R. Harbaugh, S.C. Johnston, I. Katzan, M. Kelly-Hayes, E. J. Kenton, M. Marks, L.H. Schwamm, T. Tomsick. American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of the guideline// Stroke. - 2006. - № 37. - P. 577-617.

280. Safar, M.E. Central pulse pressure and mortality in endstage renal disease. /M.E. Safar, J. Blacher, B. Pannier, A.P. Guerin, S.J. Marchais, P.M. Guyonvarc'h, G.M. London / Hypertension. - 2002. - Vol. 39. - P. 735–738.

281. Sanguini, V. et al. Incidence of carotid atherosclerosis in patients with coronary artery disease/ V. Sanguini et al.// Angiology 1993. - № 44. -P. 34-38

282. Schroeder, T. Hemodynamic significance of internal carotid artery disease/ T. Schroeder// Acta Neurol. Scand. - 1988. - № 77. - P. 353-72

283. Scwartz, L. Asymptomatic carotid artery stenosis and stroke in patients undergoing cardiopulmonary bypass/ L. Scwartz, A. Bridgman, R. Kieffer et al.// J. Vase. Surg. - 1995. - №21. - P. 146-53.

284. Schenkel, L.C. Mechanism of choline deficiency and membrane alteration in postural orthostatic tachycardia syndrome primary skin fibroblasts / L.C. Schenkel, R.K.

- Singh, V. Michel, S.H. Zeisel, K.A. da Costa, A.R. Johnson, H.S. Mudd, M. Bakovic // The FASEB Journal.- 2015.- Vol. 29.- № 5.- P. 1663-1675.
285. Schenkel, L.C. Mechanism of choline deficiency and membrane alteration in postural orthostatic tachycardia syndrome primary skin fibroblasts / L.C. Schenkel, R.K. Singh, V. Michel, S.H. Zeisel, K.A. da Costa, A.R. Johnson, H.S. Mudd, M. Bakovic // The FASEB Journal.- 2015.- Vol. 29(5)- P. 1663-1675
286. Zhu, Y. Altered glutathione homeostasis in animals prenatally exposed to lipopolysaccharide / Y. Zhu, P. M. Carvey, Z. Ling // Neurochem. Int. 2007.- Vol. 50. № 4. - P. 671-680
287. Siegel, G. Endothelial dysfunction in human atherosclerotic coronary arteries / G. Siegel, K. Rückborn, F. Schnalke, J. Müller // Eur. Heart. J. -1993. - Vol. 14 (suppl 1). - P. 99-103.
288. Siesjo, B.K. Mechanisms of ischemic brain damage. /B.K. Siesjo //Crit.Care Med. - 1988. - V.16. -№ 10. - P. 954-963.
289. Siddiqui, K. VCAM-1, ICAM-1 and selectins in gestational diabetes mellitus and the risk for vascular disorders./ K. Siddiqui, T.P. George, S.S. Nawaz, S.S. Joy//Future Cardiol. – 2019. - 15(5). -P. 339-346.
290. Sobicrewski, W Severity of coronary atherosclerosis and stroke incidence in 7-year follow up/ W. Sobicrewski, M. Wirtwein, E. Trybala, M.J. Gruchala// Neurol. - 2013. - C. 263
291. Spiel, A.O. Von Willebrand factor in Cardiovascular Disease. Focus on Acute Coronary Syndromes/A. O. Spiel, J.C.Gilbert, B.Jilma// Circulation. - 2008. - Vol. 117 (11). - P. 1449-1459.
292. Srivastava, P. ImbalancebetweenAngiotensinII - Angiotensin (1-7) systemisassociatedwithvascular endothelialdysfunction andinflammationintype 2 diabeteswithnewlydiagnosedhypertension/ P. Srivastava, S. Badhwar, DS. Chandran, AK. Jaryal, VP. Jyotsna, KK. Deepak.//Diabetes Metab Syndr. - 2019 - 13(3).- P. 2061-2068.
293. Stadtman, E.R., Protein oxidation/ E.R. Stadtman, R.L. Levine//Annals of N.Y. Academy of Sciences. - 2000. -Vol.899. - P. 191-208.

294. Steinberg, D. Oxidative modifications of LDL and atherogenesis/ D. Steinberg// *Circulation*. - 1997. - P. 95, 162
295. Stocker, R. Endogenous antioxidant defences in human blood plasma. In: Sies H. ed. *Oxidative stress: oxidants and antioxidants*/R. Stocker, B. Frei// London. Academic Press. - 1991. - P.213-243.
296. Storch, A. S. *Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications*/ A.S. Storch, J.D. de Mattos, R. Alves, I. dos S. Galdino, H.N.M. Rocha// *Int. J. Cardiovasc Sci.* – 2017. -. 30(3). - P. 262-273.
297. Suganya, N. Reversibility of endothelial dysfunction in diabetes: role of polyphenols/ N. Suganya, E. Bhakkiyalakshmi, DV. Sarada, KM. Ramkumar//*Br. J. Nutr.*– 2016 - 116(2) – P. 223-246.
298. Sutton-Tyrrell, K. Prediction of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension/ K. Sutton-Tyrrell, I. Alcorn, S. Wolfson et al.// *Stroke*. - 1987. - № 18. -P. 817-22.
299. Taddei, S. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies/ S. Taddei, L. Ghiadoni, A. Virdis, D. Versari, A. Salvetti// *Curr. Pharm. Des.* - 2003. - 9. - P. 2385–2402.
300. Tanaka, H. Carotid atherosclerosis and silent cerebral infarction in patients with coronary atherosclerosis/ H. Tanaka, M. Ishida, M. Nishino et al.// *J. Jpn. Coll. Angiol.* - 1991. -№ 31. P. 819-824.
301. Tak, W.W. Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension / W.W. Tak et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2010. - Vol. 55. - P. 300-307.
302. Teixeira, B.C. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk/ B.C. Teixeira, A.L. Lopes, R.C.O. Macedo, C.S. Correa, T.R. Ramis, J. L. Ribeiro, A.J. Reischak-Oliveira// *Vasc. Bras.* - 2014. -132.- P. 108-115
303. Timsit, S. Early clinical differentiation of cerebral Infarction from severe atherosclerjtic stenosis and cardioembolizm/ S. Timsit, R. Sacco, J. Mohr et al.// *Stroke*. - 1992. - Vol.23(4). -P. 486-491.
304. Thalhammer, C. Endothelial cell dysfunction and arterial wall hypertrophy are

- associated with disturbed carbohydrate metabolism in patients at risk for cardiovascular disease / C. Thalhammer, B. Balzuweit, A. Busjahn, C. Walter, F.C. Luft, H. Haller // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. - 1999. - Vol. 19(5). - P. 1173-1179.
305. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Screening and carotid endarterectomy have been advocated for asymptomatic carotid stenosis / The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group // *Lancet*. - 1995. -V. 345. -P.209-212.
306. Thomas, N. Role of oxidative carbonylation in protein/ N. Thomas// *The EMBO Journal*. -2005. -№ 24. - P. 1311–1317.
307. Uehara, T. Asymptomatic occlusive lesion of carotid and intracranial arteries in Japanese patients with ischemic heart disease/ T. Uehara, M. Tabuchi, T. Hayashi et al.// *Stroke*. - 1996. - № 27. - P. 393-397.
308. Urbinati, S. Frequency of silent coronary disease in patients with cerebral ischemia undergoing carotid endarterectomy /S. Urbinati, G. Di Pasquale, A. Andreoli et al.// *Am. J. Cardiol*. - 1992. - Vol. 69(14). - P. 1166-1170.
309. Varona, J.F. Soluble ICAM 1 and VCAM 1 Blood Levels Alert on Subclinical Atherosclerosis in Non Smokers with Asymptomatic Metabolic Syndrome/JF. Varona, R. Ortiz-Regalón, I. Sánchez-Vera, B. López-Melgar, C. García-Durango, JM. Castellano Vázquez, J. Solís, L. Fernández-Friera, F. Vidal-Vanaclocha.//*Arch Med Res*. - 2019. - 50(2). P. 20-28.
310. Verma, S. Endothelial Function Testing as a Biomarker of Vascular Disease/ S. Verma, M.R. Buchanan, T.J. Anderson// *Circulation*. - 2003. - Vol. 108. - P. 2054—2059.
311. Verma, S. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist / S. Verma, T.J. Anderson // *Circulation*. - 2002. - Vol.105.- P. 546-549.
312. Versari, D. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease / D. Versari et al. // *Diabetes Care*. - 2009. - Vol. 32. - P. 314-321.
313. Wardlaw, J.M. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction/ J. M. Wardlaw, F. Doubal, P. Armitage, F. Chappell, T. Carpenter, S. Muñoz Maniega, A. Farrall, C. Sudlow, M. Dennis, B. Dhillon// *Ann Neurol*. - 2009. -

Vol.65. - P. 194-202.

314. Watson, B.D. Ischemia in rat brain/ B.D.Watson, R. Busto, W.Y. Goldberg et al.// J.Neurochem. - 1984. - Vol. 42 - P. 268 – 275.

315. Wells, P. G. Oxidative stress in developmental origins of disease: teratogenesis, neurodevelopmental deficits, and cancer/ P.G. Wells, G. P. McCallum, C. S. Chen et al. // Toxicol. Sci. – 2009. – Vol.108(1). – P. 4–18.

316. Wilkinson, I.B. Cholesterol, endothelial function and cardiovascular disease / I.B. Wilkinson, J.R. Cockcroft // Curr. Opin. Lipidol. - 1998. - Vol. 9(3). - P. 237-242.

317. Wiseman, S. Blood Markers of Coagulation, Fibrinolysis, Endothelial Dysfunction and Inflammation in Lacunar Stroke versus Non-Lacunar Stroke and Non-Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis/ S. Wisema, F. Marlborough, D. Fergus Doubal, J. Webb, J. Wardlaw// Cerebrovasc. Dis. - 2014. - P. 64–75.

318. Yang, Z. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis / Z. Yang, X.F. Ming // Clinical medicine and research. – 2006. – Vol.4, №1. – P. 53-65.

319. Young, B. An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerosis study/B. Young, W.S. Moore, J.T. Robertson et. al / Stroke. 1996. - Vol. 27.- P. 2216-2224

320. Zuzeik, M. Echogenic carotid plaques are associated with aortic arterial stiffness in subjects with subclinical carotid atherosclerosis / M. Zuzeik, J. Bureau, M. Temmar et al. // Hypertension. 2003. - Vol.41, N3. - P.519-527.