

Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга

В.В. ФАТЕЕВА*, О.В. ВОРОБЬЕВА

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;

Представлен обзор основных маркеров эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии головного мозга (ХИГМ). Количественное изменение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции при ХИГМ дает возможность оценить эффективность проводимых профилактических и терапевтических медикаментозных мероприятий. Как показали результаты клинических исследований, курсовое применение препарата диваза у больных с ХИГМ приводит к улучшению как клинических показателей, так и к нормализации лабораторных маркеров церебральной ишемии и эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции, диваза.

Cerebral markers of endothelial dysfunction in chronic brain ischemia

V.V. FATEEVA, O.V. VOROBIEVA

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

A review of the main markers of endothelial dysfunction in chronic cerebral ischemia is presented. The quantitative changes in the level of endothelial dysfunction markers in chronic cerebral ischemia help to evaluate the efficacy of preventive and therapeutic pharmacological activities. The results of clinical trials have demonstrated that the course use of divaza in patients with chronic cerebral ischemia leads to improvement of both clinical indicators and laboratory markers for normalization of cerebral ischemia and endothelial dysfunction.

Keywords: chronic cerebral ischemia, laboratory markers of endothelial dysfunction, divaza.

В связи с высокой распространенностью и тяжестью инвалидизирующих последствий, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) представляют серьезную медико-социальную проблему не только в нашей стране [1], но и в странах ближнего и дальнего зарубежья [2]. В то время как механизмы формирования и развития патологического процесса при инсульте достаточно подробно изучены [3], патогенез сосудисто-нейродегенеративных изменений при хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) остается не совсем понятным. Согласно современным данным ядром патологических изменений при ХИГМ считается дисфункция церебрального эндотелия, лабораторным отображением которой служат измененные уровни маркеров в крови (например, эндотелин-1, оксид азота, фактор роста эндотелия сосудов, гомоцистеин и др.) до дебютирования симптомов ХИГМ. Поэтому наиболее актуальными являются ранняя диагностика ХИГМ и ее профилактика. Именно на начальных стадиях формирования ХИГМ, когда патологический процесс частично обратим, своевременные профилактические мероприятия могут быть наиболее эффективными. Клиническая картина ХИГМ I стадии определяется неспецифическими психоэ-

моциональными и неврологическими проявлениями, которые являются критериями ее диагностики. Достаточно часто их клиническая выраженность незначительна и не всегда отражает истинную тяжесть состояния, степень поражения ЦНС и прогноз заболевания. Если не принимать во внимание показатели основных осложняющих факторов (концентрация в крови липопротеидов низкой и очень низкой плотности, показатели свертываемости крови), при постановке диагноза практически не используются результаты лабораторного обследования.

В настоящее время накоплено большое количество данных, свидетельствующих о роли сосудистого эндотелия в развитии и прогрессировании хронических форм ЦВЗ [4]. Эндотелий представляет собой однослойный клеточный барьер между потоком крови и сосудистой стенкой, выполняющий целый ряд функций. В физиологических условиях, кроме барьерной и транспортной функций, эндотелий, вырабатывая биологически активные вещества, участвует в поддержании сосудистого тонуса, в регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов, проявляет про- и антикоагулянтную, фибринолитическую активность [5]. Кроме того, он играет важную роль в процессах воспаления и ремоделиро-

вания сосудистой стенки. В патологических условиях формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД), которую можно рассматривать как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии биологически активных веществ в условиях хронического нарушения микроциркуляции, гипоперфузии.

Одним из методов оценки выраженности ЭД является определение содержания в крови этих веществ, а также исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий. Ранее считалось, что количественное определение маркеров ЭД является уделом кардиологической практики [6], в то же время работ, посвященных изучению роли эндотелия в патогенезе ХИГМ, довольно мало [7]. Маркерами, отражающими эндотелийзависимую регуляцию сосудистого тонуса, являются вазоактивные вещества, которые подразделяются на вазоконстрикторы и вазодилататоры. Среди многообразия медиаторов, вырабатываемых эндотелиальным слоем, основное значение имеет оксид азота (NO), синтезируемый из L-аргинина в присутствии фермента — эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [8]. NO обеспечивает вазодилаторный эффект. В ответ на повреждение эндотелий сосудов вырабатывает семейство аминокислот, называемых эндотелинами. Полагают, что вазодилаторное действие NO направлено против их вазоконстрикторного эффекта.

Кроме того, NO является медиатором, ингибирующим агрегацию тромбоцитов и адгезию к сосудистой стенке [11]. Негативными последствиями дефицита синтеза NO в эндотелии являются вазоконстрикция, агрегация и адгезия тромбоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток [12], что усугубляет проявления ХИГМ [13]. Механизмы антипролиферативного действия NO предполагают его участие в ремоделировании сосудистой стенки путем подавления митогенеза и пролиферации подлежащих эндотелию гладкомышечных клеток и фибробластов [14, 15]. Нестабильность NO делает непригодным использование в качестве маркера ЭД его определение в крови стандартными методами. Так как большая часть NO окисляется в нитрит (NO_2^-) и нитрат (NO_3^-) о его концентрации можно судить, спектрофотометрически измеряя в крови уровень NO_2^- .

Об интенсивности синтеза NO можно косвенно судить по специфическому катализатору его выработки из L-аргинина — eNOS. Фермент продуцируется различными типами клеток, в наибольшей степени — эндотелиоцитами сосудов и кардиомиоцитами. При активации этого фермента в эндотелии происходит синтез NO в физиологических концентрациях, приводящий к релаксации гладкомышечных миоцитов. Хотя eNOS экспрессируется постоянно, ее уровень повышается при напряжении сдвига, физической нагрузке. ЭД при хронической гипоксии характеризуется нарушением активности eNOS или повышенным ее разрушением.

Большинство исследований, посвященных изучению функции эндотелия, включает определение содержания в крови маркеров ЭД, в том числе — эндотелина-1, одного из мощнейших вазоконстрикторов, образование которого резко увеличивается при ХИГМ, что приводит к нарастающей гипоперфузии ткани головного мозга [9, 10].

Согласно современной гипотезе, провоцирующим фактором возникновения и развития атеросклероза служит воспалительный процесс [16], который развивается вследствие хронического повреждения эндотелия.

Одним из биомаркеров, отражающих формирование воспалительных инфильтратов на уровне стенок артерий при атеросклерозе, является моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1). Экспериментальные и клинические исследования показали, что MCP-1 не выявляется в нормальной сосудистой стенке, его синтез индуцируют интерлейкин-1 β , фактор некроза опухолей- α , g-интерферон, интерлейкин-6 и -4 [17—19]. MCP-1 является наиболее мощным фактором активации клеточных механизмов иммунного ответа и обеспечения миграции и экстравазации фагоцитов в очаг воспаления [19].

Исследователи, занимающиеся изучением биомаркеров, отмечали, что на начальных стадиях ХИГМ с активацией атеросклеротического процесса, повышается уровень C-реактивного белка (hs-CRP). Установлена связь маркеров воспаления — hs-CRP и MCP-1 с развитием невротических тревожно-депрессивных расстройств и когнитивными нарушениями при ХИГМ и между числом тревожно-депрессивных эпизодов и повышенным уровнем hs-CRP и MCP-1 в крови. Существует корреляция системного воспаления с риском возникновения тревожных расстройств. Установлена способность провоспалительных цитокинов не только вызывать тревожно-депрессивные симптомы при ХИГМ, но и оказывать нейротоксическое воздействие на мозг.

Ключевым регулятором ангиогенеза для эндотелиоцитов и высоко специфическим митогеном является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). На ранних стадиях церебральной ишемии повышение в сыворотке крови содержания VEGF свидетельствует об активации ангиогенеза и процессов, противодействующих атеросклеротическому повреждению сосудистой стенки, усиливающих формирование эндотелиальных клеток, предотвращающих десквамацию (слущивание) эндотелия. Процесс ангиогенеза — необходимый элемент адаптации тканей в условиях ишемии. При этом наблюдается поступление факторов роста в кровь, что отражает их несомненную диагностическую значимость. В условиях длительно существующей церебральной гипоксии на поздних стадиях ХИГМ уровень VEGF уменьшается. Ингибирование активности VEGF запускает апоптоз эндотелиоцитов, что снижает образование новых сосудистых коллатералей, усугубляя церебральную ишемию.

Как известно, при ХИГМ высвобождение провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления, высокоактивных свободных радикалов и острофазных астроцитарных белков оказывает негативное воздействие на сосудистую стенку и межклеточные структуры. Происходит повреждение базальной сосудистой мембраны, контактов между эндотелиоцитами и самой эндотелиальной выстилкой церебральных сосудов, что сопровождается нарастанием численности десквамированных эндотелиальных клеток в периферическом кровотоке. В стабильном состоянии эндотелиоциты делятся лишь изредка (раз в 7—10 лет). Функциональное состояние сосудистой эндотелия, выраженность процессов запрограммированной гибели эндотелиоцитов под воздействием патогенных факторов оценивается по количеству циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ) в крови.

По своим морфофункциональным показателям эндотелий представляет неотъемлемую часть гематоэнцефалического барьера, повреждение которого запускает каскад аутоиммунных реакций в мозге. С этой точки зрения пер-

спективным направлением современных исследований является изучение обмена мозгоспецифических белков, отражающих степень нейроиммунной аутоагрессии при повреждении гематоэнцефалического барьера. Среди представителей нейроспецифических Ca^{2+} -связывающих белков наиболее изученным является белок S100 (P S100). Впервые он был обнаружен в цереброспинальной жидкости пациентов с рассеянным склерозом в стадии обострения. Затем его выявили в повышенном количестве в биологических жидкостях пациентов с другими повреждениями мозга (острый энцефаломиелит, боковой амиотрофический склероз, внутрисерпные опухоли). P S100 используют в качестве диагностического маркера при гипоксическом повреждении мозга, в частности, при острых нарушениях мозгового кровообращения, болезни Альцгеймера и др. Повышение уровня мозгоспецифического белка в крови указывает на степень повреждения нервной ткани и позволяет оценить состояние нервной системы и динамику нейродегенеративного процесса. До настоящего времени определение P S100 в качестве маркера ХИГМ использовалось редко.

Важным условием для обеспечения нормального кровотока и поддержания противосвертывающей активности крови является непрерывный синтез биологически активных веществ, участвующих в первичном сосудисто-тромбоцитарном гемостазе — фактора фон Виллебранда (vWF), фибриногена и др. При ЭД нарушается способность клетки к адекватному участию в процессах свертывания и фибринолиза, предрасполагая к тромбозу. В последние годы все большее внимание исследователей стало привлекать не снижение активности, а повышение содержания vWF. Увеличение его содержания в плазме крови наряду с повышением концентрации фибриногена можно рассматривать как предиктор гиперкоагуляции. В норме циркулирующий vWF не связывает тромбоциты. Когда стенки кровеносных сосудов подвергаются воздействию повреждающих факторов хронической ишемии, vWF связывается с первичным матриксным компонентом, облегчая агрегацию тромбоцитов и образование тромбоцитарной пробки. Таким образом vWF становится своеобразным мостиком между тромбоцитом и обнаженным субэндотелиальным слоем. В связи с этим увеличение его содержания в плазме крови наряду с повышением концентрации фибриногена, что можно рассматривать как основной предиктор гиперкоагуляции и важное звено в патогенезе многих заболеваний. Это дает основание использовать vWF в качестве индикатора состояния эндотелия. Достоверно повышенный уровень vWF отмечали при развившихся коронарных событиях и у больных с ишемическим инсультом.

Таким образом, определение маркеров ЭД на ранней и даже доклинической стадиях ХИГМ может помочь выявить риск развития ЦВЗ и острых церебральных сосудистых катастроф, и назначить своевременное лечение. Данные ряда исследований показывают, что состояние, характеризующееся нарушенной функцией эндотелия, обратимо. Например, устранение причины, вызывающей нарушение функциональной активности эндотелиоцитов (отказ от курения, нормализация артериального давления) приводит к нормализации показателей эндотелийзависимой вазодилатации. Терапия, направленная на восстановление функций сосудистого эндотелия, является одним из перспективных, патогенетически обоснованных

современных направлений в лечении ХИГМ и может использоваться в качестве первичной и вторичной профилактики данного заболевания. Поэтому изучение нейроиммунологических и биохимических маркеров на ранних стадиях ХИГМ является актуальной проблемой современной медицины.

На сегодняшний день известно о положительном влиянии на функциональное состояние эндотелия препаратов разных фармакологических групп. Основные классы препаратов, обладающих эндотелиопротективным действием, включают заместительные органические протекторные эндотелиальные вещества (аналоги простаглицина и нитровазодилаторы); стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилаторов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы фосфодиэстеразы); ингибиторы или антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторов (антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ингибиторы рецепторов эндотелина, ингибиторы тромбосансинтетазы и тромбосана); антиоксиданты; мембранопротекторы (статины, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды).

Отечественной компанией ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» проведено несколько сравнительных рандомизированных клинико-лабораторных исследований по определению влияния оригинального препарата дивазы на процессы воспаления, ангиогенеза, нейродегенерации у больных с ХИГМ на базах ведущих клинических центров нашей страны: Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченого, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва; Саратовского медицинского университета им. В.И. Разумовского; Алтайского медицинского университета [20—23]. Представляется перспективным создание и использование в клинической практике препаратов, обладающих нейротропной активностью, эффекты которых обусловлены феноменом «релиз-активности» (дословно — «высвобожденная активность»), представляющим собой новую форму вещества, которая высвобождается в результате технологической обработки исходного материала. По сути — это новый метод фармакологического воздействия, позволяющий напрямую модулировать активность эндогенных регуляторов. Сочетанные механизмы действия дивазы (ноотропный, вазоактивный, антиоксидантный) обусловлены его оригинальным составом, который включает релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S100 (PA AT S100) и релиз-активные антитела к эндотелиальной NO-синтазе (PA-AT eNOS). PA AT S100 модифицируют функциональную активность белка S100, который участвует в генерации нервного импульса и улучшает синаптическую передачу его на различные рецепторы (ГАМК, серотониновых, сигма1-, NMDA-) нейронов. Второй компонент дивазы — PA-AT eNOS — нормализует уровень NO в эндотелии, предупреждая сосудистый спазм, что улучшает церебральный кровоток и микроциркуляцию на фоне ишемии без феномена обкрадывания. Вместе с тем PA AT eNOS стимулируют неангиогенез, способствуют вовлечению в микроциркулярный кровоток дополнительных капилляров, что приводит к нормализации метаболических процессов, уменьшению образования продуктов перекисного окисления липидов и свободных радикалов. Модифицирующее влияние на

функциональную активность белка S100 и eNOS позволяет оказывать позитивное воздействие на процессы нейрональной пластичности и церебральной гемодинамики у пациентов с ЦВЗ. В серии проведенных клинических исследований была подтверждена эффективность дивазы в отношении ведущих симптомов ХИГМ у больных различных возрастных категорий. Эффективность препарата при сосудистых ЦВЗ, разнообразии механизмов его действия, полученные ранее данные проведенных исследований, позволили предположить целесообразность его использования в комплексной терапии больных с ЦВЗ.

В наблюдательном исследовании с включением 142 пациентов с ХИГМ было показано, что показатели общей, психической и физической астении достоверно снижались уже через 14 дней терапии. Была продемонстрирована достоверная редукция неврологической симптоматики в виде уменьшения жалоб на головную боль, головокружение, тревожных и депрессивных проявлений [23].

Представляет значительный интерес обзор исследований, включающих лабораторное изучение маркеров эндотелиальной дисфункции и их динамики в результате терапии препаратом диваза [20–22]. В открытом сравнительном исследовании [21] приняли участие 80 пациентов с ХИГМ I–II стадий, принимавших на протяжении 12 нед дивазу по 2 таблетки 3 раза в сутки дополнительно к базисной терапии (основная группа, $n=60$), и получавших только базисную терапию (группа сравнения, $n=20$). У всех пациентов в условиях Центральной научно-исследовательской лаборатории Саратовского медицинского университета методом иммуноферментного анализа в начале и в конце терапии определяли следующие лабораторные показатели: MCP-1, hs-CRP, эндотелин-1, P S100, VEGF.

Результаты исследований подтвердили мнение о том, что начальные стадии атеросклеротического процесса при ХИГМ связаны с активностью воспалительных цитокинов и активацией клеточных механизмов иммунного ответа. Повышение уровня hs-CRP в обеих группах оказалось статистически значимо выше (до 2,4 раз), чем у здоровых. При этом высокий уровень hs-CRP коррелировал с повышенным содержанием MCP-1. Как известно, MCP-1 играет ведущую роль в формировании воспалительных инфильтратов на уровне стенок артерий при атеросклеротическом поражении. Для исключения других причин, обуславливающих воспалительную реакцию, все больные были обследованы на наличие острых и хронических соматических заболеваний. Это дает основание полагать, что у обследованных больных выявлены биохимические признаки начальной стадии поражения сосудистого русла. На фоне приема дивазы отмечено статистически значимое ($p<0,05$) снижение до нормальных значений уровня hs-CRP (с $2,76\pm 0,27$ до $1,14\pm 0,33$ мг/л; норма — 1,15 мг/л (0,88–1,50)); в группе сравнения этот показатель практически не изменился (с $2,69\pm 0,48$ до $2,57\pm 0,51$ мг/л соответственно). Уровень другого маркера воспаления — MCP-1 также более значимо уменьшился у больных основной группы (с $126,49\pm 7,67$ до $96,44\pm 4,19$ ед), в группе сравнения уменьшение было минимальным (с $126,98\pm 9,55$ до $124,31\pm 8,83$ ед; норма — 106,3 ед (82,5–127,95)). Динамика этих показателей у больных основной группы отражает регулирующее влияние препарата на интенсивность воспалительного процесса сосудистой стенки как одного из механизмов формирования ЭД. В основной группе больных содержание эндотелина-1 приблизилось к норме

(снизилось с $0,56\pm 0,09$ до $0,43\pm 0,08$ нг/мл), тогда как в группе сравнения оно статистически значимо повысилось (с $0,52\pm 0,11$ до $1,47\pm 0,12$ нг/мл; норма 0,3–0,5 нг/мл), что возможно говорит о прогрессировании ХИГМ на фоне приема только базисных препаратов.

Концентрация VEGF в плазме после лечения дивазой у пациентов основной группы уменьшилась с $217,28\pm 3,29$ пг/мл до $197,07\pm 2,99$ пг/мл и максимально приблизилась к норме, что отражает положительное влияние препарата на ангиогенез. У пациентов группы сравнения отмечалось прогрессирующее снижение уровня VEGF в плазме ($p<0,05$), что свидетельствует о признаках нарастающей церебральной ишемии. Представленные изменения показателей подтверждают противоишемическое действие дивазы. Препарат оказывает активирующее действие на процессы эндотелизации сосудистого русла и ангиогенеза, предотвращает развитие церебральной ангиопатии и прогрессирование нейродегенеративных процессов с участием глиальных клеток головного мозга. Показателем замедления нейродегенерации может служить отмеченное у больных после лечения дивазой статистически достоверное снижение уровня P S100 (с $61,13\pm 1,71$ до $41,99\pm 1,92$ мкг/л; $p<0,05$), у больных группы сравнения данный маркер снизился незначительно (с $65,23\pm 2,10$ до $62,03\pm 1,56$ мкг/л) [21].

В другом исследовании, на базе клиники Алтайского медицинского университета [22], была изучена эффективность дивазы в лечении ХИГМ. Амбулаторно наблюдались 30 пациентов обоего пола в возрасте от 40 до 70 лет, которые получали дивазу по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 12 нед. Кроме изучения динамики клинических симптомов, было проведено исследование таких лабораторных маркеров ЭД, как эндотелиальная NO-синтаза (иммуноферментный метод) и число ЦДЭ в плазме крови.

Изначально уровень eNOS у обследованных больных был повышен и составил $927,5\pm 11,2$ пг/мл (при норме до 450 пг/мл). В условиях гипоксии повышение активности eNOS приводит к гиперпродукции NO, которая вызывает повреждение и гибель нейронов. После курсового лечения дивазой на фоне существенного улучшения клинических показателей уровень eNOS снизился в 1,93 раза ($p<0,001$) и составил $478,6\pm 13,4$ пг/мл, что практически соответствует норме. Можно предположить, что такое снижение приводит в свою очередь к нормализации продукции NO в эндотелиальном слое церебральных сосудов с нивелированием его токсических эффектов в ЦНС.

У обследованных больных исходное количество ЦДЭ превышало норму на 74,5% по сравнению с референтными значениями (4,0 клеток/100 мкл) и составляло $6,98\pm 0,52$ клеток/100 мкл. Через 12 нед терапии у больных выявлено достоверное снижение концентрации ЦДЭ практически до нормальных показателей — $4,62\pm 0,75$ клеток/100 мкл ($p<0,05$) [22].

В исследовании, проведенном Е.И. Чукановой и соавт. [20] изучалась эффективность дивазы у пациентов с начальными проявлениями ХИГМ. Помимо оценки влияния препарата на астеновегетативные и вестибулярные расстройства, было проведено лабораторное определение некоторых маркеров ЭД: vWF плазмы крови и фибриногена у пациентов основной и контрольной группы до и после лечения. Уровень vWF в плазме оценивался с помощью иммуноферментного анализа с использованием ELISA.

В исследовании приняли участие 80 пациентов в возрасте от 40 до 80 лет с астеновегетативными и вестибулярно-атактическими расстройствами, развившимися на фоне хронического ЦВЗ. В течение всего периода наблюдения все пациенты получали базисную терапию при наличии показаний. Больные основной группы ($n=40$) кроме того получали дивазу по 2 таблетки 3 раза в день в течение 12 нед. На фоне терапии дивазой уже в первые недели лечения регрессировали тревожные расстройства. У больных отмечалась нормализация настроения, регрессировала инсомния, в значительной мере снижалось количество соматических жалоб. В результате проводимого лечения у пациентов основной группы отмечено достоверное более значимое снижение выраженности симптомов заболевания в сравнении с группой контроля, где ни по одному из параметров различия не были достоверны.

Большой интерес представляет полученная динамика лабораторных показателей маркеров ЭД, повышение которых в настоящее время считаются значимыми факторами риска развития осложненных сосудистых заболеваний и, в частности, при ЦВЗ. Было отмечено уменьшение и норма-

лизация уровней vWF (с $5,24 \pm 0,7$ до $3,7 \pm 0,5$ ед., $p < 0,01$) и фибриногена (с $4,3 \pm 0,5$ до $2,7 \pm 0,4$ ед., $p < 0,01$) в плазме крови. Было продемонстрировано значимое положительное влияние дивазы на процессы тромбообразования [20].

Таким образом, определение маркеров ЭД является одним из актуальных методов оценки ее выраженности и имеет большое значение не только в ранней диагностике начальных стадий формирования ХИГМ, но и в оценке эффективности проводимых профилактических и терапевтических медикаментозных мероприятий. Как показали результаты приведенных выше исследований, курсовой прием дивазы у больных с ХИГМ способствует не только улучшению клинических показателей, но и положительному влиянию на ЭД — способностью контролировать течение и прогрессирование процессов, отражающих дисфункцию церебрального эндотелия. Данные исследований позволяют рассматривать дивазу как препарат не только симптоматической, но и патогенетической терапии хронических ЦВЗ.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Kanda K, Matsuda T. Behavior of arterial wall cells cultured on periodically stretched substrates. *Cell Transplant*. 1993;2:475-484.
- Mitra S, Goyal T, Mehta JL. Oxidized LDL, LOX-1 and atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther Int Soc Cardiovasc Pharmacother*. 2011;25:419-429. doi: 10.1007/s10557-011-6341-5
- Tilton RG, Chang KC, LeJeune WS et al. Role for nitric oxide in the hyperpermeability and hemodynamic changes induced by intravenous VEGF. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:689-696.
- Michetti F et al. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *Journal of Neurochemistry*. 2012;120(5):644-659. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x
- Donato R et al. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Cell Research*. 2009;1793(6):1008-1022.
- Michetti F et al. The nervous system-specific S-100 antigen in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Neuroscience Letters*. 1979;11(2):171-175.
- Korfias S et al. Serum S-100B Protein as a Biochemical Marker of Brain Injury: A Review of Current Concepts. *CMS*. 2006;13(30):3719-3731.
- Saleem M, Herrmann N, Swardfäger W, Eisen R, Lanctôt KL. Inflammatory Markers in Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. Arosio B, editor. *JAD*. 2015;3:47(3):669-679. doi: 10.3233/JAD-130830
- Eikelenboom P, van Exel E, Hoozemans JJM, Veerhuis R, Rozemuller AJM, van Gool WA. Neuroinflammation — An Early Event in Both the History and Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Dis*. S. Karger AG; 2010;7(1-3):38-41.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2011;42(9):2672-2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
- Еременко С.И. *Дисциркуляторная энцефалопатия (этиология, патогенез, патоморфология, клиника, экспертиза трудоспособности, принципы лечения)*. Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия. 2008.
- Suarez EC, Sundry JS, Erkanli A. Depressogenic vulnerability and gender-specific patterns of neuro-immune dysregulation: What the ratio of cortisol to C-reactive protein can tell us about loss of normal regulatory control. *Brain, Behavior, and Immunity. Elsevier BV*. 2015;44:137-147.
- Matsuzaka H, Maeshima H, Kida S, Kurita H, Shimano T, Nakano Y et al. Gender Differences in Serum Testosterone and Cortisol in Patients with Major Depressive Disorder Compared with Controls. *The International Journal of Psychiatry in Medicine. SAGE Publications*. 2013;46(2):203-221.
- Pace TWW, Raison CL, Miller AH. Neuroendocrine — Immune Interactions: Implications for Health and Behavior. *Hormones, Brain and Behavior. Elsevier BV*. 2009;2597-2634.
- Besedovsky HO. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine Reviews. The Endocrine Society*. 1996;17(1):64-102. doi: 10.1210/edrv-17-1-64
- Левин Я.И. Депрессия и сон. *Лечащий врач*. 2008;8:29-32.
- Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory Markers and Sleep Disturbance in Major Depression. *Psychosomatic Medicine. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 2005;67(2):187-194. doi: 10.1097/01.psy.0000149259.72488.09
- Hyong Jin Cho, Teresa E. Seeman, Catarina I. Kiefe, Diane S. Lauderdale, Michael R. Irwin. Sleep disturbance and longitudinal risk of inflammation: Moderating influences of social integration and social isolation in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Brain Behav Immun*. 2015;1-8. doi: 10.1016/j.bbi.2015.02.023
- Michetti F, Massaro A, Murazio M. The nervous system-specific S-100 antigen in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Neuroscience Letters*. 1979;11(2):171-175.
- Чуканова Е.И., Боголепова А.Н., Чуканова А.С. Опыт применения препарата диваза в терапии цереброваскулярной недостаточности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115:6:110-114. doi: 10.17116/jnevro201511561?-
- Фатеева В.В., Колоколов О.В., Захарова Н.Б., Маленина А.Ю., Абрамова Т.П., Фисун А.В., Колоколова А.М., Макаров Н.С. Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции. *Лечащий врач*. 2016;5:1-6.
- Фатеева В.В., Шумахер Г.И., Воробьева Е.Н., Хорева М.А., Восканян Л.Р. Эффективность и безопасность применения препарата Диваза в терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117:2:32-37. doi: 10.17116/jnevro201711721?-
- Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Рачин А.П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114:4:52-57.