

Зрелов Андрей Андреевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник; тел.: 89219285557; e-mail: andrey.zrelov@mail.ru  
Куканов Константин Константинович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник; тел.: 89112101184; e-mail: outhall.88@mail.ru  
Скляр Софья Сергеевна, младший научный сотрудник; тел.: 89522331862; e-mail: s.sklyar2017@yandex.ru  
Маслова Людмила Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник;  
тел.: 89117162689; e-mail: lydmmasl@mail.ru  
Иванова Наталья Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом РНХИ им. проф. А. Л. Поленова,  
профессор кафедры неврологии и психиатрии; тел.: 89112187149; e-mail: ivamel@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2022  
УДК 616.831-008.6  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17004>  
ISSN – 2073-8137

## НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

М. Р. Хыбыртова, И. Н. Долгова, В. А. Батурин, С. М. Карпов, Ю. В. Симхес

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация

## NEW PATHOGENETIC ASPECTS IN CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

Khybyrtova M. R., Dolgova I. N., Baturin V. A., Karpov S. M., Simkhes Yu. V.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

Проведено комплексное обследование с изучением уровней сывороточных аутоантител к белку S-100 и к дофаминовым рецепторам 2 типа у больных с хронической ишемией мозга I и II стадии, имеющих различную степень выраженности когнитивных расстройств. Выявлены статистически значимые повышения уровня аутоантител к белку S-100 и к дофаминовым рецепторам 2 типа в группе пациентов с хронической ишемией мозга II стадии. Определена возможная роль изученных аутоантител в патогенезе хронической цереброваскулярной патологии, показана взаимосвязь с когнитивными нарушениями.

*Ключевые слова:* хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, нейроиммунология, белок S-100, дофаминовые рецепторы 2 типа

A comprehensive examination was carried out with the study of the levels of serum autoantibodies to the S-100 protein and to dopamine receptors of type 2 in patients with chronic brain ischemia of stage I and II, with varying degrees of severity of cognitive disorders. Statistically significant increases in the level of autoantibodies to the S-100 protein and type 2 dopamine receptors were found in the group of patients with stage II chronic brain ischemia. The possible role of the studied autoantibodies in the pathogenesis of chronic cerebrovascular pathology was determined, and the relationship with cognitive disorders was shown.

*Keywords:* chronic brain ischemia, cognitive disorders, neuroimmunology, S-100 protein, type 2 dopamine receptors

**Для цитирования:** Хыбыртова М. Р., Долгова И. Н., Батурин В. А., Карпов С. М., Симхес Ю. В. НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(1):14-16. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17004>

**For citation:** Khybyrtova M. R., Dolgova I. N., Baturin V. A., Karpov S. M., Simkhes Yu. V. NEW PATHOGENETIC ASPECTS IN CHRONIC BRAIN ISCHEMIA. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(1):14-16. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17004> (In Russ.)

АТ – аутоантитела  
ГКБ СМП – городская клиническая больница скорой медицинской помощи  
КН – когнитивные нарушения  
ХИМ – хроническая ишемия мозга  
ЦНС – центральная нервная система

ШГ – шкала Гамильтона для оценки депрессии  
ШТТ – личностная шкала проявлений тревоги Тейлора  
DR2 – дофаминовые рецепторы 2 типа  
MMSE – мини-исследование умственного состояния  
MoCa – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

**Х**роническая ишемия мозга (ХИМ) одна из распространенных проблем современной неврологии. Большинство пациентов с ХИМ указывают на стойкие, прогрессирующие обще-

мозговые симптомы, являющиеся частой причиной обращения за неврологической помощью. При этом тяжесть состояния определяется выраженностью когнитивных нарушений (КН). Известно,

что многие пациенты, особенно пожилого возраста, не обращаются к врачу в связи с расстройствами памяти и других когнитивных функций, считая их возрастными изменениями [1, 2]. Одним из важных проявлений ХИМ являются тревожно-депрессивные расстройства, проявляющиеся неспецифическими жалобами астенического характера, за которыми часто скрываются легкие и умеренные КН, носящие нейродинамический характер [3–5]. Наличие КН часто не диагностируется на ранних стадиях хронических цереброваскулярных нарушений, а пациенты обращают внимание на данную проблему, когда медицинская помощь бывает существенно ограничена. По данным литературы, в патогенезе формирования ХИМ описано влияние белка S-100, который является глиальным маркером повреждения ЦНС [5], и дофамина – нейромедиатора, который участвует в регуляции двигательных, когнитивных функций и нейроэндокринной секреции, а также патогенетически связан с различными неврологическими и психическими расстройствами сосудистого и нейродегенеративного генеза [6, 7].

С практической точки зрения важен поиск дополнительных диагностических методов для раннего выявления неврологических осложнений, их повышенного риска, требующих своевременной медикаментозной коррекции у пациентов с ХИМ и определения дальнейшего прогноза заболевания.

Цель исследования – изучить изменения уровней сывороточных аутоантител к белку S-100 и к дофаминовым рецепторам 2 типа у больных с хронической ишемией мозга I и II стадии, имеющих различную степень выраженности когнитивных расстройств.

**Материал и методы.** На базе неврологического отделения ГКБ СМП г. Ставрополя проведено обследование 32 пациентов, из них с ХИМ I ст. – 11 человек, с ХИМ II ст. – 21 человек, составившие 2 основные группы. Среди обследованных было 13 (40,6 %) мужчин и 19 (59,4 %) женщин, средний возраст составил  $61,0 \pm 9,2$  лет. Все обследованные поступали в неврологический стационар в плановом порядке. Контрольную группу составили 16 пациентов соответствующего возраста без клинических проявлений ХИМ. В исследовании не включались пациенты с наличием в анамнезе сопутствующей аутоиммунной патологии, острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии, рассеянного склероза, перенесенных травм мозга.

Всем больным при поступлении в стационар до начала медикаментозного лечения производили забор крови из периферической вены. Определяли содержание в плазме аутоантител к белку S-100 (АТ к S-100) человека и к дофаминовому рецептору 2 типа (АТ к DR2). Оценка уровней аутоантител проводилась с помощью тест-системы, разработанной в ООО НПО «ИммуноТэкс» (Россия). Для оценки психоэмоционального статуса проводили нейропсихологические тесты. Использовали: личностную шкалу проявлений тревоги Тейлора (ШТТ); шкалу Гамильтона для оценки депрессии (ШГ). Оценка уровня когнитивных расстройств осуществлялась с применением тестов: мини-исследования умственного состояния (MMSE), позволяющего оценивать ориентацию, восприятие, внимание, счет, память, речь, чтение и письмо, и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) для оценки зрительно-конструктивных навыков, памяти, внимания, речи, ориентации, абстракции, отсроченного восприятия.

Статистическая обработка производилась с использованием программы Statistica 12 (США). Оценка разницы между средними признаками рассчитыва-

лась с применением критерия Краскела – Уоллиса. Для оценки силы связи между признаками применяли коэффициент корреляции Спирмена.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что сывороточные маркеры у пациентов с ХИМ I ст. и ХИМ II ст. в большинстве случаев выходят за пределы нормальных значений. Повышенные показатели АТ к S-100 наблюдались у 22 (68,75 %) больных, средние значения при этом составили  $26,81 \pm 8,85$  мкг/мл. Высокие титры АТ к DR2 были обнаружены у 17 (53,13 %) пациентов. При этом показатели варьировали в широком диапазоне от 1,7 до 118,9 мкг/мл со средним значением  $18,75 \pm 6,5$  мкг/мл.

Медиана титра АТ к дофаминовым рецепторам 2 типа у пациентов с ХИМ I ст. составила 7,08 мкг/мл с интерквартильным размахом от 1,90 до 10,40. В группе с ХИМ II ст. – 12,40 мкг/мл с интерквартильным размахом от 4,99 до 26,18. У пациентов контрольной группы – 1,21 мкг/мл с интерквартильным размахом от 0,92 до 1,77. Приведенные различия титров АТ к дофаминовым рецепторам 2 типа были статистически значимы (Kruskal – Wallis test:  $H=30,84452$ ;  $p=0,0001$ ). Титр АТ к дофаминовым рецепторам 2 типа был статистически значимо выше у пациентов с ХИМ II ст., чем у пациентов с ХИМ I ст. и в группе контроля.

Медиана титра АТ к белку S-100 у пациентов с ХИМ I ст. составила 3,90 мкг/мл с интерквартильным размахом от 2,32 до 6,51. В группе с ХИМ II ст. – 10,80 мкг/мл с интерквартильным размахом от 7,99 до 19,5 мкг/мл. У пациентов контрольной группы – 3,90 мкг/мл с интерквартильным размахом от 2,32 до 6,51. Приведенные различия титров аутоантител к белку S-100 были статистически значимы (Kruskal – Wallis test:  $H=14,76676$ ;  $p=0,0006$ ). У пациентов с ХИМ II ст. они были выше, чем у больных пациентов с ХИМ I ст. и в группе контроля.

Корреляционный анализ позволил установить умеренную обратную корреляционную связь между уровнем аутоантител к дофаминовым рецепторам 2 типа и оценками по тесту MoCa ( $R=-0,52$ ,  $p<0,05$ ) и по тесту MMSE ( $R=-0,39$ ,  $p<0,05$ ). Аналогичные закономерности определялись между титрами АТ к белку S-100 и оценками по тесту MoCa ( $R=-0,52$ ,  $p<0,05$ ) и по тесту MMSE ( $R=-0,48$ ,  $p<0,05$ ).

У пациентов в группе ХИМ I ст. при использовании тестов для определения снижения когнитивных функций у 9 (82,0 %) человек выявлены легкие КН, а у 2 (18,0 %) – КН отсутствовали. В группе с ХИМ II ст. у 4 больных (20,0 %) выявлены легкие КН, а у 17 (80,0 %) – умеренные КН. В контрольной группе у 6 (38,0 %) человек КН отсутствовали, а у 10 (62,0 %) – выявлены легкие КН. По тесту MoCa легкие КН соответствовали 25–27 баллам, умеренные КН – 22–24 баллам. По тесту MMSE легкие КН соответствовали 27–28 баллам, умеренные КН – 25–26 баллам.

Таким образом, при повышении титра АТ к S-100 и титра АТ к DR2 в группах пациентов с ХИМ I и II стадии выявлено нарушение когнитивных функций при проведении тестов MoCa и MMSE, показатели которых достигали легкой степени при ХИМ I и умеренной – при ХИМ II. Можно предположить, что клинические проявления ХИМ имеют связь с изменениями нейроиммунологических тестов и указывают на реакцию иммунной системы с развитием дегенеративных нарушений и поражением сосудистой системы мозга.

При оценке уровня тревоги по ШТТ симптомы тревожности были свойственны всем пациентам основной группы. Высокая степень тревожности (20–40 баллов) выявлена у 8 (25 %) больных, у остальных 24 (75 %) пациентов определен средний уровень тре-

воги (15–25 баллов). Изучение характера и тяжести депрессивных нарушений в основной группе выявило тревожное состояние у 11 (34,38 %) человек со средним баллом 20 и выше, наличие симптомов тревоги 8–19 баллов выявлено у 9 (28,13 %) пациентов.

Титр аутоантител к изучаемым маркерам не коррелировал с оценками по шкалам Гемильтона и Тейлора.

Таким образом, исследование продемонстрировало очевидную реакцию иммунной системы на патофизиологические процессы при хронической ишемии мозга, что показано в выработке соответствующих сывороточных аутоантител, возрастающих при прогрессировании ишемических процессов. В клинический картине ХИМ I и II ст. показаны различной степени выраженности когнитивные нарушения и эмоциональные расстройства, непосредственно снижающие социальную адаптацию пациента и являющиеся основной причиной обращения за медицинской помощью.

Известно, что основными механизмами гибели нейронов при ишемических, гипоксических процессах в ЦНС являются эксайтотоксичность и оксидант-

ный стресс [8, 9]. Нейротрансмиттерные нарушения, первично развивающиеся в глутаматергической, холинергической, допаминергической системах, в итоге приводят к формированию поведенческих нарушений, грубого неврологического дефицита и в дальнейшем к деменции [7, 10, 11]. Ранним маркером таких нарушений могут стать изученные нами маркеры АТ к S-100 и АТ к DR2, которые статистически значимо связаны с легкими когнитивными, эмоциональными нарушениями.

**Заключение.** Полученные результаты подтверждают роль аутоиммунных нарушений в патогенезе формирования хронической цереброваскулярной патологии. АТ к S-100 и АТ к DR2 могут представлять собой ранние диагностические маркеры данных нарушений. Динамическое изучение уровней указанных аутоантител может рассматриваться в качестве дополнительного диагностического теста для выявления пациентов с повышенным риском развития неврологических осложнений при ишемических повреждениях головного мозга.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

1. Yang T., Sun Y., Lu Z., Leak R. K., Zhang F. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Res. Rev.* 2017;34:15-29. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.007>
2. Kazumata K., Tha K. K., Narita H., Kusumi I., Shichinohe H. [et al.]. Chronic ischemia alters brain microstructural integrity and cognitive performance in adult moyamoya disease. *Stroke.* 2015;46(2):354-360. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007407>
3. Воробьева О. В., Репина В. В. Открытое сравнительное наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата адиптол в терапии тревожно-астенических расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2016;116(3):20-24. [Vorob'eva O. V., Repina V. V. Open comparative observational study of the efficacy and safety of adaptol in the treatment of anxiety-asthenic disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii. – Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(3):20-24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163120-24>
4. Pluta R., Januszewski S., Czuczwar S. J. Neuroinflammation in Post-Ischemic Neurodegeneration of the Brain: Friend, Foe, or Both? *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(9):4405. <https://doi.org/10.3390/ijms22094405>
5. Üstündağ M., Orak M., Güloğlu C., Tamam Y., Sayhan M. B., Kale E. The role of serum osteoprotegerin and S-100 protein levels in patients with acute ischaemic stroke: determination of stroke subtype, severity and mortality. *J. Int. Med. Res.* 2011;39(3):780-789. <https://doi.org/10.1177/147323001103900310>
6. Petrelli F., Dall'érac G., Pucci L., Cali C., Zehnder T. [et al.]. Dysfunction of homeostatic control of dopamine by astrocytes in the developing prefrontal cortex leads to cognitive impairments. *Mol. Psychiatry.* 2020;25(4):732-749. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0226-y>
7. Klein M. O., Battagello D. S., Cardoso A. R., Hauser D. N., Bittencourt J. C., Correa R. G. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2019;39(1):31-59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>
8. Copley J. N., Fiorello M. L., Bailey D. M. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol.* 2018;15:490-503. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.01.008>
9. Chamorro Á., Dirnagl U., Urra X., Planas A. M. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol.* 2016;15(8):869-881. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00114-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00114-9)
10. Chernii T. V. The role of cholinergic insufficiency in cognitive impairment among patients with chronic cerebral ischemia. *Wiad Lek.* 2020;73(5):857-863.
11. Foley T. D. Reductive Reprogramming: A Not-So-Radical Hypothesis of Neurodegeneration Linking Redox Perturbations to Neuroinflammation and Excitotoxicity. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2019;39(5):577-590. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00672-w>

Поступила 02.06.2021

### Сведения об авторах:

Хыбыртова Марина Руслановна, аспирант, врач-невролог;  
тел.: 89286306646; e-mail: H.marina91@mail.ru

Долгова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики;  
тел.: 89034198015; e-mail: i.dolgova@inbox.ru

Батурич Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО; тел.: 8652713466; e-mail: prof.baturin@gmail.ru

Карпов Сергей Михайлович, доктор медицинский наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; тел.: 8652728412; e-mail: Karpov25@rambler.ru

Симхес Юрий Валерьевич, врач-невролог;  
тел.: 89187666110; e-mail: yurawa@yandex.ru