

УДК 616.89-02:616.831-005-036.12

Баринов Э.Ф., Фабер Т.И., Гиллер Д.И., Плаха А.А.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С I СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) - одна из основных цереброваскулярных патологий, которая сопровождается инвалидностью и смертностью пациентов. [30, 6]. Высокая заболеваемость ХИМ определяется воздействием таких факторов риска, как: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, курение (лит из числа представлен). По данным аутопсии, сосудистые изменения, чаще всего микровазкулярной природы, наблюдаются примерно у трети лиц пожилого возраста, что может соответствовать реальной распространенности ХИМ в этой возрастной группе.

Что касается участия упомянутых факторов риска в возникновении ХИМ, то следует признать дефицит доказательств. Так, в литературе представлено большое количество работ, касающихся когнитивных расстройств, возникающих на фоне АГ [13]. Причинами этого явления может быть развитие гипоксии/ишемии мозга, эндотелиальной дисфункции с последующим гиалинозом и артериолосклерозом [10].

Попытка увязать АГ с прогрессированием ХИМ привела к изучению состояния ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатoadреналовой (САС) систем, которые могут провоцировать нарушение мозгового кровообращения [12]. Последующие исследования позволили установить модулирующее влияние ангиотензиновых (АТ1) рецепторов и α_2 -адренорецепторов на функцию нейронов, глии и проницаемость гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). Однако, очевидна уязвимость такого патогенетического подхода применительно к I стадии ХИМ. Нет убедительных доказательств нарушения микроциркуляции мозга, у пациентов могут отсутствовать классические факторы риска сердечно-сосудистой патологии (АГ, СД и гиперхолестеринемия). Более

того, клинические проявления ранней стадии заболевания считаются скудными, а имеющиеся в арсенале методы клинико-инструментального и лабораторного исследования являются малоинформативными. В этой связи необходимо, в рамках одного исследования, провести анализ клинических проявлений на ранней стадии хронического нарушения мозгового кровообращения, оценить морфологические изменения головного мозга при компьютерной томографии и установить *in vitro* активность каких рецепторов на клетках мишенях претерпевает изменения. При таком методическом подходе, открываются возможности восстановить причинно-следственные связи, формирующиеся в организме на ранней стадии хронического нарушения мозгового кровообращения.

Цель исследования: определить возможные причинно-следственные связи в патогенезе I стадии ХИМ, выявить индикаторы, определяющие развитие и прогрессирование заболевания.

Материалы и методы исследования

Исследование носило проспективный характер и включало 27 пациентов с клинко-неврологическими и нейровизуализационными признаками I стадии ХИМ; которые находились на стационарном лечении в 1 и 2 неврологических отделениях ДОКТМО с 2014 по 2020 гг, из которых было 8 (29,7%) мужчин, средний возраст которых составлял $47,7 \pm 4,6$ лет (95% ДИ 31-62 года) и 19 (70,4%) женщин в возрасте $55 \pm 1,8$ лет (95% ДИ 53-56 лет). Наибольшее количество больных 19 (70,4%) пациентов находились в средней возрастной категории 51-60 лет.

Для оценки поражения сосудов использовали УЗД брахицефальных артерий (ультразвуковая система GE Medical Systems VIVID 7).

Для верификации морфологических изменений в мозге использовали магнитно-резонансную (Philips «Ingenia» 1.5 T) и компьютерную томографию (64 срезовый аппарат КТ Philips, Brilliance 16). Исследования проводились в течение 24ч с момента госпитализации.

Для выявления психоэмоциональных нарушений использовались: шкала самооценки Спилбергера–Ханина, госпитальные шкалы тревоги и депрессии (HADS). Нейрокогнитивное исследование проводилось с помощью психометрических и качественных тестов, направленных на оценку внимания, концентрации, памяти, речи, исполнительных функций, концептуального мышления, счета, ориентированности, в частности применялись шкалы MMSE (Mini Mental State Examination) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). У больных проводили оценку основных показателей биохимии крови и водно-электролитного баланса. При анализе гемограммы учитывали количество форменных элементов крови, оценивали скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Анализ функционального состояния тромбоцитов (Тц) проводили *in vitro* на момент госпитализации пациентов до начала консервативной терапии. Из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. В исследовании применяли агонисты рецепторов, участвующих в патогенезе ХИМ, в частности: ангиотензин-2 (лиганд АТ1-рецептора), адреналин (неселективный лиганд α_2 -адренорецепторов). Оценка агрегации тромбоцитов (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). У всех обследованных пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

При проведении анализа использовали статистический пакет MedCalc. Точечная оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака (\bar{x}) и соответствующей стандартной погрешности (m). При анализе межгрупповых различий в случае двух групп применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения, и количественных характеристик), критерий Вилкоксона (в случае отличия закона распределения от нормального, и количественных характеристик). Во всех случаях отличие считалось статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с I стадией ХИМ основу клинической картины составила рассеянная органическая неврологическая симптоматика в сочетании с астеноневротическим синдромом. Наиболее частыми жалобами пациентов были головная боль, расстройство сна, снижение фона настроения и головокружение. При неврологическом обследовании у больных часто проявлялись нарушения черепной иннервации в виде асимметрии носогубных складок, анизокории, слабости конвергенции и легкой девиации языка. Обращает на себя внимание наличие патологических рефлексов на руках и ногах. Наиболее часто выявляли кистевые патологические рефлексы – рефлекс Россолимо-Вендеровича, Бехтерева, Жуковского, Клиппеля-Вейля (патологические кистевые знаки), а также патологические стопные рефлексы – сгибательный рефлекс Бабинского и разгибательные Оппенгейма, Гордона.

У пациентов с I стадией ХИМ при использовании КТ и МРТ проявления цереброваскулярной патологии выявлены только у 11,1% пациентов; смещение срединных структур мозга отмечены у 14,8% пациентов и расширение желудочков мозга у 11,1% пациентов. Таким образом, косвенные признаки хронического нарушения мозгового кровообращения являются скорее случайными находками при нейровизуализации, чем значимыми диагностическими индикаторами формирующейся патологии головного мозга.

Результаты УЗД брахицефальных артерий свидетельствуют, что на ранних этапах ХИМ атеросклеротическое повреждение сосудов встречается редко, хотя утолщение комплекса интима-медиа (более 1,1 мм) стенки экстракраниальных сосудов встречалось у 48,1% обследованных пациентов. Нарушение скорости кровотока в экстракраниальных сосудах регистрировалось у 22,2% обследованных. Асимметрия кровотока в позвоночных артериях достигала 30%, что, вероятно, связано с деформацией позвоночника. Таким образом, нарушение центральной гемодинамики в экстракраниальных сосудах не являлось основополагающим фактором патогенеза хронического нарушения мозгового кровообращения.

При исследовании психоэмоциональный нарушений (шкала HADS) у 10 (37,0%) паци-

ентов выявлена тревожно-депрессивная симптоматика, в клинической картине которой доминировала немотивированная тревога. Нередко тревога сочеталась с простыми фобиями: кардио- и панофобиям. Тревожный фон у ряда пациентов отрицательно влиял на выполнение тестовых заданий. При исследовании уровня тревоги с помощью теста Спилбергера у пациентов с I стадией ХИМ выявлено доминирование личностной тревожности над реактивной, соответственно $41,2 \pm 2,3$ балла и $30,3 \pm 1,5$ балла. Уровень тревоги и депрессии, оцененный по шкале HADS отражает преобладание субклинически выраженной тревоги/депрессии ($7,5 \pm 1,9$ балла). Тестирование нейрочувствительных функций по краткой шкале MMSE на момент госпитализации пациентов не выявило нарушений - общий показатель когнитивной производительности (ОПКП) находился в пределах $28,0 \pm 0,5$ балла (95% ДИ 26,0-29,0 балла). У пациентов отсутствовали статистически значимые различия оценки ориентации, вербальной памяти, счетных операций и функций гнозиса.

Проведенное клиничко-инструментальное обследование пациентов не выявило убедительных признаков наличия хронического нарушения мозгового кровообращения. Скудность симптоматики и низкая информативность используемых современных методов визуализации головного мозга, оценки регионарного кровотока побуждает к разработке новых диагностических подходов, позволяющих объективизировать нарушения функции мозга. В этой связи исследование рецепторного аппарата Тц представляется перспективным методическим подходом, поскольку позволяет анализировать молекулярные механизмы, лежащие в основе нарушения церебральной гемодинамики, и модуляции нейрорхимических процессов мозга.

Проведенное исследование активности рецепторов на Тц позволило выявить гиперреактивность α_2 -адренорецептора (АТц $71,1 \pm 0,7\%$; 95% ДИ 69,6-72,6%), и АТ1-рецептора (АТц $65,8 \pm 0,9\%$; 95% ДИ 63,9-67,7%), причем доминирующее влияние на клетки мишени оказывает адреналин, поскольку активность α_2 -адренорецептора, значимо превышала активность АТ1-рецептора (на 8,1%; $p < 0,001$).

В процессе анализа причинно-следственных связей механизмов патогенеза ХИМ I стадии обращают на себя внимание связи

возраста с рядом индикаторов гомеостаза у данного контингента больных. Так, выявлена связь между: (а) возрастом и систолическим АД ($r_{B-ADc} = 0,487$; $p < 0,05$); (б) возрастом и гиперсенситивностью α_2 -адренорецептора и АТ1-рецептора (соответственно, $r_{B-\alpha AP} = 0,424$ и $r_{B-AT1} = 0,529$; $p < 0,05$); (в) возрастом пациентов и уровнем личной тревожности, значениями оценки памяти (соответственно, $r_{B-ЛТ} = 0,500$ и $r_{B-П} = -0,405$; $p < 0,05$), что согласуется с имеющиеся в литературе данными о наличии возрастных нейропсихологических и когнитивных нарушений [19; 28]; (г) возрастом и количеством лейкоцитов ($r_{B-Лейкц} = 0,344$), что свидетельствует о предрасположенности пожилых пациентов к развитию системной воспалительной реакции [16]. Таким образом, если судить по критериям нейропсихологического и когнитивного тестирования, то фактором риска развития ХИМ I стадии могут быть возрастные изменения метаболизма мозга (например, связанные с повышением возраста пациента на каждые 10 лет). Данные изменения могут быть обусловлены активацией PAC и SAC, увеличением количества и активности лейкоцитов, способных секретировать цитокины модулирующие активность нейронов и глии.

Факт наличия корреляционных связей АД при ХИМ позволяет уточнить возможные причины вазоконстрикции. Так, связь средней силы между величиной АДс и гиперсенситивностью α_2 -адренорецептора и АТ1-рецептора (соответственно, $r_{AD-\alpha AP} = 0,613$ и $r_{AD-AT1} = 0,633$; $p < 0,05$) свидетельствует, что при ХИМ активация гладких миоцитов сосудистой стенки, которая и обеспечивает вазоконстрикцию, связана с обоими видами вазотропных рецепторов. В связи с описанной выше связью АД и возраста, можно прийти к заключению, что с повышением возраста именно α_2 -адренорецептор и АТ1-рецептор являются фактором риска АГ. Возникает вопрос – может ли уровень АД при ХИМ I стадии у обследованного контингента больных влиять на нейропсихологические и когнитивные нарушения? Сама по себе постановка вопроса представляется не вполне логичной, поскольку в литературе уже имеются доказательства влияния АГ на функцию головного мозга [25]. Однако выявленная корреляция между величиной АДс и показателями личностной тревожности, памяти (соответственно, $r_{AD-ЛТ} = 0,607$ и $r_{AD-П} = -0,561$; $p < 0,05$) свидетельствует, что

(а) периодически возникающие повышения АД могут быть либо причиной тревожности пациентов, либо – следствием изменения их психоэмоционального состояния; (б) выявленная связь между повышением АД и памятью может свидетельствовать как о влиянии гемодинамики на транскапиллярный обмен в мозге (по сути на трофику и метаболизм нейронов и глии), так и отражать участие $\alpha 2$ -адренорецептора и АТ1-рецептора в модуляции синаптической передачи, лежащей в основе формирования памяти.

Наличие корреляционной связи между тревожностью и возрастом ($r_{ЛТ-В}=0,500$; $p<0,05$) укладывается в парадигму «старения» мозга. В частности, установлено, что возрастные эмоциональные изменения регулируются миндалевидным телом и медиальной префронтальной корой, в которых происходят структурные изменения морфологии дендритов нейрона и их пространственного распределения [23]. Применительно к выяснению механизмов снижающих тревожность пациентов с ХИМ I стадии вызывают интерес результаты исследования [18]. Морфометрический анализ аксодендритных синапсов показал, что с возрастом уменьшается пресинаптическая площадь и количество синапсов, однако в ядре миндалевидного тела увеличивалось количество митохондрий в пресинаптической части. Структурные основы данного компенсаторного механизма, направленные на поддержание энергообеспечения синаптической передачи при возрастных изменениях мозга, еще предстоит осмыслить, однако усиление процессов энергообразования в митохондриях мозга может оказаться перспективной мишенью для терапевтического вмешательства на этой стадии жизни у пациентов с ХИМ I стадии. О чем может свидетельствовать наличие связи между тревожностью и количеством лейкоцитов в крови ($r_{ЛТ-Лц}=0,422$; $p<0,05$)? Ответ на данный вопрос можно найти у [23] которые убедительно доказали связь системного иммунного воспаления с повышением количества нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов с оценками депрессии и тревоги. На связь между воспалением и тревожными расстройствами указывают [30]. Нейровоспаление низкой степени тяжести было предложено как один из основных механизмов многих психических заболеваний, а также когнитивных расстройств [18]. Важную роль в этом процессе отводят провоспалительно-

му цитокину интерлейкину 8 (IL-8), который продуцируется макрофагами и микроглией и выступает в роли хемоаттрактанта для нейтрофилов, циркулирующих в кровотоке. Наличие положительной корреляции высокой силы между количеством лейкоцитов и активностью АТ1-рецепторов ($r_{Лц-АТ1}=0,713$; $p<0,05$) подтверждает факт, что воспаление и РАС могут активировать друг друга, образуя петлю положительной обратной связи, которая может привести к усилению тревожности [11, 30].

Заслуживают внимания корреляционные связи между оценкой личностной тревожности, величиной сАД и чувствительностью ангиотензиновых АТ1-рецепторов (соответственно $r_{ЛТ-АДс}=0,607$ и $r_{ЛТ-АТ1}=0,513$; $p<0,05$). Наличие данной триады взаимосвязанных признаков отражает участие РАС как в развитии АГ, так и формировании поведенческих признаков тревоги. Подтверждают положительную корреляцию между ангиотензином II и оценками тревожности и депрессии [5]. Оставался вопрос – о возможных причинах активации РАС у пациентов с ХИМ I стадии и как этот механизм может быть связано с тревожностью? Вероятно, ключевую роль у данного контингента больных играет периодически возникающая стресс-реакция. В этом случае АТ1-рецепторы могут играть роль триггера в активации оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, в тоже время, ангиотензинергическая нейротрансмиссия играет ключевую роль в модуляции тревожности [22].

Выявленная корреляционная связь между показателями оценивания тревожности и памяти ($r_{ЛТ-П}=0,713$; $p<0,05$) представляет интерес в связи с поиском общих нейромедиаторных механизмов, лежащих в основе осуществления разных функций мозга. Последние исследования в этой области привели к пониманию роли пуриновой сигнализации [2]. Оказалось, что повышенная поверхностная плотность пуриновых P2X4-рецепторов в гиппокампе изменяла явления пластичности синапсов и эти клеточные события сопровождались анксиолитическим эффектом и дефицитом памяти. Таким образом, повышенная экспрессия P2X4-рецепторов на плазмолемме нейронов способствует синаптическому дефициту и изменениям тревожности и памяти, что согласуется с вовлечением P2X4 в нейropsychиатрические и нейродегенеративные расстройства [9].

Наличие положительной корреляционной связи между показателями оценивания тревожности и активностью α_2 -адренорецептора ($r_{ЛТ-\alpha-AP}=0,513$; $p<0,05$), представляется несколько неожиданным, учитывая сформировавшуюся точку зрения на участии данных рецепторов в снижении тревожного поведения [32]. Причины этого феномена вероятно связаны с взаимодействием разных видов рецепторов при воспроизведении тревоги. Так, [20] показали, что ацетилхолин и норадреналин оказывают противоположное действие на поведение, связанное с тревогой и депрессией; причем передача холинергических сигналов через α_2 -содержащие холинорецепторы и норадренергические сигналы через α_2a -рецепторы в нейронах миндаливидного тела имеют решающее значение для регуляции этого поведения. Подтверждением этой гипотезы может быть и исследование [1], которые продемонстрировали взаимодействие серотонинергической и норадренергической систем мозга в патогенезе тревоги.

Наличие корреляционной связи между памятью и возрастом подтверждает тот факт, что возрастные физиологические изменения в нейронах головного мозга приводят к прогрессирующему ухудшению памяти. [24]. В частности установлено, что в дорсальном гиппокампе пожилых людей, вероятно, существует дефицит зрелой формы инсулиноподобного фактора роста -2. Проведенные исследования [25] показывают, что введенный рекомбинантный ИФР-2 значительно улучшал работу гиппокампа, а, следовательно, и память. Немаловажную роль в развитии ухудшения памяти играет повышение АД, на что указывает наличие отрицательной связи ($r_{П-АД}=-0,561$; $p<0,05$). Церебральные кровеносные сосуды являются главной мишенью пагубного воздействия гипертонии на мозг. Возникающие в результате структурные и функциональные цереброваскулярные изменения лежат в основе многих нейропатологических аномалий, ответственных за когнитивный дефицит, включая повреждение белого вещества, микроинфаркты, микрокровоизлияния, немые инфаркты головного мозга и атрофию головного мозга. Помимо этого, стоит сказать, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система и ангиотензин II являются ключевыми детерминантами структурных изменений при гипертонии. Это видно из корреляционных связей ($r_{АД-АТ1}=0,633$; $p<0,05$). Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

является основной терапевтической мишенью у пациентов с эссенциальной или первичной гипертензией. Но так как было установлено, что концентрация ангиотензина II в плазме крови не повышена у людей с АГ, следует сделать вывод, что это локальная продукция и передача сигналов ангиотензина II в головном мозге, сосудах и других тканях может вызывать гипертензию и связанные с ней сосудистые изменения. [4]. Нейроны также имеют все типы рецепторов ангиотензина на своей клеточной мембране. Кроме того, у них есть внутриклеточная система ангиотензина, которая работает отдельно. Было показано, что нейроны имеют внутриклеточную РАС включая AT 1 R, AT 2 R и MasR в их митохондриях и ядрах [28, 29, 22]. Сверхактивация оси Ang II / AT1R оказывает множество пагубных эффектов на мозг, таких как гипертония, нейровоспаление, повышенный окислительный стресс, нарушение ГЭБ и нейротоксичность. Активация нейронов AT 1R in situ или в срезах мозга может увеличивать скорость возбуждения нейронов в определенных областях мозга [28]. Ось Ang II / AT1R усиливает высвобождение симпатических нейромедиаторов в центральной нервной системе. В частности, облегчается высвобождение вазопрессина, дофамина и норадреналина [29]. Кроме того, в исследованиях изучались эффекты b-RAS оси Ang II / AT1R на ингибирующие ГАМК и возбуждающие передатчики глутамата. Было показано, что ось Ang II / AT1R снижает ГАМК и усиливает высвобождение глутамата [29, 7, 30, 3].

Выявленная связь между памятью и личностной тревожностью только подтверждает тот факт, что данные патологические состояния могут развиваться как независимо друг от друга, так и вместе на фоне дегенеративных изменений в мозге. В литературе есть убедительные данные, свидетельствующие о том, что ухудшение памяти повышает тревожный фон пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в мозге [15, 16].

Одним из механизмов влияния старения на когнитивные функции может быть воспалительная дисрегуляция [14, 21]. Подтверждением этой гипотезы может быть наличие отрицательной корреляции между значениями нейрокогнитивных тестов и системной воспалительной реакции ($r_{\text{память-лейкоцитоз}}=-0,389$). Установлено, что даже непатологическое старение мозга может включать хронический окислительный и воспалительный стресс, ко-

торый нарушает связь и баланс между мозгом и иммунной системой, при этом микроглия и астроциты, резидентные иммунные клетки центральной нервной системы (ЦНС), оказывают неблагоприятное воздействие на функционирование нейронов коры мозга [8, 26]. Особого внимания заслуживает обнаруженная связь индикатора памяти и активности $\alpha 2$ -адренорецептора ($r_{\text{память-}\alpha 2\text{AP}}=0,645$). Наличие положительной связи можно трактовать как проявление адаптационной реакции, направленной на улучшение когнитивных функций. В настоящее время имеются доказательства снижения дефицита памяти при стимуляции кортикальных $\alpha 2\text{A}$ -адренорецепторов [11, 27].

Выводы

1. У пациентов с I стадией ХИМ: (а) отсутствуют убедительные признаки гипоперфузии мозга; (б) рассеянная органическая неврологическая симптоматика в сочетании с астеноневротическим синдромом со-

ставляет основу клинической картины; (в) имеет место тревожно-депрессивная симптоматика, в клинической картине которой доминирует немотивированная тревога; (г) отсутствуют нейрокогнитивные нарушения; (д) выявлена гиперреактивность $\alpha 2$ -адренорецептора и АТ1-рецептора в исследовании *in vitro* на изолированных тромбоцитах.

2. Выявленные причинно-следственные связи между факторами риска хронического нарушения мозгового кровообращения свидетельствуют, что развитие тревожности как основного клинического проявления при I стадией ХИМ может быть связано с возрастом пациента, величиной систолического АД, количеством циркулирующих лейкоцитов, активацией ренин-ангиотензиновой и симпатно-адреналовой систем. Причем гиперреактивность АТ1-рецептора может провоцировать усиление, тогда как $\alpha 2$ -адренорецептора – снижение тревожного поведения пациентов.

Баринов Э.Ф., Фабер Т.И., Гиллер Д.И., Плаха А.А.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С I СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

Цель исследования: определить возможные причинно-следственные связи в патогенезе I стадии ХИМ, выявить индикаторы определяющие развитие и прогрессирование заболевания.

Материалы и методы. Исследование носило проспективный характер и включало 27 пациентов с клинико-неврологическими и нейровизуализационными признаками I стадии ХИМ. Для оценки поражения сосудов использовали УЗД брахицефальных артерий (ультразвуковая система GE Medical Systems VIVID 7). Для верификации морфологических изменений в мозге использовали магнитно-резонансную (Philips «Ingenia» 1.5 T) и компьютерную томографию (64 срезовый аппарат КТ Philips, Brilliance 16). Исследования проводились в течение 24ч с момента госпитализации. Для выявления психоэмоциональных нарушений использовались: шкала самооценки Спилбергера–Ханина, госпитальные шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Анализ функционального состояния тромбоцитов (Тц) проводили *in vitro* на момент госпитализации пациентов до начала консервативной терапии. Из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. В исследовании применяли агонисты рецепторов, участвующих в патогенезе ХИМ, в частности: ангиотензин-2 (лиганд АТ1-рецептора), адреналин (неселективный лиганд $\alpha 2$ -адренорецепторов). Оценку агрегации тромбоцитов (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США).

Результаты и обсуждение. Наличие корреляционной связи между тревожностью и возрастом ($r_{\text{ЛТ-В}}=0,500$; $p<0,05$) укладывается в парадигму «старения» мозга. О чем может свидетельствовать наличие связи между тревожностью и количеством лейкоцитов в крови ($r_{\text{ЛТ-Лц}}=0,422$; $p<0,05$)? Ответ на данный вопрос можно найти у (N Sotoudeh 1 2, M R Namavar, 2020), которые убедительно доказали связь системного иммунного воспаления, отражающего повышение количества нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов с оценками депрессии и тревоги. Заслуживают внимания корреляционные связи между оценкой личностной тревожности величиной систолического АД (АДс) и чувствительностью ангиотензиновых АТ1-рецепторов (соответственно

гЛТ-АДс=0,607 и гЛТ-АТ1=0,513; $p < 0,05$). Наличие данной триады взаимосвязанных признаков отражает участие РАС как в развитии АГ, так и формировании поведенческих признаков тревоги (Баоцзян Хуе, Цзяруй Хуе, 2020).

Выводы. Выявленные причинно-следственные связи между факторами риска хронического нарушения мозгового кровообращения свидетельствуют, что развитие тревожности как основного клинического проявления при I стадией ХИМ может быть связано с возрастом пациента, величиной систолического АД, количеством циркулирующих лейкоцитов, активацией ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой систем. Причем гиперреактивность АТ1-рецептора может провоцировать усиление, тогда как $\alpha 2$ -адренорецептора – снижение тревожного поведения пациентов.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, $\alpha 2$ -адренорецепторы, АТ1-рецепторы, рецепторы тромбоцитов, нейродегенерация, нейромедиаторный обмен

Barinov E.F., Faber T.I., Giller D.I., Plaha A.A.

PSYCHOEMOTIONAL DISEASES DEVELOPMENT RISK FACTORS AMONG PATIENTS WITH CHRONIC I STAGE BRAIN BLOOD CIRCULATION DISORDER

State educational institution of higher professional education
«M. Gorky Donetsk national medical university», Donetsk, DPR

Aim: define possible causal links in I stage chronic cerebral ischemia pathogenesis; to uncover indicators defining development and progress.

Materials and methods. The study was of prospective type and involved 27 patients with clinic-neurological and neurovisualisational signs of I stage chronic brain ischemia. To evaluate vessels damage brachiocephalic arteries USD study was used (ultra sound system GE Medical Systems VIVID 7). To verify morphological changes in the brain MR (Philips «Ingenia» 1.5 T) and computer tomography (64 sectional apparatus CT Philips, Brilliance 16) was used. The studies were carried out within 24 hours from the moment of hospitalization. The Spielberger-Khanin scale for anxiety, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were used to identify psychoemotional disorders. Platelets functional state analysis was carried out in vitro at the time of patients' hospitalization before conservative therapy.

The platelet rich plasma was isolated from peripheral blood by centrifugation. The study involved usage of receptor agonist taking part in CCI pathogenesis, namely: angiotensin 2 (AT1-receptor ligand), adrenaline (alpha2-adrenergic receptors non-selective ligand). Platelets aggregation evaluation has been conducted using turbidimetric method employing ChronoLog analyzer (USA).

Results and discussion. The presence of correlation between personal anxiety and age ($r_{PA-A} = 0.500$; $p < 0,05$) fits into «brain-age» paradigm. What can the presence of association between anxiety and the leukocytes quantity in the blood ($r_{PA-Lc} = 0.422$; $p < 0,05$) mean? The answer to this question can be found in the articles of authors (N Sotoudeh 1 2, M R Namavar, 2020), which convincingly proved association between systemic immune inflammation, reflecting an increase in the neutrophils, platelets, lymphocytes quantity and depression and anxiety estimates. Noteworthy are the correlations between the assessment of personal anxiety, the value of systolic blood pressure (sBP) and the angiotensin AT1 receptors sensitivity ($r_{PA-sBP} = 0.607$ and $r_{PA-AT1} = 0.513$; $p < 0,05$). The presence of this triad of interrelated features reflects the RAS participation in both the hypertension development and the formation behavioral signs of anxiety (Баоцзян Хуе, Цзяруй Хуе, 2020). The positive correlation between the indicators anxiety assessment and the alpha2-adrenergic receptor activity ($r_{PA-\alpha-AR} = 0.513$; $p < 0,05$) seems somewhat unexpected, given the existing point of view on the participation of these receptors in reducing anxiety behavior (Andres Uribe-Marino 1, Maria Angelica Castiblanco-Urbina, 2019). This phenomenon reasons are probably associated with the interaction receptors different types during the anxiety reproduction.

Conclusions. Causal relationships between blood circulation chronic disorder risk factors evidence that anxiety development as a major clinic manifestation under stage I chronic cerebral ischemia could be related to patient's age, systolic BP value, number of leukocytes circulating, renin-angiotensin and simpatico-adrenal systems activation. AT1-receptor hyperreactivity can provoke increasing, while that the alpha2-adrenergic receptor hyperreactivity – lessening of patients' anxious behavior.

Keywords: chronic cerebral ischemia, alpha2-adrenergic receptor, AT1-receptors platelet receptors, neurodegeneration, neuromediatorial exchange

Лумепамыпа / References

1. Azevedo H, Ferreira M, Costa RW, Russo V, Russo E, Mascarello A, et al. Preclinical characterization of ACH-000029, a novel anxiolytic compound acting on serotonergic and alpha-adrenergic receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 12 20;95:109707.
2. Bertin E, Deluc T, Pilch KS, Martinez A, Pougnet JT, Doudnikoff E, et al. Increased surface P2X4 receptor regulates anxiety and memory in P2X4 internalization-defective knock-in mice. *Mol Psychiatry*. 2021 02;26(2):629-44.
3. Cosarderelioglu C, Nidadavolu LS, George CJ, Oh ES, Bennett DA, Walston JD, et al. Brain Renin-Angiotensin System at the Intersect of Physical and Cognitive Frailty. *Front Neurosci*. 2020;14:586314.
4. Cui Y, Yu H, Meng F, Liu J, Yang F. Prospective study of pregnancy outcome between perceived stress and stress-related hormones. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Aug;46(8):1355-63.
5. Donnan GA, Davis SM. Stroke: Expanded indications for stroke thrombolysis--what next. *Nat Rev Neurol*. 2012 Sep;8(9):482-3.
6. ERRATA: Intracranial Hemorrhage and Tortuosity of Veins Detected on Susceptibility-weighted Imaging of a Child with a Type IV Collagen $\alpha 1$ Mutation and Schizencephaly. *Magn Reson Med Sci*. 2015;14(4):373.
7. Fujita T, Hirooka K, Nakamura T, Itano T, Nishiyama A, Nagai Y, et al. Neuroprotective effects of angiotensin II type 1 receptor (AT1-R) blocker via modulating AT1-R signaling and decreased extracellular glutamate levels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jun 26;53(7):4099-110.
8. Gamage R, Wagnon I, Rossetti I, Childs R, Niedermayer G, Chesworth R, et al. Cholinergic Modulation of Glial Function During Aging and Chronic Neuroinflammation. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:577912.
9. Gomez-Choco M, Garcia-Sanchez SM, Font MA, Mengual JJ, Blanch P, Castellanos P, et al. Biomarkers Levels and Brachial and Central Blood Pressure During the Subacute Phase of Lacunar Stroke and Other Ischemic Stroke Subtypes *J Hum Hypertens*. 2020;34(5):404-10.
10. Gong X, Hu H, Qiao Y, Xu P, Yang M, Dang R, et al. The Involvement of Renin-Angiotensin System in Lipopolysaccharide-Induced Behavioral Changes, Neuroinflammation, and Disturbed Insulin Signaling. *Front Pharmacol*. 2019;10:318.
11. Hernandez-Hernandez E, Miralles A, Esteban S, Garcia-Fuster MJ. Repeated treatment with the $\alpha 2$ -adrenoceptor agonist UK-14304 improves cognitive performance in middle-age rats: Role of hippocampal Fas-associated death domain. *J Psychopharmacol*. 2018 02;32(2):248-55.
12. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019 07 2;73(25):3326-44.
13. Iadecola C, Gottesman R. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):10
14. Jackowska M, Cadar D. The mediating role of low-grade inflammation on the prospective association between sleep and cognitive function in older men and women: 8-year follow-up from the English Longitudinal Study of Ageing. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020 Mar - Apr;87:103967.
15. Jia L, Hao L, Li X, Jia R, Zhang HL. Comparing the predictive values of five scales for 4-year all-cause mortality in critically ill elderly patients with sepsis. *Ann Palliat Med*. 2021 Mar;10(3):2387-97.
16. Korczyn AD, Halperin I. Depression and dementia. *J Neurol Sci*. 2009 Aug 15;283(1-2):139-42.
17. Lomidze N, Zhvania MG, Tizabi Y, Japaridze N, Pochkhidze N, Rzayev F, et al. Age-related behavioral and ultrastructural changes in the rat amygdala. *Dev Neurobiol*. 2020 11;80(11-12):433-42.
18. Martinez-Moreno A, Ibanez-Perez RJ, Cavas-Garcia F F, Cano-Noguera F. The Influence of Physical Activity, Anxiety, Resilience and Engagement on the Optimism of Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 11 9;17(21):E8284.
19. Miller SL, Celone K, DePeau K, Diamond E, Dickerson BC, Rentz D, et al. Age-related memory impairment associated with loss of parietal deactivation but preserved hippocampal activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Feb 12;105(6):2181-6.

20. Mineur YS, Cahuzac EL, Mose TN, Bentham MP, Plantenga ME, Thompson DC, et al. Interaction between noradrenergic and cholinergic signaling in amygdala regulates anxiety- and depression-related behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2018 09;43(10):2118-25.
21. Quinones MM, Gallegos AM, Lin FV, Heffner K. Dysregulation of inflammation, neurobiology, and cognitive function in PTSD: an integrative review. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2020 06;20(3):455-80.
22. Ranjbar H, Aghaei I, Moosazadeh M, Shabani M. Angiotensin II type 1 receptor blocker losartan attenuates locomotor, anxiety-like behavior, and passive avoidance learning deficits in a sub-chronic stress model. *Iran J Basic Med Sci*. 2018 Aug;21(8):856-62.
23. Sotoudeh N, Namavar MR, Zarifkar A, Heidarzadegan AR. Age-dependent changes in the medial prefrontal cortex and medial amygdala structure, and elevated plus-maze performance in the healthy male Wistar rats. *IBRO Rep*. 2020 Dec;9:183-94
24. Sotoudeh N, Namavar MR, Zarifkar A, Heidarzadegan AR. Age-dependent changes in the medial prefrontal cortex and medial amygdala structure, and elevated plus-maze performance in the healthy male Wistar rats. *IBRO Rep*. 2020 Dec;9:183-94.
25. Stadler T, Veltmar A, Qadri F, Unger T. Angiotensin II evokes noradrenaline release from the paraventricular nucleus in conscious rats. *Brain Res*. 1992 Jan 8;569(1):117-22.
26. Steinmetz AB, Johnson SA, Iannitelli DE, Pollonini G, Alberini CM. Insulin-like growth factor 2 rescues aging-related memory loss in rats. *Neurobiol Aging*. 2016 08;44:9-21.
27. Strickland-Hughes CM, Dillon KE, West RL, Ebner NC. Own-age bias in face-name associations: Evidence from memory and visual attention in younger and older adults. *Cognition*. 2020 07;200:104253.
28. Sumners C, Fleegal MA, Zhu M. Angiotensin AT1 receptor signalling pathways in neurons. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002 May-Jun;29(5-6):483-90.
29. Tedesco A, Ally A. Angiotensin II type-2 (AT2) receptor antagonism alters cardiovascular responses to static exercise and simultaneously changes glutamate/GABA levels within the ventrolateral medulla. *Neurosci Res*. 2009 Aug;64(4):372-9.
30. Tsai SJ. Role of interleukin 8 in depression and other psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar 2;106:110173. [tps://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1467-9280.1991.tb00094.x](https://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1467-9280.1991.tb00094.x) (accessed: 29.11.20).

Поступила в редакцию 30.11.2020