

# Отчет о проверке на заимствования №1



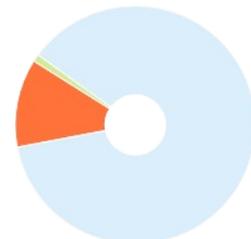
**Автор:** Бойко Маргарита Сергеевна [ri-tochka9@list.ru](mailto:ri-tochka9@list.ru) / ID: 132  
**Проверяющий:** Бойко Маргарита Сергеевна ([ri-tochka9@list.ru](mailto:ri-tochka9@list.ru) / ID: 132)  
**Организация:** Южно-Уральский государственный медицинский университет  
 Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - <http://chelsma.antiplagiat.ru>

## ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 50  
 Начало загрузки: 23.03.2019 12:43:04  
 Длительность загрузки: 00:00:01  
 Имя исходного файла: Состояние.txt  
 Размер текста: 53 кб  
 Символов в тексте: 30491  
 Слов в тексте: 3498  
 Число предложений: 113

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Последний готовый отчет (ред.)  
 Начало проверки: 23.03.2019 12:43:06  
 Длительность проверки: 00:00:05  
 Комментарии: не указано  
 Модули поиска: Сводная коллекция ЭБС, Модуль поиска "ЮУГМУ", Цитирование, Модуль поиска Интернет, Модуль поиска перефразирований Интернет, Модуль поиска общеупотребительных выражений, Кольцо вузов



ЗАИМСТВОВАНИЯ	ЦИТИРОВАНИЯ	ОРИГИНАЛЬНОСТЬ
11,81%	0,31%	87,88%

Заимствования — доля всех найденных текстовых пересечений, за исключением тех, которые система отнесла к цитированиям, по отношению к общему объему документа.  
 Цитирования — доля текстовых пересечений, которые не являются авторскими, но система посчитала их использование корректным, по отношению к общему объему документа. Сюда относятся оформленные по ГОСТу цитаты; общеупотребительные выражения; фрагменты текста, найденные в источниках из коллекций нормативно-правовой документации.  
 Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.  
 Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.  
 Оригинальность — доля фрагментов текста проверяемого документа, не обнаруженных ни в одном источнике, по которым шла проверка, по отношению к общему объему документа.  
 Заимствования, цитирования и оригинальность являются отдельными показателями и в сумме дают 100%, что соответствует всему тексту проверяемого документа.  
 Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые пересечения проверяемого документа с проиндексированными в системе текстовыми источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности заимствований или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в отчете	Доля в тексте	Источник	Ссылка	Актуален на	Модуль поиска	Блоков в отчете	Блоков в тексте
[01]	0%	9,54%	<a href="https://iip.uran.ru/images/Documents/D..">https://iip.uran.ru/images/Documents/D..</a>	<a href="https://iip.uran.ru">https://iip.uran.ru</a>	06 Ноя 2018	Модуль поиска Интернет	0	31
[02]	7,99%	9,54%	Скачать диссертацию (1/2)	<a href="https://iip.uran.ru">https://iip.uran.ru</a>	17 Авг 2018	Модуль поиска Интернет	29	31
[03]	0,28%	4,59%	Скачать диссертацию (2/2)	<a href="https://iip.uran.ru">https://iip.uran.ru</a>	17 Авг 2018	Модуль поиска Интернет	1	14
[04]	0,8%	3,35%	Скачать	<a href="https://iip.uran.ru">https://iip.uran.ru</a>	23 Мая 2018	Модуль поиска Интернет	5	14
[05]	1,87%	1,87%	Полный текст	<a href="http://istina.msu.ru">http://istina.msu.ru</a>	28 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	3	3
[06]	0%	1%	Полный текст	<a href="http://istina.msu.ru">http://istina.msu.ru</a>	23 Ноя 2016	Модуль поиска Интернет	0	3
[07]	0,34%	0,79%	Ответ иммунной системы на развитие...	<a href="http://netess.ru">http://netess.ru</a>	28 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	1	2
[08]	0,47%	0,7%	БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВ...	<a href="http://tgmu.ru">http://tgmu.ru</a>	02 Окт 2018	Модуль поиска Интернет	1	3
[09]	0%	0,51%	Синеглазова А.В.	не указано	22 Мая 2015	Модуль поиска "ЮУГМУ"	0	2
[10]	0%	0,51%	Синеглазова А.В.	не указано	22 Мая 2015	Кольцо вузов	0	2
[11]	0%	0,47%	Download the Conference materials>>>	<a href="http://kurskmed.com">http://kurskmed.com</a>	13 Окт 2012	Модуль поиска Интернет	0	3
[12]	0%	0,47%	116001	<a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	14 Апр 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1
[13]	0%	0,47%	Текст диссертации	<a href="https://vmeda.org">https://vmeda.org</a>	19 Дек 2016	Модуль поиска Интернет	0	1
[14]	0%	0,44%	60054	<a href="http://e.lanbook.com">http://e.lanbook.com</a>	09 Мар 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	1
[15]	0%	0,42%	Ишмухаметова Д.Р._05.04.06_2017	не указано	15 Июн 2017	Кольцо вузов	0	1
[16]	0%	0,29%	Яврумян АЭ 42-2018	не указано	02 Фев 2018	Кольцо вузов	0	1
[17]	0%	0,26%	Значение и особенности физиотерапе...	не указано	03 Июн 2016	Кольцо вузов	0	1
[18]	0%	0,26%	Ярославцева Т. 44-2018	не указано	16 Фев 2018	Кольцо вузов	0	1
[19]	0,07%	0,19%	Шик Светлана Николаевна Diplom_не...	не указано	22 Мая 2017	Кольцо вузов	1	1

## Текст документа

Состояние иммунных клеток при дисфункции эндотелия в условиях гиперлипидемии.

The state of immune cells with endothelial dysfunction in conditions of hyperlipidemia.

Резюме: Известно, что иммунологический компонент практически любой дизрегуляторной патологии проявляется формированием новых функциональных систем, обеспечивающих адаптационные реакции, а также наличием аллостаза, отражающего иные, отличные от нормы формы и варианты взаимоподдерживающих связей, возникающих на разных структурно-функциональных уровнях организма. В связи с этим, нами изучены особенности функционирования иммунных клеток у пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга в условиях гиперлипидотеидемии, проведена комплексная оценка факторов, характеризующих морфологическое и функциональное состояние эндотелия. Проведено комплексное обследование 87 пациентов, принимавших участие в Афганской кампании с ранними формами недостаточности мозгового кровообращения. Установлено, что основным механизмом прогрессирования ранних форм ХЦВЗ, является развитие эндотелиальной дисфункции, в мультифакторном генезе которой принимают непосредственное участие и иммунные механизмы. Гиперлипидотеидемия, наличие которой установлена более чем в 90% случаев, является одним из важнейших пусковых факторов развития иммунных реакций, чему способствует также дисбаланс вазоформных и тромбогенных факторов, наличие маркеров оксидативного и нитрозативного клеточного стресса, в целом способствующих нарастанию явлений церебрального сосудистого ремоделинга и лежащих в основе формирования органической патологии ЦНС.

Summary: It is known that the immunological component of almost any dysregulatory pathology is manifested by the formation of new functional systems that provide adaptive responses, as well as by the presence of allostasis, which reflects other forms other than the norm and variants of mutually supporting changes occurring at different structural and functional levels of the body. In this regard, we studied the features of the functioning of immune cells in conditions of hyperlipoproteinemia, determined the factors of the functional and morphological state of the vascular endothelium. 87 veterans of the Afghan war were examined with initial manifestations of insufficient blood supply to the brain. It has been established that the main mechanism for the progression of the initial manifestations of insufficient blood supply to the brain is the development of endothelial dysfunction, in the genesis of which immune mechanisms are directly involved. Hyperlipoproteinemia, the presence of which is found in 89% of NPNM cases, is one of the most important starting factors for the development of immune reactions, which is also promoted by an imbalance of vasoform and thrombogenic factors, the presence of markers of oxidative and nitrosative cellular stress, which generally contribute to an increase in the phenomena of cerebral vascular remodeling and underlying cerebral vascular remodeling and underlying stress levels, which contribute to an increase in the phenomena of cerebral vascular remodeling and underlying cerebral vascular remodeling and underlying stress levels. formation of organic pathology of the central nervous system.

Ключевые слова: ранние формы недостаточности мозгового кровообращения, гиперлипидотеидемия, моноциты крови, дисфункция эндотелия

Key words: initial manifestations of insufficient blood supply to the brain, hyperlipidemia, monocytes, endothelial dysfunction

### ВВЕДЕНИЕ

Современные представления о патогенезе практически любой нозологической формы включают рассмотрение механизмов системной и локальной иммунной дизрегуляции. Формирование ранних форм недостаточности мозгового кровообращения также следует изучать с позиций нейроиммунного взаимодействия. Формирование новой адаптационной системы сопровождается формированием новой конструкции функциональных связей и систем аллостатической направленности [1]. Военный стресс неизбежно оказывает свое негативное влияние на процессы реадaptации к мирной жизни и сопровождается появлением патологических функциональных связей, приводящих к нарушению регуляции основных функций и систем, в том числе нервной и иммунной. Клиническая манифестация ранних форм хронической ишемии мозга сопровождается нарушением процессов сосудистой вазорегуляции, гипоксией нейронов и глии, нарушением нормального функционирования эндотелия церебральных сосудов на уровне микроциркуляторного русла и атероматозом магистральных сосудов, изменением реологии крови, что неизбежно приводит к повреждению и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, и свободным обменом органоспецифических мозговых пептидов с периферическим кровотоком с неизбежным развертыванием аутоиммунных реакций на территории ЦНС и на периферии, что приводит к формированию аутоиммунного профиля реагирования иммунной системы и накоплением специфических аутоантител к антигенам мозговой ткани различной специфичности. Особая роль в реализации механизмов клеточного повреждения при церебральной ишемии принадлежит механизму глутаматной эксайтотоксичности.

Целью исследования явилась оценка влияния изменений липидного статуса крови на факторы иммунных реакций и эндотелия при ранних формах недостаточности мозгового кровообращения.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для участия в исследовании методом простой рандомизации были отобраны 87 пациентов мужского пола (средний возраст 45,11,4 года) участников военной кампании в Афганистане с ранними формами цереброваскулярной недостаточности (2 группа - основная), в контрольную группу 1, вошло 30 здоровых мужчин в возрасте 35—55 лет без субъективных и объективных проявлений цереброваскулярной патологии, имеющими показатели липидограммы в пределах возрастной нормы. Диагноз пациентам основной группы выставлен в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного мозга под редакцией Шмидта Е.В. (1985) [3], а также с учетом ряда клинических и инструментальных методов исследования. У всех пациентов имели место признаки основного сосудистого заболевания и набор жалоб, характерных для самых ранних проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности, а именно: головную боль, головокружение, шум в голове, нарушение памяти, снижение работоспособности. 2 Всем пациентам проводились дополнительные методы нейровизуализации, ультразвуковая доплерография магистральных сосудов, транскраниальная доплерография и электроэнцефалография. В качестве материала для исследования использовали венозную кровь, собранную натощак.

Оценка показателей развернутой липидограммы

В качестве базового документа для сравнения показателей липидного спектра 2 использовали рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program, NCEP, USA, 2001) и российским рекомендациям [4]. 2 Для определения концентрации общего холестерина, триглицеридов, холестерина в составе липопротеинов низкой и высокой плотности использовали анализатор биохимический ФП-901М фирмы «Labsystems» (Финляндия) с набором стандартных реагентов. Показатели выражали в ммоль/л. Используя формулы вычисляли показатели ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП: 19

ХС ЛПОНП = ТГ / 2,2 (ммоль/л);

ХС ЛПНП = Общий ХС – ХС ЛПВП – ХС ЛПОНП (ммоль/л). 2

Измерение концентрации конечных дериватов оксида азота в крови и культуральной жидкости

Продукцию оксида азота в сыворотке и культуральной жидкости оценивали применяя реакцию Гриса по методу Н. Л. Емченко с соавт. (1994) [5] в модификации [6]. Оценивали содержание терминальных метаболитов оксида азота нитритов (NO<sub>2</sub>), нитратов 5 (NO<sub>3</sub>) и их суммарных продуктов (NO<sub>x</sub>). В эксперименте in vitro моноциты в количестве 600 тысяч клеток инкубировали в питательной среде с экспозицией в течении 1 часа и последующим определением концентрации метаболитов оксида азота.

Определение уровня эндотелина-1, нитротирозина и васкулоэндотелиального фактора роста

Для детекции уровня эндотелина—1 применяли непрямой метод ИФА, используя высокочувствительную (0,02-10 фмоль/мл) тест-систему производства Biomedica (Австрия). Нитротирозин определяли с применением набора для иммуноферментного анализа NBT Nitrotyrosine ELISA (ЗАО «БиохимМак»), 2 результат выражали в нМ; уровень васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в пг/мл, с помощью тест-системы (eBioscience, BenderMedSystems, ЗАО «БиохимМак»). Измерения проводили при соответствующей длине волны на спектрофотометре Multiscan Plus (Финляндия) при соответствующей длине волны. 2

Оценка адгезивной способности мононуклеаров

Выделение популяции моноцитов, с определением процентного и абсолютного содержания производили на гематологическом анализаторе Coulter LH 500 4 фирмы Beckman Coulter, США. 4 Параллельно применялся стандартный и спектрофотометрический метод определения адгезии мононуклеаров на пластик. При стандартном методе клетки в концентрации 2 × 10<sup>6</sup> кл/мл подвергали инкубации в стандартных условиях с последующим подсчетом в камере Горяева. Выражали в процентах. При спектрофотометрической оценке теста в лунки плоскодонного 96-луночного планшета вносили по 200 мкл клеточной суспензии в 2 концентрации 2 × 10<sup>6</sup> кл/мл, подвергали инкубации, отмывали, фиксировали и окрашивали краской по Романовскому – Гимзе. Результат учитывали на спектрофотометре Multiscan Plus.

Определение функциональной активности мононуклеаров (бактерицидные и пролиферативные свойства)

Бактерицидные свойства фагоцитов оценивали при помощи проведения спонтанного и индуцированного МТТ-теста спектрофотометрическим методом [7]. При проведении МТТ-теста бесцветная соль тетразолия подвергается ферментативному восстановлению внутриклеточными дегидрогеназами. Кристаллы формазана растворяются в ДМСО и измеряются на спектрофотометре при длине волны 560 нм.

Исследование способности клеток к пролиферации осуществляли в стерильных условиях, для этого выделенные клетки помещали в 96-ти луночные планшеты, внося параллельно в лунки

питательную суспензию, содержащую среду RPMI 1640, 2мМ L-глутамин и 40 мкг/мл гентамицина сульфата. После 12-ти часовой инкубации в лунки вносили витальный кра

ситель AlamarBlue® (Invitrogen, USA). Флюоресценцию измеряли через 4 часа на флуориметре VersaFluor (Bio-Rad) при длине волны возбуждения 390 нм, эмиссии 620 нм и выражали в относительных единицах флюоресценции (ОЕФ, Relative Fluorescent units, RFU).

Оценка уровня циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов

Проводилась согласно стандартной методике [8] с последующим подсчетом клеток в камере Горяева и на микроскопе ЛОМО Микромед-1 (Россия). Результат измеряли в клетках / 100 мкл (норма: 2–4 клеток / 100 мкл).

Статистическая обработка материала

Для статистической обработки материала применяли пакет прикладных программ Statistica vers. 8.0 for Windows и IBM SPSS Statistics 19. Все показатели даны в виде среднего значения (M) и среднего арифметического (m), сравнение групп производили с помощью критерия Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ:

Эндотелиальная выстилка сосудов – метаболически активная функциональная система, регулирует обширный спектр физиологических процессов. Клетки эндотелия способны моделировать тонус сосудов в зависимости от актуальной ситуации, могут быть подвергнуты ремоделирующим перестройкам, участвуют в процессах гемостаза, воспаления, атероматозе. Согласно современным представлениям дисфункция эндотелия – есть ключевой фактор развития сосудистой патологии, затрагивающей системный уровень. При этом сам эндотелий может подвергаться негативным воздействиям и напротив, выступать в роли медиатора патологического процесса. Нарушение в системе липидного гомеостаза с формированием гиперлипидемического профиля крови является мощнейшим повреждающим фактором сосудистого эндотелия. При этом, наиболее атерогенными признаны липопротеины низкой плотности, содержащие аполипопротеин В-100, легко проникающие и накапливающиеся в стенках сосуда.

Количественные параметры липидограммы у пациентов с ранними формами хронической цереброваскулярной недостаточности даны в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели липидограммы у пациентов с ранними формами ХЦВЗ (M ± m)

Показатели Группа 1

Контрольная с нормолипидемией

n = 30 Группа 2

Ветераны с ранними формами ХЦВЗ с гиперлипидемией

n = 87 p

ОХС, ммоль/л 4,5 ± 0,14 5,3 ± 0,13 < 0,01

ТГ, ммоль/л 1,27 ± 0,12 2,17 ± 0,13 < 0,01

ХС-ЛПВП, ммоль/л 1,04 ± 0,08 1,09 ± 0,06

ХС-ЛПНП, ммоль/л 2,18 ± 0,12 3,8 ± 0,12 < 0,01

ХС-ЛПОНП, ммоль/л 0,53 ± 0,02 0,98 ± 0,05 < 0,01

КА (коэффициент атерогенности по Климову) 3,02 ± 0,16 4,35 ± 0,1 < 0,01

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Нами показано, что значения показателей липидного гомеостаза у больных с ранними формами хронической цереброваскулярной недостаточности практически по всем позициям имеют значения, достоверно превышающие таковые в контрольной группе, что является актуальной предпосылкой для развития атеросклероза сосудов. Показатель общего холестерина в группе пациентов с ранними формами ХЦВЗ соответствовал погранично-высокому (5,2–6,2 ммоль/л), что отражает умеренный тип гиперхолестеринемии. Количество триглицеридов при ХЦВЗ также было повышенным, в сравнении с контрольной группой, однако значения в целом соответствовали показателям международной «нормы» (менее 2,3 ммоль/л). Уровень ХС в составе ЛПНП, ЛПОНП и показатель атерогенности по Климову у больных с ХЦВЗ соответствовали по значению погранично-высокому уровню. Высокие концентрации триглицеридов в сыворотке крови отражают высокий атерогенный потенциал и ассоциируются с развитием и прогрессивным течением раннего атеросклероза. [9]. Следует отметить, что показанные нами изменения содержания отдельных фракций липопротеидов в сыворотке крови показывают наличие важнейшего модифицируемого фактора риска развития системного, в том числе церебрального атеросклероза и непосредственно связанных с ним последствий в виде острых и хронических нарушений мозгового кровотока. Литературные данные свидетельствуют, что церебральные атеросклеротические поражения характеризуются стойким повышением отдельных классов липопротеидных частиц, а именно β-липопротеидов, характерных для липопротеидов промежуточной и низкой плотности, пре-β-липопротеидов, входящих в состав липопротеидов очень низкой плотности, а также триглицеридов и полиненасыщенных жирных кислот с формированием на этом фоне IIA, IIB и IV типов гиперлипидемий, согласно классификации Фредриксона.

Также общеизвестно, что атерогенный профиль липидного обмена заключается не только в увеличении содержания атерогенных фракций липидов, но и в снижении содержания уровня холестерина в составе липопротеинов высокой плотности.

Нами проанализированы данные о распределении различных типов гиперлипидемий среди пациентов с ранними формами хронической цереброваскулярной недостаточности, так показано, что более 30 % пациентов имели IIA тип ГЛП, для которого характерно изолированное повышение общего холестерина в крови, 29% пациентов имели IIB тип ГЛП, отражающий повышение как ТГ, так и общего холестерина, часть пациентов (28%) имела как повышение уровня ТГ, так и холестерина в составе липопротеинов очень низкой плотности, остальные пациенты с ранними формами ХЦВЗ имели нормальный липидный профиль сыворотки крови.

Также контрольная группа соответствовала критериям нормолипидемии. В целом 90 % обследуемой группы мужчин с ранними формами хронической цереброваскулярной недостаточности показывали различные изменения спектра липидов, что в сочетании с гипертоническим поражением сосудистого русла составляет морфологический субстрат для формирования хронической церебральной сосудистой патологии.

Повышение в системном кровотоке избыточного количества молекул холестерина приводит к накоплению и оксидативной модификации белкового субстрата липопротеиновой молекулы, изменению реологических свойств крови, с повышением вязкости, адгезивной активности эндотелия в виде усиленной экспрессии молекул сосудистой адгезии и активации на этом фоне тромбоцитов. Циркулирующие моноциты, реагируя на ситуацию в свою очередь подвергаются также активации, за счет повышения активности молекул интегринов на своей поверхности, которые являются основными детерминирующими факторами селективной инвазии сосудистой стенки при формировании атеросклеротической бляшки. Все вышеперечисленные сведения дают основание предполагать непосредственное участие моноцитов в механизмах развития атеросклеротических поражений и в связи с этим, нами исследованы функциональные возможности моноцитов у пациентов с ранними формами хронической цереброваскулярной недостаточности в условиях как нормо-, так и гиперлипидемии (таблица 2).

Таблица 2 –Характеристика функциональной активности моноцитов периферической крови пациентов с ранними формами хронической цереброваскулярной недостаточности при нарушениях липидного спектра (M ± m)

Параметры Ветераны с ХЦВЗ

с гиперлипидемией

n = 77 Ветераны с ХЦВЗ с нормолипидемией

n = 10 p

Моноциты, % 10,8 ± 2,1 8,56 ± 1,40

Моноциты, 109/л 0,94 ± 0,02 0,76 ± 0,04 < 0,01

% адгезии на пластик (визуальная оценка) 67,3 ± 2,79 64,4 ± 3,5

Адгезивная активность (RFU) 0,381 ± 0,04 0,145 ± 0,04 < 0,01

Пролиферативная активность моноцитов, AlamarBlue - тест (RFU) 12560 ± 479 11345 ± 562 0,01

Спонтанная МТТ-активность, у. е.  $0,12 \pm 0,02$ ,  $0,11 \pm 0,02$

Индукционная

МТТ-активность, у. е.  $0,356 \pm 0,06$ ,  $0,312 \pm 0,08$

Примечание:  $p = 4$  показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

Анализ таблицы 2, показал, что  $2$  изменения липидного спектра сыворотки крови сопровождаются ростом абсолютного числа моноцитов, отражающего интенсивность моноцитопоза на уровне костного мозга, в сравнении с пациентами имеющими нормальные показатели липидного спектра сыворотки крови. Функциональные возможности моноцитов в условиях гиперлипидемии, также были изменены, в виде повышения адгезивной и пролиферативной активности клеток, отражающих активацию клетки ее выход из редокс-статуса. В варианте теста с микроскопической оценкой результатов исследования процент адгезии у лиц с ГЛП был выше на уровне статистической вероятности, а при спектрофотометрической оценке показатели оптической плотности были достоверно выше у пациентов с гиперлипидемией, что характерно для проявлений гиперлипидемии.

Исследование пролиферативной активности моноцитов, производимая с помощью AlamarBlue-теста, у пациентов с ранними формами ХЦВЗ в условиях повышения отдельных липидных фракций обнаружило значимый рост показателя, доказывая непосредственное участие моноцитов крови в реакциях атероматоза, что в итоге приводит к клинической манифестации и прогредиентному течению системной, в том числе церебральной сосудистой патологии.

Роль оксидативного стресса и окислительной модификации липпротеидов общеизвестна в патогенезе атеросклероза, в связи с этим нами исследована роль моноцитов в **инициации** оксидативного клеточного стресса с помощью определения МТТ-активности клеток. Моноциты пациентов с ранними формами **5** ХЦВХ имеют значительную тенденцию роста показателя активности, как в спонтанной и индуцированной пробе, отражающую интенсификацию процессов бактерицидности, обусловленную продукцией АФК, что в условиях гиперлипидемии провоцирует развитие оксидативного клеточного стресса.

Сосудистый эндотелий является активно метаболизирующей тканью, синтезируя продукты диаметрально противоположные по своим функциональным характеристикам, к которым можно отнести ряд вазоактивных пептидов, медиаторы воспаления, ростовые факторы, про- и дезагреганты. Снижение продукции вазодилаторов, в частности оксида азота в условиях нарушений липидного обмена может привести к усилению констрикторных влияний на сосудистую стенку и развитию локального воспаления в ней. Проведенная нами оценка количества констрикторов и дилаторов преимущественно эндотелиального происхождения (дериватов оксида азота и одной из изоформ эндотелина -1) (таблица 3) у пациентов с ранними формами ХЦВЗ в условиях гиперлипидемии продемонстрировала отсутствие значимых изменений в содержании терминальных метаболитов оксида азота у лиц с нормо- и гиперлипидемией.

Таблица 3 – Содержание дериватов оксида азота в крови и культуральной жидкости у пациентов с ранними формами ХЦВЗ в условиях нормо- и гиперлипидемии (M  $\pm$  m)

Показатели Группа 1

Контрольная с нормолипидемией

n = 30 Группа 2

Ветераны с ХЦВЗ с гиперлипидемией

n = 77 p

NO<sub>2</sub>, мкМоль/л  $2,9 \pm 0,2$ ,  $3,3 \pm 0,18$

NO<sub>x</sub>, мкМоль/л  $22,3 \pm 0,79$ ,  $23,8 \pm 0,96$

NO<sub>3</sub>, мкМоль  $3$  /л  $19,3 \pm 0,7$ ,  $20,6 \pm 0,9$

Спонтанная продукция, мкМоль/л NO  $2$   $2,9,5 \pm 0,44$ ,  $13,1 \pm 0,52$ ,  $< 0,01$

NO<sub>x</sub>  $38,6 \pm 0,8$ ,  $41,0 \pm 0,7$ ,  $< 0,01$

NO<sub>3</sub>  $29,1 \pm 3,9$ ,  $31,2 \pm 3,03$

Индукционная продукция, мкМоль/л NO<sub>2</sub>  $10,1 \pm 0,45$ ,  $9,8 \pm 0,61$

NO<sub>x</sub>  $46,2 \pm 1,8$ ,  $33,4 \pm 2,41$

NO<sub>3</sub>  $22,4 \pm 2,7$ ,  $23,5 \pm 2,4$

Примечание:  $p =$  показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.  $2$

Интактные клетки эндотелиальной выстилки сосудов находятся в состоянии базального уровня функционирования, при котором конститутивная eNOS, находится в состоянии редокс, т.е. неактивна, а в условиях повышенной потребности или ее несостоятельности функцию эндогенного поставщика оксида азота берет на себя индуцибельная синтаза моноцитарного или эндотелиального происхождения mas NOS, которая помимо своей бактерицидной функции обладает свойствами эндогенного вазодилатора.

Исследование культуральной жидкости, взятой от неактивированных моноцитов пациентов с ранними формами ХЦВЗ, имеющих нарушения липидного спектра, в условиях in vitro имело место значимое повышение суммарной продукции стабильных метаболитов оксида азота и нитритов в сравнении с контрольной группой  $20$ . Количество нитратов имело стойкую тенденцию к повышению. При этом в культуральной жидкости взятой от моноцитов здоровых лиц суммарная продукция молекул оксида азота выросла в среднем в 1,3 раза при стимуляции ЛПС S. typhi в дозе 25 мкг/мл, а моноциты пациентов с ранними формами ХЦВЗ не отвечали подъемом показателя, что свидетельствует об истощении функциональных резервов клеток в результате возможной гиперактивации. Многоликая роль интермедиатов оксида азота связана с его реакционной способностью. Что позволило выделить группу «реакционно-активных форм азота», по аналогии с кислородом, к которым относится в т.ч. и монооксид азота, пероксинитрит и нитрит (диоксид азота). В свою очередь пероксинитрит способен значительно модифицировать мембраносвязанные молекулы практически любых биологических мембран, инактивировать ферменты анти-оксидантной защиты. Тем не менее, двойственность механизмов действия на различные структуры клетки, с одной стороны как стимуляторов метаболических процессов, с другой как повреждающих факторов зависит от концентрации и величины сигнала. В низких концентрациях активные формы азота работают как стимуляторы биологической активности клетки, ее адаптационного потенциала, за счет, например, включения генов фактора ядерной транскрипции (NF-kB). В условиях гиперлипидемии высоконасыщенные липидами мембраны клеток становятся доступной мишенью для мощных прооксидантов из числа реакционно-активных молекул азота, инициируя явление нитрозативного клеточного стресса.

Известно, что нитрозированию, т.е. введению нитрогруппы в молекулы органических соединений в условиях окислительного клеточного стресса могут подвергаться не только липиды, но и белковые соединения, например аминокислота тирозин, с образованием конечного стабильного продукта окисления нитротирозина. Последний согласно ряду исследования может претендовать на роль биомаркера выраженности окислительного нитрозативного стресса, а также наличия системного воспалительного ответа, некоторых нейродегенеративных процессов ЦНС. Имеются отдельные сведения о роли нитротирозина в качестве триггера ремоделирования сосудистой стенки.

Исследование концентрации нитротирозина у пациентов с ранними формами ХЦВЗ показало его достоверное повышение при I, II и IV типах гиперлипидемий, характеризующихся высоким содержанием атерогенных фракций липидов, соответственно  $3,6 \pm 0,02$  нМ ( $p=0,02$ );  $4,2 \pm 0,02$  нМ ( $p=0,001$ );  $3,8 \pm 0,02$  нМ ( $p=0,03$ ) в сравнении с показателем контрольной группы с нормолипидемией ( $0,97 \pm 0,003$ ) нМ. Так как формирование ранних форм хронической цереброваскулярной недостаточности происходит на фоне системного поражения сосудистого русла можно считать повышение показателей нитротирозина маркером нитрозативного повреждения эндотелия токсичными соединениями оксида азота и фактором медиаторного повреждения стенки сосудов, усугубляющего дисфункцию эндотелия.

Концепция формирования эндотелиальной дисфункции постулирует наличие дисбаланса вазоактивных факторов, поэтому нами предпринято определение одного из наиболее мощных вазоконстрикторов — эндотелина—1, который является секреторным продуктом эндотелиальных, гладкомышечных клеток, а также нейронов, астроцитов и некоторых других эпителиоцитах. В условиях спазма и ишемии сосудов синтез эндотелина—1 стимулируется тромбином, адреналином, провоспалительными цитокинами (IL—1, 6). Высокие концентрации эндотелина—1 могут полностью нивелировать действие вазодилаторов, в том числе оксида азота. Кроме эндотелина в процессах ремоделирования сосудистой стенки активное участие принимает важнейший фактор ангиогенеза —сосудистый фактор роста эндотелия (VEGF), обладающий способностью к индукции хемотаксического передвижения моноцитов и клеток эндотелия и играет важнейшую роль в процессах неоангиогенезе.

Кроме дисфункциональных изменений сосудов, представляет особый интерес морфологическая диагностическая оценка эндотелиопатии, как наиболее объективный критерий повреждения сосудистой стенки. Нами произведена цитологическая оценка эндотелиальной дисфункции, основанная на подсчете циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, клеток эндотелия которые слущиваются с поверхности сосудистой стенки в результате ее повреждения. В нормальных условиях количество данных клеток очень мало и попадая в кровотоки они поглощаются клетками моноцитарно—макрофагальной системы. Следовательно, их повышение в системном кровотоке является отражением массивного повреждения

эндотелия (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели функционального и морфологического состояния эндотелия при ранних формах ХЦВЗ в условиях гиперлипидемии (M ± m)

Показатели Группа 1 Контрольная с нормолипидемией

n = 30 Группа 2

Ветераны с ХЦВЗ с гиперлипидемией

n = 77 р

Эндотелин-1, **4** фмоль/мл 1,7 ± 0,1 4,9 ± 0,1 0,002

NO<sub>2</sub>/ЭТ-1 3,6 ± 0,15 1,31 ± 0,5 < 0,01

VEGF, пг/мл 30,6 ± 5,6 83,8 ± 2 **7**,4 0,001

ЦДЭ, клеток / 100 мкл 2,4 ± 0,4 6,9 ± 0,5 0,001

Примечание: р – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни. **2**

Анализ **2** данных таблицы 4 показал почти двукратное повышение уровня эндотелина—1 в сыворотке пациентов с ранними формами ХЦВЗ при гиперлипидемии в сравнении с группой контроля **20**. Из этого следует, что повышение отдельных фракций липопротеидов в крови или их комбинации, окислительная модификация могут способствовать индукции синтеза ЭТ-1, который в свою очередь, обладая рядом эффектов на сосудистую стенку, приводит к ее ремоделингу за счет митогенеза, стимуляции гладкомышечных клеток, фибробластов, участия в процессах неоангиогенеза[10]. Подтверждением тому служит избыточная концентрация васкулоэндотелиального фактора роста в этих условиях, приводящая к изменению контрактильности сосудистой стенки, повышению проницаемости гемато-энцефалического барьера [11]. Расчет соотношения вазоактивных факторов показал самый высокий коэффициент в группе здоровых мужчин с нормальными параметрами липидного спектра крови, преимущественно за счет низкого уровня продукции ЭТ-1. В группе пациентов ранними формами ХЦВЗ расчетный показатель оказался ниже практически в 2 раза, за счет снижения содержания нитритов в сыворотке и **2** высокому значению показателя ЭТ—1. Кроме того, доказано, что болюсная секреция ЭТ-1, способствует синтезу простагландинов и тромбосанов, обладающих констрикторным и проагрегантным действием.

Известно также свойство VEGF отвечать релаксирующей реакцией взаимодействуя через PI3K/Akt- и MAPK-пути, а также посредством активации синтеза простаглицина (PGI<sub>2</sub>), одного из мощнейших вазодилататоров, **2** следовательно повышение васкулоэндотелиального фактора роста в данных условиях можно рассматривать как некий механизм компенсации NO-зависимой вазодилатации.

Количество ЦДЭ в контрольной группе согласно нашим данным не превышало нормы, данной в работе [8] (2–4 клетки / 100 мкл). **2** При ранних формах ХЦВЗ в условиях гиперлипидемии происходило значительное (в 2,8 раза) повышение концентрации десквамированных эндотелиоцитов в кровотоке, что является прямым следствием повреждения эндотелия и наличия системной эндотелиопатии.

Вазопрессорный профиль сыворотки крови неизбежно сказывается на изменении гемореологии и сопровождается нарушением адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, что играет значимую роль в прогрессировании ранних форм хронической цереброваскулярной недостаточности. В связи с этим нами проведено исследование факторов тромбогенного риска (уровня фибриногена, антитромбина-III, времени зуглобулинового фибринолиза (таблица 5).

Таблица 5 – **2** Факторы тромбогенного риска у пациентов с ранними формами ХЦВЗ в условиях гиперлипидемии (M ± m)

Показатели Группа 1 Контрольная с нормолипидемией

n = 30 Группа 2

Ветераны с ХЦВЗ с гиперлипидемией

n = 77 р

Фибриноген, г/л 2,7 ± 0,19 6,71 ± 0,1 0,02

Антитромбин-III, % 103,1 ± 3,4 102,7 ± 2,3

Эуглобулиновый фибринолиз, мин 226,7 ± 11,08 289,8 ± 4,9 < 0,01

Примечание: р – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни. **2**

Согласно **2** исследованиям, на фоне проатерогенных изменений липидного спектра сыворотки крови у пациентов с ранними формами ХЦВЗ отмечены более высокие параметры зуглобулинового фибринолиза, отражающие удлинение времени растворения сгустка, что характеризует повышение тромбогенного риска и **2** повышение концентрации фибриногена, что отражается на изменении гемореологии крови в условиях формирования ранних нарушений церебральной гемодинамики.

Таким образом, формирование ранних форм хронической цереброваскулярной недостаточности важнейшее значение имеет прогрессирование системной сосудистой патологии, обусловленное рядом неблагоприятных факторов: количественным и качественным нарушением липидного гомеоста

за, эндотелиопатией, дисбалансом вазоактивных молекул и изменением гемореологии. Выявленные нами четыре вида гиперлипидемий более чем у 90% ветеранов с ранними формами ХЦВЗ, среди которых наиболее атерогенным является IIБ тип могут быть одним из важнейших триггерных факторов развития системного и церебрального атеросклероза, что на фоне ремоделирующих сосудистых перестроек и нарушения проницаемости ГЭБ лежит в основе патогенеза прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии.