

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ШОМУРОДОВА ДИЛЬНОЗА САЛИМОВНА

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПОЖИЛЫХ НА ФОНЕ
ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Самарканд-2025

Аннотация

Данное исследование посвящено изучению взаимосвязи между хронической ишемией мозга (ХИМ) и нарушениями функции щитовидной железы у пожилых пациентов. Особое внимание уделяется клиническим проявлениям, лабораторным и инструментальным данным, а также морфофункциональным изменениям, обусловленным сочетанием этих патологий. Исследование выявляет, что дисфункция щитовидной железы может усиливать когнитивные и неврологические расстройства при ХИМ, что требует комплексного подхода к диагностике и лечению данной категории пациентов.

Таким образом, дисфункция щитовидной железы у пожилых пациентов может усугублять течение хронической ишемии мозга, усиливая когнитивные и неврологические нарушения. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению данной категории пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ГБ	- головная боль
ЦВП	- цереброваскулярная патология
ЦВЗ	- цереброваскулярное заболевание
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
УЗДГ	- ультразвуковая доплерография
БЦА	- брахиоцефальная артерия
БЦС	- брахиоцефальный ствол
ЭЭГ	- электроэнцефалография
ТКД	- транскраниальная доплерография
ТКДС	- транскраниальное дуплексное сканирование
УЗДС	- ультразвуковое дуплексное сканирование
ПМА	передняя мозговая артерия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важнейшей медико-социальной проблемой современной неврологии, так как в структуре общей смертности населения от цереброваскулярных заболеваний стоят на втором месте, а из всех цереброваскулярных заболеваний, хронические нарушения мозгового кровообращения составляет практически 80%, и это пожилые люди 65 лет и старше. По данным ВОЗ «...уровень заболеваемости ХИМ в мире относительно высок, встречаясь у двух третей лиц старше 65 лет, это также наблюдается у 50% людей в возрасте от 50 до 65 лет и у 25% в возрасте от 45 до 50 лет»¹.

Во всем мире в формировании ХИМ прослеживается этапность длительного недостатка в сосудистой системе, вследствие стеноза церебральных артерий, аномалии мозговых артерий, воспалительная васкулопатия, то есть видна мультифакторность, приводящая в итоге ко вторичным церебральным нарушениям. В доступных источниках, подробно с доказательной базой, описывается характерный иммунный ответ и патогенетические изменения при ишемизации ткани головного мозга, формирование каскада противовоспалительных цитокинов. Однако, остается открытым вопрос, всех коморбидных ситуаций в организме, приводящих к запуску иммуно-воспалительного механизма. Какова роль генетической предрасположенности к цереброваскулярной патологии, соотношение геномного полиморфизма у лиц, сочетающих несколько хронических заболеваний, например дисфункцию щитовидной железы, пожилой возраст, артериальную гипертензию и некоторые другие фоновые заболевания. Таким образом, изучение причины возникновения ХИМ на фоне коморбидных патологий, развитие и определения роли иммунного воспаления и генетических факторов у лиц пожилого возраста, является актуальным и своевременным. На основе этого многогранного отсутствия осведомленности области, представляющие особый интерес для дальнейших исследований,

включают изучение влияния гипотиреоза с развитием хронической ишемии мозга.

В стратегию развития Независимого Узбекистана на 2022-2026 годы по семи приоритетным направлениям включены задачи по повышению качества оказания населению квалифицированных медицинских услуг¹. Реализация данных задач, в том числе, путём оптимизации лечебно-диагностической тактики ХИМ на фоне гипотиреоза, а также является актуальным направлением неврологии и медицины в целом, за счёт высокой медико-социальной значимости.

Данное диссертационное исследование в определённой степени способствует выполнению задач, изложенных в Указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению совершенно новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения», УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», ПП-4887 от 10 ноября 2020 года «Дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» и ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путём дальнейшего повышения эффективности медико-профилактической работы», а также в других нормативных-правовых актах, связанных с данной сферой.

Обзор зарубежных научных исследований². Научные исследования и разработка протоколов, направленных на оптимизацию качества медицинской помощи пожилым больным ХИМ на фоне гипотиреоза проводятся многими международными медицинскими учреждениями, такими как: KlinikenSchmieder (Германия), Топ Ихиллов Израиль), Герцлия

й¹ Указ Президента РУз от 28.01.2012 г. № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы». Сборник законодательных актов.

²<https://kliniken-schmieder.ru>; <https://ichilovtop.com/nejroreabilitatsiya-za-rubezhom-top-ihilov>; <https://patient-mt.ru/gde-lechitsya/treatment-israel/clinics/med-tsentr-gertsliya>; <https://www.ckbran.ru/cure/neurology/khronicheskaya-ishemiya-mozga-distsirkulyatornaya-entsefalopatiya>

Медикал Центр, НКЦ№2 ФГБНУ РНЦХ Им. Б.В. Петровского. Согласно сведениям, зарубежных учёных J.G. Duan (2014), S. Janelidze (2017), M.S. Kirkman (2018), L.M. Wei (2019), N.M. Harris (2020) дисфункция щитовидной железы является важным предиктором развития цереброваскулярных заболеваний, чем артериальная гипертензия, но механизмы и молекулярные взаимодействия этой связи все ещё обсуждаются.

Продолжаются исследования по улучшению результатов лечения ишемии головного мозга на фоне коморбидных заболеваний, в частности, гипотиреоза. Причинами возникновения патологического состояния является гипоксия участка ткани мозга, вследствие локального сужения мозгового кровотока. Патология запускает цепную реакцию негативных процессов в нейронах и в конечном итоге приводит к гибели нервных клеток.

Возрастные цереброваскулярные факторы становятся отличительной чертой сосудистых когнитивных нарушений; таким образом, ожидается, что число пациентов, страдающих хронической ишемией, будет экспоненциально расти в ближайшие десятилетия (BalasubramanianP, 2018) и несут ответственность примерно за 30% стареющего населения, страдающего в Азии и развивающихся странах (WoltersF, 2022).

Степень изученности проблемы. Сочетание гипотиреоза с ХИМ является актуальной проблемой, так как отягощаются течение коморбидной патологии, и наоборот, а также способствует развитию гемодинамических изменений, а именно снижается эластичность стенок общих сонных, среднемозговых и позвоночных артерий, что приводит к гипоперфузии головного мозга (KeshavarzS, 2017). Нарушение функции сосудистой системы при гипотиреозе зависит не только от состояния сосудов за счет атеросклероза, но также и от преобладания дисметаболических механизмов, которые приводят к снижению реактивности сосудистой стенки, что подтверждается корреляционной зависимостью, которая наблюдалась между уровнем гормонов щитовидной железы и гемодинамических и клинических данных. Вместе с этим патология сопровождается снижением

функциональной активности головного мозга, ухудшением когнитивных функций и повышением тревожности и депрессии (Воскресенская О.Н., 2018). Часто при ишемических явлениях отмечают нарушения центральной и местной функции тиреоидных гормонов (ТГ), в частности, играют важную роль в это происходит вследствие их участия в регуляции процессов развития и созревания множества тканей посредством геномных и негеномных действий (Камчатнов П.Р., 2018, Т. Колдова, 2019).

А. Т. Джурабекова с соавт. (2022) считают, что «...процессы старения оказывают прямое и опосредованное влияние на эпидемиологическую и клиническую картину гипотиреоза. Среди старшего поколения субклинические нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) встречаются чаще, чем манифестные формы заболевания, поэтому распространенность субклинического гипотиреоза увеличивается с возрастом и составляет от 3 до 16% у лиц старше 60 лет» (А. Т. Джурабекова, 2022). По мере совершенствования подходов первичной профилактики когнитивных нарушений при ХИМ на фоне гипотиреоза, путём раннего скрининга и своевременного определения адекватной терапии, является одной из важных медикосоциальных проблем (Рахимбаева, Г. С., 2018, Усманова Д.Д., 2022).

Дисфункция щитовидной железы считается потенциально обратимой причиной снижения когнитивных функций; следовательно, скрининговые тесты функции щитовидной железы описаны в руководствах как важный компонент диагностики деменции (Саноева М.Ж., 2021). Особую актуальность приобретают изучение коморбидных состояний, как хроническая ишемия мозга на фоне гипотиреоза, которые взаимно отягощая друг друга, влияют на течение основного заболевания и осложняют его.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что исследования проведены с использованием современных методов и средств, на основании утверждённых стандартов диагностики, с применением методов математической статистики результатов исследования, адекватностью

полученных результатов теоретических и практических исследований, внедрением в практическую деятельность.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в расширении знаний в области применения новейших технологий в развитие и расширение существующих возможностей диагностики и комплексного лечения пожилых людей с ХИМ на фоне гипотиреоза.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основании полученных результатов разработаны методологические подходы к диагностике и лечению хронической ишемии головного мозга на фоне гипотиреоза. Использование мультидисциплинарного подхода и разработанного алгоритма при выборе метода лечения у пожилых людей с ХИМ на фоне гипотиреоза позволяет повысить возможности и эффективность комплексного лечения.

ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПОЖИЛЫХ НА ФОНЕ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(обзор литературы)

§1.1. Влияние дисфункции щитовидной железы на течение хронической ишемии головного мозга у пожилых

Согласно World Population Prospects 2019 (WHO, 2019) «... доля населения в возрасте 65 лет и старше выросла с 6% в 1990 году до 9% в 2019 году, и ожидается, что к 2050 году она вырастет до 16% [173, с. 23]. Средняя продолжительность жизни претерпела самый быстрый рост в период с 2000 по 2016 год с 1960-х годов, и выживаемость после 65 лет улучшается во всем мире, поскольку человек в возрасте 65 лет в 2015–2020 годах может рассчитывать прожить в среднем еще 17 лет. Неудивительно, что этот демографический прогресс сопровождается увеличением распространенности множественных хронических заболеваний, увеличением (множественной) заболеваемости и инвалидности и, следовательно, полипрагмазией с более высоким риском лекарственного взаимодействия и побочных эффектов» [173, с. 23].

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — это патологии, связанные с нарушением мозгового кровообращения, такие как ишемический и геморрагический инсульты. Они оказывают значительное экономическое бремя, включая прямые расходы на лечение, реабилитацию и госпитализацию, а также косвенные из-за потери трудоспособности и долгосрочной инвалидности. Эти факторы ведут к значительным финансовым затратам как для пациентов, так и для государства, что подчеркивает важность профилактики и своевременного лечения [6, с. 13; 8, с. 39].

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются второй по частоте причиной смерти в мире, вызывая около 6,5 миллиона смертей ежегодно, что составляет приблизительно 11% от всех случаев смерти. В развитых странах

смертность от ЦВЗ снизилась на 42% с 1990 года благодаря улучшению профилактики и лечения, однако ЦВЗ остаются третьей по значимости причиной смерти, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям и онкологическим заболеваниям. В будущем ожидается дальнейшее снижение смертности в развитых странах, тогда как в развивающихся регионах, по прогнозам, случаи смертности могут возрасти до 7,8 миллионов к 2030 году из-за увеличения факторов риска, таких как ожирение, гипертония и недостаток физической активности [6, с. 13; 7, с. 39].

Гормоны щитовидной железы, такие как тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), играют ключевую роль в развитии мозга и его функциях, особенно в периодах пренатального и постнатального развития. Они регулируют процессы нейрогенеза, синтеза миелина и созревания нейронов, влияя на когнитивные способности и память. Взаимодействуя с внутриклеточными и мембранными рецепторами, гормоны щитовидной железы активируют специфические гены и сигнальные пути, обеспечивающие нормальное функционирование клеток. В нейронах и глиальных клетках Т3 участвует в процессах нейрональной пластичности, ангиогенеза и поддержания цитоскелета, тем самым способствуя восстановлению повреждённых клеток и структур мозга, а также стимулируя развитие новых нейронных соединений [16, с. 30].

Роль этих механизмов особенно значима при ишемическом инсульте, когда гормоны щитовидной железы могут способствовать нейропротекции, стимуляции нейрогенеза и ангиогенеза, что улучшает восстановление тканей мозга. Стимуляция гормонов щитовидной железы при инсульте рассматривается как потенциальная терапия, направленная на активацию процессов регенерации и минимизацию повреждений нейронов за счет влияния на внутриклеточные сигнальные пути, включая MAPK и PI3K/Akt, которые ответственны за клеточную выживаемость и восстановление. Механизмы восстановления также включают поддержание целостности цитоскелета нейронов и активацию глиальных клеток для обеспечения

структурной и функциональной реорганизации мозга. Исследования показывают, что повышение уровня тиреоидных гормонов может способствовать улучшению исходов после инсульта за счет снижения воспаления и стимуляции репаративных процессов. В этом обзоре мы представим современные данные о функциях и механизмах действия гормонов щитовидной железы во взрослом мозге, особенно в контексте нейропластичности, ангиогенеза и нейрогенеза. Мы также рассмотрим молекулярные пути, участвующие в патофизиологии ишемического инсульта и восстановлении, а также гормоны щитовидной железы как возможную мишень для новых терапевтических подходов, направленных на улучшение восстановления после инсульта [56, с. 5].

Заболевания щитовидной железы, такие как гипотиреоз и гипертиреоз, увеличивают риск развития цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), влияя на метаболические и сосудистые процессы. Исследование ANarpi с соавторами (2022) показало, что заболевания щитовидной железы, такие как гипертиреоз, увеличивают риск ишемического инсульта (ИИ), особенно через механизм развития аритмий, включая фибрилляцию предсердий. Гипотиреоз, в свою очередь, ассоциируется с атеросклерозом, что также повышает риск ЦВЗ. Тиреотропный гормон (ТТГ) может быть использован как прогностический маркер для определения различных типов инсульта, однако исследования ограничены малыми выборками и отсутствием долгосрочного наблюдения. Важно учитывать это при дальнейшем изучении роли щитовидной железы в патофизиологии инсульта [215, с. 16].

A.Narpi с соавт. (2022), исследовали два комбинированных исхода: неблагоприятный функциональный исход (смерть во время пребывания в больнице или инвалидность при выписке) и неблагоприятная обстановка при выписке (смерть при переводе из реанимационного отделения в другое отделение или при выписке домой). Анализы проводились с использованием моделей логистической регрессии. Были протестированы криволинейные ассоциации, включающие ТТГ в виде полиномиальных

членов. Модели были скорректированы с учетом демографических данных, факторов, предшествующих инсульту, и вмешивающихся факторов, связанных с ИИ. Было обнаружено, что низкий уровень ТТГ имел сложную корреляционную связь с плохим функциональным исходом и что форма связи менялась с возрастом. В возрасте 65 лет кривая риска имела U-образную траекторию: вероятность неблагоприятного исхода снижалась с повышением уровня ТТГ, достигая минимума при значении около 3,00 мМЕ/л, после чего снова увеличивалась. Однако между 70 и 75 годами кривая выпрямлялась, а после 80 лет принимала инвертированную U-образную форму, при этом риск возрастал с повышением ТТГ. Максимальные значения ТТГ постепенно увеличивались с возрастом: с 1,70 мЕд/л в 80 лет до приблизительно 2,20 мМЕ/л в 90 лет, постепенно далее снижаясь. Была обнаружена линейная обратная связь между ТТГ и неблагоприятными условиями выписки [216, с. 73].

Часто при ишемических явлениях отмечают нарушения центральной и местной функции тиреоидных гормонов (ТГ), в частности, играют важную роль в это происходит вследствие их участия в регуляции процессов развития и созревания множества тканей посредством геномных и негеномных действий.

ANappi и соавторы (2021) доказали, что тиреоидные гормоны (ТГ) оказывают значительное влияние на ССС и ГМ, играя важную роль в поддержании гомеостаза. В их исследовании было показано, что низкие уровни свободного Т3 коррелируют с повышенной тяжестью инсульта и худшими функциональными исходами. Авторы осветили механизмы, через которые ТГ способствуют восстановлению функций организма после инсульта, подчеркивая их важность в контексте исходов ЦВЗ [216, с. 49].

Таким образом, не является удивительным, что нарушения в доступности и функциональности ТГ могут вызвать значительные изменения в головном мозге. Тем не менее, влияние как периферического, так и системного гипо- или гипертиреоза может значительно различаться в

зависимости от типа заболевания. Более того, даже при одном и том же заболевании могут возникать различные эффекты в отношении определенных тканей, что зависит от их функциональных особенностей и задач. Это подчеркивает сложность взаимодействий между гормональной регуляцией и тканевыми реакциями, требующими дополнительного изучения для более глубокого понимания этих процессов [197, с. 119].

Несмотря на множество исследований, посвящённых тиреоидным гормонам (ТГ) и их влиянию на физиологические процессы, существует заметный пробел в понимании их роли в патофизиологии ЦВЗ. В частности, существуют значительные открытые вопросы в знаниях о молекулярных и биохимических механизмах действия ТГ, которые контролируют физиопатологию головного мозга и сердца, а также об оптимальных стратегиях лечения дисфункции щитовидной железы у пациентов с ХИМ и без них.

Гомеостаз ТГ представляет собой сложный процесс, регулируемый системой ГГТ, который обеспечивает поддержание оптимального уровня гормонов в организме. Важным аспектом этой системы являются адаптивные механизмы, активируемые в нетиреоидных органах, которые способны продуцировать свободный Т3. Эта внутритканевая продукция ТГ обеспечивает регуляторную автономию периферических органов, позволяя им вырабатывать достаточное количество гормонов для удовлетворения различных энергетических, функциональных и метаболических потребностей. Уровни ТГ в сыворотке крови могут служить индикаторами общего состояния организма; однако, в настоящее время отсутствуют методы для рутинного количественного определения уровней ТГ в тканях, что может более точно коррелировать с их функциями, особенно в контексте головного мозга. Исследования показывают, что дисфункция тиреоидных гормонов может оказывать значительное влияние на функции мозга, подчеркивая важность понимания их регуляции и взаимодействий в различных тканях для разработки эффективных терапевтических стратегий [296, с. 10].

Отсутствие осведомленности в области взаимодействия ТГ и ЦВЗ подчеркивает необходимость углубленных исследований. В частности, особый интерес представляют исследования, направленные на понимание механизмов, лежащих в основе этого взаимодействия ТГ и ЦВЗ, может открыть новые горизонты для выявления новых биомаркеров, отражающих действие ТГ в мозговой ткани. Эти биомаркеры могут служить не только диагностическими инструментами, но и потенциальными целями для терапевтических вмешательств, способствующих улучшению исходов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

В настоящее время наблюдается необходимость проведения крупных эпидемиологических исследований для определения подгрупп пациентов с дисфункцией щитовидной железы, которые предрасположены к цереброваскулярным заболеваниям. Это позволит выявить высокорискованные группы и направить клинические испытания на оценку способности ТГ) или тиреомиметиков улучшать функции мозга и исходы у пациентов. Клинические и доклинические исследования должны прояснить роль ТГ в модуляции эндотелиальной функции и установить клеточные сигнальные процессы, с помощью которых ТГ регулирует электрическую проводимость, сократимость и функцию периферических сосудов. Будущие исследования будут способствовать выяснению механизмов, лежащих в основе ремоделирования миоцитов и нейронных дисфункций, вызванных действием ТГ. Это понимание критически важно для разработки стратегий, направленных на улучшение функционального восстановления у пациентов с ЦВЗ [10, с. 30].

В заключение, изучение потенциала ТГ в терапии ЦВЗ является жизненно важной задачей. ТГ играют ключевую роль в метаболических процессах, нейропротекции и восстановлении нейронов, что делает их перспективными для использования в лечении. Понимание механизмов воздействия ТГ на восстановление мозговых функций может привести к

созданию эффективных стратегий терапии, направленных на снижение инвалидности и улучшение качества жизни пациентов с ЦВЗ.

Исследования показывают, что как гипертиреоз, так и гипотиреоз, а также синдром низкого ТЗ оказывают негативное влияние на клинические исходы, выступая неблагоприятными прогностическими факторами для пациентов. Эти состояния ассоциируются с ухудшением регенеративных процессов, особенно после инсульта, что может замедлять восстановление функций мозга и тканей. Положительное влияние тиреоидных гормонов (ТГ) на восстановление тканей является важным аспектом, который требует более глубокого изучения. ТГ играют ключевую роль в регуляции метаболизма, а также в нейропротекции, что может способствовать улучшению восстановительных процессов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, как статус ТГ может влиять на реабилитацию пациентов, перенесших неорганическую мозговую катастрофу (НМК). Понимание этих механизмов может открыть новые горизонты для разработки эффективных терапевтических стратегий и повышения качества жизни пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [13, с. 48].

В своем исследовании, В. Biondi и соавторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований влияния ТГ на физиологические процессы. ТГ оказывают положительное воздействие на физиологию сердечной мышцы, улучшая её функцию и адаптацию. Они также играют ключевую роль в регенерации головного мозга, поддерживая нейропротекцию и восстановление нейронных структур, а также способствуют ангиогенезу, что критически важно для восстановления кровоснабжения и кислородного обмена. По мнению авторов эти исследования могут углубить понимание механизмов действия ТГ и их потенциального применения в терапии сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний [122, с. 77].

Гипотиреоз связан с несколькими традиционными и новыми факторами риска атеросклероза, включая повышенный уровень

липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и эндотелиальную дисфункцию. В настоящее время субклинический гипотиреоз является обычным проявлением данного состояния, однако не существует убедительных доказательств его связи с сосудистыми факторами риска [12, с. 43]. Хотя субклинический гипотиреоз может потенциально способствовать развитию атеросклероза, четкие доказательства этой взаимосвязи отсутствуют.

Многие исследователи не связывают незначительное повышение ТТГ с клиническими изменениями у пожилых людей, считая, что симптомы, характерные для гипотиреоза, схожи с симптомами хронического нарушения мозгового кровообращения, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения этого вопроса для более глубокого понимания патофизиологических механизмов [153, с. 9; 165, с. 12]. В результате исследований, проведенных О. Ленгом и С. Разви в 2019 году, было выявлено, что терапия субклинического гипотиреоза у пожилых пациентов не обеспечивает ожидаемой эффективности. Препараты, такие как левокарнитин и левотироксин, применяемые в рамках заместительной гормональной терапии, показали ограниченные результаты в улучшении клинического состояния пациентов [197, с. 120]. Также, есть данные, что вообще не рекомендуется какое-либо сопутствующее лечение гормонами ЩЖ, чтобы не нанести вреда организму [165, с. 12].

Гипотиреоз у людей старше 65 лет встречается в 9-20% случаев, однако его диагностика затруднена из-за того, что клинические проявления могут маскироваться под естественные признаки старения [146, с.83]. Медленное развитие симптомов, таких как артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, усложняет раннее распознавание заболевания. Изменения структуры щитовидной железы, например, появление узлов, также требуют более тщательной диагностики, поскольку лабораторные анализы тиреоидных гормонов не всегда отражают полную картину [297, с. 6]. Самым непредсказуемым аспектом гипотиреоза являются его многочисленные осложнения, затрагивающие все органы и системы, включая замедление

обмена веществ и окислительно-восстановительных процессов в организме [205, с. 238; 297, с. 6].

Центральная нервная система очень чувствительна к дефициту тиреоидных гормонов, где происходит нарушение влияния ТТГ на механизм нейротрансмиссии [146, с.83]. Как следствие – снижение интеллекта, памяти, внимания, астено-депрессивные расстройства [198, с. 120]. Таким образом, гипотиреоз в пожилом возрасте оказывает негативное влияние на здоровье, повышая риск развития деменции, и требуют дальнейшего изучения патогенетических механизмов и взаимодействия ТТГ с возрастным аспектом.

А. Т. Джурабекова с соавт. (2022) считают, что «...процессы старения оказывают прямое и опосредованное влияние на эпидемиологическую и клиническую картину гипотиреоза. Среди старшего поколения субклинические нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) встречаются чаще, чем манифестные формы заболевания, поэтому распространенность субклинического гипотиреоза увеличивается с возрастом и составляет от 3 до 16% у лиц старше 60 лет» [258, с. 3].

§1.2. Состояние когнитивного статуса и психовегетативной системы у пожилых больных с дисфункцией щитовидной железы

Дисфункция щитовидной железы широко распространена среди людей пожилого возраста и часто сопровождается когнитивными нарушениями. Наиболее распространенной формой является гипотиреоз, который, как показали исследования в центрах болезни Альцгеймера в США, связан с тяжелым атеросклерозом, но не с патологией, характерной для болезни Альцгеймера, такой как амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки. Среди обследованных пациентов с клиническим гипотиреозом, около 25% страдали от цереброваскулярных заболеваний, что подчеркивает его связь с сосудистыми патологиями. Гиперхолестеринемия и другие сердечно-сосудистые заболевания также были связаны с гипотиреозом, подтверждая эти выводы в более крупной выборке. Этот анализ представляет собой

первую крупномасштабную оценку нейропатологических сопутствующих заболеваний у пожилых людей с гипотиреозом [202, с. 79].

Патологические последствия дисрегуляции тиреоидных гормонов (ТГ) в головном мозге пожилых людей остаются недостаточно изученными, несмотря на высокую распространенность гипотиреоза и гипертиреоза среди этой возрастной группы, достигающую 30% и 10% соответственно. Оба состояния связаны с увеличенной заболеваемостью и смертностью, так как ТГ оказывают существенное влияние на клеточный метаболизм, развитие мозга и здоровье сердечно-сосудистой системы [213, с. 812; 215, с. 405]. Дисрегуляция ТГ в пожилом возрасте также повышает риск развития деменции и болезни Альцгеймера, что подтверждается анализом опубликованных исследований. Гипертиреоз чаще связывается с ухудшением когнитивных функций, однако гипотиреоз также рассматривается как фактор риска развития деменции. В свете роста пожилого населения, фармакологические манипуляции уровнями ТГ могут стать перспективной стратегией для модификации заболеваний, связанных с возрастными когнитивными нарушениями [214, с. 35; 215, с. 405].

Из-за множества ковариат, которые могут влиять на результаты, на сегодняшний день не существует единого мнения о механизмах, связывающих заболевания щитовидной железы (ТГ) с деменцией. Дефицит ТГ в период внутриутробного развития и раннем возрасте вызывает тяжелые когнитивные нарушения, включая патологию белого вещества. В то время как В. Morte и соавторы предполагают, что гипотиреоз способен вызывать структурные изменения в гиппокампе, взаимосвязь дисрегуляции ТГ с патологиями головного мозга у пожилых людей остается не до конца изученной. Нарушение регуляции ТГ также связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультом, склерозом гиппокампа, церебральным возрастным TDP-43 (CARTS), аутоиммунными заболеваниями и, возможно, болезнью Альцгеймера [213, с. 815].

Вопрос влияния болезни щитовидной железы (ТГ) на когнитивные функции у пожилых людей требует дальнейшего изучения. Проспективных исследований мало, и в них часто отсутствуют патологические конечные точки, что подчеркивает необходимость формирования когорт, отслеживающих пациентов до аутопсии, чтобы понять, как ТГ влияет на мозг с возрастом. Клинический и субклинический гипотиреоз у людей среднего и пожилого возраста связан с ухудшением памяти, зрительно-пространственной организации, внимания и времени реакции. Даже незначительные изменения функции щитовидной железы, находящиеся в пределах нормы, могут серьёзно повлиять на когнитивные способности пожилых людей. Однако когнитивные нарушения, вызванные дисфункцией щитовидной железы, могут не иметь последовательного характера, и лечение L-тироксина не всегда приводит к полному восстановлению нормального функционирования. В литературе нет единого мнения о связи между функцией щитовидной железы и когнитивными способностями в пожилом возрасте [213, с. 815; 219, с. 38].

Целью данного исследования была оценка взаимосвязи между распространенными цереброваскулярными и нейродегенеративными патологиями и клиническим гипотиреозом. Для этого были проанализированы данные Национального координационного центра по болезни Альцгеймера (NACC), собранные в Центрах по болезни Альцгеймера США. Основываясь на результатах предыдущих исследований, таких как работа Abreu et al. (2017), которые показали связь гипотиреоза с сердечно-сосудистыми факторами риска, авторы предположили, что гипотиреоз также может быть связан с цереброваскулярной патологией [25, с. 30; 39, с. 102].

Адекватная функция щитовидной железы играет ключевую роль в поддержании когнитивных функций на протяжении всей жизни. Недостаточность йода и тиреоидных гормонов, как показано на примере кретинизма, ведет к значительным когнитивным нарушениям. Гипотиреоз в

любом возрасте ухудшает когнитивные функции, так как снижает способность мозга эффективно потреблять энергию, необходимую для нейротрансмиссии и памяти. Нарушение усвоения глюкозы, связанное с гипометаболизмом мозга, наблюдается при таких заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, и может предшествовать клиническим проявлениям когнитивного снижения за десятилетия до их появления. Поскольку уровни тиреоидных гормонов изменяются с возрастом, а когнитивное снижение часто сопровождает старение, физиологические изменения функции щитовидной железы могут быть связаны с ухудшением когнитивных функций в процессе нормального старения [53, с. 39].

Мировое население продолжает стремительно стареть, что вызывает значительные демографические изменения. В 2020 году число людей в возрасте 60 лет и старше составило значительную часть населения, и этот показатель продолжает расти. По прогнозам, к 2030 году число пожилых людей увеличится на значительный процент, достигнув около 1,5 миллиарда человек. К 2050 году ожидается удвоение населения старше 60 лет, что приведет к более чем 2 миллиардам пожилых. Число людей старше 80 лет в этот период может вырасти втрое, что еще больше увеличит нагрузку на системы здравоохранения и социального обеспечения [5, с. 167].

Пожилые люди вносят свой вклад в жизнь общества как члены семьи и сообщества, многие из них являются волонтерами и работниками. Хотя у большинства из них хорошее здоровье, многие подвергаются риску развития психических заболеваний, таких как депрессия и тревожные расстройства. Многие также могут испытывать ограниченную подвижность, хронические боли, слабость, слабоумие или другие проблемы со здоровьем, для решения которых им требуется та или иная форма длительного ухода. С возрастом люди чаще сталкиваются с несколькими заболеваниями одновременно [62, с. 45].

Нормальная функция щитовидной железы играет ключевую роль в умственной деятельности, связанной с приобретением, хранением и поиском

информации, а также в поддержании когнитивных функций на протяжении всей жизни[7, с. 435]. Связь между тиреоидными гормонами и когнитивной функцией была впервые выявлена в исследованиях кретинизма, вызванного дефицитом йода. Гипотиреоз, который может развиваться в любом возрасте, приводит к ухудшению когнитивных способностей, так как недостаточная функция щитовидной железы препятствует мозгу поддерживать энергетические процессы, такие как потребление глюкозы, необходимые для нейротрансмиссии и памяти. Снижение усвоения глюкозы мозгом ассоциируется с когнитивными нарушениями и болезнью Альцгеймера, что может наблюдаться задолго до появления клинических симптомов заболевания [154, с. 214].

Гипометаболизм мозга рассматривается как одно из ранних поражений, которое может повышать риск различных форм когнитивных нарушений. Поскольку уровни гормонов щитовидной железы изменяются с возрастом, а когнитивные функции часто снижаются на фоне старения, физиологические изменения в работе щитовидной железы могут быть связаны с когнитивными изменениями при нормальном процессе старения. Когнитивная деятельность, или познание, включает в себя такие процессы, как восприятие, формирование образов, память, рассуждение, решение проблем, принятие решений и язык [120,с. 26]. Эти когнитивные функции обеспечивают интеграцию информации и выполнение сложных мыслительных действий, необходимых для адаптации и функционирования в повседневной жизни.

Дисфункция щитовидной железы считается потенциально обратимой причиной снижения когнитивных функций; следовательно, скрининговые тесты функции щитовидной железы описаны в руководствах как важный компонент диагностики деменции[120, с. 26]. Дисфункция щитовидной железы часто наблюдается у лиц с подозрением на деменцию. Однако результаты лечения явного гипотиреоза и гипертиреоза, а также субклинического гипертиреоза на когнитивную функцию до конца не выяснены. Что касается субклинического гипотиреоза, 4 из 5 недавних

рандомизированных клинических испытаний и метаанализ лечения левотироксина не обнаружили доказательств улучшения когнитивной функции [99, с. 315].

Систематические обзоры и метаанализы исследований выявили противоречивые результаты относительно связи между субклинической и явной дисфункцией щитовидной железы и когнитивными нарушениями, а также риском развития деменции. Чтобы устранить эти расхождения, анализ данных отдельных участников когортных исследований может предоставить более точные выводы. Он позволяет унифицировать определения дисфункции щитовидной железы и выявить дифференцированные ассоциации, принимая во внимание такие факторы, как возрастные группы, пол и применяемые препараты для лечения щитовидной железы, что особенно важно в анализе подгрупп [110, с. 32].

В настоящем исследовании мы исследовали поперечные и продольные ассоциации дисфункции щитовидной железы с когнитивной функцией и деменцией при анализе данных отдельных участников нескольких когорт.

Первичным результатом была глобальная когнитивная функция, измеренная с помощью мини-теста психического состояния (MMSE), модифицированного мини-психического состояния (3MS) или шкалы оценки тяжелых когнитивных нарушений [10, с. 30]. Разница в 1 балл по шкале MMSE считается минимальной клинически значимой разницей у лиц без деменции. Исполнительная функция и память были вторичными результатами. Для исполнительной функции использовались различные тесты: тест на замену символа цифры, тест на создание следа В, тест на замену букв и цифр (LDST), интервью с руководителем 15 и тест на беглость речи Раффа [11, с. 46]. Минимальная клинически значимая разница для исполнительной функции была определена как разница в 4 балла в LDST. Память измеряли с помощью теста Рея на слуховое-вербальное обучение (также называемого тестом на заучивание слов или тестом на вербальное обучение), тестом на диапазон цифр или тестом на визуальные ассоциации.

Минимальных клинически значимых различий для тестов памяти в литературе обнаружено не было.

Нормальная функция ЩЖ, по-видимому, является особым фактором сохранения оптимальных когнитивных функций при старении человека [23, с. 65]. В целом, многие исследования предполагают, что может существовать континуум, характеризующий влияние нарушений ЩЖ на КФ, при котором когнитивная дисфункция возникает либо в результате хронически повышенных, либо пониженных концентраций тиреоидных гормонов. Например, показывает такой континуум специфических когнитивных дефектов со степенью гипотиреоза. Даже гормоны ЩЖ и уровни ТТГ в низком нормальном диапазоне, по-видимому, влияют на когнитивные функции, так что низкая нормальная функция ЩЖ, по-видимому, коррелирует с снижением КФ [Association].

§1.3. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга

Сосудистые когнитивные нарушения — это термин, который варьируется от легких когнитивных нарушений до сосудистой деменции и охватывает континуум когнитивных расстройств с цереброваскулярной патологией [219, с. 23]. С увеличением продолжительности жизни человека число людей старше 60 лет на 2050 человек, по прогнозам, составит 2 миллиарда [287, с. 35], что увеличит спрос на исследования нейродегенеративных заболеваний, особенно связанных со старением. Возрастные цереброваскулярные факторы становятся отличительной чертой сосудистых когнитивных нарушений; таким образом, ожидается, что число пациентов, страдающих хронической ишемией, будет экспоненциально расти в ближайшие десятилетия [118, с. 102] и несут ответственность примерно за 30% стареющего населения, страдающего в Азии и развивающихся странах [286, с. 1543].

У людей было обнаружено несколько тысяч miRNAs, которые играют ключевую роль в контроле основных биологических процессов, воздействуя на тысячи генов [178, с. 17]. У млекопитающих микроРНК участвуют в поддержании плюрипотентных клеток на ранних стадиях эмбриогенеза, а также регулируют тканеспецифическое и органоспецифическое развитие. Кроме того, они задействованы в многочисленных аспектах физиологической регуляции, влияя на функционирование различных органов и систем [175, с. 376; 116, с.132; 119, с. 200; 166, с. 523].

МикроРНК, экспрессируемые в головном мозге, обладают уникальными характеристиками по сравнению с микроРНК других органов, что обусловлено разнообразием клеточных типов и функциональной специализацией центральной нервной системы. Эти мозг-обогащенные микроРНК выступают универсальными регуляторами развития и функционирования мозга, контролируя такие процессы, как определение нейронной линии и подтипа, нейрогенез, пластичность синапсов, а также пролиферацию и дифференцировку нервных стволовых клеток. Кроме того, они играют важную роль в ответах мозга на повреждения [219, с. 23; 178, с. 17].

Экологические, физиологические и патологические стрессы, такие как гипоксия, гормональные изменения и инфекции, могут значительно влиять на профили экспрессии микроРНК. Экспрессия miRNAs регулируется как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях. Изменения в экспрессии внутригенных микроРНК часто обусловлены изменениями в активности генов-хозяев, что подчеркивает сложную природу регуляции этих небольших некодирующих РНК в ответ на разнообразные стрессовые факторы [136, с. 112].

N. Kosaka и соавт. (2010) считает, что одной из функций микроРНК является снижение экспрессии генов, что делает ее полезным диагностическим и прогностическим инструментом при заболеваниях [192, с. 2089]. Он обладает высокой стабильностью в крови, что позволяет легко

хранить образец для оценки микроРНК [138, с. 998]. Текущие исследования предоставили новый алгоритм для скрининга и диагностики различных заболеваний с использованием микроРНК, что относится ко всему процессу биогенеза, секреции, регуляции и использования микроРНК в норме и при заболеваниях.

МикроРНК были идентифицированы как генные регуляторы для контроля различных функций мозга, а также как биомаркеры цереброваскулярных болезней. МикроРНК может нацеливаться на сотни белков в некоторых регуляторных органах клеточных сигналов в норме и при приеме. Нормальная экспрессия микроРНК необходима для развития нервной системы (ЦНС), но нарушение регуляции микроРНК в клетках головного мозга может проявляться нейроваскуляризацией, что может повышать чувствительность к неврологическим дисфункциям [135, с. 766].

Имеются данные о том, что микроРНК (и их гены-мишени) возникают в ангиогенезе, нейрогенезе и нейропротекции при цереброваскулярных заболеваниях. Следовательно, роль микроРНК в качестве терапевтических подходов предсказывается как эффект обоюдоострого замечания. В будущем профилирование микроРНК может стать важным диагностическим маркером цереброваскулярного заболевания.

В основе ишемической цереброваскулярной болезни лежит множество сложных патофизиологических механизмов. Последние данные свидетельствуют о том, что прогрессирование ишемического цереброваскулярного заболевания преимущественно происходит в результате гибели нервных клеток вследствие ишемии головного мозга. Апоптоз является важным компонентом последовательности событий при ишемическом цереброваскулярном заболевании, а также одним из основных путей, приводящих к процессу гибели клеток [152, с. 704]. Поэтому важно проводить антиапоптотическое лечение как можно раньше после церебральной ишемии. Однако точные механизмы, лежащие в основе гибели нейронов и неврологической дисфункции, вызванной инсультом, до конца не

изучены. Выяснение молекулярных механизмов гибели клеток позволит по-новому взглянуть на разработку нейропротекторов для лечения инсульта [192, с. 2089].

Открытие микроРНК значительно расширило понимание механизмов регуляции генов, добавив новый уровень контроля экспрессии. miRNAs играют ключевую роль в модуляции уровней белка, связываясь с комплементарными или частично комплементарными мРНК-мишенями. Это связывание направляет мРНК либо на деградацию, либо на ингибирование трансляции, что позволяет точно регулировать синтез белков в клетке и адаптировать её к изменяющимся условиям [197, с. 736].

Однако ни один из доступных фармакологических или профилактических методов лечения не снижает развитие и прогрессирование ХИМ. Улучшение нашего понимания микроРНК предоставило убедительные эпидемиологические и экспериментальные доказательства того, что микроРНК имеют решающее значение для дифференцировки, выживания и активности нейронов [191, с. 22]. Ингибируя трансляцию матричной РНК (мРНК) или способствуя ее деградации, микроРНК могут регулировать уровни экспрессии белков и в конечном итоге влиять на прогрессирование заболевания [181, с. 182].

В центральной нервной системе микроРНК играют ключевую роль в модуляции различных процессов, таких как плотные контакты гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), пролиферация и дифференцировка нейронов. Кроме того, они участвуют в регуляции нейровоспаления и окислительного стресса, которые являются основными факторами, приводящими к развитию нейродегенеративных заболеваний и когнитивных расстройств. Широкое влияние микроРНК на различные патологии головного мозга подчеркивает их важность в понимании механизмов нейродегенерации и потенциальные возможности для терапевтических вмешательств.

Биомаркеры, обнаруженные в ЦНС, обычно присутствуют в относительно низких концентрациях в ГЭБ. МикроРНК в основном транспортируются в липосомах, липопротеинах высокой плотности (ЛПВП), экзосомах и белках, которые могут защитить их от деградации [272, с. 104]. Следовательно, микроРНК относительно стабильны по сравнению с другими биомаркерами, и легко отслеживать изменения их экспрессии. По сравнению с болезнью Альцгеймера (БА) ХИМ можно предотвратить и излечить, что позволяет предположить, что расширенная диагностика и надежная оценка риска обеспечат пациентам более многообещающие клинические результаты. В этом обзоре представлена актуальная оценка роли микроРНК из серии депрессии ГЭБ, апоптоза и ОС, нейровоспаления и нейродифференцировки [35, с. 164].

Исследования показали, что микроРНК могут служить новыми терапевтическими агентами. В то время как одна микроРНК может нацеливаться на сотни мРНК и влиять на экспрессию генов, участвующих в пути функционального взаимодействия [289, с. 554], синергетические микроРНК имеют общий механизм регуляции транскрипции на уровнях последовательности, вторичной структуры и регуляции транскрипции [152, с. 704]. В зависимости от конструкции этих функциональных синергетических сетей miRNA-mRNA (MFSNs), можно проанализировать центральную роль этих синергетических miRNAs при сложных заболеваниях [144, с. 340]. Для дальнейшего применения микроРНК в диагностике и терапии заболеваний были проведены значительные исследования для характеристики их патофизиологической функции.

Способность miRNAs нацеливаться на множественные гены в сигнальном пути делает их перспективной мишенью для модуляции и мощными регуляторами клеточной активности, такой как клеточная дифференцировка, развитие и апоптоз [296, с. 62731] (CeolottoG.) ; синаптический гомеостаз и процессы пластичности (SunH.X.,[113, с. 3132]); и ангиогенез в эндотелиальных клетках [199, с. 1647] в ЦНС. В ЦНС

функциональные нейроны специализированы и постоянно обновляют информацию, необходимую для постоянной адаптации нейронов к сигналам окружающей среды [156, с. 3625], и ценность miRNAs была признана, особенно для нервных клеток. Как молекулы, не кодирующие белки, miRNAs могут модулировать функцию белков плотных контактов, ЭК, астроцитов и перицитов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [296, с. 62731], которые помогают поддерживать микроокружение нервных клеток. Чтобы защитить нервные клетки от апоптоза и OS, miRNAs могут регулировать сигнальный путь, участвующий в модулировании пролиферации или дифференцировки клеток.

Являясь наиболее важным защитником нейронов в головном мозге, ГЭБ существует между системой микроциркуляции крови и паренхимой головного мозга [220, с. 744], ограничивая инвазию токсических веществ, иммунных клеток и патогенов, играя незаменимую роль в поддержании гомеостаза и правильного функционирования ЦНС [113, с. 3132]. Плотные соединения, образованные ECs, образуют основную структуру BBB вместе с базальной мембраной (BM), астроцитами и перицитами, которые вносят вклад в поддерживающую и регулирующую функцию BBB [291, с. 214]. Однако структурно-функциональная целостность ГЭБ легко нарушается нейровоспалением, возрастной дегенерацией и другими факторами риска, что способствует возникновению и прогрессированию цереброваскулярных изменений и нейродегенеративных патологий [147, с. 37].

Ученые приложили большие усилия, чтобы понять молекулярную структуру и патологические изменения в ГЭБ, и обнаружили, что, по сравнению с другими цитокинами, экзосомы, обогащенные белками и miRNAs, могут легко высвобождаться во внеклеточное пространство, выполняя функции, варьирующиеся от свертывания крови до клеточных функций [227, с. 2369]. Ишемия является одним из наиболее патологических процессов цереброваскулярных заболеваний, который приводит к

дисфункции ГЭБ из-за воспаления при регуляции микроРНК и других факторов [262, с. 198].

Транзиторная фокальная ишемия вызывает обширные изменения в экспрессии многих церебральных микроРНК. Кроме того, биоинформатический анализ показал, что bcl-2 был геном-мишенью для miR-384-5p и miR-494, а каспаза-3 была геном-мишенью для miR-320, miR-129 и miR-326. Это предполагает, что микроРНК могут регулировать апоптоз нервных клеток путем регулирования факторов апоптоза. Тем самым они участвуют в патологическом механизме ишемии головного мозга и становятся потенциальными мишенями для лечения ишемического повреждения головного мозга.

В целом можно выделить два основных направления потенциального применения микроРНК в клинической практике:

- использование микроРНК как диагностических и прогностических биомаркеров различных патологических состояний (в частности, инсульта);
- терапевтическое влияние тем или иным образом на микроРНК (например, введение антагонистов микроРНК) с целью улучшения исходов инсульта, а также для профилактики.

Данные находки позволяют большие перспективы для понимания биологии мозга, а также разработки современных лечебных методов для профилактики и терапии цереброваскулярных патологий.

§1.4. Морфологические аспекты поражения головного мозга у пожилых с дисфункцией щитовидной железы

Для данного исследования проводились экспериментальные исследования также в лаборатории с животными. В частности, у крыс перинатальный гипотиреоз вызывает снижение миелинизации и различные структурные дефекты (классический обзор по этой теме [246, с. 38]). Снижение нейропиля вызывает увеличение плотности клеток в коре головного мозга. Снижение общего числа клеток области со значительным

нейрогенезом в постнатальный период, такие как обонятельная луковица и зернистые слои гиппокампа и мозжечка [3, с. 434]. Переходные структуры демонстрируют замедленное исчезновение. Важным примером является субпластина, переходная структура коры, участвующая в организации таламических афферентов к кор. В мозжечке регрессия наружного зернистого или зародышевого слоя задерживается на несколько дней. Клетки Кахаля-Ретциуса, формирующиеся на ранних стадиях развития коры и участвующие в регуляции миграции нейронов изнутри наружу, появляются с задержкой. ГАМКергические интернейроны изменили распределение и связь, а количество подкласса парвальбумина уменьшилось [5, с. 166].

Нарушение созревания нейронов может проявляться в замедленном росте и развитии ключевых структур, таких как дендриты и аксоны. Этот процесс особенно влияет на холинергические нейроны, клетки Пуркинье в мозжечке и пирамидные нейроны в коре. Эти типы клеток играют важную роль в когнитивных и моторных функциях, поэтому их замедленное развитие может привести к функциональным нарушениям, таким как ухудшение моторного контроля и когнитивные дефициты, наблюдаемые при ряде нейродегенеративных заболеваний.

Изменения количества дендритных шипиков также наблюдаются в коре и гиппокампе после гипотиреоза у взрослых и обратимы при лечении тироксином. Гипотиреоз также вызывает замедленное и плохое отложение миелина, тогда как гипертиреоз ускоряет миелинизацию. После длительного неонатального гипотиреоза количество миелиновых аксонов у взрослых крыс аномально низкое у животных с гипотиреозом, хотя большинство миелиновых аксонов имеют нормальную толщину миелиновой оболочки [5, с. 169].

Примеры влияния гипотиреоза на сроки развития, дифференцировку клеток и миграцию клеток. В кортикальной пластинке гипотиреоз плода снижает количество клеток Кахаля-Ретциуса, мРНК Rln (рилин) и белок рилин на P0. Нормальное количество рилина присутствовало в коре на P5,

что указывает на то, что гормоны щитовидной железы контролируют время экспрессии Rln. Неонатальный гипотиреоз вызывает остановку дифференцировки клеток Пуркинье (верхние панели) и замедленное исчезновение внешнего (зародышевого) зернистого слоя из-за замедленной миграции зернистых клеток. На правой панели показан постоянный дефицит миелина при гипотиреозе. Окрашивание миелином передней спайки взрослых крыс с гипотиреозом у плода/неонатального периода и соответствующих контрольных животных с эутиреоидным состоянием показывает более тонкую и бледную спайку у крыс с гипотиреозом. Электронно-микроскопическая визуализация показывает, что более высокая доля аксонов гипотиреоидных крыс была меньшего диаметра и немиелинизирована [49, с. 250].

Меньше информации доступно о том, как гипотиреоз влияет на структуру человеческого мозга. Посмертное исследование в двух случаях недостаточного транспорта гормонов щитовидной железы в мозг, вызванного мутациями MCT8, выявило анатомические изменения, совместимые с дефицитом гормонов щитовидной железы [65, с. 56]: задержка созревания неокортекса и мозжечка, задержка миелинизации, изменение дифференцировки нейронов с более низкой экспрессией нейрофиламентов и снижение синаптогенеза с уменьшением экспрессии синаптофизина. Специфические клеточные изменения включали уменьшение количества клеток Кахаля-Ретциуса и интернейронов парвальбумина в коре головного мозга. Клетки Пуркинье мозжечка имели нормальную морфологию, в отличие от обычной находки у грызунов с гипотиреозом. Эти результаты показывают, что можно, но с осторожностью, экстраполировать поражения головного мозга, наблюдаемые у грызунов с гипотиреозом, на человека.

Правильное развитие мозга существенно зависит от своевременного поступления достаточного количества гормона щитовидной железы (ТГ). Это, в свою очередь, требует жестко регулируемой экспрессии компонентов передачи сигналов ТН, таких как транспортеры ТН, дейодиназы и рецепторы

ТН, в определенных областях мозга и клетках, начиная с ранних стадий развития.

Аномальные уровни тиреоидных гормонов (ТГ), наряду с мутациями в сигнальных компонентах, которые регулируют функцию щитовидной железы, могут оказывать серьезное влияние на развитие мозга и его функции. Эти изменения затрагивают центральные нейромедиаторные системы, что в свою очередь может привести к неврологическим нарушениям. ТГ необходимы для нормального развития мозга, так как они регулируют ключевые процессы, такие как дифференцировка клеток-предшественников, миграция и созревание нейронов, их функциональная интеграция в нейронные сети, синаптогенез и синтез нейротрансмиттеров. Нарушение этих процессов может оказать длительное влияние на когнитивные и поведенческие функции [54, с. 1260].

Однако вместо того, чтобы индуцировать процессы как таковые, ТГ действует как сигнал синхронизации, который координирует и выравнивает параллельное развитие различных нейрональных систем и связанных с ними глиальных клеток.

§1.5. Современные подходы к лечению хронической ишемии у пожилых с дисфункцией щитовидной железы

Дисфункция щитовидной железы широко распространена среди пожилых людей и может приводить к значительным последствиям для здоровья, если заболевание неправильно диагностировать или не лечить. У пожилых пациентов заболевание может проявляться менее выраженными симптомами, что усложняет постановку диагноза. При отсутствии адекватного лечения возрастает риск неблагоприятных исходов, тогда как избыточное лечение может нанести вред, что делает процесс диагностики и подбора терапии особенно сложным в этой возрастной группе [22, с. 42; 25, 30].

Оценка состояния щитовидной железы у пожилых людей может быть сложной из-за изменений, связанных с возрастом, наличия сопутствующих хронических заболеваний и частого применения множества лекарств. Эти факторы способны скрыть или исказить проявления дисфункции щитовидной железы, что затрудняет её обнаружение. Поскольку признаки заболевания могут не проявляться в явной форме, существует риск того, что нарушение останется не диагностированным, что в свою очередь увеличивает вероятность серьёзных осложнений и ухудшения состояния здоровья. Изменения, происходящие с возрастом, могут затруднить интерпретацию показателей щитовидной железы у пожилых пациентов. Наличие хронических заболеваний и применение множества медикаментов (полипрагмазия) добавляют сложности в оценке её функции. Симптомы нарушений работы щитовидной железы часто оказываются менее выраженными или их можно спутать с признаками других заболеваний, что усложняет их своевременное выявление. Это создает определённые трудности как для постановки диагноза, так и для последующего лечения, повышая риск серьёзных осложнений, если проблему не распознать вовремя [67, с. 480].

Вопросы лечения заболеваний щитовидной железы у пожилых пациентов остаются спорными из-за наличия противоречивых данных в литературе. Современные рекомендации подчеркивают важность индивидуального подхода, ориентированного на симптомы пациента и потенциальную пользу от терапии. Однако у пожилых людей существует повышенный риск осложнений и побочных эффектов, что делает процесс принятия решений относительно лечения более сложным. Это требует тщательного анализа возможных рисков и пользы для каждого пациента [72, с. 54].

Несколько исследований изучали роль функции щитовидной железы в процессе старения. Недавние сообщения показали повышение уровня ТТГ в сыворотке с увеличением возраста, независимо от наличия антитиреоидных

антител, в то время как другие, напротив, продемонстрировали снижение уровня ТТГ в сыворотке у пожилых людей [80, с. 81]. В популяциях, в которых доминирующей патологией щитовидной железы является недостаточность щитовидной железы, вторичная по отношению к тиреоидиту Хашимото, наблюдается тенденция к увеличению верхнего предела ТТГ с возрастом [170, с. 34].

Корреляционная связь между уровнями ТТГ и возрастом особенно заметна в популяциях, испытывающих дефицит йода, где с возрастом увеличивается узловатость и автономия щитовидной железы. В то же время уровни свободного Т₃, как правило, снижаются с возрастом, тогда как свободный Т₄ остается относительно стабильным, а показатели rТ₃ растут [172, с. 194]. Эти изменения усложняются хроническими заболеваниями, которые могут снижать уровень Т₃ и повышать Т₃, а также полипрагмазией и различиями в потреблении йода. Дополнительные трудности вызывает наличие аутоиммунных патологий щитовидной железы, что затрудняет разграничение возрастных изменений и нарушений, связанных с болезнями [177, с. 18].

Научные данные указывают на возможную связь между повышенными уровнями ТТГ и долгожительством. В исследовании Atzmon G было выявлено, что у долгоживущих участников, чьим средним возрастом был 98 лет, концентрация ТТГ в крови была значительно выше, чем в контрольной группе. Результаты других исследований также указывают на то, что увеличение уровней ТТГ, наряду с пониженным или низконормальным FT₄, коррелирует с повышенной выживаемостью среди пожилых людей, что подчеркивает роль тиреоидной функции в процессе старения [172, с. 194].

Связь между повышенными уровнями ТТГ и долгожительством может быть обусловлена снижением биологической активности тиреоидных гормонов, что замедляет метаболизм и может действовать как защитный механизм против катаболизма у пожилых людей. Исследования также показали, что потомки долгожителей имеют более высокие уровни ТТГ, чем

их сверстники без генетической предрасположенности к долгой жизни, что подчеркивает возможную наследственную природу этого явления [153, с. 9].

Распространенность и заболеваемость гипотиреозом среди пожилых людей варьируются в зависимости от критериев диагностики и групп населения. В крупном скрининговом исследовании с участием 25 000 человек было обнаружено, что у 10% мужчин и 16% женщин в возрасте 65-74 лет уровни ТТГ превышали норму. Данные Национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES) также показали, что женщины в возрасте 50-69 лет значительно чаще страдали субклиническим и клиническим гипотиреозом по сравнению с мужчинами той же возрастной группы. Дополнительные исследования среди гериатрических пациентов показали, что у 15% женщин и 17% мужчин гипотиреоз ранее не был диагностирован [248, с. 232].

Заболеваемость гипотиреозом неуклонно увеличивается с возрастом, преимущественно из-за роста заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом (Хашимото). В обзоре проведенном Reinhardt et al., зарегистрированная частота тиреоидита Хашимото составила 67% среди пациентов со средним возрастом 73 года (n=24) [239, с. 285].

Согласно опросу пациентов эндокринологической клиники, у 47% пациентов старше 55 лет с первичным гипотиреозом был выявлен аутоиммунный тиреоидит. У 27% случаев гипотиреоз возник после оперативного вмешательства, а у 10% был вызван радиоiodной терапией [238, с. 2].

Диагностика гипотиреоза у пожилых людей требует особого внимания, поскольку многие его симптомы, такие как усталость, слабость, запоры и сухость кожи, могут совпадать с признаками других заболеваний или побочными эффектами лекарств, характерными для пожилого возраста. Психиатрические проявления, включая депрессию, также часто наблюдаются при гипотиреозе у пожилых пациентов. В исследовании L.H. Duntas (2016), где сравнивались 24 симптома гипотиреоза у пожилых (средний возраст 79,3

года) и более молодых людей (средний возраст 40,8 года), было установлено, что у пожилых пациентов встречалось в среднем 6,6 клинических признаков, в то время как у более молодых – 9,3. Наиболее частыми симптомами у пожилых были усталость и слабость, тогда как такие признаки, как непереносимость холода, парестезии, увеличение веса и спазмы в животе, встречались реже [148, с. 501].

Гипотиреоз у пожилых пациентов может приводить к нарушениям в таких когнитивных областях, как память, внимание, речь и исполнительные функции, а также затрагивать перцептивные и зрительно-пространственные способности. В тяжелых случаях гипотиреоз может напоминать депрессию или даже деменцию, однако эти нейропсихиатрические симптомы обычно проходят после восстановления нормального уровня гормонов [153, с. 10]. Что касается субклинического гипотиреоза, его влияние на когнитивные функции менее изучено. Считается, что пожилые люди могут быть более подвержены негативным эффектам субклинического гипотиреоза из-за возрастных изменений оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, однако ряд исследований не обнаружил значимой связи между умеренно повышенными уровнями ТТГ и когнитивным снижением в старшем возрасте [135, с. E766].

Гипотиреоз у пожилых людей оказывает значительное влияние на сердечно-сосудистую систему, приводя к снижению ударного объема и частоты сердечных сокращений. Дополнительные факторы риска включают развитие атеросклероза, увеличение жесткости артерий, эндотелиальную дисфункцию и нарушения коагуляции. Эти проблемы, однако, могут быть обратимы при применении заместительной терапии левотироксином, что приводит к улучшению сердечно-сосудистых показателей [10, с. 30].

Микседематозная кома возникает почти исключительно у пожилых людей с длительным первичным гипотиреозом. Это обычно провоцируется сопутствующим заболеванием. У пациентов может наблюдаться быстрое развитие ступора, судорог или комы наряду с угнетением дыхания.

Отличительные признаки микседематозной комы включают локализованные неврологические симптомы, гипотермию, брадикардию, гипонатриемию и гипогликемию. Микседематозная кома — тяжелое и опасное для жизни клиническое состояние у пожилых людей с летальностью до 40% [270, с. 2].

Несмотря на частое применение заместительной терапии гормонами щитовидной железы среди пожилых людей, отсутствуют четкие рекомендации относительно времени начала лечения и необходимой дозировки для этой возрастной группы. В исследовании P. Toth et al (2017) были собраны данные о применении гормонов щитовидной железы у людей в возрасте 65 лет и старше, участвовавших в исследовании здоровья сердечно-сосудистой системы, продолжавшемся 16 лет. Средний возраст участников составил 72,8 года [159, с. 14].

Исследования показали, что использование гормонов щитовидной железы, особенно левотироксина, распространено среди пожилых пациентов, причем до 20% людей старше 65 лет проходят заместительную терапию. Частота лечения левотироксином среди людей в возрасте 85 лет и старше более чем в два раза выше по сравнению с пациентами в возрасте 65-89 лет [22, с. 43]. Пожилым пациентам обычно требуются более низкие дозы левотироксина, что связано с уменьшением метаболического клиренса, медленным прогрессированием гипотиреоза, снижением массы тела и взаимодействием с другими лекарственными препаратами. Средние начальные дозы для пожилых людей с первичным гипотиреозом на 20 мкг ниже, а поддерживающие дозы — на 40 мкг ниже, чем у более молодых пациентов с аналогичным весом [42, с. 142].

Терапия гормонами щитовидной железы увеличивает потребность миокарда в кислороде, что может привести к таким осложнениям, как аритмии, стенокардия или инфаркт у пожилых пациентов. Для минимизации этих рисков рекомендуется постепенное увеличение дозы левотироксина каждые четыре-шесть недель с регулярным мониторингом уровня ТТГ в сыворотке крови [46, с. 33]. При лечении гипотиреоза у пожилых врачам

следует ориентироваться на нормальные уровни ТТГ, принимая во внимание более либеральный диапазон (1,0–4,0 мМЕ/л) для пожилых пациентов, чтобы избежать риска передозировки, которая может повысить вероятность фибрилляции предсердий и снижения минеральной плотности костей [50, с. 6].

Ведение субклинического гипотиреоза у пожилых пациентов является предметом дискуссий, с публикациями как за, так и против рутинного лечения. Некоторые плацебо-контролируемые исследования не выявили улучшения симптомов при терапии, что ставит под сомнение её целесообразность. Так, Surks МI и соавторы не рекомендуют начинать лечение у пациентов старше 58 лет с уровнем ТТГ в диапазоне 4,5–10 мМЕ/л, учитывая отсутствие доказательств неблагоприятных последствий для здоровья в этой группе, за исключением случаев прогрессирования гипотиреоза [37, с. 151]. В то же время Sheu JJ и его коллеги советуют назначать левотироксин при ТТГ выше 10 мМЕ/л, особенно если наблюдаются симптомы, семейный анамнез заболеваний щитовидной железы или гиперлипидемия [255, с. 962].

Дисфункция щитовидной железы распространена у пожилых людей и может быть связана со значительной заболеваемостью, если ее неправильно диагностировать и не лечить. Факторы, способствующие неправильной интерпретации показателей функции щитовидной железы у пожилых людей, включают возрастные физиологические изменения, сопутствующие заболевания и полипрагмазию. Кроме того, клинические признаки и симптомы дисфункции щитовидной железы могут быть малозаметными или отсутствовать, что затрудняет диагностику. Поскольку заболевания щитовидной железы часто поддаются эффективному лечению, которое может улучшить качество жизни, оправдан высокий индекс клинического подозрения [72, с. 54].

Нет конкретных указаний относительно того, когда и в какой дозе начинать заместительную терапию левотироксином у пожилых людей с

гипотиреозом. Однако после оценки сердечно-сосудистой переносимости начальной дозы дозу следует постепенно увеличивать на 12,5-25 мкг каждые четыре-шесть недель, пока адекватная замена не будет подтверждена измерением ТТГ в сыворотке [80, с. 82].

Лечение явного гипотиреоза левотироксином (L-T4) может быть более сложным у пожилых пациентов по сравнению с молодыми пациентами. Пожилое население растет, и во всем мире наблюдается рост заболеваемости и распространенности гипотиреоза с возрастом. Пожилые люди имеют больше сопутствующих заболеваний по сравнению с молодыми пациентами, что затрудняет правильную диагностику и лечение гипотиреоза [81, с. 20]. Что наиболее важно, сердечно-сосудистые осложнения ставят под угрозу обычную начальную дозу и повышение титрования L-T4 из-за более высокого риска декомпенсации сердечной ишемии и β -функции. Поэтому от клинициста требуется больше усилий и осторожности, и поддерживающая доза может быть ниже, чтобы избежать сердечного приступа. С другой стороны, L-T4 благотворно влияет на сердечную функцию, повышая работоспособность. Клиническая проблема не должна препятствовать лечению L-T4, если у пациента разовьется, например, ишемия сердца. Эндокринолог обязан сотрудничать с кардиологом при профилактических кардиологических мероприятиях путем инвазивной кардиохирургии или медикаментозной терапии ишемической стенокардии. Это обычно позволяет последующее успешное лечение. Лечение легкого (субклинического) гипотиреоза является еще более сложным.

У пожилых людей наличие сопутствующих заболеваний может затруднить диагностику, так как некоторые из них могут вызывать состояния, имитирующие легкий гипотиреоз. Процесс постановки диагноза осложняется вариациями в методах измерения тиротропина и тироксина, которые зависят от используемой методологии и изучаемой популяции. Перед началом лечения необходимо тщательно подтвердить этиологию гипотиреоза, например, наличие аутоиммунных факторов. Тем не менее,

вопрос о том, способствует ли лечение легких форм гипотиреоза у пожилых людей снижению смертности, заболеваемости и улучшению качества жизни, остаётся дискуссионным. Для получения окончательных данных требуются долгосрочные плацебо-контролируемые исследования на крупных группах пациентов [84, с. 14; 37, с. 152].

Другие случаи гипотиреоза, например, лекарственные препараты, перегрузка йодом или гипоталамо-гипофизарно-гипотиреоз, каждый из которых создает особые проблемы для лечения гипотиреоза; эти случаи также чаще встречаются у пожилых людей. Наконец, соблюдение режима лечения, как правило, затруднено. Это также относится к пожилым пациентам, которым может потребоваться измерение гормонов щитовидной железы с индивидуально подобранными интервалами, что важно для предотвращения чрезмерного лечения с повышенным риском сердечной заболеваемости и смертности, остеопороза, когнитивной дисфункции и мышечной недостаточности.

Значимость цереброваскулярных заболеваний, таких как хроническая ишемическая болезнь мозга (ХИБ), как глобальной проблемы здравоохранения возрастает на фоне стареющего населения. ХИБ является одной из основных причин смертности и потери независимости у пожилых людей. Заболевания щитовидной железы, включая субклинические формы гипо- и гипертиреоза, распространены среди населения, и их частота увеличивается с возрастом, хотя некоторые исследования предполагают стабильность тиреоидной функции с течением времени. Взаимосвязь между ХИБ и функцией щитовидной железы сложна и выходит за рамки известных корреляций между гипотиреозом и развитием атеросклероза.

Несколько классических патологических процессов, связанных с церебральной ишемией, включая апоптоз, воспаление и окислительный стресс, были разработаны в последние десятилетия, новые механизмы, возникающие с развитием системной биологии в таких областях, как геномика, транскриптомика и протеомика, вывели церебральную ишемию на

новый уровень. Биоинформационный анализ показывает, что микроРНК (миРНК) изменяются после очаговой церебральной ишемии и нацелены на трансляцию белков, которые модулируют воспаление, аутофагию, апоптоз и окислительный стресс при возрастной ишемической энцефалопатии.

Недавние исследования показали многочисленные нарушения регуляции микроРНК в метаболически активных тканях, таких как жировая ткань, печень, скелетные мышцы и поджелудочная железа, которая отвечает за выработку инсулина. МикроРНК играют важную роль в регуляции процессов метаболизма глюкозы, секреции инсулина, жировом обмене, дифференцировке адипоцитов, поддержании энергетического гомеостаза и воспалительных реакциях в организме.

МикроРНК были идентифицированы как генные регуляторы для контроля различных функций мозга, а также как биомаркеры цереброваскулярных болезней. МикроРНК может нацеливаться на сотни белков в некоторых регуляторных органах клеточных сигналов в норме и при приеме. Нормальная экспрессия микроРНК необходима для развития нервной системы (ЦНС), но нарушение регуляции микроРНК в клетках головного мозга может проявляться нейроваскуляризацией, что может повышать чувствительность к неврологическим дисфункциям.

Исследования показывают, что состояние щитовидной железы может оказывать значительное влияние на выздоровление, прогноз и результаты реабилитации пациентов с хронической ишемической болезнью мозга (ХИМ). Взаимосвязь между функцией щитовидной железы и мозгом остается важной областью для исследований, что открывает перспективы для новых методов профилактики и лечения. Хотя скрининг заболеваний щитовидной железы является распространённым и доступным, нарушения гормонов часто остаются недиагностированными, так как лабораторные результаты могут искажаться под влиянием различных факторов. В рамках данного исследования планируется оценить влияние дисфункции щитовидной железы на пациентов с ХИМ.

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Общая характеристика обследованных больных

Нами проведено исследование по типу случай-контроль. Материалом исследования послужили 203 больных пожилого возраста, которые наблюдались в отделении неврологии 1-многопрофильной клиники СамГМУ и в отделении терапии Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени Ё.Х. Туракулова с 2019 по 2023 год.

Критерии включения в исследование: для участия в основной группе исследования включались пациенты с хронической ишемией мозга I и II степени на фоне дисфункции щитовидной железы в возрасте от 60 до 75 лет, которые предоставили письменное согласие. Диагноз устанавливался в соответствии с Национальными стандартами Узбекистана. Исключались из исследования пациенты младше 60 лет, а также те, у кого был диагностирован острый инсульт, транзиторные ишемические атаки, НПХНМК или ХИМ III степени. Дополнительно исключались пациенты с тяжелыми органическими заболеваниями мозга, печеночной и почечной недостаточностью, сердечной недостаточностью или инфарктом миокарда в анамнезе, а также те, кто отказался участвовать в исследовании.

Пациенты, участвующие в исследовании, были разделены на две основные группы по диагнозам и затем на подгруппы в зависимости от степени хронической ишемии мозга (ХИМ). Группа сравнения включала 98 пациентов с ХИМ, из которых 48 человек (49%) имели ХИМ I степени, а 50 пациентов (51%) — ХИМ II степени. Основную группу составили 105 пациентов с ХИМ на фоне дисфункции щитовидной железы, разделенных на подгруппы: 50 человек (49%) с ХИМ I степени и дисфункцией щитовидной

железы, а также 55 пациентов (51%) с ХИМ II степени и сопутствующей дисфункцией щитовидной железы (рис. 2.1).

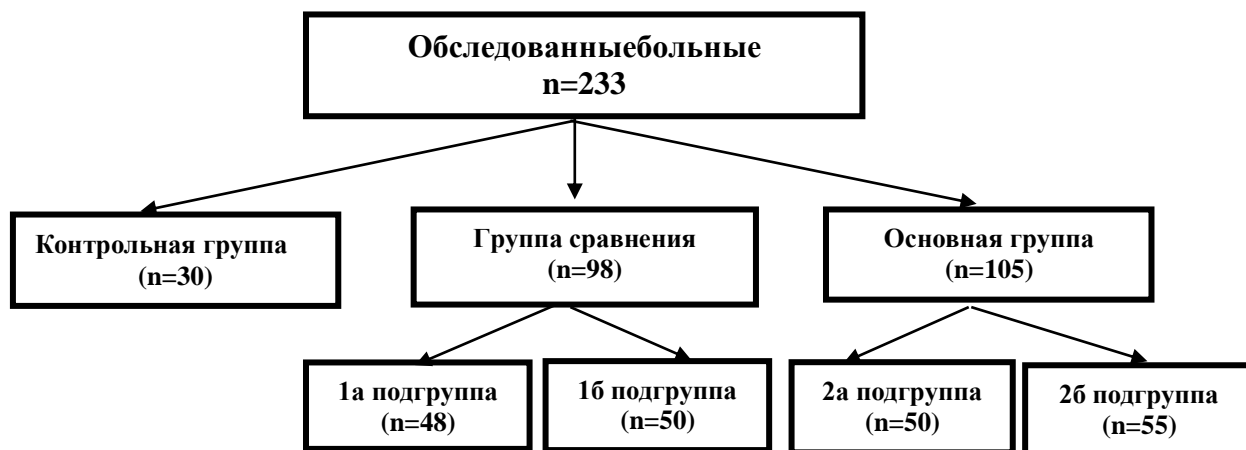


Рис. 2.1. Дизайн исследуемых групп

Целью изучения были пожилые люди: больные в возрасте от 60-65 лет составили 45,9% и 21,3%, в возрасте 66-70 лет – 30,6% и 50,5%, в возрасте 71-75 лет – 23,5% и 27,6% соответственно по группам (рис. 2.2).

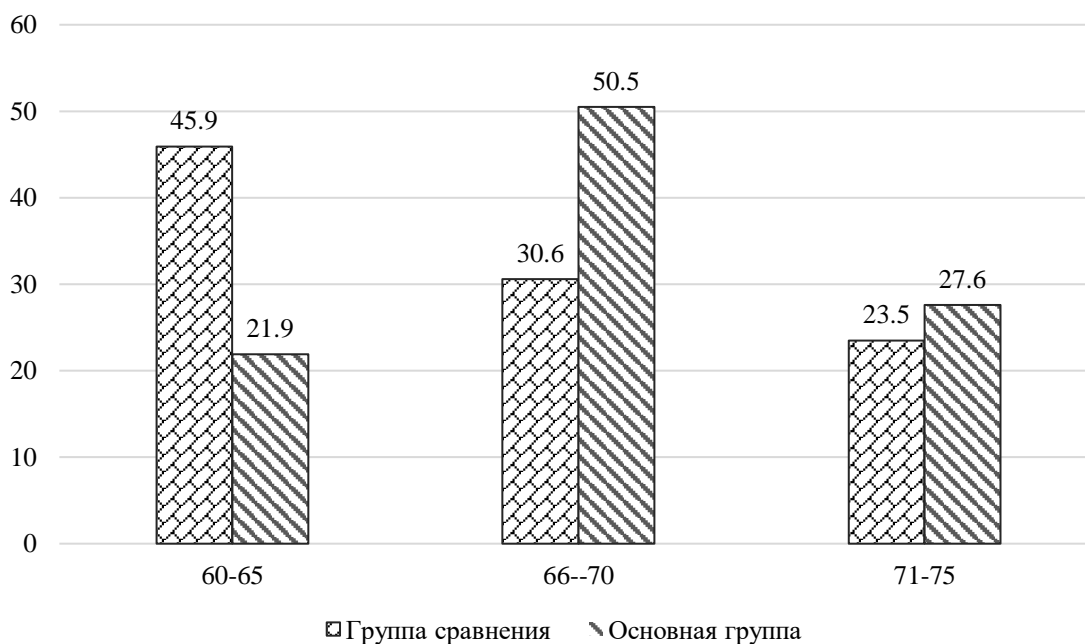


Рис. 2.2. Возрастное распределение обследованных больных

Средний возраст больных группы сравнения составил $66,7 \pm 1,1$ года, основной группы – $68,7 \pm 1,6$.

Мужчин в группе сравнения было больше на 17,7% больше, чем в основной группе, а женщин – на 32,0% меньше (рис. 2.3).

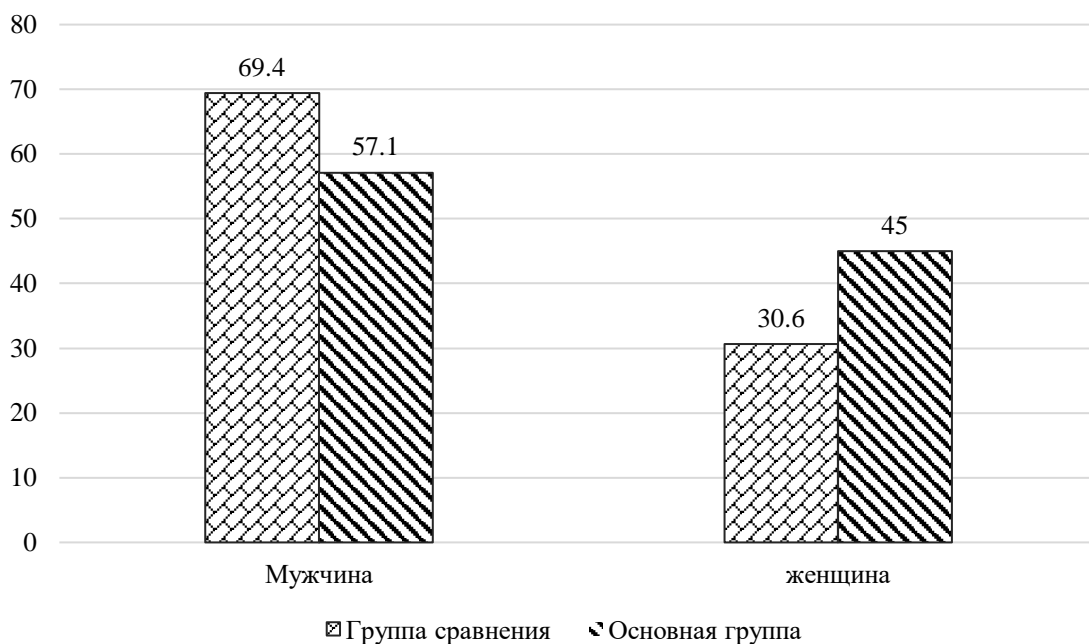


Рис. 2.3. Гендерное распределение обследованных больных

У обследованных больных субклинический гипотиреоз в 57,1% определялся при повышении ТТГ в сыворотке крови у пациентов с минимальными симптомами гипотиреоза (или их полным отсутствием) и нормальным сывороточным уровнем свободного тироксина (Т4) (рис.2.4).

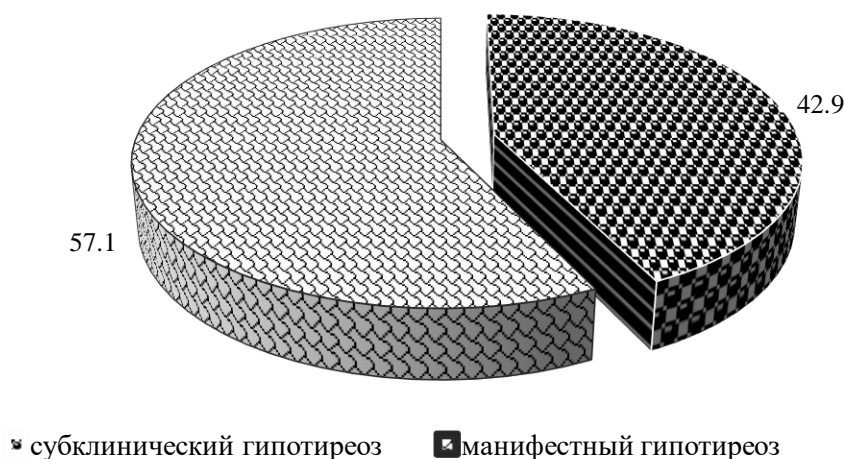


Рис. 2.4. Виды дисфункции щитовидной железы в основной группе

Манифестный гипотиреоз наблюдался в 42,9% случаев в наших исследованиях сопровождаясь клиническими проявлениями, определяется повышенный уровень ТТГ и снижение уровня ТГ в крови.

При анализе анамнестических данных установлено, что причиной развития гипотиреоза аутоиммунный тиреоидит послужил в 45,7%, последствия операции на ЩЖ – на 16,2% и спонтанно – 38,1% (рис. 2.5).

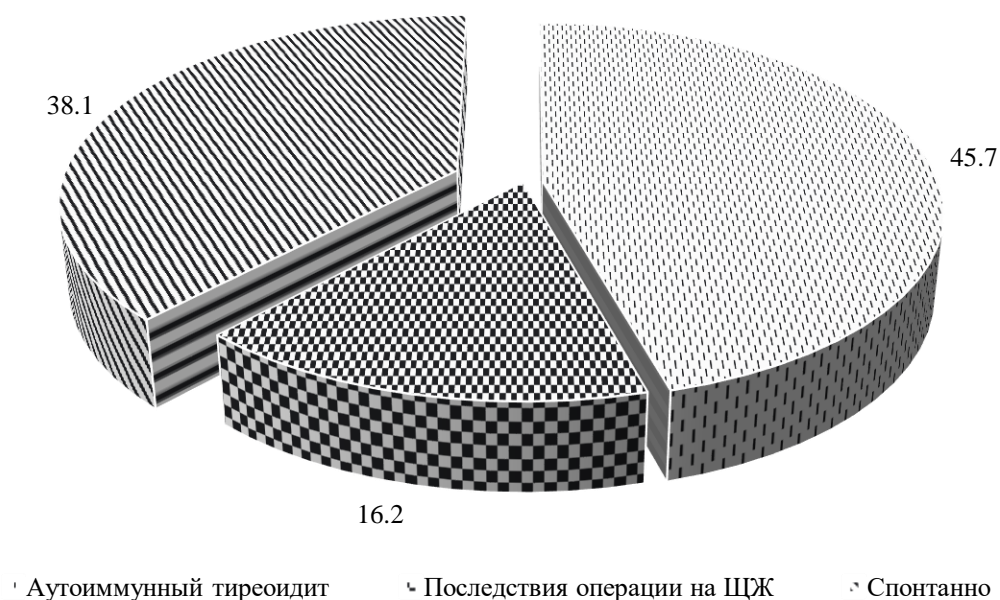


Рис. 2.5. Причины развития гипотиреоза больных основной группы

Немаловажную роль в развитии осложнений играла частота хронических заболеваний у обследованных больных пожилого возраста.

Необходимо отметить, что выяснение наличия хронических заболеваний нами осуществлялось с участием узких специалистов (ЛОР-врача, нефролога, кардиолога, инфекциониста). Обращает на себя внимание высокий инфекционный индекс во всех обследуемых группах. Так, все больные в различные периоды жизни перенесли детские инфекции, ОРВИ, болезни органов дыхания, ИБС, хронический холецистит, жировой гепатоз, заболевания почек, анемия, СД и т.д. которые могли оказать отрицательное влияние на состояние различных систем организма. Причем, у большей части пожилых больных выявлялись не менее 3 из указанных заболеваний (табл. 2.1).

Сопутствующие заболевания у обследованных больных

Показатели	Группа сравнения (n=98)		Основная группа (n=105)		P
	абс	%	абс	%	
ИБС	18	18,4	28	26,7	>0,05
ГБ	28	28,6	28	26,7	>0,05
Хр. Холецистит	4	4,1	4	3,8	>0,05
Жировой гепатоз	8	8,2	8	7,6	>0,05
Хронический гепатит	3	3,1	7	6,7	>0,05
Хронический гастрит	6	6,1	9	8,6	>0,05
Анемия	10	10,2	26	24,8	<0,01
Сахарный диабет	9	9,2	24	22,9	<0,01
диабетический пародонтоз	0	0,0	3	2,9	<0,05
Диабетическая ретинопатия	0	0,0	2	1,9	>0,05
Диабетическая нефропатия	0	0,0	3	2,9	<0,05
ожирение	20	20,4	21	20,0	>0,05
Хронический пиелонефрит	6	6,1	12	11,4	>0,05
Ангиоспазм сосудов сетчатки	6	6,1	12	11,4	>0,05
Пресбиопия	0	28,6	2	1,9	<0,001

§2.2. Методы исследования

2.2.1 Общеклинические исследования.

Общеклинические исследования: проводился ежедневный осмотр больных, регистрация и оценка особенностей клинического течения заболевания.

Обследованным больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование: оценка физического развития, а также были проведены инструментальные иммунологические, молекулярно-генетические, биохимические, гормональные исследования.

Все больные подвергались детальному клинико-неврологическому анализу. При сборе анамнеза обращали внимание на наличие и подъем АД, характер и объём субъективных жалоб, предъявленных больными. Особое внимание обращали на связь основного заболевания ХИМ с дисфункцией щитовидной железы. Оценивали степень выраженности недостаточности со стороны черепно-мозговой иннервации, двигательную сферу, характер мышечного тонуса, степень изменения сухожильных рефлексов, выявляли патологические знаки, расстройства координации и нарушения чувствительности, расстройства вегетативной нервной системы, нарушения высших мозговых функций.

2.2.2. Инструментальные исследования

УЗИ щитовидной железы. Всем пациентам, участвующим в исследовании, проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы дважды: на начальном этапе исследования и через шесть месяцев после завершения курса лечения, в соответствии с утвержденным протоколом. Это позволяло оценить как исходное состояние щитовидной железы, так и изменения, произошедшие под воздействием терапии. Для УЗИ применялись современные ультразвуковые сканеры Mindray DC-8 (Китай) и GE Logiq P9 (США), оснащенные линейными датчиками с частотой 7,5–12 МГц. Эти устройства предоставляли высококачественные изображения, необходимые для оценки структуры железы и выявления возможных отклонений, таких как узлы, диффузные изменения или воспалительные процессы. Контрольное обследование через шесть месяцев после лечения давало возможность наблюдать динамику изменений и оценивать эффективность проводимой терапии.

Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов (БЦС).

В 1-й клинике Самаркандского медицинского университета проводилась ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов (БЦС) с целью комплексной оценки состояния кровотока и сосудов шеи.

Исследования выполнялись на аппарате Logidop 4 (Kranzbühler, Германия), используя датчики с частотой 2, 4 и 8 МГц. Это позволяло детально изучить кровотоки по общим сонным артериям (ОСА), внутренним сонным артериям (ВСА), надблоковым артериям (НБА) и позвоночным артериям (ПА), что является важным для выявления сосудистых патологий. В ходе доплерографии измерялись такие параметры, как линейная скорость кровотока (ЛСК), средняя скорость кровотока (ТАМ), индекс Пурсело (RI) и индекс Гослинга (PI). Эти данные помогают объективно оценить состояние сосудов и кровообращения, а также выявить возможные изменения в проходимости сосудов, которые могут быть вызваны атеросклеротическими бляшками, стенозами или другими патологическими процессами. Дополнительно проводилась оценка проходимости экстракраниальных отделов сонных артерий с использованием функциональной пробы — каротидного компрессионного теста. Этот тест помогает оценить резервные возможности кровоснабжения мозга и выявить скрытые нарушения кровотока. Все данные, полученные в результате УЗДГ, используются для диагностики сосудистых патологий, оценки риска инсульта и разработки дальнейшего плана лечения пациентов с нарушениями кровообращения.

УЗДГ брахиоцефальных сосудов позволяет получить более точную информацию о состоянии кровотока. Применение дуплексного режима сканирования позволяет визуально характеризовать сосуд. Сочетание В-режима с импульсно-волновой доплерографией позволяет лоцировать экстра- и интракраниальные артерии, тем самым изучать стенки и изучить ход сосуда. При сканировании сосудов их стенки выглядят эхо-позитивными, т.е. светлыми, а просвет эхо-негативным. Дополнительное исследование цветовым или энергетическим картированием позволяет более точно диагностировать окклюзионные заболевания кровотока, также позволяет увидеть кровотоки по направлению сосуда.

Оценка толщины комплекса интима-медиа

Оценка толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий является важным диагностическим параметром для выявления атеросклеротических изменений. Она позволяет количественно и качественно оценить состояние стенок внутренних сонных артерий (ВСА), фиксируя такие характеристики, как уплотнение или разрыхление интимы, изменение её эхогенности и нарушение структуры. Ультразвуковая визуализация в В-режиме помогает точно измерить толщину КИМ, особенно в задней стенке артерии, где можно наблюдать две эхопозитивные линии, разделенные эхонегативной полосой. Гистологически первая линия соответствует разделу просвета сосуда и интимы, а вторая — границе между медией и адвентицией.

Для более точной оценки используется дуплексное сканирование с применением ультразвуковых систем, оснащённых линейными датчиками с частотой не менее 7 МГц. Визуализация задней стенки общей сонной артерии (ОСА) практически всегда возможна благодаря её близкому расположению к поверхности кожи, что обеспечивает высокую воспроизводимость результатов. Измерения проводятся в дистальной трети ОСА, и полученные значения позволяют выявить ранние признаки атеросклероза, когда толщина КИМ превышает нормальные значения. По международным рекомендациям, предпочтительно использовать измерения задней стенки ОСА для оценки прогностической значимости риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Используемая методика основана на Манхеймском консенсусе и рекомендациях Американского общества по эхокардиографии, которые выделяют ключевые аспекты исследования каротидного атеросклероза. Исследование толщины КИМ включает как правую, так и левую ОСА, при этом значения могут варьироваться между сторонами, и в ряде случаев толщина на левой стороне достоверно выше. Важно учитывать, что прогностическая ценность средней ТИМ может быть не всегда точной,

поэтому рекомендуется использовать максимальное из двух значений, чтобы адекватно оценить риск сердечно-сосудистых событий.

Применение современных ультразвуковых систем, таких как MEDISON SONOACE X8, позволяет получать точные измерения благодаря их высокому разрешению и точности, что особенно важно при исследовании тонких сосудистых структур, таких как ТИМ, которая может составлять всего 0,4–1,2 мм.

Транскраниальная доплерография (ТКДГ) артерий головного мозга проводилась без предварительной подготовки в положении пациента лежа на спине и сидя на ультразвуковом аппарате Ultima PA фирмы «Радмир» линейным датчиком, работающим в частотном диапазоне 7,0–10,0 МГц, и микроконвексным мультимодальным датчиком частотой 2,0–4 МГц. Исследовались следующие гемодинамические параметры: максимальная систолическая скорость кровотока (V_s), диастолическая скорость кровотока (V_d), индекс пульсативности (PI), индекс периферического сопротивления (RI), усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX). RI — индекс периферического сопротивления (индекс Пурсело) - косвенно характеризует состояние периферического сопротивления в исследуемом сосудистом бассейне. TAMX — усредненная по времени максимальная скорость кровотока - является результатом усреднения составляющих спектрального расширения за один или несколько циклов. В математическом виде формулы измерения индексов периферического сопротивления (Пурсело и Гослинга) могут быть представлены в следующем виде:

$$RI = (V_{ps} - V_{ed}) / V_{ps}$$

где V_{ps} - пиковая систолическая скорость кровотока, V_{ed} — максимальная конечная диастолическая скорость кровотока;

$$PI = (V_{ps} - V_{ed}) / TAMX.$$

Транскраниальная доплерография (ТКДГ) проводилась с использованием аппаратов «Vasoskan» (Sonicaid, Англия) и МТ-1010 (Mindray, Китай), что позволило эффективно исследовать состояние сосудов головного мозга. Применялись датчики с частотой 8, 4 и 2 МГц, что обеспечивало высокую точность измерений. Исследования проводились по общепринятой методике, разработанной Купербергом и Лелюком, что гарантировало стандартизацию процедуры и высокую воспроизводимость результатов. ТКДГ является важным методом диагностики для выявления нарушений кровотока и сосудистых патологий, особенно в контексте неврологических заболеваний.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ головного мозга выполнялась с использованием высокотехнологичных томографов MAGNETOM С1 и CONCERTO производства «SIEMENS», обладающих напряженностью магнитного поля 0,35Т и 0,2Т соответственно. Для получения комплексных данных применялись стандартные протоколы, охватывающие три плоскости — трансверсальную, коронарную и сагиттальную. Визуализация осуществлялась в режимах DWI, T1-SE, T2-SE и T2-FLAIR, что позволяло оценить различные аспекты состояния головного мозга: структурные изменения, наличие очагов ишемии, воспалительных процессов или дегенеративных изменений. Использование как ТКДГ, так и МРТ обеспечивало комплексный подход к оценке сосудистых и структурных изменений головного мозга, что особенно важно при исследовании пациентов с подозрением на цереброваскулярные заболевания или другими неврологическими патологиями.

Электроэнцефалография

Исследование вызванных потенциалов Р300 проводилось с использованием электроэнцефалографического комплекса «Нейроком», разработанного НТЦ «ХАИ-Медика» (Украина). Методика исследования включала многоканальную регистрацию слуховых когнитивных вызванных

потенциалов (ВП) в условиях задания на избирательное внимание. Этот подход позволял оценить когнитивные процессы, связанные с обработкой значимых стимулов. Для каждого канала определялись ключевые параметры: латентный период (ЛП) P300, который отражает время реакции на стимул, и амплитуда пика P300 (N2–P3), измеряющая величину когнитивного отклика. Этот метод широко применяется для диагностики когнитивных нарушений и оценки функционального состояния головного мозга.

2.2.3. Морфологические исследования

В условиях эксперимента исследовали белых бесплодных самок массой 230-260 г на 16 крысах. Крыс подвергали экстремальному стрессу (жара, холод, частые изменение условий содержания) кормили рационом, обогащенным 2% холестерином, белками и насыщенными жирными кислотами. Большую часть крыс декапитировали через 30 дней после взятия крови и в биохимических анализах выявляли гиперхолестеринемию и гиперлипидемию.

Мозг был извлечен. Фиксацию проводили в 10% забуференном растворе формалина. Образцы тканей обезвоживали, помещая их в ряд спиртов (70, 80, 96, 96, 100°) и хлороформ, а затем добавляется восковой парафин. Из парафиновых блоков готовили срез размером 5-6 мкм и окрашивали гематоксилин-эозином. У гематоксилина ядро клетки окрашивается в фиолетовый цвет, а у эозина цитоплазматическая мембрана клетки и волокнистые структуры на красный цвет.

При лабораторных исследованиях ткань головного мозга, выделенную у крыс, фиксировали в 10% растворе формалина и окрашивали гематоксилином и эозином. При фотографировании микропрепаратов использовалась «модель: ZEISS. PrimoStar, камера SONY 1606, 1/1.8, 64MP», тринокулярный микроскопия; в размерах 4×10, 10×10, 20×10, 40×10.

2.2.4. Молекулярно-генетическое исследование.

Молекулярно-генетическое исследование было нацелено на изучение уровня экспрессии miRNA в плазме крови с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией. Основой метода являлся протокол TaqMan, который обеспечивает высокую точность в анализе микроРНК. Тотальная РНК экстрагировалась из плазмы с использованием реагента TRIZOL, согласно рекомендациям производителя, что гарантировало высокую степень чистоты выделяемого материала. После экстракции концентрация РНК определялась с помощью спектрофотометра NanoDrop ND2000, что позволяло точно оценить количество РНК в каждой пробе.

Для обратной транскрипции, необходимой для синтеза комплементарной ДНК (кДНК), применялся набор miScript Reverse Transcription Kit от компании QIAGEN, который обеспечивал качественный продукт для последующего анализа. Амплификация исследуемых фрагментов осуществлялась с использованием miScript SYBR Green PCR Kit, который также предоставляла компания QIAGEN. Для более точного анализа уровня экспрессии miRNA-122, вычисление происходило по формуле $(2^{Ct} * 100)$, где данные нормализовались относительно U6 snRNA. Этот подход позволял сравнивать уровни экспрессии между различными образцами.

Для проведения ПЦР в режиме реального времени использовались амплификаторы Rotor Gene 6000 и Rotor Gene Q от Qiagen, что обеспечивало высокую точность и воспроизводимость результатов. Одновременно с этим проводилась процедура выделения общей РНК, включая зрелые фракции микроРНК, с помощью набора «Рибо-преп-100». Количество выделенной РНК измерялось на флуориметре Qubit-4 от Invitrogen, используя Qubit microRNA Assay Kit, который позволял работать с диапазоном концентраций от 5 до 100 нг. Для точного расчета концентрации использовалась калибровочная кривая, что обеспечивало высокую точность измерений.

Выход «чистой» РНК варьировался от 0,5 до 30 мкг/мл, что зависело от качества и исходного объема материала. Реакция обратной транскрипции для

синтеза кДНК проводилась с применением MMLV RT kit от компании «Евроген», а также специальных stem-loop праймеров, направленных на микроРНК hsa-miR-122 и U6snRNA. Вся процедура завершалась ПЦР в реальном времени, которая проводилась в двух экземплярах для каждого образца, чтобы минимизировать возможные ошибки. Итоговые данные относительно уровня miR-122 в плазме крови играли ключевую роль в исследовании различных патологических состояний и оценке их прогноза.

МикроРНК, была получена комбинированным методом из плазмы крови с помощью набора «miRNeasy Mini Kit» (Qiagen, Германия) и лизирующего реагента «TRIzol® LS Reagent» (Invitrogen, США).



Рис. 2.6.Спектрофотометр «NanoDrop 1000 NP» (ThermoScientific, США).

Для исследования уровня экспрессии зрелой miRNA-122 использовался набор miScript SYBR Green PCR Kit (QIAGEN, Германия), который обеспечивал высокую чувствительность и точность при анализе экспрессии микроРНК. В процессе амплификации применялись амплификаторы Rotor Gene 6000 и Rotor Gene Q от компании Qiagen, которые позволяют получать стабильные и воспроизводимые результаты. Важным аспектом исследования был расчет уровня экспрессии miRNA, который проводился с использованием формулы ($2^{-Ct} \cdot 100$). Эта формула позволяла преобразовать данные, полученные в ходе ПЦР, в количественные значения. Для

повышения точности и сопоставимости результатов данные нормализовывались относительно U6 snRNA — стандартного контрольного гена, что исключало вариации, связанные с различиями в исходном количестве РНК.

Результаты эксперимента выражались в условных единицах, что упрощало интерпретацию данных и позволяло сравнивать уровень экспрессии между различными образцами. Применение амплификаторов Rotor Gene 6000 и Rotor Gene Q обеспечивало высокую точность измерений, что особенно важно при анализе низкоэкспрессируемых генов, таких как miRNA-122. Эти устройства позволяли минимизировать технические погрешности и обеспечивать высокую воспроизводимость данных при повторных исследованиях.

2.2.5. Психологические и нейропсихологические исследования

Психологические и нейропсихологические исследования были проведены у всех пациентов трижды: до начала лечения, сразу после завершения терапии и на этапе катамнеза для оценки долгосрочных результатов. Эти исследования позволяли объективно оценить когнитивные функции пациентов на разных этапах лечения и выявить возможные изменения в их психологическом состоянии.

Нейропсихологическое исследование проводилось с использованием анкеты MMSE (Mini-Mental State Examination), которая является международно признанным инструментом для скрининга когнитивных нарушений. Анкета MMSE позволяет оценить такие когнитивные функции, как кратковременная память, внимание, концентрация, речевые навыки, восприятие и исполнительные функции. Баллы по шкале MMSE помогали выявлять степень когнитивных изменений, включая лёгкие, умеренные или тяжёлые когнитивные нарушения. Исследование, проведённое трижды, позволило проследить динамику когнитивного состояния пациентов, а также оценить эффективность назначенной терапии и её влияние на

нейропсихологические показатели в долгосрочной перспективе [5, 267-270] (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Анкета Mini-Mental State Examination

Когнитивная сфера	Мах балл
Попросите пациента полностью назвать год, время года, дату, день недели, месяц. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, месяц и год. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл.	5
Задайте пациенту вопрос: «Где мы находимся?». Пациент должен назвать страну, область, город, учреждение в котором происходит обследование, этаж. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл.	5
Дайте пациенту инструкцию: «Повторите и постарайтесь запомнить три слова: яблоко, стол, монета». Слова должны произноситься Вами максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова пациентом оценивается в один балл для каждого из слов.	3
Попросите пациента последовательно вычитать из 100 по 7. Достаточно пяти вычитаний (до результата 65). Каждая ошибка снижает на 1 балл. Если пациент не способен выполнить это задание, попросите его произнести слово «земля», наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на 1 балл.	5
Попросите пациента вспомнить слова, которые заучивали в пункте 3. Каждое правильно названное слово оценивается в 1 балл.	3
Покажите пациенту два простых предмета, например ручка, часы, и попросите назвать их.	2
Попросите пациента повторить предложение: «Никаких если, и или но».	1
Дайте пациенту лист бумаги и попросите его последовательно выполнить Ваши команды: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол».	3
Попросите пациента выполнить написанную на листе инструкцию: «Закройте глаза».	1
Попросите пациента самостоятельно написать любое	1

предложение (оно должно содержать в себе подлежащее и сказуемое).	
Дайте пациенту лист бумаги и попросите скопировать его этот рисунок. Вы оцениваете задание как выполненное, если в рисунке пациента отображены все 10 углов, 2 из которых пересекаются.	1

Все психологические и нейропсихологические исследования проводились в специально оборудованном помещении, где пациентам была создана доверительная и спокойная обстановка. Исследования осуществлялись под руководством врача и медицинской сестры, что обеспечивало комфорт для пациентов и минимизировало влияние внешних факторов на результаты тестирования.

Оценка когнитивных функций пациентов проводилась с использованием шкалы Mini-Mental State Examination (MMSE). Максимальная оценка по этой шкале составляла 30 баллов, что указывало на отсутствие когнитивных нарушений. Уровень когнитивных расстройств определялся следующим образом: 27-25 баллов свидетельствовали о наличии умеренных когнитивных нарушений, в то время как результат 24 балла и ниже указывал на выраженные когнитивные расстройства, включая деменцию.

Дополнительно, для оценки депрессивных симптомов у пациентов использовалась шкала Geriatric Depression Scale (GDS-15), которая специально разработана для выявления депрессии у пожилых людей. Этот инструмент включает 15 вопросов, направленных на оценку эмоционального состояния пациента и его отношения к жизни. Комбинированное использование шкал MMSE и GDS-15 позволяло провести комплексную оценку психического состояния пациентов, что важно для выявления как когнитивных, так и эмоциональных нарушений.

Шкала Geriatric Depression Scale - GDS-15

Вопросы по шкале

Выберите лучший ответ о том, как вы себя чувствовали за последнюю неделю:

1. Вы в основном довольны своей жизнью? ДА / НЕТ
2. Вы отказались от многих своих занятий и интересов? ДА НЕТ
3. Вы чувствуете, что ваша жизнь пуста? ДА НЕТ
4. Вам часто бывает скучно? ДА НЕТ
5. Бываете ли вы в хорошем настроении большую часть времени? ДА
НЕТ
6. Вы боитесь, что с вами случится что-то плохое? ДА НЕТ
7. Вы чувствуете себя счастливым большую часть времени? ДА НЕТ
8. Часто ли вы чувствуете себя беспомощным? ДА НЕТ
9. Вы предпочитаете оставаться дома, а не выходить на улицу и заниматься чем-то новым? ДА НЕТ
10. Считаете ли вы, что у вас больше проблем с памятью, чем у большинства? ДА НЕТ
11. Как вы думаете, прекрасно ли жить сейчас? ДА НЕТ
12. Вы чувствуете себя довольно бесполезным в том виде, в каком вы сейчас? ДА НЕТ
13. Вы чувствуете себя полным энергии? ДА НЕТ
14. Вы чувствуете, что ваше положение безнадежно? ДА НЕТ
15. Считаете ли вы, что большинство людей живут лучше, чем вы? ДА
НЕТ

Интерпретация результатов:

>5 баллов: указывает на депрессию и требует комплексной оценки

≥10 баллов: почти всегда указывает на депрессию

<5 баллов: депрессия маловероятна

Опросник для выявления признаков вегетативных изменений (Вейн А.М., 1998г.)

Оценка вегетативных изменений по опроснику А.М. Вейна (1998) проведена у 94 больных АГ и 30 практически здоровых лиц. Пациенты и здоровые лица самостоятельно заполняли опросник. На основе опросника А.М. Вейна определяли наличие и выраженность синдрома вегетативной дистонии (СВД) [Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев [и др.]. — М.: Медицина, 1998. — 624 с.], а также устанавливали тип вегетативного статуса, т.е. симпатикотонию, ваготонию или эйтонию [Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / [под ред. А.М. Вейна]. - М.: Медицинское информационное агентство, 2000. - 752 с.].

	Да	Баллы	Нет
1. Отмечаете ли Вы (при любом волнении) склонность к:			
а) покраснению лица	Да	3	Нет
б) побледнению лица	Да	3	Нет
2. Бывает ли у Вас онемение или похолодание:			
а) пальцев кистей, стоп	Да	3	Нет
б) целиком кистей, стоп	Да	4	Нет
3. Бывает ли у Вас изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность):			
а) пальцев кистей, стоп	Да	5	Нет
б) целиком кистей, стоп	Да	5	Нет
4. Отмечаете ли Вы повышенную потливость? В случае ответа «да» подчеркните слово «постоянная» или «при волнении».	Да	4	Нет
5. Бывают ли у Вас часто ощущения сердцебиения, «замирания», «остановки сердца»?	Да	7	Нет
6. Бывают ли у Вас часто ощущения затруднения при дыхании: чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание? В случае ответа «да» уточните: при волнении, в душном помещении (подчеркните нужное слово).	Да	7	Нет
7. Характерно ли для Вас нарушение функции желудочно-кишечного тракта: склонность к запорам, поносам, «вздутиям» живота, боли?	Да	6	Нет

8. Бывают ли у Вас обмороки (потеря внезапно сознания или чувство, что можете его потерять)? Если «да», то уточните условия: душное помещение, волнение, длительность пребывания в вертикальном положении (подчеркнуть нужное слово).	Да	7	Нет
9. Бывают ли у вас приступообразные головные боли? Если «да», уточните: диффузные или только половина головы, «вся голова», сжимающие или пульсирующие (нужное подчеркнуть).	Да	7	Нет
10. Отмечаете ли Вы в настоящее время снижение работоспособности, быструю утомляемость?	Да	5	Нет
11. Отмечаете ли Вы нарушения сна? В случае ответа «да» уточните: а) трудность засыпания; б) поверхностный, неглубокий сон с частыми пробуждениями; в) чувство невыспанности, усталости при пробуждении утром.	Да	5	Нет

Если общее количество баллов равно или более 15, предполагается наличие синдрома вегетативной дистонии.

Анкета (опросник) по самооценке здоровья по В. П. Войтенко (1991)

1. Беспокоит ли Вас головная боль?	Да	Нет
2. Можно ли сказать, что Вы легко просыпаетесь от любого шума?	Да	Нет
3. Беспокоит ли Вас боль в области сердца?	Да	Нет
4. Считаете ли Вы, что у Вас ухудшилось зрение?	Да	Нет
5. Считаете ли Вы, что у Вас ухудшился слух?	Да	Нет
6. Стараетесь ли Вы пить только кипяченую воду?	Да	Нет
7. Уступают ли Вам младшие место в городском транспорте?	Да	Нет
8. Беспокоит ли Вас боль в суставах?	Да	Нет
9. Влияет ли на Ваше самочувствие перемена погоды?	Да	Нет
10. Бывают ли у Вас периоды, когда из-за волнений Вы теряете сон?	Да	Нет
11. Беспокоит ли Вас запор?	Да	Нет
12. Беспокоит ли Вас боль в области печени (в правом подреберье)?	Да	Нет

13. Бывают ли у Вас головокружения?	Да	Нет
14. Стало ли Вам в настоящее время сосредотачиваться труднее, чем в прошлые годы?	Да	Нет
15. Беспокоит ли Вас ослабление памяти, забывчивость?	Да	Нет
16. Ощущаете ли Вы в различных частях тела жжение, покалывание, «ползание мурашек»?	Да	Нет
17. Беспокоит ли Вас шум или звон в ушах?	Да	Нет
18. Держите ли Вы для себя в домашней аптечке один из следующих медикаментов: валидол, нитроглицерин, сердечные капли?	Да	Нет
19. Бывают ли у Вас отеки на ногах?	Да	Нет
20. Пришлось ли Вам отказаться от некоторых блюд?	Да	Нет
21. Бывает ли у Вас одышка при быстрой ходьбе?	Да	Нет
22. Беспокоит ли Вас боль в области поясницы?	Да	Нет
23. Приходилось ли Вам употреблять в лечебных целях какую-нибудь минеральную воду?	Да	Нет
24. Можно ли сказать, что Вы стали плаксивым?	Да	Нет
25. Вы перестали бывать на пляже?	Да	Нет
26. Считаете ли Вы, что стали менее работоспособны, чем прежде?	Да	Нет
27. В Вашей жизни исчезли периоды, когда Вы чувствуете себя радостным, возбужденным, счастливым?	Да	Нет
28. Как Вы оцениваете состояние своего здоровья (хорошее, удовлетворительное, плохое или очень плохое)?	Да	Нет

На первые 27 вопросов предусмотрены ответы «да» или «нет». Подсчитайте количество ответов «да» и прибавьте к ним 1 балл, если на последний вопрос дан ответ «плохое» или «очень плохое». Итоговая величина индекса самооценки здоровья даст количественную характеристику здоровья, равную 0 при «идеальном» здоровье и 28 при «очень плохом».

§2.3. Определение прогностической значимости методов исследований

Для определения прогностической значимости тестов определены – чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного

результата, отношения правдоподобия для положительного и отрицательного результата теста [215].

$$Se = \frac{a}{a+c} = \frac{ИП}{ИП + ЛО}$$

Специфичность (specificity) – вероятность отрицательного результата у лиц без заболевания.

$$Sp = \frac{d}{d+b} = \frac{ИО}{ИО + ЛП}$$

Прогностическая ценность положительного результата (predictive value) – это вероятность заболевания при положительном результате теста

$$P_{v+} = \frac{a}{a+b} = \frac{ИП}{ИП + ЛП}$$

Прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

$$P_{v-} = \frac{d}{d+c} = \frac{ИО}{ИО + ЛО}$$

Отношение правдоподобия (likelihoodratio) – это отношение вероятности данного результата у лиц с заболеванием к вероятности данного результата у лиц без заболевания. Отношение правдоподобия вычисляется при положительном и отрицательном результате теста.

$$Lr+ = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}} = \frac{\frac{ИП}{ИП + ЛО}}{\frac{ЛП}{ЛП + ИО}} = \frac{Se}{1 - Sp}$$

$$Lr- = \frac{\frac{c}{c+a}}{\frac{d}{d+b}} = \frac{\frac{ЛО}{ЛО + ИП}}{\frac{ИО}{ИО + ЛП}} = \frac{1 - Se}{Sp}$$

§2.4. Статистическая обработка результатов исследования

В исследовании применялись как параметрические, так и непараметрические методы статистики для детального анализа данных. Описательная статистика использовалась для представления основных характеристик выборки, что включало расчёт таких показателей, как среднее арифметическое значение (M), среднее квадратичное отклонение (σ) и средняя ошибка среднего арифметического (m). Эти значения позволяли описать основные тенденции в данных и варьирование показателей внутри групп.

Для оценки нормальности распределения признаков использовался критерий Шапиро–Вилкса. Этот тест был необходим для того, чтобы определить, следуют ли данные нормальному распределению, что являлось важным условием для применения параметрических методов анализа. В тех случаях, когда распределение соответствовало нормальному, использовался критерий Стьюдента (t), который позволял изучить достоверность различий между группами. Расчёт среднего арифметического и его отклонений по каждой группе способствовал более точному анализу групповых различий.

Для определения достоверности различий между группами применялись точные статистические методы. Использовался абсолютный показатель точности (P) для вычисления вероятности различий между средними арифметическими значениями. Эти вычисления основывались на таблице процентных точек распределения Стьюдента, где принимались во внимание коэффициент достоверности t и число степеней свободы (n). Различия считались статистически значимыми при уровне вероятности менее 5% ($P < 0,05$), что свидетельствовало о высокой степени достоверности выводов.

Когда данные не соответствовали нормальному распределению, использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, который является эффективным методом для анализа различий между группами в случае ненормальности распределения признаков. Как и в случае с

параметрическими методами, различия считались значимыми при уровне $P < 0,05$, что позволило оценить статистическую значимость данных, даже если распределение не подчинялось нормальному закону. Для исследования взаимосвязей между различными показателями применялась парная корреляция по Пирсону. Этот метод был важен для количественной оценки корреляций между переменными и помогал выявить степень зависимости между различными параметрами.

ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ГИПОТИРЕОЗОМ

§3.1. Клинические особенности течения хронической ишемии мозга у пожилых больных с гипотиреозом

Гипотиреоз чаще встречается у пожилых людей из-за увеличения заболеваемости и распространенности аутоиммунного тиреоидита, возникающего с возрастом. Точная диагностика этого состояния у пожилых людей может быть затруднена из-за ряда факторов, включая относительную малочисленность симптомов, которые можно указать, смешанные результаты, которые могут быть связаны с сопутствующими заболеваниями, изменения уровня гормонов щитовидной железы, которые могут быть связаны с нетиреоидными заболеваниями, и повышение уровня тиреоидных гормонов. сдвиги уровня ТТГ, которые могут происходить при нормальном старении.

У пожилых пациентов, у которых развивается гипотиреоз, могут быть классические симптомы, но жалобы, как правило, еще менее специфичны, чем у более молодых пациентов с признаками дефицита гормонов щитовидной железы. Отчасти это может быть связано с тем, что пациенты и врачи приписывают неспецифические жалобы другим сопутствующим

расстройствам, характерным для пожилых людей, или последствиям самого старения (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Неврологические нарушения у обследованных больных

Показатели	Группа сравнения (n=98)				Основная группа (n=105)			
	1а-подгруппа (n=48)		1б-подгруппа (n=50)		2а-подгруппа (n=50)		2б-подгруппа (n=55)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Головная боль (периодическая)	31	62,0	29	58,0	16	32,0*	18	32,7*
Головная боль (постоянного характера)	5	10,0	3	6,0	23	46,0**	26	47,3**
Головокружение (не значительное)	22	44,0	8	16,0	13	26,0*	15	27,3
Головокружение (в виде неустойчивости при ходьбе)	6	12,0	17	34,0	19	38,0*	23	41,8
Ощущение тяжести в голове	16	32,0	13	26,0	18	36,0	16	29,1
Периодический шум в голове	15	30,0	14	28,0	20	40,0	26	47,3*
Нарушение памяти	31	62,0	36	72,0	43	86,0*	49	89,1*
Нарушение внимания	29	58,0	35	70,0	41	82,0*	46	83,6*
Снижение умственной работоспособности	26	52,0	22	44,0	29	58,0	25	45,5
Снижение физической	28	56,0	21	42,0	32	64,0	27	49,1

работоспособность и								
Проблемы при планировании и решении задач	11	22,0	17	34,0	21	42,0*	24	43,6
Нарушение способности планировать и контролировать свои действия	9	18,0	15	30,0	13	26,0	18	32,7
Снижение зрения	15	30,0	12	24,0	19	38,0	13	23,6
Снижение слуха	16	32,0	11	22,0	20	40,0	12	21,8
Звон в ушах	14	28,0	12	24,0	18	36,0	15	27,3
Нарушение сна	19	38,0	15	30,0	23	46,0	18	32,7
Забывчивость	17	34,0	14	28,0	29	58,0*	23	41,8
Медлительность	21	42,0	17	34,0	26	52,0	20	36,4

Примечание: * - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

Самыми распространенными неврологическими нарушениями у больных была головная боль, причем она встречалась в 1а-подгруппе – 31 (62,0%), 1б-подгруппе – 29 (58,0%), 2а-подгруппе – 16 (32,0%) и 2б-подгруппе – 18 (32,7%) ($P<0,01$) и нарушение памяти 1а-подгруппе – 31 (62,0%), 1б-подгруппе – 36 (72,0%), 2а-подгруппе – 43 (86,0%) и 2б-подгруппе – 49 (89,1%) ($P<0,01$).

У пожилых людей диагностика требует повышенного внимания, так как симптомы, такие как утомляемость, слабость, запоры, сухость кожи и непереносимость холода, могут быть маскированы под проявления других заболеваний, характерных для этой возрастной группы, или могут возникать в результате побочных эффектов лекарственных препаратов, а также быть следствием естественного процесса старения. Это значительно усложняет выявление специфических заболеваний и требует комплексного подхода в оценке состояния здоровья.

Симптомы и признаки первичного гипотиреоза зачастую нечетки и малозаметны. Наиболее распространенными симптомами являются

головокружение в 1а-подгруппе – 22 (44,0%), 1б-подгруппе – 8 (16,0%), 2а-подгруппе – 13 (26,0%) ($P>0,05$) и 2б-подгруппе – 15(27,3%) ($P<0,05$), ощущение тяжести в голове в 1а-подгруппе – 16 (32,0%), 1б-подгруппе – 13 (26,0%), 2а-подгруппе – 18 (36,0%) ($P<0,01$) и 2б-подгруппе – 16 (29,1%) ($P<0,05$), снижение умственной работоспособности 1а-подгруппе – 26 (52,0%), 1б-подгруппе – 22 (44,0%), 2а-подгруппе – 29 (58,0%) ($P>0,05$) и 2б-подгруппе – 25 (45,5%) ($P>0,05$), снижение физической работоспособности в 1а-подгруппе – 28 (56,0%), 1б-подгруппе – 21 (42,0%), 2а-подгруппе – 32 (64,0%) ($P<0,05$) и 2б-подгруппе – 27 (49,1%) ($P>0,01$), звон в ушах в 1а-подгруппе – 14 (28,0%), 1б-подгруппе – 12 (24,0%), 2а-подгруппе – 18 (36,0%) ($P>0,05$) и 2б-подгруппе – 15 (27,3%) ($P>0,01$), снижение зрения 1а-подгруппе – 15 (30,0%), 1б-подгруппе – 12 (24,0%), 2а-подгруппе – 19 (38,0%) ($P>0,05$) и 2б-подгруппе – 13 (23,6%) ($P>0,05$).

У большинства больных наблюдалась общая слабость в 1а-подгруппе – 31 (62,0%), 1б-подгруппе – 22 (44,0%), 2а-подгруппе – 38 (76,0%) ($P>0,05$) и 2б-подгруппе – 26 (47,3%) ($P>0,05$) и раздражительность в 1а-подгруппе – 26 (54,2%), 1б-подгруппе – 15 (30,0%), 2а-подгруппе – 38 (76,0%) ($P<0,05$) и 2б-подгруппе–32 (58.2%) ($P<0,01$). Очевидно, что наблюдаются заторможенность, тревожностные расстройства и различной степени депрессии.

Из таблицы очевидно, что гипотиреоз явно отягощает состояние ВНС особенно во 2б подгруппе при II степени ХИМ, что свидетельствует о зависимости состояния ВНС от степени ХИМ и наличия гипотиреоза. (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Субъективные симптомы нарушения вегетативной нервной системы у
обследованных больных

Показатели	Группа сравнения (n=98)		Основная группа (n=105)	
	1а-подгруппа (n=48)	1б-подгруппа (n=50)	2а-подгруппа (n=50)	2б-подгруппа (n=55)

	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Общая слабость	31	62,0	22	44,0	38	76,0	26	47,3
Слабость и чувство усталости даже по утрам	11	22,9	8	16,0	16	32,0	10	18,2
Повышенная утомляемость	15	31,3	11	22,0	29	58,0*	25	45,5**
Эмоциональная лабильность	21	43,8	17	34,0	35	70,0*	31	56,4*
Раздражительность	26	54,2	15	30,0	38	76,0	32	58,2**
Заторможенность	11	22,9	6	12,0	15	30,0	11	20,0
Тревожностные расстройства	15	31,3	11	22,0	32	64,0* *	27	49,1**
Различная степень депрессии	14	29,2	10	20,0	27	54,0**	22	40,0*

Примечание: * - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

На начальных стадиях ХИМ наблюдается напряжение симпатического звена регуляции вегетативной нервной системы, которое на следующем этапе по мере «изнашивания» и при этом отмечается преобладание парасимпатических механизмов.

Фактор старения организма самостоятельно представлен хроническим нарушением мозгового кровообращения, нарушением периферической и вегетативной нервной системы, богатым коморбидным фоном заболевания, как артериальная гипертензия, сердечная, почечная и печеночная недостаточность, сахарный диабет, дегенеративные нарушения позвоночника. Нарушение вегетативной нервной системы, которая усиливается в процессе хронических заболеваний и ускоряет старение организма, приближая смерть.

Вегетативная нервная система играет важную роль в функционировании организма человека. Она регулирует работу внутренних органов, обеспечивает поддержание гомеостаза, адаптационных реакций, двигательной и умственной деятельности, влияет на иммунитет и эмоции. В свою очередь дисбаланс функционального состояния головного мозга больного приводит к нарушению деятельности неспецифических систем и проявляется характерными нарушениями в когнитивном, психическом и вегетативном статусе пациента. Механизм хронической патологической адаптации основывается на автоматически протекающем метаболизме, генетически предопределенным при участии регулирующей роли нервной и эндокринной систем.

При осмотре врача было выявлено у обследованных больных: боли в позвоночнике диагностировались у 6 (12,5%) больных 1а подгруппы и у 3 (6,0%), а у больных основной группы – в 2 раза больше, что видимо это было связано с наличием гипотиреоза у этих больных. Практически все показатели основной группы достоверно отличаются от показателей группы сравнения, тем самым подтверждая влияние гипотиреоза на состояние больного. В качестве примера можно привести такой симптом как отечность лица и конечностей у 9 (18,8%) больных 1а подгруппы и у 5 (10,0%) 1б подгруппы, а у больных основной группы в 2а подгруппе – 21 (42,0%) и 17 (30,9%) ($P < 0,01$), что превышает по сравнению с группой сравнения на 21,2% и 20,9% соответственно по подгруппам (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Субъективные клинические симптомы у обследованных больных

Показатели	Группа сравнения (n=98)				Основная группа (n=105)			
	1а-подгруппа (n=48)		1б-подгруппа (n=50)		2а-подгруппа (n=50)		2б-подгруппа (n=55)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Боли в	6	12,5	3	6,0	11	22,0	7	12,7

позвоночнике								
Слабость в мышцах	5	10,4	2	4,0	15	30,0*	9	16,4*
Боли в мышцах и суставах	6	12,5	7	14,0	13	26,0*	11	20,0
Онемение в конечностях	11	22,9	6	12,0	16	32,0	12	21,8
Ощущение зябкости	6	12,5	4	8,0	14	28,0*	11	20,0*
Отечность лица и конечностей	9	18,8	5	10,0	21	42,0*	17	30,9* *
Боли в правом подреберье	7	14,6	4	8,0	13	26,0	9	16,4
Снижение аппетита	8	16,7	5	10,0	15	30,0*	11	20,0
Прибавка массы тела	7	14,6	3	6,0	17	34,0*	13	23,6*
Частые запоры	6	12,5	4	8,0	12	24,0	11	20,0
Одышка	7	14,6	5	10,0	17	34,0**	14	25,5* *
Чувство нехватки воздуха	5	10,4	3	6,0	13	26,0*	10	18,2
Неприятные ощущения и периодические боли в области сердца	6	12,5	4	8,0	14	28,0** *	12	21,8* *

Примечание: * - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Практически все больные страдают ожирением различной степени. Средний индекс массы тела составляет у больных группы сравнения ($27,9 \pm 1,1$, и $29,4 \pm 2,3$ соответственно по подгруппам), а у больных основной группы – $29,5 \pm 2,3$ и $29,1 \pm 0,5$ также соответственно по группам).

Уровни САД и ДАД больных группы сравнения не отличаются от уровня значений у больных основной группы. Отсюда следует, что гипотиреоз не влияет на уровень этих показателей. Частота сердечных

сокращений у больных обеих групп с высокой достоверностью отличается от показателей контрольной группы ($P<0,001$) (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Характеристика сердечно-сосудистой системы обследованных больных

Показатели	КГ (n=30)	Группа сравнения (n=98)		Основная группа (n=105)	
		1а-подгруппа (n=48)	1б-подгруппа (n=50)	2а-подгруппа (n=50)	2б-подгруппа (n=55)
ИМТ, кг/м ²	27,9±1,1	29,4±2,3	30,2±2,1	29,5±2,3	29,1±0,5
САД, мм рт ст	125±5,1	140,4±8,8	150±11,6	140±9,6	150±2,2
ДАД, мм рт ст	82±3,8	85±6,3	90±7,2	85±5,7	90±1,4
ЧСС, уд/мин	62±2,7	79±5,8**	83±5,5***	80±6,0**	82±1,3***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы подгруппы значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$); ^ - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (^ - $P<0,05$, ^^ - $P<0,01$, ^^^ - $P<0,001$)

Протромбиновое время в контрольной группы был равен 14,2±0,6 сек. У больных I степенью ХИМ+гипотиреоз 2а подгруппы уровень ПТВ повышен на 10,6% по сравнению с больными I степенью ХИМ 1а подгруппы на 10,6%.

А у больных II степенью ХИМ+гипотиреоз 2а подгруппы уровень ПТВ повышен на 10,6% по сравнению с больными II степенью ХИМ 1а подгруппы на 8,7% ($P<0,001$).

Протромбиновый индекс (ПТИ) (время по Квику) у лиц контрольной группы был равен -104,6±4,9%. У больных I степенью ХИМ+ гипотиреоз 2а подгруппы уровень ПТВ повышен на 5,5% по сравнению с больными I степенью ХИМ 1а подгруппы на 10,6% ($P<0,001$).

А у больных II степенью ХИМ+гипотиреоз 2а подгруппы уровень ПТИ повышен на 10,6% по сравнению с больными II степенью ХИМ 1а подгруппы на 7,3% ($P>0,05$).

МНО в группе контроля составил $1,1 \pm 0,01$, у больных I степенью ХИМ+ гипотиреоз 2а подгруппы уровень ПТВ по сравнению с больными I степенью ХИМ 1а подгруппы повышен на 25,0% ($P < 0,001$).

А у больных II степенью ХИМ+ гипотиреоз 2а подгруппы уровень МНО повышен на 10,6% по сравнению с больными II степенью ХИМ 1б подгруппы на 30,8% ($P > 0,05$), что свидетельствует о влиянии гипотиреоза на показатели коагулограммы крови (табл. 3.5).

Таблица 3.5.

Уровень показателей коагулограммы крови у обследованных больных

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Группа сравнения (n=98)		Основная группа (n=105)	
		1а-подгруппа (n=48)	1б-подгруппа (n=50)	2а-подгруппа (n=50)	2б-подгруппа (n=55)
Время свертывания (по Дюку)	$3,2 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,2$	$2,75 \pm 0,04^{**}$	$2,35 \pm 0,1^{***}$	$2,15 \pm 0,1^{***}$
ПТВ	$13,0 \pm 0,6$	$14,2 \pm 0,8$	$14,9 \pm 0,2^{**}$	$15,7 \pm 0,8^{***}$	$16,2 \pm 1,0^{***}$
ПТИ	$104,6 \pm 4,9$	$119,4 \pm 6,2$	$120,2 \pm 1,8^{**}$	$126 \pm 2,15^{***}$ ^	$129 \pm 2,3^{***}$ ^
Д-димер	$175,7 \pm 9,5$	$288,9 \pm 16,2^{**}$	$292,8 \pm 4,5^{**}$	$456 \pm 23,6^{***}$ ^^	$478 \pm 26,9^{**}$ *^^
Фибриноген	$256,4 \pm 12,3$	$410,4 \pm 22,4^{**}$	$411,7 \pm 6,2^{**}$	$417 \pm 23,7^{***}$	$437,7 \pm 23,0^{***}$
МНО	$1,0 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,02^{*}$	$1,5 \pm 0,1^{***}$ ^	$1,7 \pm 0,1^{***}$ ^^
АЧТВ	$33,7 \pm 1,7$	$23,7 \pm 1,7^{***}$	$23,3 \pm 0,3^{**}$ *	$22,9 \pm 1,2^{***}$	$22,3 \pm 1,2^{***}$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы подгруппы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$); ^ - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$, ^^^ - $P < 0,001$)

Фибриноген в группе контроля был равен $3,0 \pm 0,1$ г/л, у больных I степенью ХИМ+гипотиреоз 2а подгруппы уровень фибриногена мало отличались друг от друга ($P < 0,001$).

А у больных II степенью ХИМ+гипотиреоз 2а подгруппы уровень фибриногена повышен на 4,0% по сравнению с больными II степенью ХИМ 1б подгруппы на 30,8% ($P > 0,05$),

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) у лиц контрольной группы равнялось $33,7 \pm 1,7$ сек, у больных I степенью ХИМ+гипотиреоз 2а подгруппы уровень АЧТВ по сравнению с больными I степенью ХИМ 1а подгруппы повышен на 25,0% ($P < 0,001$).

А у больных II степенью ХИМ+ гипотиреоз 2а подгруппы уровень АЧТВ понижен на 3,4 по сравнению с больными II степенью ХИМ 1б подгруппы на 3,9% ($P > 0,05$).

Таким образом, резюмируя данные показателей коагулограммы, можно сделать заключение, что у больных основной группы нарушения более выражены.

Субклинический гипотиреоз (СГ), также называемый легкой недостаточностью щитовидной железы, диагностируется, когда уровни периферических гормонов щитовидной железы находятся в пределах нормального диапазона референтной лаборатории, но уровни тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке слегка повышены.

Субклинический гипотиреоз был выявлен у 57,1% обследованных пациентов. При этом у них наблюдалось повышение уровня ТТГ в сыворотке крови, несмотря на минимальные или полностью отсутствующие симптомы гипотиреоза, а уровень свободного Т4 оставался в пределах нормы. В 42,9% случаев был диагностирован манифестный гипотиреоз, который сопровождался выраженными клиническими признаками. У этих пациентов наблюдались повышенные уровни ТТГ и сниженные уровни ТГ в крови, что свидетельствовало о более значительном нарушении функции щитовидной железы.

В результате наших исследований было выявлено, что в подгруппах 1а и 1б уровень ТТГ превышал контрольные значения в 4,2 раза. В то же время, у пациентов из подгрупп 2а и 2б наблюдалось значительное снижение уровня ТТГ ($P < 0,001$), что связано с диагностированным у них гипотиреозом. Несмотря на это снижение, у больных основной группы уровень свободного тироксина (Т4) оставался в пределах нормы, что подтверждается данными таблицы 3.6.

Гормоны щитовидной железы, в основном состоящие из трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), играют незаменимую роль в процессах развития, дифференцировки и созревания мозговой ткани. Под действием тиреотропного гормона (ТТГ) щитовидная железа синтезирует и высвобождает тиреоидные гормоны, в основном Т4. В кровотоке часть Т4 превращается в Т3 под действием дейодиназы. Т3 проявляет в три-пять раз большую активность, чем Т4. Оба гормона появляются в периферической крови в двух формах: свободной и связанной; первый проникает в клетки-мишени и выполняет биологические функции.

Таблица 3.6

Показатели гормонального статуса у обследованных больных

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Группа сравнения (n=98)		Основная группа (n=105)	
		1а-подгруппа (n=48)	1б-подгруппа (n=50)	2а-подгруппа (n=50)	2б-подгруппа (n=55)
ТТГ, мЕд/л	2,25±0,1	9,48±0,7***	9,52±0,2***	3,8±0,2***^^^	3,9±0,3***^^^
свТ4, пмоль/л	15,30±1,0	10,8±0,8***	10,2±0,2***	14,2±1,1^^^	15,0±1,0^^^
свТ3, пмоль/л	4,12±0,3	3,0±0,2**	2,8±0,03**	3,4±0,2*	4,1±0,3^^^
Анти-ТПО	18±0,7	36,1±0,4***	38±0,7***	20,0±1,6^^^	21,9±1,6^^^

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы подгруппы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$); ^ -

различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^^ - P<0,001)

Липидный обмен играет решающую роль в клеточных процессах, таких как синтез гормонов, производство энергии и накопление жира. У пожилых людей существует риск нарушения регуляции липидного обмена, что связано с прогрессирующим снижением физиологических функций различных органов. Нарушения липидного обмена могут быть одним из факторов, оказывающих негативное влияние на состояние микроциркуляции. Липидограмма является важным методом оценки липидного обмена в организме, позволяющим выявить риски появления ХИМ. Она включает себя ряд показателей, отражающих уровень холестерина и липопротеинов в крови, которые играют важную роль в развитии атеросклероза и его осложнений (табл. 3.7).

Таблица 3.7.

Показатели состояния липидного спектра и глюкозы в крови у
обследованных больных

Показатели	Контроль ная группа (n=30)	Группа сравнения (n=98)		Основная группа (n=105)	
		1а- подгруппа (n=48)	1б- подгруппа (n=50)	2а- подгруппа (n=50)	2б- подгруппа (n=55)
ОХ, ммоль/л	5,67±0,4	7,9±0,4***	8,3±0,4***	7,3±0,5**	8,9±0,7** *
ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,1	2,51±0,1** *	2,58±0,1** *	0,72±0,01 ^^^	0,7±0,01^ ^^
ЛПНП, ммоль/л	3,35±0,2	5,56±0,3** *	5,68±0,3** *	6,48±0,4** *	6,8±0,5***
ТГ, ммоль/л	1,34±0,1	3,6±0,2***	3,9±0,2***	4,7±0,3***^ ^	5,2±0,4***^ ^
Коэффициент атерогенност и	2,1±0,1	3,9±0,2***	4,2±0,2***	4,2±0,2***	4,5±0,3***
Глюкоза в крови	4,8±0,3	6,0±0,4**	6,3±0,3**	5,1±0,3	5,3±0,3

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы подгруппы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001); ^ - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

Уровень общего холестерина в 1а подгруппе составлял 7,9±0,4 ммоль/л, во 2б подгруппе - 7,3±0,5 (P<0,01) снизился на 0,6 ммоль/л. Но уровень ЛПВП при наличии гипотиреоза в основной группе снизился в 3,5 и 3,7 раз соответственно по подгруппам. Уровень глюкозы в крови во всех 4 подгруппах колебался в пределах нормы.

Фактор фон Виллебранда представляет собой гликопротеин, имеющий решающее значение для первичного гемостаза посредством адгезии тромбоцитов и субэндотелиального коллагена, а также внутреннего каскада свертывания крови посредством стабилизации фактора VIII. В 1а-подгруппе уровень фактора Виллебранда превысил на 79,5% значения контроля (P<001), во 2а подгруппе на 88,7% (P<001). А в подгруппах 1б и 2б превышают в 2 раза сказывается влияние гипотиреоза (табл. 3.8).

Таблица 3.8.

Уровень Фактора Виллебранда у обследованных больных

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Группа сравнения (n=98)		Основная группа (n=105)	
		1а- подгруппа (n=48)	1б- подгруппа (n=50)	2а- подгруппа (n=50)	2б- подгруппа (n=55)
Фактор Виллебран да	94,3±4,5	169,3±10,3* **	178,0±9,8* **	199,5±11,1* **	210,9±12,0** *^
Эндотелин - 1	0,3±0,01	1,9±0,1****^^	2,3±0,1***	1,5±0,1***	1,7±0,1***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы подгруппы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001); ^ - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

Таким образом, нашей главной целью в данном исследовании заключалась в оценке взаимосвязи между распространёнными

цереброваскулярными и нейродегенеративными патологиями и клиническим гипотиреозом, выявляемыми в процессе клинического обследования пациентов.

§3.2. Нейрофизиологические и нейровизуализационные показатели у пожилых с ХИМ на фоне гипотиреоза

Нейровизуализация головного мозга является облигатным методом диагностики повреждения структур головного мозга. Учитывая, что больные в нашем исследовании имели ХИМ: группу сравнения составили 98 (42,1%) больных с хронической ишемией мозга, которые в свою очередь были разделены по подгруппам: 1а – 48 (49,0%) больных ХИМ I степени; 1б – 50 (51,0%) больных с ХИМ II степени, основную группу - 105 (45,1%) больных с хронической ишемией мозга на фоне дисфункции щитовидной железы: 2а-подгруппа 50 (49,0%) – больных с ХИМ I ст.+ГТ, 2б-подгруппа – 55 (51,0%) – больных с ХИМ II степени + ГТ, им было проведено МРТ головного мозга.

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в режимах T2 и FLAIR у пациентов были обнаружены гиперинтенсивные очаги патологической интенсивности с нечеткими контурами, которые варьировались в размере от 2 до 10 мм. Эти очаги имели округлую форму и располагались в различных зонах головного мозга, включая перивентрикулярное и субкортикальное белое вещество, в подкорковых областях лобных, теменных и затылочных долей больших полушарий, а также в области базальных ядер и четверохолмия. Интерпретация МРТ показала наличие ишемических очагов, которые были описаны у пациентов подгрупп 1а и 1б. В этих подгруппах субкортикальные очаги выявлялись у 39 пациентов, что составляло 75% от общего числа обследованных в этих группах. Кроме того, перивентрикулярные очаги наблюдались у 20 пациентов (41,7%) и 25 пациентов (50%) в подгруппах 1а и 1б соответственно. Эти данные подтверждают наличие множественных ишемических изменений в мозговой ткани у обследованных больных, что

является важным диагностическим маркером для оценки состояния пациентов.

Во 2а и 2б подгруппах субкортикальные очаги наблюдались у 45 (90,0%) и у 47 (85,5%) больных ($P < 0,001$) соответственно по подгруппам, перивентрикулярные очаги встречались у 40 (80,0%) и у 51 (92,7%) ($P < 0,001$) соответственно по подгруппам. Также нами была произведена оценка наличия очагов в базальных ядрах головного мозга и оказалось, что у больных 1а и 1б подгрупп у 7 (14,6%) и 9 (18,0%) соответственно по подгруппам визуализировались очаги в проекции базальных ядер (табл. 3.9.).

Таблица 3.9.

Локализация очагов поражения у пациентов обследованных больных

Локализация	Группа сравнения (n=98)				Основная группа (n=105)			
	1а-подгруппа (n=48)		1б-подгруппа (n=50)		2а-подгруппа (n=50)		2б-подгруппа (n=55)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Субкортикальные	20	41,7	25	50,0	45	90,0 ***	47	85,5 ***
Перивентрикулярные	28	58,3	25	50,0	40	80,0 *	51	92,7 ***
С поражением базальных ядер	7	14,6	9	18,0	3	6,0	5	9,1
Без поражения базальных ядер	41	85,4	41	82,0	47	94,0	50	90,9

Примечание: * - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

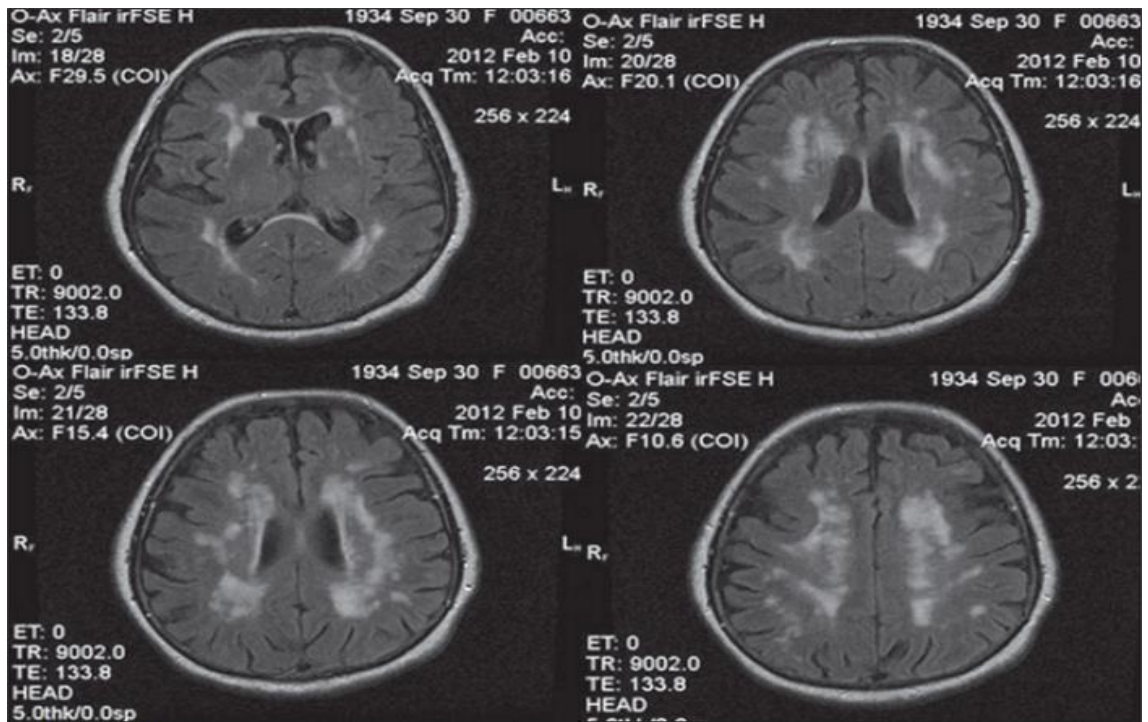


Рис. 3.2. МРТ картина головного мозга пациента 2а-й группы с ХИМ и гипотиреозом в трансверсальной проекции в режиме T2 определяются как субкортикальные, и так и перивентрикулярные очаги ишемии головного мозга.

У 41 (85,4%) и 41 (82,05) больных 1а и 1б подгрупп очагов в проекции базальных ганглиев не было обнаружено. У больных 2а и 2б подгрупп, у 3 (6,0%) и 5 (9,1%) больных встречались очаги в подкорковых ганглиях, а у 47 (94,0%) и 50 (90,9%) больных ($P < 0,001$) очаги не визуализировались.

Как видно из приведенных данных, у больных ХИМ с гипотиреозом были характерны наличие перивентрикулярных очагов с поражением базальных ганглиев. У больных с ХИМ наблюдались очаги в субкортикальных зонах без поражения базальных ганглиев.

Единичные очаги диагностировались у 28 (41,7%) и 23 (46,0%) больных 1а и 1б подгруппы и у 21 (42,0%) и 14 (25,5%) 2а и 2б подгрупп соответственно ($P > 0,05$). Множественные очаги соответственно – у 20 (58,3%) и 27 (54,0%) 1а и 1б подгруппы ($P > 0,05$) и у 29 (58,0%) и 41 (74,5%) 2а и 2б подгрупп соответственно ($P > 0,05$) (табл. 3.9).

Таблица 3.10.

Количество очагов поражения в головном мозге обследованных больных

	Группа сравнения (n=98)				Основная группа (n=105)			
	1а- подгруппа (n=48)		1б- подгруппа (n=50)		2а- подгруппа (n=50)		2б- подгруппа (n=55)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Единичные	28	41,7	23	46,0	21	42,0	14	25,5*
Множественные	20	58,3	27	54,0	29	58,0	41	74,5*

Примечание: * - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Мелкие очаги поражения диаметром < 5 мм были обнаружены у 45 (93,8%) и 44 (88,0%) больных 1а и 1б подгруппы и у 47 (88,0%) и 48 (87,3%) 2а и 2б подгрупп соответственно ($P > 0,05$). Крупные очаги поражения диаметром 5-10 мм – у 3 (6,3%) и 6 (12,0%) больных 1а и 1б подгруппы соответственно ($P > 0,05$) и 3 (12,0%), и 7 (12,7%) 2а и 2б подгрупп соответственно ($P > 0,05$).

Интерпретируя данные о наличии количества ишемических очагов можно обнаружить, что у больных ХИМ с гипотиреозом отмечалось наличие крупных и множественных очагов, в то время как у пациентов с ХИМ без гипотиреоза наблюдались единичные и мелкие очаги (табл. 3,11).

Таблица 3.11.

Размеры очагов поражения в головном мозге обследованных больных

	Группа сравнения (n=98)				Основная группа (n=105)			
	1а- подгруппа (n=48)		1б- подгруппа (n=50)		2а- подгруппа (n=50)		2б- подгруппа (n=55)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Мелкие (диаметр < 5 мм)	45	93,8	44	88,0	47	88,0	48	87,3
Крупные (диаметр 5-10 мм)	3	6,3	6	12,0	3	12,0	7	12,7

Примечание: * - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Изучение лейкоареоза (ЛА). ЛА - типа поражения мелких сосудов головного мозга, диагностируемого с помощью компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). ЛА был впервые описан канадским неврологом Хачински и соавт. (1987) как диффузная пятнистость или патологические изменения перивентрикулярной и полуовальной областей, часто наблюдаемые у пожилых людей с когнитивной дисфункцией, которая считается ранним индикатором повреждения головного мозга, связанного со старческой сосудистой деменцией [17, с. 49-50; 44, с. 23-27]. Распознавание ЛА затруднено из-за его бессимптомного начала, но выявление факторов риска стало важным, что послужило дальнейшему изучению общей площади ЛА.

Далее нами была измерена общая площадь лейкоареоза, которая оказалась равной $9,3 \pm 1,3 \text{ см}^2$ и $9,8 \pm 1,1 \text{ см}^2$ у больных 2а и 2б подгрупп ($P < 0,001$) и в то же время у больных 1а и 1б подгрупп площадь лейкоареоза была равной $2,9 \pm 1,1 \text{ см}^2$ и $3,2 \pm 1,2 \text{ см}^2$, т.е. в 3 раза меньшей по отношению к 2а и 2б подгрупп соответственно ($P < 0,01$) (рис. 3.2.).

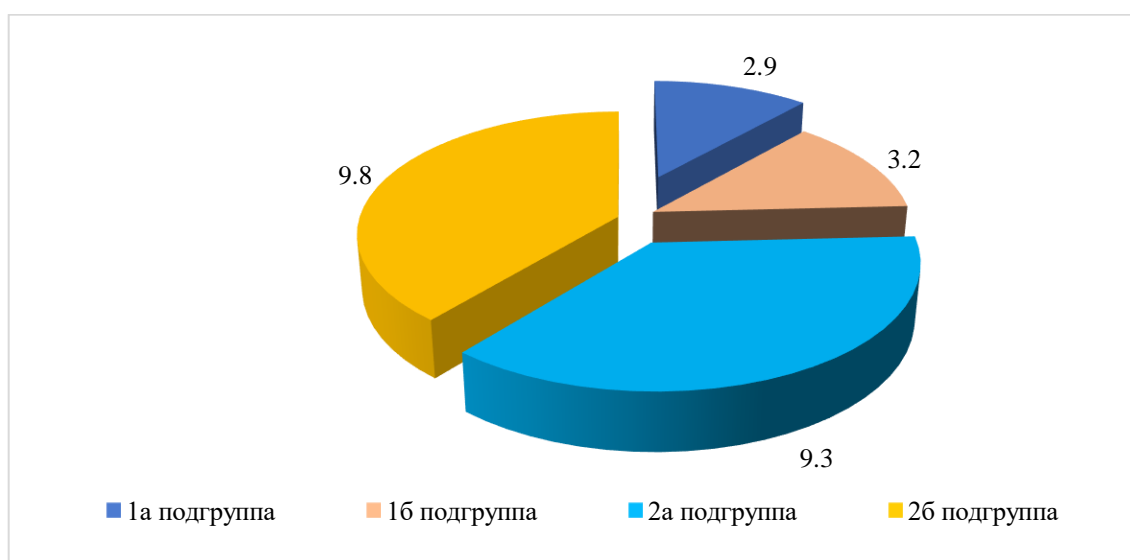


Рис. 3.2. Площадь очагов лейкоареоза у обследованных больных

Детальный анализ лейкоареоза установил, что у 1а 1б подгрупп локальный лейкоареоз встречался у 17 (35,4%) и 10 (20,0%) больных и

диффузно сливающимся у 11 (22,9%) и 15 (30,0%) больных он был диффузно сливающимся (табл. 3.12).

Таблица 3.12.

Виды лейкоареоза у обследованных больных

Показатели	Группа сравнения (n=98)				Основная группа (n=105)			
	1а- подгруппа (n=48)		1б- подгруппа (n=50)		2а- подгруппа (n=50)		2б-подгруппа (n=55)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
нет	20	41,7	25	50,0	10	20,0*	4	7,3***
локальный	17	35,4	10	20,0	18	36,0	14	25,5
Диффузно- сливающийся	11	22,9	15	30,0	22	44,0*	37	67,3***

Примечание: * - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Во 2а и 2б подгрупп у 18 (36,0%) и 14 (25,5%) ($P > 0,05$) пациентов локальные очаги лейкоареоза выявлены были и у 22 (44,0%) ($P < 0,05$) и 37 (67,3%) ($P < 0,010$) были диффузно сливающимся.

Как видно из приведенных данных таблицы 4 у больных ХИМ с гипотиреоза характерен лейкоареоз в виде диффузно-сливающихся крупных размеров, в то время как у больных группы сравнения отмечались локальные очаги лейкоареоза и редко (22,9% и 30,0% соответственно по подгруппам) диффузно сливающиеся.

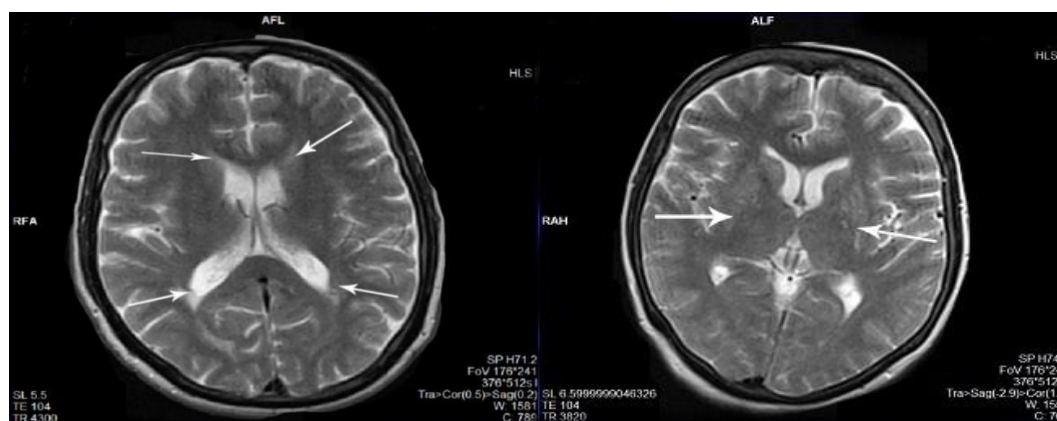
Важное диагностическое значение имеет не только наличие и размер лейкоареоза, но и его региональное распределение. Так, у пациентов 1 группы определялся в основном передней (18,8%) и задней (14%) локализации лейкоареоз, в то время как задняя локализация его выявлялась крайне редко (лишь в 6,8%) обследованных нами пациентов. У пациентов 2 группы очаги лейкоареоза локализовались в боковой поверхности (28,2%), в меньшей степени в 24,1% они были расположены в передней, 18,4% - задней поверхности, а в 18,6% случаях они не выявлялись (табл. 3.13).

Локализация лейкоареоза у обследованных больных

	Группа сравнения (n=98)				Основная группа (n=105)			
	1а-подгруппа (n=48)		1б-подгруппа (n=50)		2а-подгруппа (n=50)		2б-подгруппа (n=55)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Передний	9	18,8	9	18,0	5	10,0	6	3,9
Боковой	12	25,0	10	24,0	9	18,0	16	5,0
Задний	7	14,6	6	14,0	26	52,0***	29	6,7***
Не выявлено	20	41,7	25	40,0	10	20,0*	4	5,2*

Примечание: * - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Интерпретируя полученные данные, мы пришли к заключению, что лейкоареоз у пациентов основной группы имел преимущественно переднюю и заднюю локализацию, что предоставлено на рис. 4 (а).



а

б

Рис. 3.3. а) МРТ картина головного мозга пациента основной группы с ХИМ и гипотиреозом в трансверсальной проекции в режиме T2: передняя и задняя локализации лейкоареоза, б) МРТ картина головного мозга больного группы с ХИМ в трансверсальной проекции в режиме T2: боковая локализация лейкоареоза.

В группе сравнения было выявлено, что лейкоареоз у пациентов имел преимущественно боковую локализацию. В отличие от этого, у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) и гипотиреозом очаги лейкоареоза в

основном располагались в передних и задних отделах. В группе сравнения очаги патологических изменений были распределены по всей поверхности головного мозга, с преобладанием на боковых участках, что подтверждается данными рисунка 3.3. Такое различие в локализации очагов может указывать на различные патофизиологические механизмы в группах пациентов с гипотиреозом и без него.

В группе сравнения было диагностировано, что у них лейкоареоз имел боковую локализацию. Следовательно, очаги лейкоареоза у пациентов ХИМ гипотиреозом в основном находились в передней и задней локализации, а у пациентов группы сравнения распределялся по всей поверхности с преобладанием в боковой поверхности (рис. 3.3).

Дальнейшее исследование было посвящено измерению размеров субарахноидальных пространств, боковых желудочков и третьего желудочка головного мозга (табл. 3.14).

Таблица 3.14.

Локализация очагов поражения в головном мозге обследованных больных

	Группа сравнения (n=98)		Основная группа (n=105)	
	1а- подгруппа (n=48)	1б- подгруппа (n=50)	2а- подгруппа (n=50)	2б- подгруппа (n=55)
Субарахноидальные пространства	3,6±0,1	3,7±0,2	3,1±0,1***	3,3±0,3
Передние рога боковых желудочков	21,2±0,8	22,1±0,5	27,5±1,1***	28,3±0,7***
Тела боковых желудочков	22,3±0,7	23,2±0,5	29,5±1,0***	30,1±0,4***
Задние рога боковых желудочков	24,2±0,8	24,9±0,7	30,5±0,9***	31,3±0,8***
Ширина третьего желудочка	7,3±0,4	7,8±0,6	8,0±0,5	8,2±0,7

Примечание: * - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

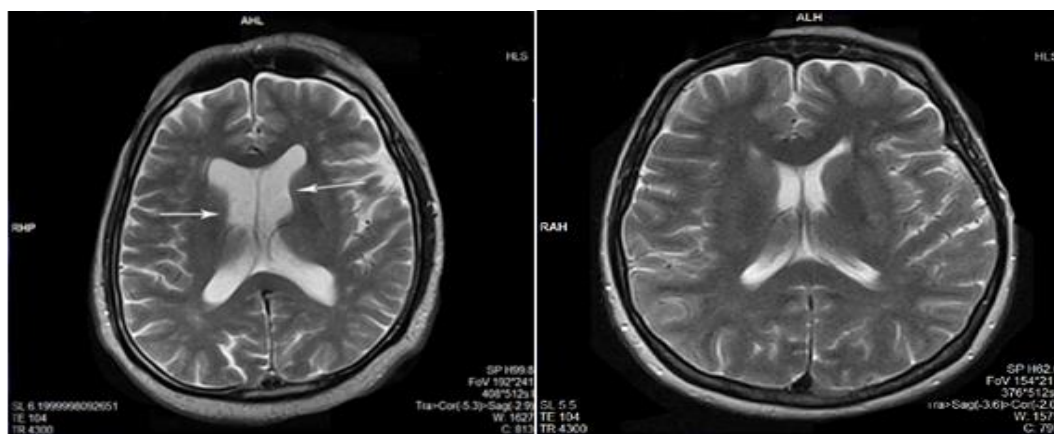
Для выявления признаков наружной церебральной атрофии у пациентов проводилось измерение субарахноидального пространства. В подгруппах 1а и 1б размеры субарахноидального пространства составили $3,6 \pm 0,1$ мм и $3,7 \pm 0,1$ мм соответственно. У пациентов подгрупп 2а и 2б значения были ниже: $3,1 \pm 0,1$ мм ($P < 0,001$) в подгруппе 2а и $3,3 \pm 0,3$ мм ($P > 0,05$) в подгруппе 2б. Эти данные свидетельствуют о значительных различиях между подгруппами по данному параметру.

Также оценивались размеры передних рогов, тел и задних рогов боковых желудочков, а также ширина третьего желудочка. У пациентов в подгруппах 1а и 1б размеры составили: передние рога — $21,2 \pm 0,8$ мм, тела боковых желудочков — $22,1 \pm 0,5$ мм, задние рога — $24,2 \pm 0,8$ мм и ширина третьего желудочка — $24,9 \pm 0,7$ мм.

У пациентов из подгрупп 2а и 2б наблюдалось значительное увеличение этих показателей по сравнению с контрольной группой. В подгруппе 2а передние рога боковых желудочков составляли $27,5 \pm 1,1$ мм, тела — $28,3 \pm 0,7$ мм, задние рога — $30,5 \pm 0,9$ мм и ширина третьего желудочка — $31,3 \pm 0,8$ мм. Эти различия были статистически значимыми ($P < 0,001$), что указывает на выраженное расширение желудочковых структур у данных пациентов.

Было диагностировано, что размеры боковых желудочков (передние рога, тела, задние рога) были достоверно расширены у пациентов ХИМ с гипотиреозом по сравнению с больными ХИМ без гипотиреоза (рис. 3.5).

Исследование показало значительное расширение переднебоковых рогов боковых желудочков на $6,3$ мм и $6,2$ мм в подгруппах 1 и 2 соответственно. Также было отмечено увеличение тел желудочков на $7,2$ мм в подгруппе 1 и на $7,9$ мм в подгруппе 2, а задние рога боковых желудочков расширились на $7,2$ мм и $7,9$ мм соответственно. Ширина третьего желудочка увеличилась на $0,7$ мм в подгруппе 1 и на $0,4$ мм в подгруппе 2, что было статистически значимым ($P < 0,001$).



а

б

Рис. 3.5. а) МРТ головного мозга пациента с ХИМ с гипотиреозом в трансверсальной проекции в режиме T2(боковые желудочки ассиметричны, расширены, признаки внутренней гидроцефалии, третий желудочек расширен до 11 мм). б) МРТ головного мозга пациента с ХИМ без гипотиреоза трансверсальной проекции в режиме T2 (боковые желудочки ассиметричны, не расширены, третий желудочек незначительно расширен до 6,5 мм).

Оценка церебральной атрофии проводилась с учётом наличия гипотиреоза у пациентов с ХИМ. У всех обследованных пациентов наблюдались атрофические изменения в корковых или подкорковых зонах головного мозга, что позволило разделить их на группы с преобладанием либо наружной, либо внутренней атрофии. Полные формы одной из этих атрофий встречались редко, поэтому была выявлена преимущественная наружная или внутренняя церебральная атрофия.

У больных основной группы выявлялась выраженная наружная церебральная атрофия, что подтверждалось расширением субарахноидальных пространств. В группе сравнения, напротив, степень наружной атрофии была оценена как лёгкая. Внутренняя атрофия оценивалась на основании ширины третьего желудочка, которая в основной группе достигала $8,2 \pm 0,7$ мм и была классифицирована как выраженная. В группе сравнения, несмотря на аналогичную ширину третьего желудочка ($8,2 \pm 0,7$ мм), атрофия была классифицирована как лёгкая. При сравнении

данных МРТ обеих групп были выявлены отличительные особенности, свидетельствующие о значительном влиянии гипотиреоза на структуры головного мозга у пациентов с хронической ишемией. Это различие указывает на важную роль гипотиреоза в развитии церебральных атрофических изменений.

Нейрофизиологический метод исследования Р300 позволяет оценить высшие корковые функции мозга человека, таких как распознавание стимула, дифференцировка, запоминание и мыслительные процессы, связанные с принятием решения. Тесты вызванных потенциалов измеряют электрическую активность в областях головного и спинного мозга в ответ на определенные стимулы. Тесты включают в себя размещение электродов на определенных участках кожи головы и/или других частей тела и подачу стимула (например, изображений, звуков или электрических импульсов).

Вызванные потенциалы-ответы имеют очень низкую амплитуду (от 0,1 до 20 мВ); следовательно, они скрыты случайным шумом, состоящим в основном из спонтанной электроэнцефалографической активности, мышечных артефактов и помех окружающей среды. Выделение отклика ВП осуществляется путем усреднения сигнала. Этот процесс суммирует «запертую во времени» реакцию ВП, которая возникает через тот же интервал после стимулов и минимизирует нежелательный шум.

Хотя ВП могут вызываться самыми разными стимулами, наиболее часто используются зрительные, слуховые и соматосенсорные стимулы. Это приводит к слуховой вызванный потенциал ствола мозга соматосенсорный вызванный потенциал.

Стандартизированная номенклатура для идентификации отдельных пиков или волн не была общепринятой, хотя были согласованы некоторые общие принципы маркировки. Маркировка также может быть основана на анатомическом участке, в котором регистрируется ответ (например, точка Эрба), или отклонения могут быть просто пронумерованы по порядку (например, волны с I по V в ВАЕР).

Пики или волны, или и то и другое, могут быть идентифицированы по их полярности и задержке, при которой они возникают. Например, положительный пик, возникающий при 100 мс в ЗВП, обычно обозначается

На нормальные значения компонентов реакции ВП влияют многочисленные факторы, в том числе техника и оборудование, используемые в разных лабораториях. Поэтому каждая лаборатория обычно устанавливает свои собственные нормальные значения, используя 2,5 или 3 стандартных отклонения от среднего значения для определения пределов нормальности. На нормальные значения также влияют субъективные факторы, включая пол, возраст, размер тела и температуру. Клиническая интерпретация ВП требует учета этих факторов.

Вызванные потенциалы могут свидетельствовать о дисфункции афферентных и эфферентных путей, которые могут не проявляться клинически, и, таким образом, обеспечивают дополнительное подтверждение пространственного распространения для подтверждения диагноза РС.

ЗВП являются наиболее распространенным типом электрофизиологических тестов, используемых в диагностике рассеянного склероза. ЗВП с изменением паттерна полного поля измеряются путем сосредоточения внимания пациента на чередующемся паттерне в шахматном порядке и измерения кортикальных ответов от электродов скальпа, размещенных над серединой затылка. Учитывая заметное корковое представительство макулы, ЗВП полного поля в первую очередь является мерой центрального зрения. Мультифокальные ЗВП могут быть полезны для выявления сегментарной латентной задержки, когда ЗВП полного поля в норме, что может быть особенно актуально в случаях оптической нейропатии или повреждения зрительного пути. Длительная латентность ответа P100 обычно интерпретируется как свидетельство демиелинизирующего повреждения. В клинической практике ЗВП обычно считаются бинарно как нормальные или аномальные на основе латентного периода P100, превышающего 2,5 или 3 стандартных отклонения от нормы, или на основании аналогичной чрезмерной разницы в

латентном периоде между глазами (межглазная разница). Тем не менее, демиелинизирующее поражение переднего зрительного пути при РС происходит как континуум, при этом медиана ЗВП увеличивается в зависимости от стадии заболевания, поэтому многие пациенты с РС с более легкой степенью демиелинизации переднего зрительного пути по-прежнему будут иметь «нормальные» ЗВП по общепринятым показателям. В эпоху до МРТ латентный период ЗВП с реверсивным паттерном полного поля был ненормальным примерно у 60–90% пациентов с РС. Доля пациентов с рецидивирующим РС с аномальными ЗВП в настоящее время, по-видимому, намного ниже, вероятно, из-за более раннего выявления заболевания.

Соматосенсорные вызванные потенциалы (SSEP) полезны для измерения признаков демиелинизации в центральных сенсорных путях. ССВП, вероятно, наиболее полезны при подозрении на сенсорную миелопатию, особенно когда МРТ ничем не примечательна или недостижима.

Моторные вызванные потенциалы, особенно в сочетании с другими модальностями вызванных потенциалов, могут иметь прогностическое значение при РС., но менее полезны в диагностическом отношении.

- Тест вызванных потенциалов измеряет скорость передачи сообщений по сенсорным нервам в мозг. Тесты вызванных потенциалов иногда используются при диагностике рассеянного склероза , поскольку они безболезненны, неинвазивны и выполняются быстрее, чем МРТ. Хотя МРТ используется чаще, тесты вызванных потенциалов по-прежнему играют важную роль, особенно на ранних стадиях рассеянного склероза.

- Мозг вырабатывает электрический ток в ответ на информацию, поступающую через органы чувств. Этот ток можно обнаружить на коже головы с помощью электродов, прикрепленных к липким подушечкам. Поскольку повреждение нервов при рассеянном склерозе может замедлить передачу нервных сигналов, тесты на вызванные потенциалы могут указать на поврежденные нервные пути даже до того, как вы заметите какие-либо

клинические симптомы. Задержки всего в 10 миллисекунд могут указывать на повреждение нервного пути.

Соматосенсорные вызванные потенциалы (СВП) – это исследование сенсорной системы, при котором периферический нерв, обычно срединный или большеберцовый, стимулируется небольшими электрическими импульсами. Тест обычно используется для оценки скорости проводимости и демиелинизации в заднем канатике или для прогнозирования исхода у пациентов в коме.

Тесты вызванного потенциала (ВП) – это нейрофизиологические тесты, которые предоставляют диагностическую информацию о проводимости важных путей центральной нервной системы. Принцип заключается в регистрации электрических потенциалов различных частей нервной системы после стимуляции соответствующих органов чувств или нервных путей, включая зрительную, слуховую, соматосенсорную и двигательную системы. Было обнаружено, что он имеет клиническое значение при многих заболеваниях. Событийно-связанные потенциалы (ERP) используются для оценки внимания и более сложных когнитивных процессов.

Обследованных больных мы разделили на 2 группы по диагнозам, а затем на 2 подгруппы по степеням ХИМ:

- в группу сравнения вошли 98 (42,1%) больных с хронической ишемией мозга, которые в свою очередь были разделены по подгруппам: 1а – 48 (49,0%) больных ХИМ I степени; 1б – 50 (51,0%) больных с ХИМ II степени.

В основную группу – 105 (45,1%) больных с хронической ишемией мозга на фоне дисфункции щитовидной железы: 2а-подгруппа 50 (49,0%) – больных с ХИМ I ст.+ГТ, 2б-подгруппа – 55 (51,0%) – больных с ХИМ II степени + ГТ.

Исследование ВП P300 проведено на электроэнцефалографическом (ЭЭГ) комплексе «Нейроком» НТЦ «ХАИ-Медика» (Украина). Оно включало многоканальную регистрацию слуховых когнитивных ВП в ситуации избирательного внимания. Запись производилась по 19 каналам, с

использованием международной системы «10–20%» (Jasper Н.Н., 1958) (Fp1/2, F3/4, F7/8, C3/4, P3/4, O1/2, T3/4, T5/6, Fz, Cz и Pz) монополярно с использованием референтных ушных электродов А1–А2.

Таблица 3.15.

Латентный период и амплитуда P300 в исследуемых группах

	Группа сравнения (n=98)		Основная группа (n=105)	
	1а- подгруппа (n=48)	1б- подгруппа (n=50)	2а- подгруппа (n=50)	2б- подгруппа (n=55)
Латентный период P300, мс	336,7 ± 26,9	351,7±25,2*	339,3± 5,5*	361,2 ± 5,6*
Амплитуда P300, мкВ	16,3 ± 1,3	9,8 ± 4,1*	12,2 ± 0,2*	7,8 ± 0,1*

Примечание: * - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Для диагностики нарушения когнитивных функций в группах исследования проводилась полная оценка когнитивных функций, при котором было обнаружено статистическое значимое повышение КВП и снижение амплитуды P300(табл. 3.15.). При этом более значимые изменения отмечались у больных 2б подгруппы сочетанием ХИМ и гипотиреоза.

В результате проведенного нейропсихологического тестирования обнаружено, что группы пациентов с ХИМ, гипотиреозом, во 1б, 2а и 2б подгруппах результат MMSE был достоверно ниже, чем в группе здоровых лиц когнитивные функции снизились. Самооценка здоровья по В. П. Войтенко показало, что в группе ХИМ с гипотиреозом (2б подгруппе) отмечалось ухудшения состояния обследованных больных. На основе опросника А.М. Вейна определялся наличие и выраженность синдрома вегетативной дистонии (СВД), а также устанавливался тип вегетативного статуса. Умственное состояние обследованных больных по шкале-опроснику GDS-15 у больных СХИМ на фон гипотиреоза всегда указывает на депрессию (табл. 3.16).

Таблица 3.16.

Результаты нейропсихологического тестирования в исследуемых группах

	Группа сравнения (n=98)		Основная группа (n=105)	
	1а-подгруппа (n=48)	1б- подгруппа (n=50)	2а-подгруппа (n=50)	2б- подгруппа (n=55)
MMSE, баллы	27,1 ± 0,4	24,8 ± 0,4	24,3 ± 0,3***	22,9±1,0***
Войтенко, баллы	24,0 ± 0,4	24,0± 0,4	23,1±0,3	26,9 ± 0,3***
Вейна	20,0±0,4	24,9±0,4	56,8±0,4***	68,1±1,1***
GDS-15	8,8±0,4	10,8±0,3	12,5±0,3***	14,0±0,01***

Примечание: * - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Исследование выявило, что удлинение латентного периода вызванного потенциала P300 на 20–58 мс тесно связано с результатами нейропсихологических тестов, а также с степенью расширения желудочков и тяжестью перивентрикулярного лейкоареоза, который был зафиксирован при проведении компьютерной томографии. При этом интересно, что наблюдаемое удлинение P300 не коррелирует с количеством инфарктных очагов в головном мозге, что может указывать на его специфичность как маркера когнитивных нарушений.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения в параметрах P300 могут быть ранним и объективным индикатором когнитивных расстройств, даже в случаях, когда результаты нейропсихологических шкал остаются в пределах нормальных значений. Это имеет важное значение, поскольку позволяет выявлять когнитивные изменения на более ранних стадиях, прежде чем они станут клинически выраженными.

У пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) и гипотиреозом изменения P300 продемонстрировали значительную ассоциацию с результатами нейропсихологического тестирования. Таким образом, изменение параметров P300 можно считать надежным признаком когнитивных нарушений у данной группы пациентов, что открывает новые

возможности для ранней диагностики и потенциального вмешательства в процесс лечения.

Резюме. Чаще всего в пожилом возрасте признаки дисфункции щитовидной железы, маскируются под видом сопутствующих соматических заболеваний или эти признаки принимают как физиологическое старение. Следовательно, изучение клинических особенностей неврологической недостаточности у пожилых на фоне дисфункции щитовидной железы, представляется актуальной проблемой. На основании проведенного анализа обследованных пациентов старше 60 лет, с дисфункцией щитовидной железы, выявлена связь уменьшения выработки гормонов щитовидной железы и клинико-неврологических нарушений. Оказалось, что недостаток гормонов щитовидной железы у пожилых изменяет клиническую картину заболевания, сопровождая более выраженные сдвиги в когнитивном нарушении, нарушении вестибулоатактическом, более худшие прогнозы в вопросе нейропатий.

ГЛАВА IV. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРКОВЫХ СЛОЕВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И МОЗГОВОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА И ГИПОТИРЕОЗЕ(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ)

§4.1. Морфологические изменения корковых слоев головного мозга и мозговой ткани на фоне хронической церебральной ишемии

Нами был исследован головной мозг 16 белых беспородных самок крыс массой 230-260 г. Крыс подвергали экстремальному стрессу (жара, холод, частые изменение условия хранения) кормили рационом, обогащенный 2% холестерина, белками и насыщенными жирными кислотами. Большую часть крыс декапитировали через 30 дней и взяли кровь для биохимических анализов и определяли гиперхолестеринемию и гиперлипидемию.

На гистопрепаратах головного мозга выявили: на фоне хронической ишемии головного мозга, дистрофические изменения нейронах, являющихся активными клетками коры больших полушарий головного мозга и подкорковых центров. По мере углубления цитоархитектоники коры головного мозга пирамидные клетки, астроциты увеличивались в количестве, уменьшались границы белого вещества и замещение миелиновыми нервными волокнами. Вокруг астроцитов количество глиальных клеток были относительно меньше, чем в корковом слое у молодых поколений. Вышеперечисленные изменения с возрастом при хронической ишемии головного мозга проявлялись усугублялись и проявлялись с более резкими изменениями этого соотношения. Наблюдается размытость границ пирамидных клеток коры головного мозга, выглядели тоньше, с резко истонченными отростками апикальных дендритов. На этом фоне аксоны тусклые, цитоплазма их тусклая, пигмент липофукцин выявляет скопление тел нейронов в перикарионных областях, это на общем фоне искажает вид пейзажа других клеток. Эти процессы продолжаются с развитием вокруг нервных клеток однородных бледно-розовых пространств. Именно эта ситуация сопровождается и приводят к клинко-морфологическому расширению интервала проницаемости пирамидных клетках. Все эти патологические изменения привели к пролиферации макро- и микро глиальных клеток вокруг пирамидных клеток. В результате, большая часть связей между нервными клетками резко сокращаются. Эти процессы клинко- морфологически сопровождаются снижением памяти, снижением быстроты ответных реакций, иногда заторможенностью. В стенках мозговых сосудов в этой области выявляются склеротические изменения, развитие разрежение периваскулярных волокнистых структур. При хронической ишемии головного мозга в пожилом возрасте подобные морфологические изменения, а также резкое увеличение размера глиальных клеток в 5-м и 7-м слоях коры, иногда считаются фоном для развития глиоматозных опухолей. Когда гигантские пирамидные клетки приобретают овальную форму, происходит укорочение и истончение апикальных и базальных дендрит, эти

изменения приводят к снижению передачи всех сигнальных систем, которая проявляется в виде различных клинических синдромов (рис. 4.1).

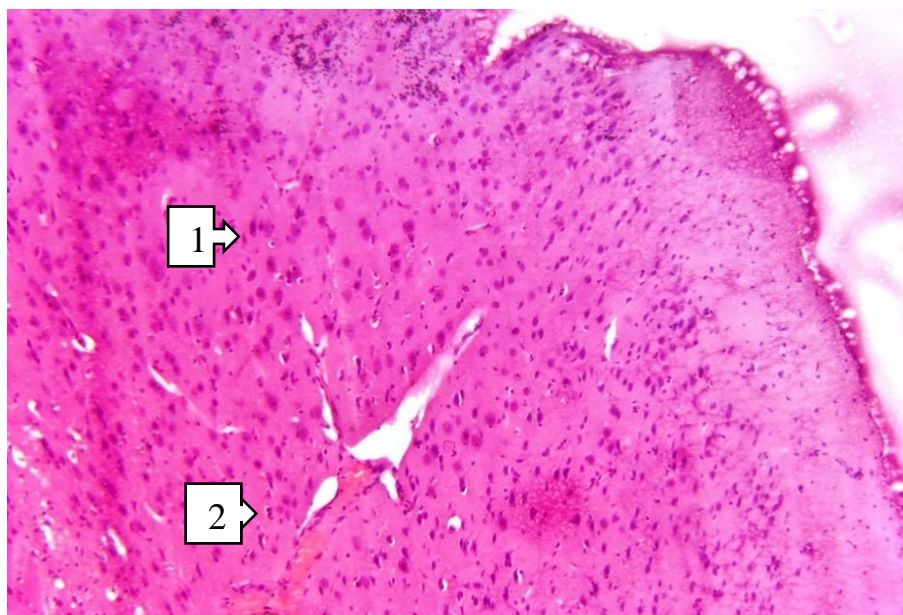


Рис. 4.1. Кортикальный слой головного мозга. Цитоархитектоника расположения пирамидных клеток в корковом слое нарушена (1). В фокусе определяются перичеселлюлярные отеки вокруг пирамидных клеток (2). Окраска Г.Э. 10×10.

Хроническая ишемия головного мозга приводит к уменьшению размеров пирамидных клеток и развитию вокруг них очаговых перичеселлюлярных отеков, в зависимости от длительности процесса. Диффузные перичеселлюлярные отеки в промежуточном веществе головного мозга привели к набуханию и отеку головного мозга.

В наших исследованиях в результате хронической ишемии головного мозга отмечались уменьшение в размерах пирамидных клеток, локальные перичеселлюлярные отеки, а глиальные клетки занимают большую часть стромы головного мозга, приводящие в результате к деменции, тяжелой потере памяти и к другим клиническим синдромам (рис. 4.2.).

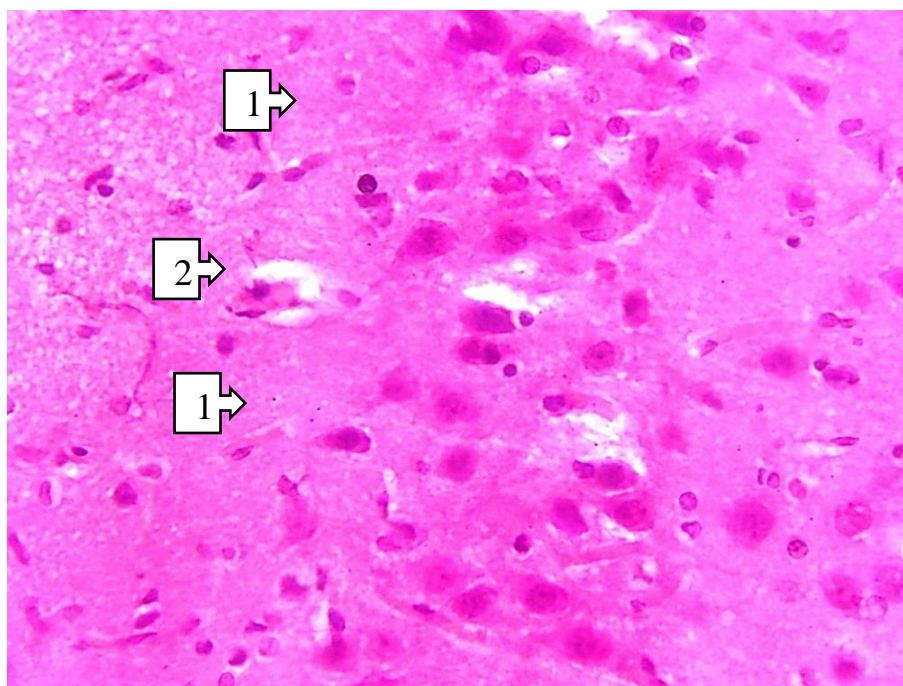


Рис. 4.2. Кора головного мозга. Пирамидные клетки окружены с пролиферативными глиальными клетками (1). В фокусе определяется очаги с развитием перичеселлюлярного отека (2). Окраска Г.Э. 40×10.

Диаметр просвета головных сосудов уменьшен, вокруг них определяются очаги периваскулярного склероза. В мелких капиллярах определяется «феномен очагового сладжа» и вокруг перичеселлюлярных набухших пирамидных клеток. В промежуточном веществе головного мозга выявляются очаги разреженных волокнистых структур разной степени тяжести. Вокруг хорошо развитых очагов разреженных волокнистых структур определяется глиальные клетки, собранные группами по 3-5. Эти процессы свидетельствуют о продолжении процессов очагового рубцевания (рис. 4.3.) .

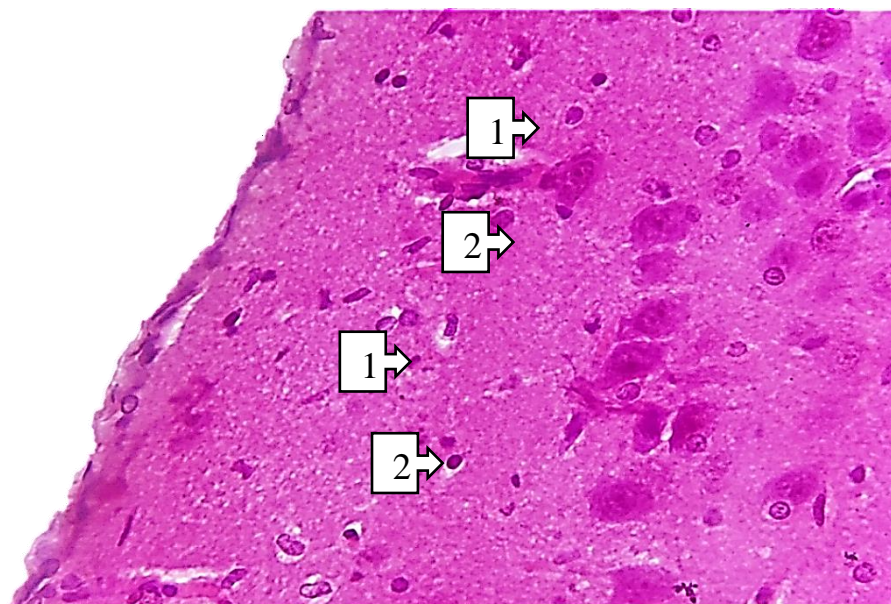


Рис. 4.3. 2-3 слои коры головного мозга. В фокусе выявляются пирамидальные клетки (1), большинство глиальных клеток темные, гиперхромные, ядра их увеличены в размерах и в количестве (2). Окраска Г.Э. 40×10.

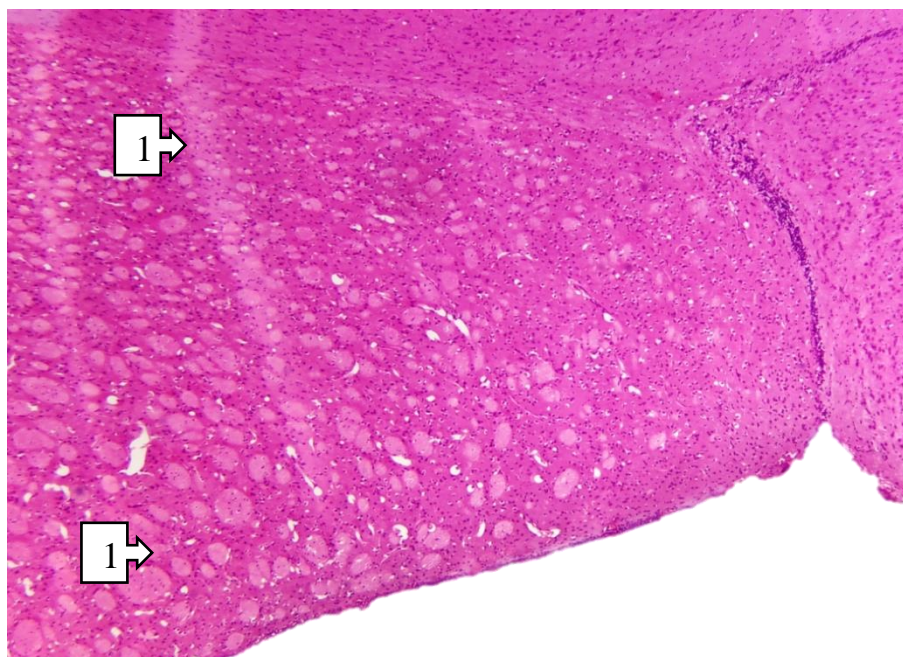


Рис. 4.4. Проводящие пути белого вещества головного мозга. На фоне белого вещества головного мозга обнаруживается большое количество глиальных клеток (1). Окраска Г.Э. 4×10.

Ткань гиппокампа очень чувствительна к гипоксии, и при хронической гипоксии ее нейроны (пирамидные клетки) сморщиваются, уменьшаются и в

размерах, и в количестве (рис. 4.4.). Далее следует миграция микро- и макроглиальных клеток между соседними нейрональными клетками, преимущественно за счет пролиферации глиоцитов сателлитного типа. Эти морфологические изменения зависят от длительности процесса и проявляются резким снижением памяти, поведенческих реакций и угасанием эмоционально необходимых поведений.

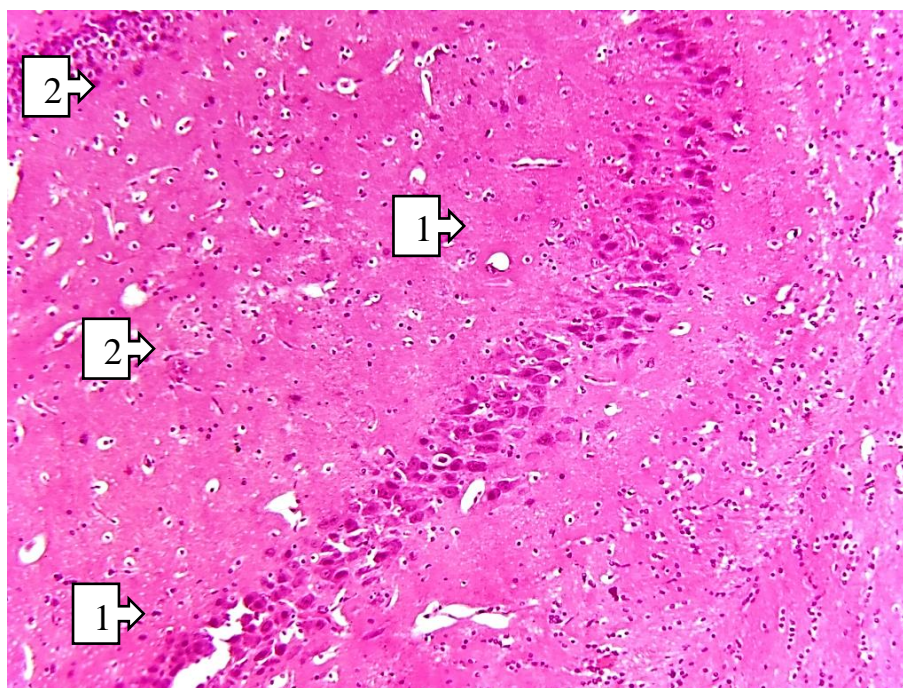


Рис. 4.5. Гиппокамп. Выявляются расположенные в столбчатой форме интерпозиционные (промежуточных глиальных клетках) очаги между пирамидными клетками, (1). Местами определяются очаги перичеллюлярных отеков (2). Окраска Г.Э. 10×10.

Резкие изменения нормальной гистоархитектоники ткани гиппокампа проявляются в основном за счет дислокации клеточных структур и интерстициальными отеками (рис. 4.5). Выявляется неравномерное наполнение головных сосудов и увеличение количества глиальных клеток в периваскулярных зонах. Эти процессы привели к торможению и разного рода нарушениями в проводящих путях головного мозга. При микроскопическом исследовании гистопрепаратов, представленных на поперечном срезе гиппокампа, обнаруживается большое количество очагов интерпозиции (промежуточных глиальных клеток) между пирамидными клетками,

расположенными столбчатой парой. Этот тип морфологических изменений поддерживаются высокой чувствительностью гиппокампа к явлению гипоксии и продолжающимся снижением числа нейронов при хронической ишемии. В связи с длительностью процесса эти изменения не отражаются в ретроспективных опросниках, так как возрастные изменения считаются нормой при сборе клиничко-анамнестических данных у больных. У больных, адаптированных к хроническому ишемическому состоянию, происходит адаптивность к вышеуказанным клиничко-морфологическим изменениям, в результате изменения, возникающие при заболеваниях, могут быть проигнорированы (рис. 4.6.).

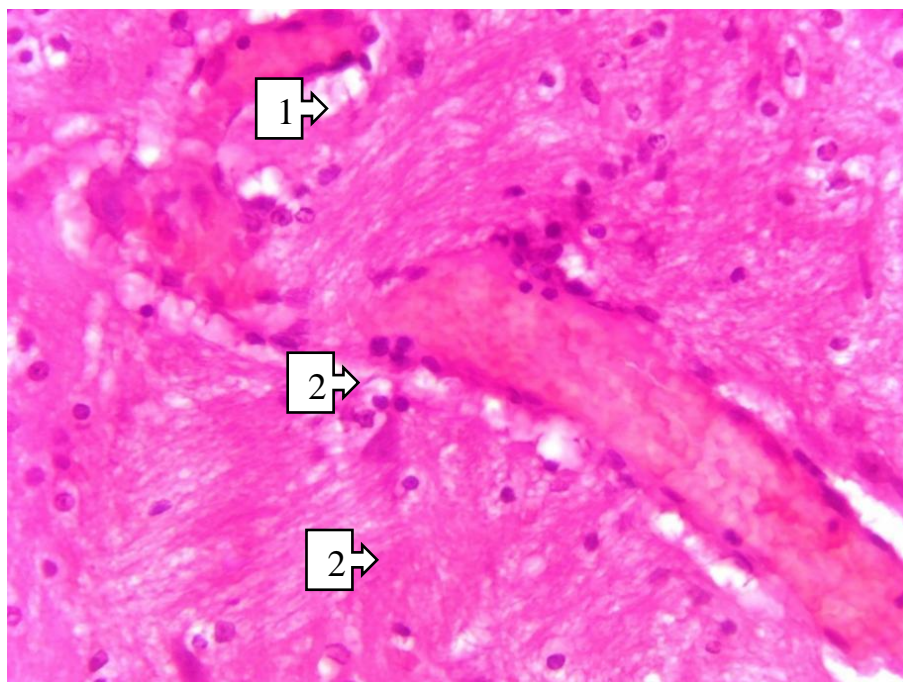


Рис. 4.6. В подкорковом центре белого вещества головного мозга обнаружен мелкокалиберный сосуд, сосуд полнокровный, стенка деформирована, выявляется перисклероз (1), в строме белого вещества выявляются интерстициальные отеки (2). Окраска Г.Э. 20×10.

Различный вид ангиосклероза и периваскулярного отека определяется в стенках головных сосудов и в их ветвях в области основания головного мозга. Поэтому установлено, что процесс хронической гипоксии в какой-либо области или участках головного мозга продолжается с развитием микрорубцовых процессов, перичеллюлярных отеков вокруг нейрональных

клеток и пролиферативно-активных очагов глиальных клеток в этих участках (рис. 4.7). Эти изменения клинко-морфологически сопровождаются снижением памяти и эмоционального поведения.

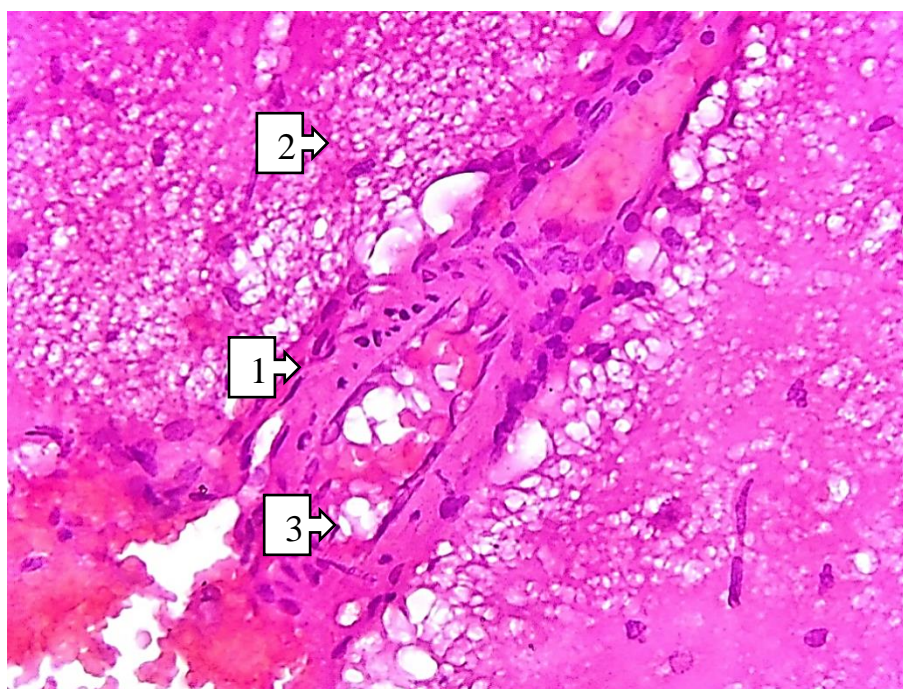


Рис. 4.7. Основание белого вещества головного мозга. В сосудистой стенке выявляется ангиосклероз (1), периваскулярный отек и хаотично расположенный очаг разреженной фиброзной структуры (2). Определяется пролиферация перицитов сосудистых стенок и сужение сосудистого пространства (3). Окраска Г.-Э. 40×10.

Таким образом, прогрессирующее развитие разреженных волокнистых структур вокруг кровеносных сосудов головного мозга, приводят к склеротическим изменениям, резкому укорочению и истончению апикальных дендритов функциональных нейронов, расположенных вблизи этих ветвей, и, наконец, функциональная недостаточность проявляется органическими изменениями, а в дальнейшем может быть фоном для возникновения глиоматозных опухолей головного мозга. Именно уменьшение размеров большинства пирамидных клеток, гистоархитектонические изменения, различное распределение жидкости в интерстициальном веществе, возникновение рубцовых изменений в месте очаговых интерстициальных

отеков, в макроскопическом отношении продолжают с уменьшением массы и размеров головного мозга.

§4.2. Морфологические изменения коры головного мозга и мозговой ткани на фоне хронической ишемии головного мозга и гипотиреоза

В условиях эксперимента проводили операцию сегментарной тиреоидэктомии на беспородных белых крысах массой 180-230 г, получавших в течение 30 дней рацион 2% холестерин + белок + насыщенный жир. В период после 60 дней, после увеличения массы тела, развития отечных изменений в большинстве подкожных областей (микседема), выпячивание в глазах, появления липких слюнных выделений из слизистой оболочки полости рта, крыс декапитировали. Мозг был извлечен. Его фиксировали в 10% забуференном растворе формалина. Срезы тканей обезживали в ряде спиртов (70, 80, 96, 96, 100°) и хлороформе, затем заливали в восковой парафин. Из парафиновых блоков готовили срез размером 5-6 мкм и окрашивали гематоксилин-эозином. У гематоксилина ядро клетки окрашены на темно-фиолетовое, а у эозина цитоплазма клетки, клеточная мембрана и волокнистые структуры окрашены в красно-розовый цвет.

На фоне гипотиреоза и церебральной ишемии головного мозга возникает хронический срыв процессов обмена веществ. Особенно срыв анаболических процессов в условиях болезни гипотиреоза наблюдается изменения выявляется не только в пирамидных клетках (нейронов), но и уменьшение количества глиоцитов, расположенных вокруг них. Выявляются пролиферативные процессы промежуточного вещества во внеклеточном матриксе. Макроскопически на поперечном срезе мозговой ткани отмечается увеличение мукоидного вещества на поверхности твердой, мягкой оболочки, а также определяется на поверхности ножек мозга на поперечном сечении наличие тянувшихся прозрачных бесцветных жидкостных следов.

Микроскопически определяется отдаление клеток друг от друга, что объясняется увеличением мукоидного микседематозного вещества. Морфологические исследования показали уменьшение количества пирамидных клеток с основными компонентами по сравнению с 1-й группой, очаговое увеличение нейронов в 5-м и 7-м слоях (микседематозное набухание), скопление темных базофильных включений (липофусцин) в перинуклеарных областях, увеличение гомогенных темных включений зернистого вида в цитоплазме глиоцитов. Ядро микроглиальных клеток имеет гиперхромный вид, определяется расположение в один ряд. Для этой локализации характерно увеличение мукоидных веществ во внеклеточном матриксе и глиальные клетки располагаются в один ряд. Уменьшение числа и увеличение размеров большинства пирамидных клеток отличается по сравнению с группой 1. Это объясняется интра- и экстрацеллюлярным расположением миксоидных веществ на фоне гипотиреоза.

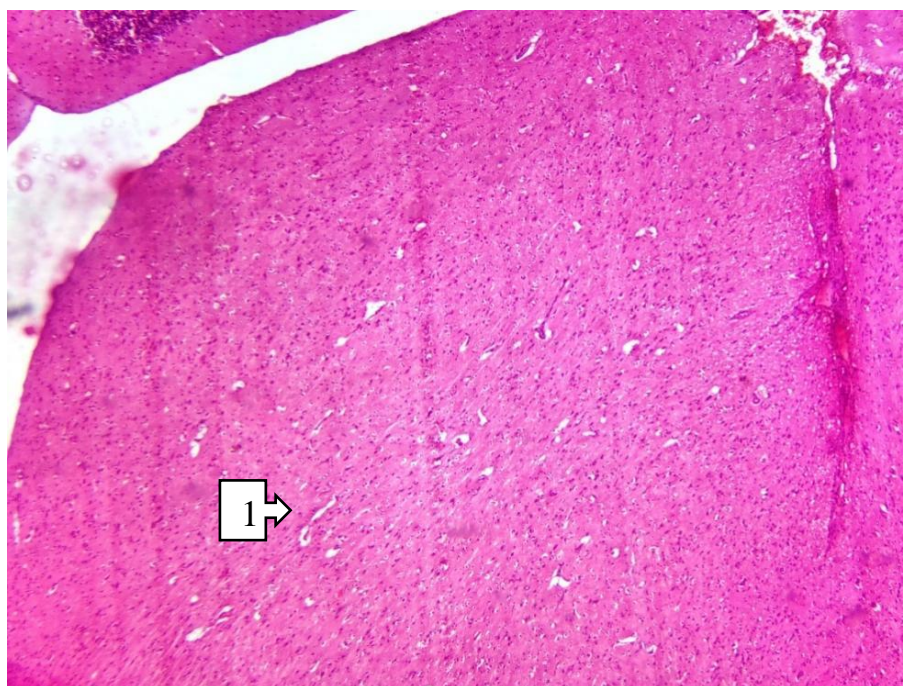


Рис. 4.8. Общий вид головного мозга. В центре определяются очаговые перичеселлюлярные и периваскулярные отеки. (1). Окраска Г.Э. 4×10.

Хроническая ишемия головного мозга в условиях болезни гипотиреоза, морфофункционально приводит к большому скоплению микседематозных веществ, скапливающихся вокруг проводящих путей нейронов,

препятствующих прохождению импульсов, к скоплению патологических импульсов между аксоцентричными пучками. Все эти процессы потенцируют к возникновению эпилептических судорог. Морфологически в цитоплазме глиоцитов появляются избыточное скопление окрашенных оксифилом включений гликогена и скопление мукоидных набухших клеток вдоль линии, развиваются перичеллюлярные отеки (рис. 4.8. и 4.9.). Эти процессы, в свою очередь приводят к оголению глиальных клеток вокруг нейронов. В результате нарушается проводимость ионов по проводящим путям, что приводит к накоплению и нарушению проведения патологических импульсов. С клинико-морфологической точки зрения эти изменения сопровождаются вялостью, низкими эмоциональными реакциями на окружающую среду, снижением памяти.

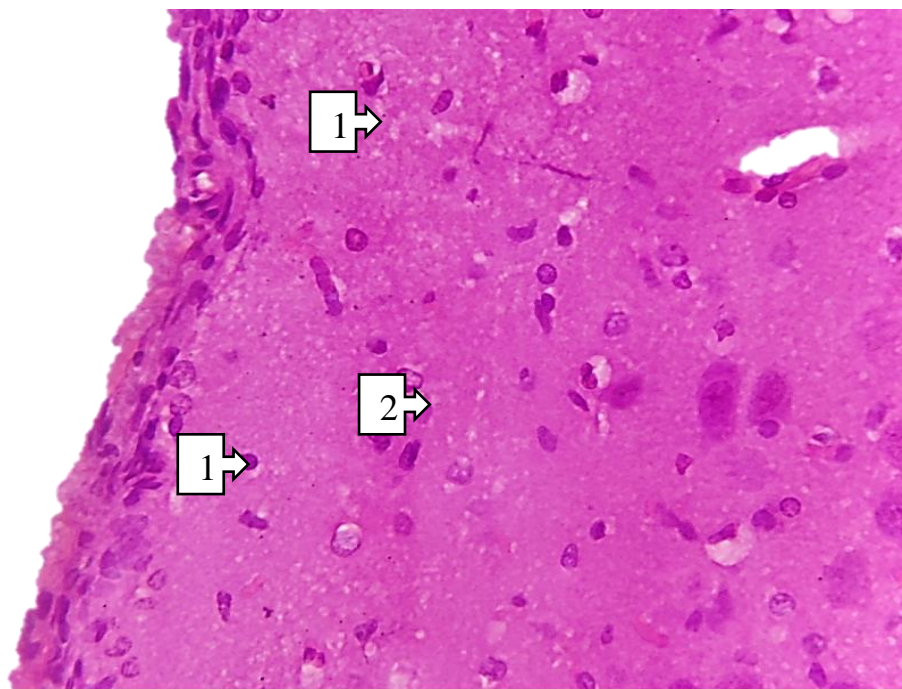
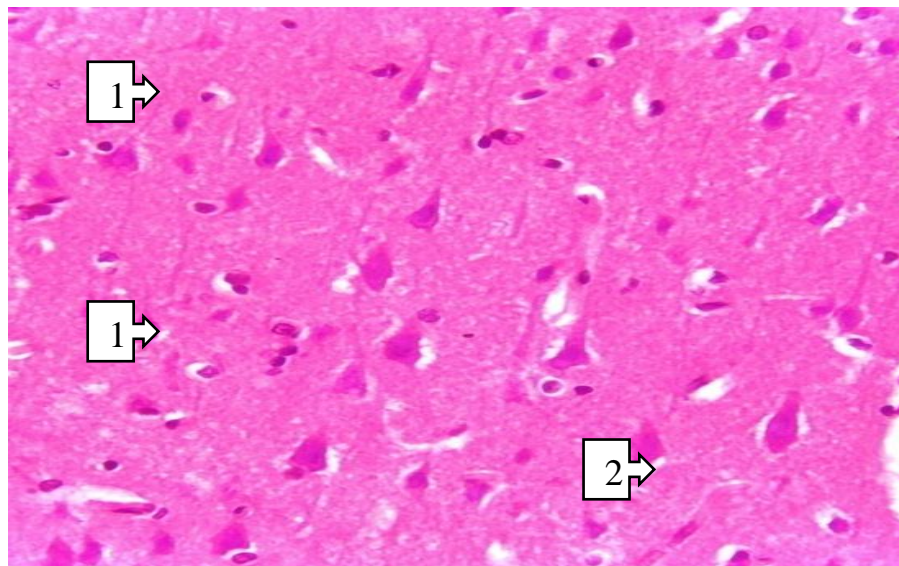


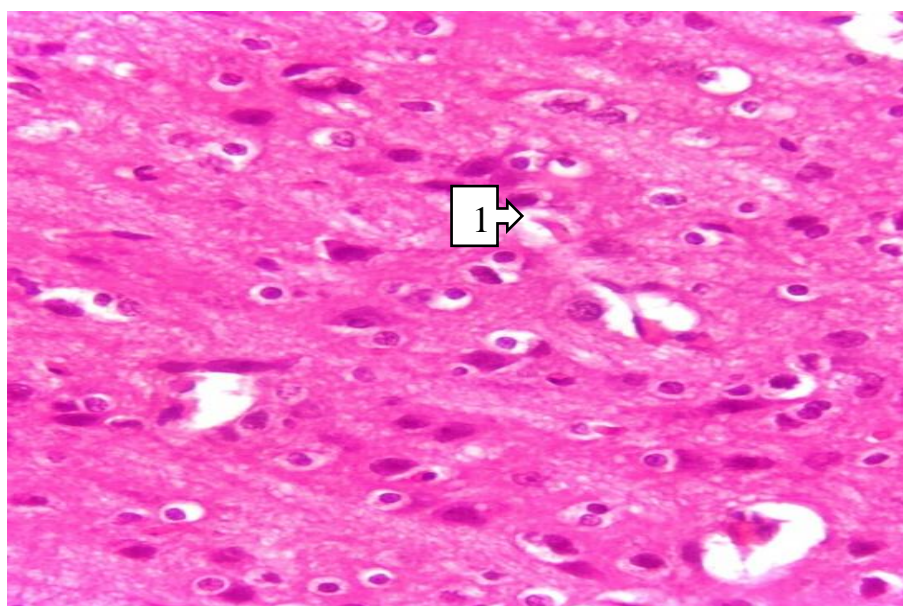
Рис. 4.9. Кора головного мозга, промежуточное вещество мозга темно-розового цвета, микседематозное набухание (1), цитоплазма крупных глиальных клеток темно-базофильная, увеличена в размерах (2). Окраска Г.Э. 40×10.

Нейроны коркового слоя мозга характеризуются крупными пирамидальными клетками, округлой и удлиненной формы, местами определяется перичеллюлярные отеки (рис. 4.10.). Большинство

микседематозных изменений стромы приводят к изменению гистоархитектоники тканей, в виде очаговой миграции различных клеток. Поскольку процесс хронический, клиничко-анамнестическая информация остается как фоновый.



А



Б

Рис. 4.10. А- в корковом слое здорового мозга пирамидальные клетки выглядят одинаково. Б –Головной мозг на фоне болезни гипотиреоза с хронической ишемией, перичеллюлярные отеки, атрофически измененные глиальные клетки (1), пирамидные клетки уменьшены в размерах (2).

Окраска Г.Э. 40×10.

При хронической ишемии головного мозга, развившейся на фоне болезни гипотиреоза, развитие большинства очагов глиоза в коре является характерным изменением для гипотиреоза, а в цитоплазме большинства глиоцитов светло окрашенные ядра имеют небольшой гиперхромный вид. В результате скопления большого количества глиоцитов в очагах глиоза нарушается питание нейронов, и этот процесс создает клиническо-морфологически низкую эмоциональную ответную реакцию (рис. 4.11.-4.12).

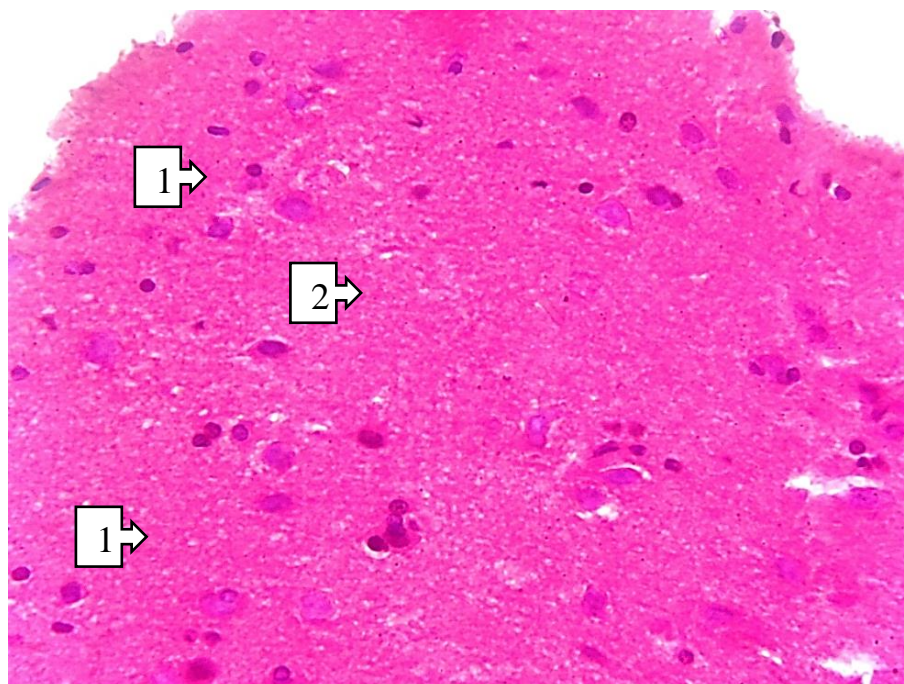


Рис. 4.11. В коре головного мозга картина гиперцеллюлярности утрачена, обнаруживаются единичные микроглиальные клетки (1), экстрацеллюлярный матрикс темно-розового цвета, характеризуется микседематозным отеком (2).

Окраска Г.-Э. 40×10.

Если упорядоченное скопление глиоцитов (олигодендроглиоцитов) в коре головного мозга и на границе белого вещества участвует в нормальной обособленности движения импульсов, то в морфофункциональном отношении эти изменения приводят к резкому повышению активности пирамидных клеток и периодическим торможением импульсации, создает условия к накоплению патологических очагов между гиппокампом и корой. В этот процесс вовлекается и интерпозиция пирамидных клеток гиппокампа,

что приводит к резкому снижению индикации импульсов по сравнению с гиппокампом в 1-й группе.

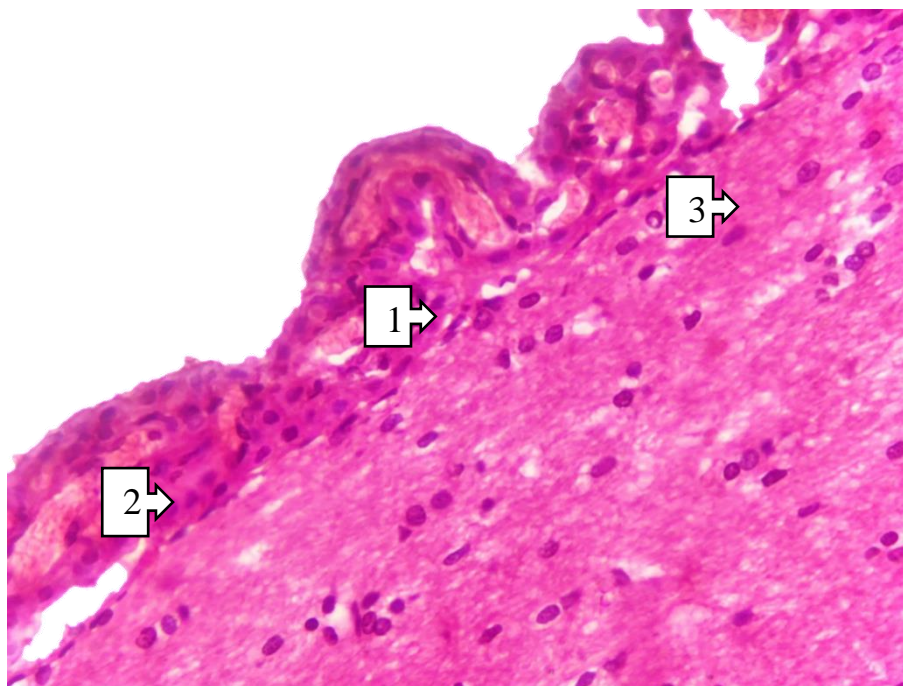


Рис. 4.12. Общий вид коры головного мозга. В стенках сосудов мягкой оболочки головного мозга определяются очаги мукоидного набухания (1), рельеф сосудов изменяется и имеет вид борозды (2), микроглиальные клетки коркового вещества располагаются в один ряд, экстрацеллюлярном матриксе обнаруживаются промежуточные отеки (3). Окраска Г.-Э. 40×10.

Все эти процессы приводят к срыву передачи импульсов, достигающих аксонов следующего ряда, и к атрофическим и склеротическим изменениям нейронных клеток (рис. 4.13.-4.14).

Склеротические изменения необратимы и продолжаются в процессы рубцевания. Также резко нарушается процесс репаративной регенерации, приводящий к постепенному апоптозу клеток в состоянии глубокой дистрофии и некробиоза и появлению функционально пассивных клеток. Аксоны функционально пассивных клеток короткие, их отростки редкие, вокруг них нет глиальных клеток, развиваются в виде фокальных перицеллюлярных отеков.

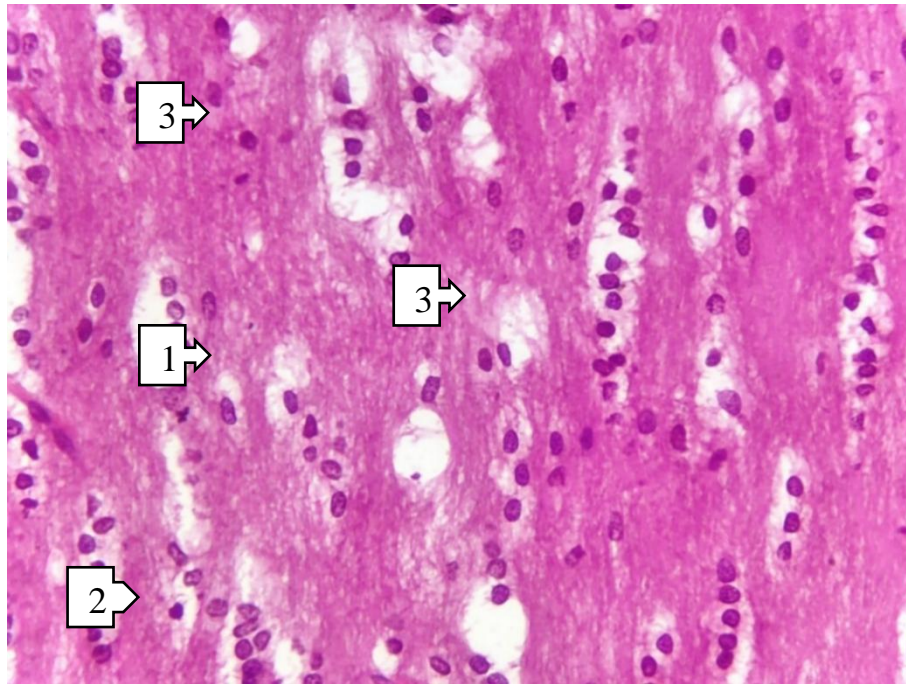


Рис. 4.13. Кора головного мозга и промежуточный область белого вещества. Наблюдается упорядоченное расположение большинства глиальных клеток (1), цитоплазма глиоцитов (олигодендроглии) светло-розового цвета, богата включениями (2), обнаруживаются очаги интерстициальных отеков различной степени(3). Окраска Г.-Э. 40x10.

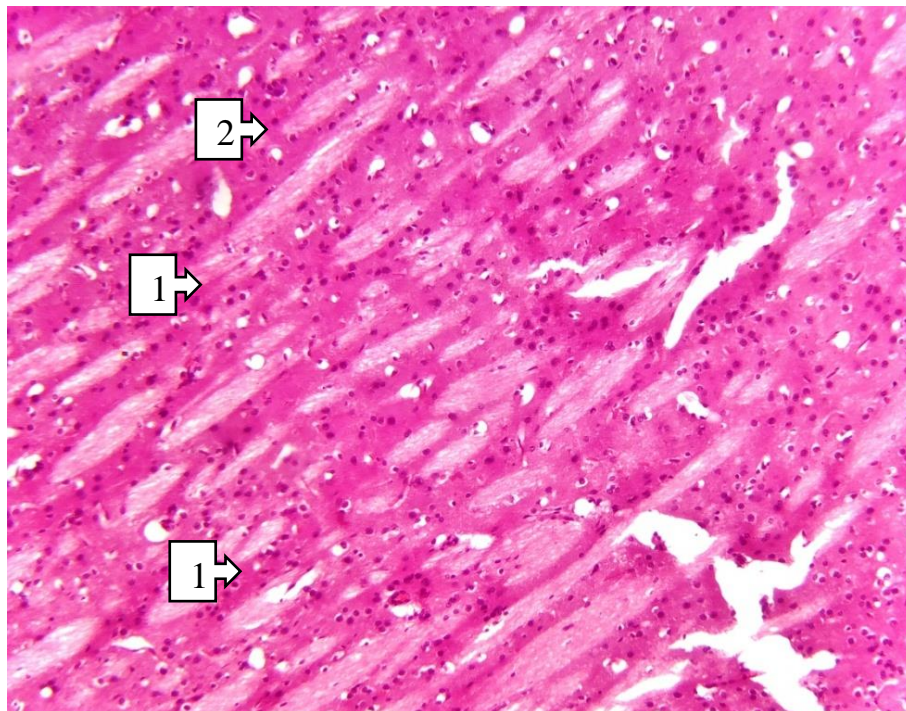


Рис. 4.14. Продольный срез белого вещества коры головного мозга. В большинстве рельеф проводящих путей резко изменена (1), выявляется перичеселлюлярный отек (2). Окраска Г.-Э. 10x10.

Таким образом, у крыс 2-й группы в ткани головного мозга на фоне хронической ишемии головного мозга и гипотиреоза определяются микседематозное набухание стромы и образование разреженных волокнистых структур. При этом определяется, что пирамидные клетки гипоталамуса уменьшены в количестве и атрофированы. Глиоциты также уменьшаются в количестве, выявляются увеличенные клетки с цитоплазмой, богатой включениями. Большая часть дистрофических изменений возникает в пирамидных клетках с последующим очаговым скоплением глиальных клеток вокруг некробиозом и некрозом и репаративной регенерации с последующим формированием склеротической рубцовой ткани, подвергшейся замещению. В белом веществе коры головного мозга изменен рельеф проводящих нервных волокон, глиальные клетки собраны вместе (в виде микседематозного набухания стромы) и их цитоплазма богата включениями гликогена. Этот процесс приводит к резкому снижению функционального состояния пирамидных клеток с точки зрения клинической морфологии. В гиппокампе выявляются большое количество интерпозиционных очагов с изменением двухстолбчатого расположения пирамидных клеток. Определяется увеличение перичеллюлярных и периваскулярных отеков. Изменения в гиппокампе этого типа приводят клинически морфологически к слабо выраженным эмоциональным изменениям, выраженным нарушениям памяти и срывам аксо-дендритных путей и с периодическим распространением патологической импульсации и клиническими симптомами в виде судорог.

Рельеф мягких оболочек головного мозга изменена, это проявляется развитием мукоидного набухания, неравномерной полнотой, деформацией стенок сосудов и развитием ангиосклероза. В результате большинства компонентов мозговой ткани завершается атрофическими и склеротическими изменениями. Случаями, приводящими к немедленной смерти, могут быть те, которые стимулируют отек мозга. В то же время это позволяет дать перспективный прогноз, что патологическая пролиферация глиоматозных

или глиальных клеток может быть фоном для развития глиомных опухолей головного мозга.

Резюме.

Морфологические изменения корковых слоев головного мозга и мозговой ткани на фоне хронической церебральной ишемии характеризуется прогрессирующим развитием разреженных волокнистых структур вокруг кровеносных сосудов головного мозга, приводящим к склеротическим изменениям, резкому укорочению и истончению апикальных дендритов функциональных нейронов, уменьшением размеров большинства пирамидных клеток, гистоархитектоническими изменениями, перераспределению жидкости в интерстициальном веществе, возникновению рубцовых изменений в местах очаговых интерстициальных отеков, в последствии приводящие к уменьшению массы и размеров головного мозга.

На фоне хронической ишемии головного мозга и гипотиреоза определяются микседематозное набухание стромы, дистрофические изменения, разрежение волокнистых структур, уменьшение размера, количества и атрофии клеток гипоталамуса, с последующим очаговым скоплениям, некробиозу и некрозу, репаративным регенерациям и к формированию склеротической рубцовой ткани, подвергшейся замещению. Этот патоморфологические процессы приводят к резкому снижению функционального состояния пирамидных клеток, в гиппокампе выявляются большое количество интерпозиционных очагов, увеличение перицеллюляр-ных и периваскулярных отеков. Изменения в гиппокампе этого типа приводят клиническо-морфологическим к слабо выраженным эмоциональным изменениям, нарушению памяти и срывам аксо-дендритных путей и к патологической импульсации и симптомами в виде судорог.

Все патоморфологические изменения мозговой ткани сопровождались сосудистыми изменениями головного мозга: уменьшение диаметра просвета сосудов, мукоидное набухание стенок сосудов, неравномерная полнота, извилистостью сосудов, деформация стенок сосудов и развитие

ангиосклероза, в результате все эти процессы завершается атрофическими и склеротическими изменениями ткани и отеку головного мозга. Все эти патоморфологические изменения в сосудах головного мозга являются ведущим этиопатогенетическим фактором в развитии патоморфологических изменений в тканях головного мозга.

Все эти патоморфологические нарушения позволяет дать проспективный прогноз, что патологическая пролиферация глиоматозных или глиальных клеток мозга в последующем может быть фоном для развития глиомных опухолей головного мозга.

ГЛАВА V. АНАЛИЗ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК ПРИ РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПОЖИЛЫХ НА ФОНЕ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

§5.1. МикроРНК в этиологии и патологии хронической ишемии головного мозга у пожилых на фоне дисфункции щитовидной железы

Дисфункция щитовидной железы распространена среди населения в целом, а легкие или субклинические формы могут присутствовать более чем у 10% лиц в возрасте > 80 лет. Диагностика аномальных концентраций гормонов щитовидной железы у людей в возрасте >60 лет представляет собой трудную задачу, поскольку клиническая картина дисфункции щитовидной железы обычно неспецифична, а старение связано с рядом физиологических изменений, которые могут повлиять на результаты тестов функции щитовидной железы. Кроме того, наличие острых или хронических нетиреоидных заболеваний и использование лекарств, которые влияют на функциональные тесты щитовидной железы, часто мешают определению статуса щитовидной железы у пожилых людей. Ранняя диагностика и лечение явной дисфункции щитовидной железы имеют решающее значение в этой группе населения ввиду выраженного воздействия аномальных уровней циркулирующих гормонов щитовидной железы на ряд систем органов, включая сердце, скелет и нервную систему. Клиническое значение легкой гиперактивности щитовидной железы остается неопределенным, а

необходимость лечения субклинической дисфункции щитовидной железы активно обсуждается. Ряд крупных эпидемиологических исследований выявил связь между легкой дисфункцией щитовидной железы и краткосрочными, а также долгосрочными неблагоприятными исходами.

Этиологические причины ишемии головного мозга, а также возникающая в результате патология опосредованы многогранным каскадом молекулярных механизмов, которые частично регулируются посттранскрипционной активностью. Учитывая сложность центральной нервной системы позвоночных, неудивительно, что ряд микроРНК, обогащенных мозгом, стали потенциальными регуляторами гомеостатической функции и, при патологических состояниях ишемии, медиаторами нейродегенерации и воспаления. В то время как исследования по изучению экспрессии предоставили прямые доказательства их присутствия в тканях головного мозга, меньше исследований дошло до биологического подтверждения эффектов микроРНК. В этом заключается задача зарождающейся области медицины микроРНК: определить биологическое значение микроРНК в нормальных и патологических тканевых состояниях [Rink].

МикроРНК представляют собой, класс малых некодирующих молекул РНК с регуляторными функциями генов, играют решающую роль в патогенезе различных заболеваний. Текущие технологические достижения позволяют точно и с высокой пропускной способностью определять избыток микроРНК в различных тканях. Совсем недавно внеклеточные циркулирующие микроРНК начали демонстрироваться как высокостабильные биомаркеры заболеваний на основе крови. Понимание взаимодействий между циркулирующими микроРНК и клиническими фенотипами может расширить наши знания о сложных заболеваниях и признаках. С другой стороны, учитывая преимущества использования биомаркеров на основе крови (например, удобство сбора образцов), циркулирующие микроРНК в качестве биомаркеров могут улучшить как диагностику заболеваний, так и их лечение. Особенно, мы рассмотрели

прогресс в идентификации циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров цереброваскулярных заболеваний головного мозга и дисфункции щитовидной железы. Данные исследования показали многообещающее будущее использования циркулирующих микроРНК для лечения цереброваскулярных заболеваний головного мозга и гипотиреоза у пожилых лиц.

МикроРНК функционируют в качестве ключевых регуляторов разнообразных биологических процессов, таких как развитие, дифференцировка, метаболизм, пролиферация и апоптоз, негативно регулируя гены на посттранскрипционном уровне.

Стабильность и доступность микроРНК в жидкостях организма делают их новыми неинвазивными биомаркерами. Учитывая, что микроРНК не обладают специфичностью, то циркулирующие микроРНК будут распространяться и на другие заболевания.

МикроРНК играют значительную роль в этиологии цереброваскулярных заболеваний, демонстрируя различные паттерны экспрессии, которые модифицируют патогенные процессы. Например, микроРНК-21 и микроРНК-126 ассоциируются с развитием атеросклероза, тогда как микроРНК-33 и микроРНК-125а-5р связаны с гиперлипидемией. Гипертония также затрагивает микроРНК-155, а разрыв бляшки связан с микроРНК-125а-5р. После церебральной ишемии в транскриптоме микроРНК наблюдаются значительные изменения. Эти изменения, независимо от их влияния на экспрессию, вовлекают микроРНК в патологический каскад событий. К числу таких событий относится нарушение гематоэнцефалического барьера, связанное с микроРНК-15а, а также передача сигналов о гибели клеток, которая осуществляется с участием каспазы и микроРНК-497. Эти находки подчеркивают важность микроРНК как потенциальных биомаркеров и терапевтических мишеней в контексте цереброваскулярных заболеваний. Понимание их роли в патогенезе может открыть новые горизонты для разработки эффективных методов лечения и профилактики.

МикроРНК -497 способствует ишемической гибели нейронов путем подавления экспрессии Vcl-2 и Vcl-w, подтверждая роль апоптоза в патогенезе ишемического повреждения головного мозга [29]. Увеличение экспрессии микроРНК-497 головного мозга, защищает нейрон и улучшает неврологический исход после ишемии [YinK].

МикроРНК-126 является важным регулятором ангиогенеза, играя значимую роль как в нормальных физиологических процессах, так и в патологиях. Эта молекула в основном обнаруживается в эндотелиальных клетках и считается ключевой биомолекулой, ассоциированной с заболеваниями сосудов.

Увеличение уровня микроРНК-126 в эндотелиальных клетках способствует улучшению ангиогенеза при ишемии головного мозга, что особенно важно для восстановления кровоснабжения в поврежденных областях. В дополнение к этому, микроРНК-126 помогает восстанавливать поврежденные эндотелиальные клетки при атеросклерозе и снижает проявления сосудистой дисфункции.

Таким образом, микроРНК-126 не только важна для нормального функционирования сосудов, но и представляет собой перспективную терапевтическую мишень для лечения сосудистых заболеваний и ишемии, что подчеркивает её значимость в клинической медицине.

МикроРНК R-126 специфически и высоко экспрессируется в эндотелиальных клетках, регулируя их миграцию, реорганизацию цитоскелета, стабильность капиллярной сети, выживаемость клеток и апоптоз. МикроРНК-126 регулирует выживаемость клеток или апоптоз в зависимости от различных типов клеток. Кроме того, микроРНК -126 необходима для поддержания сосудистой структуры *in vivo*. В проведенном нами исследовании уровни экспрессии микроРНК-126 имели максимальную отрицательную корреляцию со степенью каротидного стеноза ($r=-0,83$ и $r=-0,64$ соответственно; $P>0,05$).

МикроРНК-21 участвует в развитии расстройств ЦНС посредством различных механизмов, среди которых апоптоз и воспалительные процессы

играют важную роль, и микроРНК-21 потенциально может использоваться в качестве биомаркера и терапевтической мишени для расстройств ЦНС. Дальнейшее понимание механизмов, посредством которых микроРНК-21 вмешивается в апоптоз и регулирует воспалительные процессы при различных расстройствах ЦНС, будет полезным для использования этой микроРНК-21 в качестве терапевтической мишени при расстройствах ЦНС.

В совокупности микроРНК-21 может улучшить прогноз заболеваний ЦНС, подавляя апоптоз клеток и воспалительные процессы. Однако, мы все еще сталкиваемся с рядом практических проблем, прежде чем микроРНК-21 можно будет использовать в клинической практике. Во-первых, микроРНК-21 может участвовать в патогенезе заболеваний ЦНС посредством различных механизмов и имеет регуляторные связи с патогенными генами в различных моделях заболеваний. Поэтому, необходимо дополнительно прояснить патологические механизмы микроРНК-21 при различных заболеваниях ЦНС для разработки микроРНК-21 в качестве точной терапевтической мишени.

§5.2. Анализ уровня экспрессии микроРНК у больных с хронической ишемией мозга на фоне гипотиреоза

В анализ включены 32 образца плазмы крови больных хронической ишемией мозга и 40 образцов у больных с хронической ишемией мозга с гипотиреозом 16 образцов плазмы крови здоровых лиц и определяли экспрессию следующих микроРНК 126, микроРНК -21, микроРНК -155, микроРНК 15а, микроРНК-497.

Таблица 5.1

Диагностические характеристики теста, исследуемые при хронической ишемии мозга на фоне гипотиреоза

МикроРНК	RR	Границы95% ДИ	Se%	Sp%	PPV%	NPV %	P
МикроРНК - 126	6,00	[-3,81;-2,43]	85,7	100,0	100,0	83,3	>0,001
МикроРНК -21	5,92	[-6,00;-3,84]	89,3	95,6	78,6	77,1	>0,01
МикроРНК -	4,31	[-2,78;-1,78]	83,4	94,8	82,1	76,2	>0,05

155							
МикроРНК - 15a	5,69	[-5,42;-3,46]	88,1	95,2	93,2	81,9	>0,01
МикроРНК - 497	4,78	[-5,23;-3,35]	90,3	96,4	95,2	80,7	>0,001

RR – relative risk, относительный риск; Se – sensitivity, чувствительность;

Примечание Sp – specificity, специфичность; PPV – positive predictive value, положительное прогностическое значение теста; NPV – negative predictive value, отрицательное прогностическое значение теста

Сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК показал, что экспрессия носит однонаправленный характер, например МикроРНК -126 у больных с ХИМ уровень экспрессии снижен на 42,6% по сравнению с контролем, а у больных с ХИМ с гипотиреозом на 72,6%, что совпадает с литературными данными (табл. 5.1.). Уровень экспрессии микроРНК -21 у больных с ХИМ незначительно снизился на 12,2%, а у больных с ХИМ с гипотиреозом снизился на 35,4% ($P>0,01$), тем самым поддерживая процесс развития атеросклероза, вызывая некроз ядра атеросклеротической бляшки и воспаления. МикроРНК-21 и микроРНК-126 имеют различные паттерны экспрессии, которые модулируют патогенные процессы, включая атеросклероз.

Подавление экспрессии miR-155 до 3,76 от. ед. увеличивает пролиферацию, миграцию и способность эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга человека посредством снижения клеточного апоптоза и продукции активных форм кислорода.

МикроРНК-15a у больных с ХИМ уровень экспрессии снижен на 38,1% по сравнению с контролем, а у больных с ХИМ с гипотиреозом на 62,6% ($P>0.001$), способствует ишемическому повреждению за счет ингибирования BCL-2, антиапоптотического гена.

МикроРНК-497 у больных с ХИМ уровень экспрессии снижен на 32,6% по сравнению с контролем, а у больных с ХИМ с гипотиреозом на 58,9% ($P>0.001$), защищает нейроны и улучшает неврологический исход

после ишемии и усиливает апоптоз за счет снижения уровня белков bcl-2 (табл. 5.2).

Таблица 5.2

Сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК

МикроРНК	Уровень экспрессии (отн.ед.)			P
	Контрольная группа n=16	Группа сравнения n=32	Основная группа n=40	
МикроРНК -126	-3,12[-3,81;-2,43]	-4.45 [-5.34; -3,56]	-5,37[-6,32;-4,35]	>0,001
МикроРНК -21	-4,92[-6,00;-3,84]	-5.52 [-6.41; -4.63]	-6,66[-8,31;-5,02]	>0,01
МикроРНК -155	-2,28[-2,78;-1,78]	-2.98 [-3,82; -2,09]	-3,76[-5,16;-1,47]	>0,05
МикроРНК-15а	-4,44[-5,42;-3,46]	-6.13 [-7,02; -5,24]	-7,22[-9,89;-4,19]	>0,001
МикроРНК-497	--4 ,29[-5,23;-3,35]	-5.69 [-6,58; -4,80]	-6,81[-7,93;-4,35]	>0,001

Нами проведен корреляционный анализ уровней экспрессии микроРНК-126, микроРНК-21, микроРНК-155, микроРНК-15а, микроРНК-497 у пациентов с хронической ишемией мозга с гипотиреозом и у больных с хронической ишемией мозга без гипотиреоза, с основными клиническими и лабораторными данными, к которым относились: коагулограмма, липидный спектр, показатели когнитивной сферы.

Проведенный нами сравнительный корреляционный анализ с показателями коагулограммы обследованных пациентов с хронической ишемией мозга без гипотиреоза показал, что между уровнем экспрессии с микроРНК -126 и протромбиновым временем (ПТВ) выявлена слабая прямая связь $r=0,22$ ($P>0,05$); микроРНК -21, $r=0,11$ (слабая прямая связь), $P>0,05$; микроРНК- 155 $r=0,15$ (слабая прямая связь), $P>0,05$; микроРНК-15а и $r=0,44$ (средняя прямая связь); микроРНК-497 $r=0,56$ (средняя прямая связь), $P>0,05$,

что подтверждает возможность определения раннего развития атеросклероза.

Между уровнем экспрессии с микроРНК -126 и протромбиновым индексом (ПТИ) выявлена слабая прямая связь $r=0,04$ ($P>0,05$); микроРНК -21, $r=0,19$ (слабая прямая связь), $P>0,05$; микроРНК 155, $r=0,02$ (слабая прямая связь), $P>0,05$; микроРНК-15а, и $r=0,45$ (средняя прямая связь) $P>0,05$; микроРНК-497 $r=0,39$ (средняя прямая связь), $P>0,05$ (табл. 5.3).

Сравнительный анализ между уровнем экспрессии с микроРНК -126 и МНО выявлена слабая обратная связь $r=-0,03$ ($P>0,05$) $P>0,05$; микроРНК -21, $r=-0,02$ (слабая обратная связь) $P>0,05$; микроРНК 155 $r=-0,02$ (слабая обратная связь), $P>0,05$; микроРНК-15а и $r=-0,06$ (слабая обратная связь) $r=-0,02$ (слабая обратная связь) $P>0,05$; микроРНК-497 $r=-0,17$ (слабая обратная связь), $P>0,05$, связь практически отсутствует.

Таблица 5.3

Корреляционный анализ уровня экспрессии микроРНК с показателями коагулограммы у обследованных пациентов с хронической ишемией мозга без гипотиреоза (группа сравнения)

Показатели	miR-126	miR-21	miR-155	miR-15a	miR-497
ПТВ, сек	$r=0,02$ $P>0,05$	$r=0,01$ $P>0,05$	$r=0,15$ $P>0,05$	$r=0,44$ $P>0,05$	$r=0,56$ $P>0,05$
ПТИ, %	$r=0,04$ $P>0,05$	$r=0,19$ $P>0,05$	$r=0,02$ $P>0,05$	$r=0,45$ $P>0,05$	$r=0,39$ $P>0,05$
МНО	$r=-0,03$ $P>0,05$	$r=-0,06$ $P>0,05$	$r=-0,02$ $P>0,05$	$r=-0,06$ $P>0,05$	$r=-0,17$ $P>0,05$
АЧТВ, сек	$r=0,02$ $P>0,05$	$r=0,22$ $P>0,05$	$r=0,12$ $P>0,05$	$r=0,58$ $P>0,05$	$r=-0,16$ $P>0,05$
Фибриноген, мг/дл	$r=0,07$ $P>0,05$	$r=-0,06$ $P>0,05$	$r=-0,08$ $P>0,05$	$r=0,13$ $P>0,05$	$r=0,58$ $P>0,05$

Корреляция между активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ) и экспрессией микроРНК -126 выявлена слабая обратная

связь $r=0,02$ ($P>0,05$); микроРНК -21, $r=0,22$ (слабая обратная связь), $P>0,05$; микроРНК 155 $r=0,12$ (слабая прямая связь), $P>0,05$, микроРНК-15а, $r=0,58$ (средняя обратная связь) $P>0,05$; микроРНК-497 $r=-0,16$ (слабая обратная связь), $P>0,05$.

Между уровнем экспрессии с микроРНК -126 и фибриногеном выявлена слабая прямая связь $r=0,07$ ($P>0,05$); микроРНК -21, $r=-0,06$ (слабая обратная связь), $P>0,05$; микроРНК 155, $r=-0,08$ (слабая прямая связь), $P>0,05$; микроРНК-15а, $r=0,13$ (слабая прямая связь) $P>0,05$; микроРНК-497 $r=0,58$ (средняя прямая связь), $P>0,05$ (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Корреляционный анализ уровня экспрессии микроРНК с показателями липидного обмена у обследованных пациентов с хронической ишемией мозга без гипотиреоза (группа сравнения)

Показатели	miR-126	miR-21	miR-155	miR-15a	miR-497
ОХ, ммоль/л	$r=0,61$ $P>0,05$	$r=0,14$ $P>0,05$	$r=0,34$ $P>0,05$	$r=0,26$ $P>0,05$	$r=0,21$ $P>0,05$
ЛПВП, ммоль/л	$r=0,13$ $P>0,05$	$r=0,04$ $P>0,05$	$r=0,05$ $P>0,05$	$r=0,12$ $P>0,05$	$r=0,13$ $P>0,05$
ЛПНП, ммоль/л	$r=0,49$ $P>0,05$	$r=0,02$ $P>0,05$	$r=0,42$ $P>0,05$	$r=0,39$ $P>0,05$	$r=0,07$ $P>0,05$
ТГ, ммоль/л	$r=-0,502$ $P>0,05$	$r=-0,024$ $P>0,05$	$r=-0,034$ $P>0,05$	$r=-0,012$ $P>0,05$	$r=-0,07$ $P>0,05$
Коэффициент атерогенности	$r=0,68$ $P<0,05$	$r=0,61$ $P>0,05$	$r=0,06$ $P>0,05$	$r=0,05$ $P>0,05$	$r=0,36$ $P>0,05$
Глюкоза в крови	$r=0,43$ $P<0,05$	$r=0,53$ $P<0,05$	$r=0,01$ $P>0,05$	$r=0,11$ $P>0,05$	$r=0,28$ $P>0,05$

Уровень экспрессии микроРНК-126 имело трицательную незначительную корреляционную связь с тестом по самооценке здоровья В. П. Войтенко $r=-0,03$, $P>0,05$; по гериатрической шкала депрессии GDS-15 $r=0,05$, $P>0,05$, по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) $r=-0,04$, $P>0,05$; по шкале выявления признаков

вегетативных изменений (Вейн А.М., 1998г.) $r=0,04$, $P>0,05$, что подтверждает развитие легких когнитивных нарушений у пациентов ХИМ без гипотиреоза.

Подобная картина наблюдается и при анализе экспрессии микроРНК-21, но с данными шкалы MMSE отмечается средняя обратная связь $r=-0,41$, $P>0,05$, что свидетельствует о раннем развитии атеросклероза, некроза ядра атеросклеротической бляшки и поддержанию воспалительной реакции.

Между экспрессией микроРНК-155 и с данными шкал отрицательную незначительную корреляционную связь шкал Войтенко и MMSE, а между данными шкал GDS-15 и Вейна положительная незначительная корреляционная связь, что подтверждает, что патогенные процессы, включая атеросклероз, гиперлипидемию начинают медленно прогрессировать.

Совсем иная картина наблюдается при изучении экспрессии микроРНК-15a: с данными шкалы Войтенко ($r= -0,31$, $P<0,05$) и данными шкалы MMSE ($r= -0,39$, $P<0,01$) выявлена средняя отрицательная связь, а между микроРНК-15a и данными шкал GDS-15 ($r=0,18$, $P<0,05$) и шкалы Вейна ($r=0,74$, $P<0,01$), выявлена сильная отрицательная связь что позволяет вовлекать микроРНК в патологический каскад событий, которые включают нарушение гематоэнцефалического барьера и передачу сигналов о гибели клеток.

У больных с хронической ишемией головного мозга уровень экспрессии микроРНК -497 имел прямую среднюю корреляцию с данными шкалы GDS-15 и обратную корреляцию с данными шкалы Войтенко ($r=-0,48$, $P<0,05$ и $r=-0,89$, $P<0,05$ соответственно) очевидно, что увеличение экспрессии улучшает неврологический исход после ишемии (табл.5.5).

Таблица 5.5

Корреляционный анализ уровня экспрессии микроРНК с показателями шкал у обследованных пациентов с хронической ишемией мозга без гипотиреоза (группа сравнения)

Шкалы	miR-126	miR-21	miR-155	miR-15a	miR-497
Войтенко	$r=-0,03$	$r=-0,01$	$r=-0,11$	$r=-0,31$	$r= -$

	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,05	0,48P<0,05
GDS-15	r=0,05	r=0,18	r=0,02	r=0,18	r= 0,42
	P>0,05	P>0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05
MMSE	r=-0,04	r=-0,41	r=-0,19	r= -	r=-0,89
	P>0,05	P>0,05	P>0,05	0,39P<0,01	P>0,05
Вейна	r=0,04	r=0,03	r=0,15	r=0,74	r= 0,28
	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,01	P<0,05

Проведен сравнительный анализ корреляционной связи уровня экспрессии miR-101, miR-142, miR-27, miR-339, miR-424 в плазме крови больных, страдающих хронической ишемией головного мозга с гипотиреозом с данными коагулограммы, которая отражает показатели свертываемости крови.

В ходе корреляционного анализа не было выявлено значимых связей между уровнем экспрессии miR-126, miR-21, miR-155, и показателями свертываемости крови у больных, страдающих хронической ишемией головного мозга с гипотиреозом. Между микроРНК -15а и ПТВ, ПТИ, АЧТВ, выявлена положительная средняя корреляционная связь (r=0,42, P<0,05; r=0,43, P<0,05; r= 0,58, P<0,01 соответственно) в плазме крови больных, страдающих хронической ишемией головного мозга с гипотиреозом, что вызывает нарушение гематоэнцефалического барьера. А между микроРНК - 15а и МНО и фибриногеном не было выявлено значимых связей.

Также не было выявлено значимых связей между МикроРНК-497 и МНО и АЧТВ, а вот с ПТИ, ПТВ и фибриногеном выявлена средняя положительная корреляционная связь (табл. 5.6).

Таблица 5.6

Корреляционный анализ уровня экспрессии микроРНК с показателями коагулограммы у обследованных пациентов с хронической ишемией мозга с гипотиреозом (основная группа)

Показатели	miR-126	miR-21	miR-155	miR-15a	miR-497
ПТВ, сек	r=0,021	r=0,011	r=0,104	r=0,423	r= 0,542

	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,05	P<0,05
ПТИ, %	r=0,034	r=0,185	r=0,009	r=0,432	r= 0,346
	P>0,05	P>0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05
МНО	r=-0,043	r=-0,075	r=-0,013	r=-0,046	r=-0,142
	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
АЧТВ, сек	r=0,016	r=0,223	r=0,122	r= 0,576	r=-0,153
	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,01	P>0,05
Фибриноген, мг/дл	r=0,068	r=-0,053	r=-0,076	r=0,124	r= 0,577
	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,01

В плазме крови больных, страдающих хронической ишемией головного мозга с гипотиреозом уровень экспрессии микроРНК-126 имел прямую корреляцию с содержанием уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, коэффициента атерогенности и глюкозы в крови ($r=0,59$, $P>0,05$; $r=0,49$, $P>0,05$; $r=0,68$ $P<0,05$; $r=0,42$, $P<0,05$ соответственно) и обратную корреляцию с показателем триглицеридов ($r=0,50$ $P<0,05$) и незначительную слабую связь с липопротеинами высокой плотности. Экспрессия микроРНК -126 снизилась у больных, страдающих хронической ишемией головного мозга с гипотиреозом, что подтверждает понижение её экспрессии способствуют развитию атеросклероза.

Уровень экспрессии miR-21 имел прямую незначительную связь с корреляцию с содержанием уровня ОХ ($r=0,128$), ЛПНП ($r=0,019$), ЛПВП ($r=0,027$) и триглицеридов ($r=-0,024$). Привлекает внимание то, что между глюкозой и этими двумя микроРНК126 и микроРНК21 существует средняя прямая корреляционная связь ($r=0,42$; $r=0,51$), видимо дисфункция щитовидной железы оказывает влияние на повышение глюкозы в крови.

Между уровнем экспрессии микроРНК-155 и показателями липидного обмена имелась незначительная корреляционная связь, кроме общего холестерина и липопротеинов низкой плотности ($r=0,32$, $P>0,05$; $r=0,42$, $P>0,05$) средняя положительная связь (табл. 5.7).

Таблица 5.7.

Корреляционный анализ уровня экспрессии микроРНК с показателями липидного обмена у обследованных пациентов с хронической ишемией мозга с гипотиреозом (основная группа)

Показатели	miR-126	miR-21	miR-155	miR-15a	miR-497
ОХ, ммоль/л	r=0,593 P>0,05	r=0,128 P>0,05	r=0,322 P>0,05	r=0,024 P>0,05	r=0,188 P>0,05
ЛПВП, ммоль/л	r=0,118 P>0,05	r=0,027 P>0,05	r=0,045 P>0,05	r=0,118 P>0,05	r=0,127 P>0,05
ЛПНП, ммоль/л	r=0,492 P>0,05	r=0,019 P>0,05	r=0,418 P>0,05	r=0,392 P>0,05	r=0,068 P>0,05
ТГ, ммоль/л	r=-0,502 p= P<0,05	r=-0,024 P>0,05	r=-0,034 P>0,05	r=-0,012 P>0,05	r=-0,068 P>0,05
Коэффициент атерогенности	r=0,675 P<0,05	r=0,612 P>0,05	r=0,058 P>0,05	r=0,047 P>0,05	r=0,362 P>0,05
Глюкоза в крови	r= 0,423 P<0,05	r=0,528 P<0,05	r=0,011 P>0,05	r=0,103 P>0,05	r=0,284 P>0,05

Между уровнем экспрессии микроРНК -15a и показателями липидного обмена отмечалась незначительная связь, но показатель липопротеинов низкой плотности имел прямую положительную связь. Увеличение экспрессии микроРНК-497 головного мозга, защищает нейрон и улучшает неврологический исход после ишемии головного мозга.

У больных, страдающих хронической ишемией головного мозга с гипотиреозом между микроРНК -126 и данными шкал Войтенко (r=-0,03, P>0,05), GDS-15 (r=-0,05, P>0,05), MMSE (r=-0,02, P>0,05), Вейна (r=-0,04, P>0,05) выявлена незначительная связь. Между уровнем экспрессии микроРНК -21 и данными шкал Войтенко (r=-0,008, P>0,05), GDS-15 (r=-0,18, P>0,05), Вейна (r=-0,02, P>0,05) не было выявлено значимых связей, кроме данных шкалы MMSE (r=-0,35, P>0,05). Проведенный сравнительный анализ корреляционной связи уровня экспрессии микроРНК -15a и данными вышеуказанных шкал показал на слабую незначительную корреляционную

связь, что подтверждает развитие умеренных когнитивных нарушений у пациентов ХИМ с гипотиреозом.

Совсем иная картина складывается при изучении корреляционных связей между микроРНК -15а и микроРНК -497 и данными шкал (табл. 5.8).

Таблица 5.8

Корреляционный анализ уровня экспрессии микроРНК с показателями шкал у обследованных пациентов с хронической ишемией мозга с гипотиреозом

Шкалы	miR-126	miR-21	miR-155	miR-15a	miR-497
Войтенко	r=-0,026 P>0,05	r=-0,008 P>0,05	r=-0,104 P>0,05	r=-0,312 p=0,012	r= -0,481 P<0,05
GDS-15	r=0,052 P>0,05	r=0,181 P>0,05	r=0,002 P<0,05	r=0,182 P<0,05	r= 0,424 P<0,05
MMSE	r=-0,018 P>0,05	r=-0,352 P>0,05	r=-0,155 P>0,05	r= -0,312 P<0,001	r=-0,853 P>0,05
Вейна	r=0,035 P>0,05	r=0,012 P>0,05	r=0,123 P>0,05	r=0,831 P<0,01	r= 0,312 P<0,05

Между микроРНК -15а и данными шкалы Войтенко и MMSE (r=-0,31, P<0,05) установлена средняя обратная корреляционная связь, а с данными шкалы GDS-15 (r=-0,18, P<0,05) – слабая положительная связь и с данными шкалы Вейна (r=0,83, P<0,01) – высокая прямая связь.

Между микроРНК-497 и шкалой MMSE (r=-0,85, P>0,05) подтверждая роль апоптоза в патогенезе ишемического повреждения головного мозга. Увеличение экспрессии микроРНК-497 головного мозга, защищает нейрон и улучшает неврологический исход после ишемии.

Резюме.

МикроРНК — это одноцепочечные молекулы РНК длиной около 22 нуклеотидов, которые играют важную роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Некоторые микроРНК требуются только во время развития; другие микроРНК, по-видимому, важны для нормального гомеостаза клеток, и, как таковые, их дисрегуляция может способствовать человеческим заболеваниям. Начинает появляться более глубокое понимание

их способности действовать как регуляторные переключатели, которые контролируют отдельные матричные РНК (мРНК) и связанные с ними пути. Однако это относительно новая и быстро развивающаяся область, для которой правила все еще определяются. Выявление aberrантной экспрессии отдельной или небольшой группы микроРНК предполагает потенциал микроРНК служить биомаркерами. МикроРНК относительно стабильны, их экспрессия может не колебаться так сильно, как экспрессия молекул мРНК, и поскольку их меньше по количеству, они представляют, возможно, менее сложный профиль. Эксперименты по профилированию геномной микроРНК и направленной экспрессии выявили микроРНК с потенциальной вовлеченностью в заболевания. Данные исследования показали многообещающее будущее использования циркулирующих микроРНК для лечения цереброваскулярных заболеваний головного мозга и гипотиреоза у пожилых лиц.

Впервые была показана ассоциация экспрессии микроРНК -126, микроРНК-21, микроРНК-155, микроРНК-15а, микроРНК-497 в периферической крови с патогенетическими и клиническими параметрами.

В формирование фенотипа ХИМ+гипотиреоз вносит существенный вклад эпигенетическая изменчивость, поэтому микроРНК -126, микроРНК -21, микроРНК -155, микроРНК 15а, микроРНК-497 могут рассматриваться как диагностические и прогностические молекулярные маркеры в сложных диагностических случаях, а также в качестве мишеней для таргетного фармакологического воздействия в будущем, что перспективно с позиции персонализированного подхода к терапии хронической ишемии головного мозга на фоне гипотиреоза.

Глава VI. СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПОЖИЛЫХ НА ФОНЕ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

§6.1. Алгоритм комплексного лечения хронической ишемии мозга на фоне гипотиреоза

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ), состояние, которое может привести к головным болям, головокружению, снижению когнитивных функций и инсульту, вызвано устойчивым снижением мозгового кровотока. Статистика показывает, что 70% пациентов с ХИМ имеют возраст >80 лет и примерно 30% - 45–50 лет.

Заболевания щитовидной железы не имеют возрастных ограничений; действительно, гипотиреоз явно чаще встречается у пожилых людей, чем у молодых. Несмотря на увеличение частоты проблем с щитовидной железой у пожилых людей, врачам необходим высокий уровень настороженности для постановки диагноза, поскольку заболевания щитовидной железы часто проявляются как расстройства другой системы организма. Пожилые пациенты с заболеваниями щитовидной железы требуют особого внимания, постепенного и тщательного лечения и, как всегда, требуют пожизненного наблюдения.

Для выработки эффективной тактики лечения ХИМ на фоне гипотиреоза мы выбрали больных основной группы, которая была разделена на 2 группы по степеням ХИМ: I группа (n=50) с I степенью ХИМ, II группа (n=55) со II степенью ХИМ. Каждая из этих групп в свою очередь были разделены на 2 подгруппы.

Данный этап исследования включает в себя лечение больных, в ходе которого в сравнительном аспекте рассматриваются и анализируются сравнительные характеристики проведенных на II-этапе исследования клиничко-неврологического статуса, лабораторно-инструментальных, нейропсихологических методов научного исследования. Лечение рассматривается у больных только основной группы (n=105), т.е. больных с ХИМ на фоне гипотиреоза.

Для выработки эффективной тактики лечения ХИМ на фоне гипотиреоза мы выбрали больных основной группы, которая была разделена на 2 группы по степеням ХИМ: I группа (n=50) с I степенью ХИМ, II группа (n=55) со II степенью ХИМ. Каждая из этих групп в свою очередь были разделены на 2 подгруппы: 1a-подгруппа, больные с ХИМ I ст., с

сопутствующим гипотиреозом (n=50) разделена на 2 подгруппы (стандартное лечение (n=25) и стандартное лечение дополнено лекарственными препаратами – Липосом форте + нанотропил ново (n=25)); 1б-подгруппа, больные с ХИМ II ст., с сопутствующим гипотиреозом (n=55) (стандартное лечение (n=27) и стандартное лечение дополнено лекарственными препаратами – Липосом форте + нанотропил ново (n=28)) (Рис.6.1.).

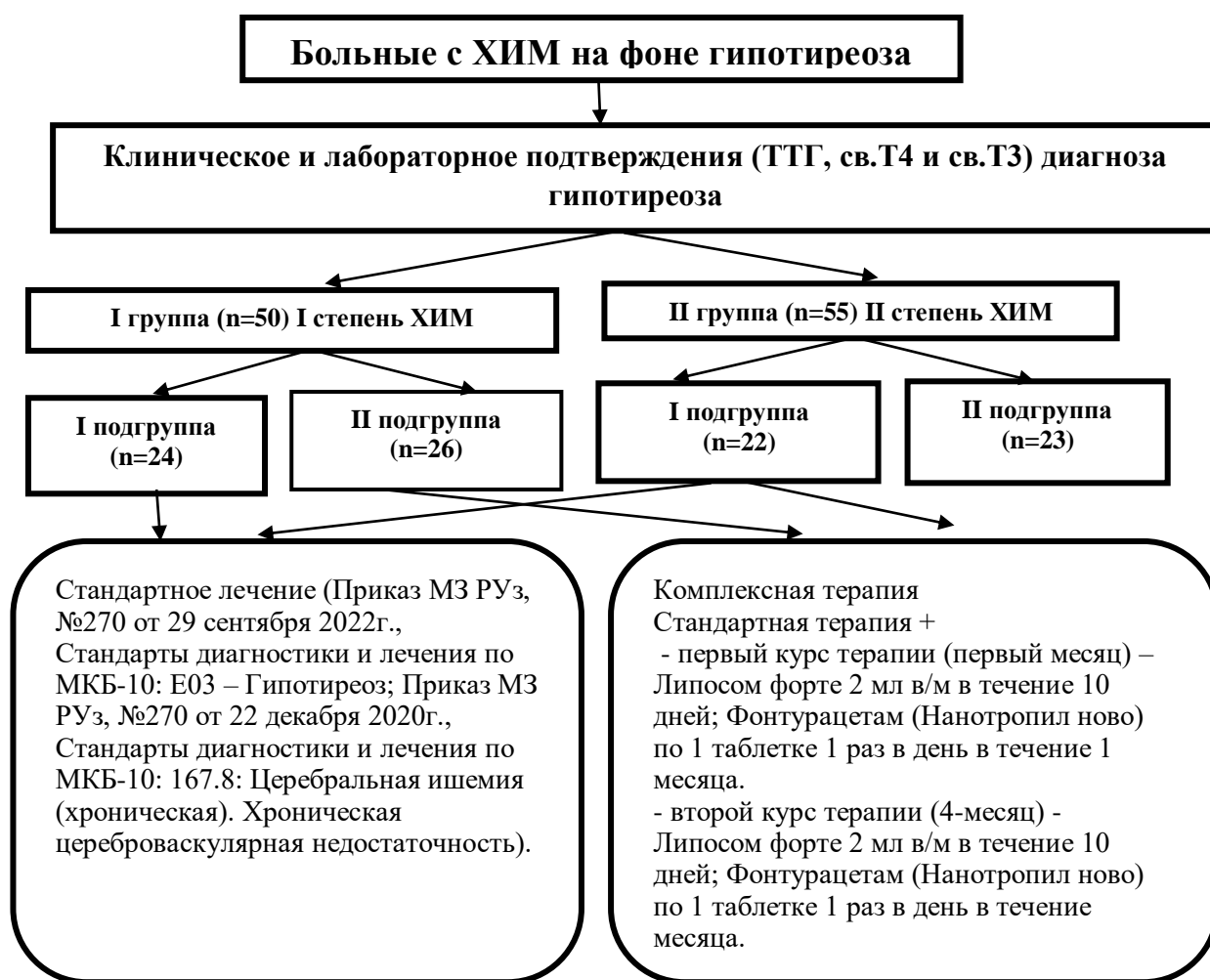


Рис. 6.1. Алгоритм комплексного лечения хронической ишемии мозга на фоне гипотиреоза

Нормативным документом в диагностике и лечении ХИМ (хронической ишемии мозга) являются «Стандарты диагностики и лечения», утвержденные в 2011-2012гг. министерством здравоохранения Республики Узбекистан. Раздел Неврология, Церебральная ишемия (хроническая). Хроническая цереброваскулярная недостаточность (21.02.2009г.), под шифром 167.8 по МКБ-10. В разделе фармакотерапии приводятся следующие

фармгруппы: снотворные средства, транквилизаторы, ноотропные препараты, аналептические средства, сердечные гликозиды, средства, улучшающие мозговое кровообращение, гипотезивные средства, диуретические средства и салуретики, средства, влияющие на свертывание крови, антикоагулянты, препараты, влияющие на процессы тканевого обмена.

Нормативным документом в диагностике и лечении гипотериоза являются «Стандарты диагностики и лечения», утвержденные в 2011-2012гг. министерством здравоохранения Республики Узбекистан. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, под шифром E00-E07 по МКБ-10. В разделе фармакотерапии приводятся следующие фармгруппы: препараты йода, гормоны щитовидной железы, симптоматическое лечение:

«Левотироксин натрия является препаратом выбора для лечения разных форм гипотиреоза. При манифестном гипотиреозе показана заместительная терапия левотироксином в средней дозе 1,6–1,8 мкг/кг» [22, 26].

Лечение гипотиреоза сосредоточено на обеспечении того, чтобы пациенты получали соответствующую заместительную терапию гормонами щитовидной железы и контроле их реакции. Замещение гормонов должно начинаться с низкой дозировки, особенно у пожилых людей и у пациентов, склонных к сердечным проблемам. Дозировку следует увеличивать постепенно, а лабораторные показатели следует контролировать через шесть-восемь недель после любого изменения дозировки. После достижения стабильной дозировки ежегодный мониторинг уровня тиреотропного гормона (ТТГ), вероятно, не нужен, за исключением пожилых пациентов. После полной замены тироксина (Т4) левотироксином добавление трийодтиронина (Т3) в низкой дозировке может быть полезным для некоторых пациентов, которые продолжают иметь проблемы с настроением или памятью. Лечение пациентов с субклиническим гипотиреозом (высокий

ТТГ при нормальных уровнях свободного Т4 и Т3) остается спорным. У таких пациентов врачи должны взвесить преимущества заместительной терапии (например, улучшение функции сердца) и проблемы, которые могут сопровождать чрезмерное использование левотироксина (например, остеопороз).

Левотироксин следует начинать с низкой дозировки у пожилых пациентов и тех, кто подвержен риску сердечно-сосудистых нарушений, которые могут возникнуть при быстром увеличении частоты сердечных сокращений в состоянии покоя и артериального давления.² У таких пациентов обычная начальная доза составляет 0,025 мг в день. Эту дозировку можно увеличивать с шагом 0,025–0,050 мг каждые четыре–шесть недель, пока уровень ТТГ не вернется к норме.

Гормон щитовидной железы чаще всего назначается один раз в день, однако некоторые исследователи предполагают, что его можно использовать и на еженедельной основе с аналогичной эффективностью. В одном небольшом исследовании, где рассматривались пациенты с гипотиреозом, 15 из 20 участников хорошо перенесли болюсную дозу гормона, которая составила восьмикратную обычную суточную дозу. Несмотря на позитивные результаты, прежде чем рекомендовать изменение схемы применения на еженедельное использование, необходимо провести дополнительные исследования. Ключевым моментом является идентификация групп населения, для которых такой подход может быть полезным. Это позволит не только обеспечить безопасность и эффективность лечения, но и лучше понять, как оптимизировать терапию для различных категорий пациентов с гипотиреозом.

В нашем исследовании к стандартному лечению больных ХИМ на фоне гипотиреоза мы назначали препарат Липосом форте по 2 мл в/м в течение 10 дней, с повторением данного курса на 3-месяц по такой же схеме лечения, а также препарат Фонтурацетам (Нанотропил ново) по 100 мг внутрь, утром в течение 1 месяца, с повторением курса лечения по такой же

схеме на 3-месяц. Повторная оценка результатов клинико-неврологического обследования, лабораторно-функциональных, нейрофизиологических и нейропсихологических исследований в динамике проводилась через 3 месяца после первичного обследования и лечения больных основной группы.

Препарат Липосом форте относится к фармакотерапевтической группе, предназначенной для лечения заболеваний нервной системы, и включает в себя психостимуляторы и ноотропные средства. Он выпускается в форме раствора для инъекций, содержащего 28 мг активного вещества на 2 мл. Основным компонентом препарата являются фосфолипиды гипоталамуса в количестве 28.0 мг. Кроме того, в состав раствора входят вспомогательные вещества, такие как маннитол, натрия гидрофосфат додекагидрат, натрия дигидрофосфат дигидрат, эфиры, а также п-гидроксibenзойная кислота и вода для инъекций. Эти компоненты способствуют эффективности препарата и обеспечивают его стабильность и безопасность при использовании.

Фармакодинамика: парентеральное введение фосфолипидов гипоталамуса может активировать гипоталамический метаболизм путем увеличения оборота дофамина, тирозин гидроксилазы и аденилатциклазы с последующим накоплением циклического АМФ. Это фармакологическое действие находит отражение особенно на функции системы гипоталамус-гипофиз. Оказывая влияние на физико-химические свойства мембран нейронов, гипоталамические фосфолипиды изменяют адаптацию рецепторов центральных нейронов к лечению. Показанием к применению является как вспомогательное средство при лечении метаболических церебральных нарушений вследствие нейроэндокринных расстройств. Способ применения и дозы: Липосом® форте вводится по 2 мл внутримышечно или внутривенно 1 раз в день. Курс лечения определяется врачом индивидуально.

В комплексную терапию также был включен Фонтурацетам (Nanotropil®Novo) обладающий свойствами улучшения когнитивных функций, также является стимулятором, повышающим остроту мышления, улучшающим концентрацию внимания и положительно влияющим на

память. Лекарственный препарат Фонтурацетам (Нанотропил ново) относится к фармакологической группе ноотропных средств, выпускается в виде таблеток 50 мг и 100 мг. Прием производится сразу после приема пищи. Продолжительность лечения - от 2 недель до 3 мес., в среднем 30 дней.

§6.2 Эффективность комплексного лечения хронической ишемии мозга на фоне гипотиреоза

Данный этап исследования включает в себя лечение больных, в ходе которого в сравнительном аспекте рассматриваются и анализируются сравнительные характеристики проведенных на II-этапе исследования клиничко-неврологического статуса, лабораторно-инструментальных, нейропсихологических методов научного исследования. Лечение у больных только основной группы (n=105), т.е. больных с ХИМ на фоне гипотиреоза.

Для этой цели больные основной группы были разделены в свою очередь на подгруппы: 1а-группа, больные с ХИМ I ст., с сопутствующим гипотиреозом (n=50) разделена на 2 подгруппы (стандартное лечение (n=25) и комплексное лечение при котором стандартное лечение дополнено лекарственными препаратами – Липосом форте + Фонтурацетам (нанотропил ново) (n=25)); 1б-группа, больные с ХИМ II ст., с сопутствующим гипотиреозом (n=55) (стандартное лечение (n=27) и комплексное лечение при котором стандартное лечение дополнено лекарственными препаратами – Липосом форте + Фонтурацетам (нанотропил ново) (n=28)).

Включение в стандартную терапию ХИМ на фоне гипотиреоза Липосом форте + Фонтурацетам (нанотропил ново) способствовало несколько более полной регрессии неврологических симптомов (рис. 6.2).

Анализ показателей 1 подгруппы показал, что у больных с I степенью ХИМ на фоне гипотиреоза, что головная боль после полученного лечения по стандарту отмечалась в 6 (24,0%) случаях, а после комплексной терапии – у 2 (8%), что в 3 раза меньше чем после стандартной терапии. Такая же картина наблюдалась и у других показателей, что и подтверждает эффективность

предложенного метода комплексной терапии. Во 2б подгруппе у больных ХИМ II степени на фоне гипотиреоза наблюдалась головная боль при лечении комплексной терапией на 57,7% меньше, чем у больных, леченных стандартной терапией.

Такие показатели снижение памяти, снижение внимания, снижение зрения у больных 2б подгруппы после комплексного лечения были ниже в 1,5 раза по сравнению с больными 2а подгруппы леченых стандартной терапией. И так по всем показателям таблицы 6.1. Анализируя результаты лечения, становится очевидным преимущество комплексной терапии.

Включение в стандартную терапию ХИМ на фоне гипотиреоза Липосом форте + Фонтурецетам (нанотропил ново) способствовало несколько более полной регрессии клинических симптомов.

Анализ Эмоциональная неустойчивость в 2а подгруппе, которая даже после лечения стандартной терапией сохранилась у всех больных, а в 2б подгруппе снизилась до 67,9%.

Особенно в подгруппе больных с 1 степенью ХИМ на фоне гипотиреоза включение вышеуказанных препаратов с высокой степенью достоверности ($P < 0,001$) снизились показатели: нарушение сна, раздражительность, чувство тревоги и страха снизились 2-3 раза.

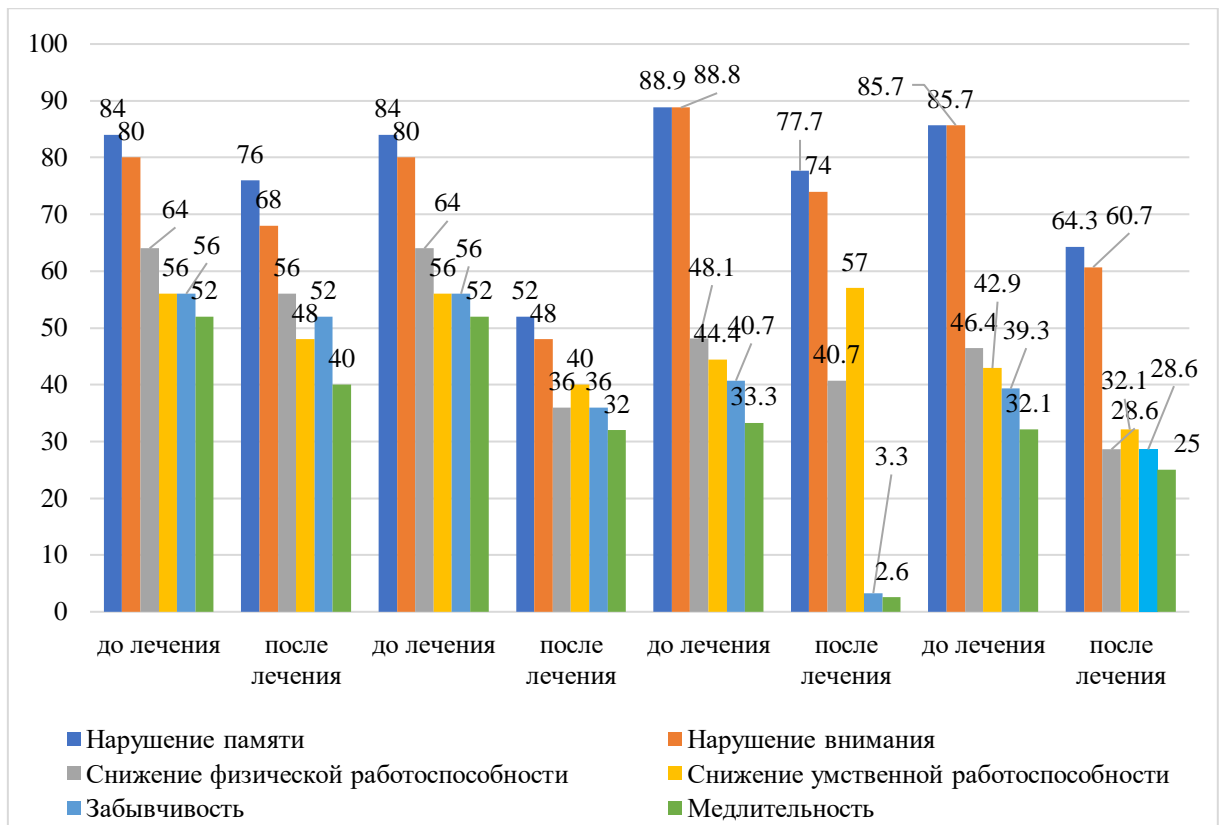


Рис. 6.2. Эффективность комплексного лечения при неврологических нарушениях у обследованных больных

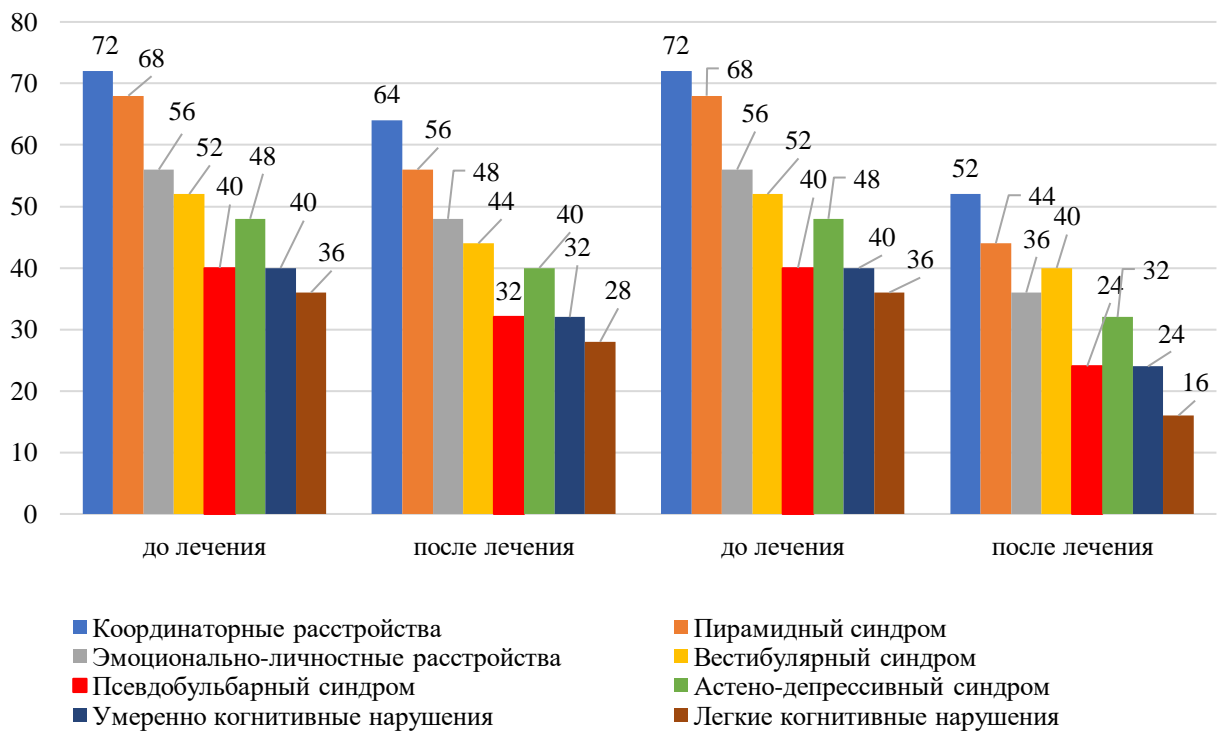


Рис. 6.3. Эффективность комплексного лечения неврологические симптомы обследованных больных основной группы

Отечность лица и конечностей после применения комплексной терапии снизились у больных в 2 раза. Все это свидетельствует в пользу использования комплексной терапии (табл. 6.3.).

Однако, несмотря на проводимую терапию у 60-80% пролеченных сохранялись вышеперечисленные жалобы, свыше 50% больных сохранялись признаки снижения внимания и памяти, что связано с процессом физиологического старения.

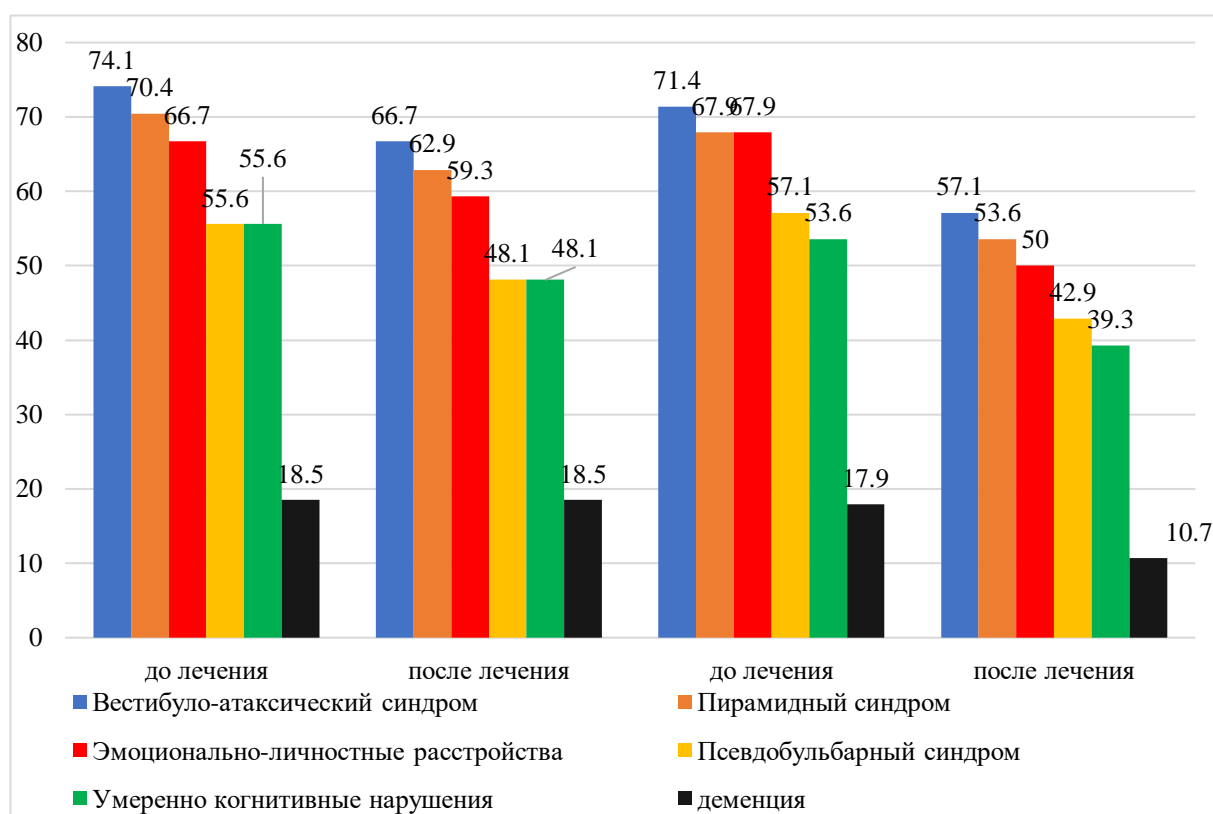


Рис. 6.4. Эффективность комплексного лечения неврологические симптомы обследованных больных основной группы

В рамках оценки здоровья респондентов осуществляется подсчет неблагоприятных ответов на первые 27 вопросов анкеты. Если на последний вопрос участник отвечает «плохо» или «очень плохо», к числу неблагоприятных ответов добавляется одна единица. Полученная итоговая оценка представляет собой количественную самооценку состояния здоровья. При этом значение 0 указывает на «идеальное» состояние, в то время как от 1 до 6 баллов соответствуют «хорошему» самочувствию. Значения от 7 до 12

говорят о «удовлетворительном» состоянии, а от 13 до 18 — о «плохом» самочувствии. Оценка, находящаяся в диапазоне от 19 до 28 баллов, свидетельствует о «очень плохом» состоянии здоровья. Такой подход позволяет получить важную информацию о самочувствии респондентов и выявить аспекты, требующие особого внимания (Рис. 6.4. и Рис. 6.5).

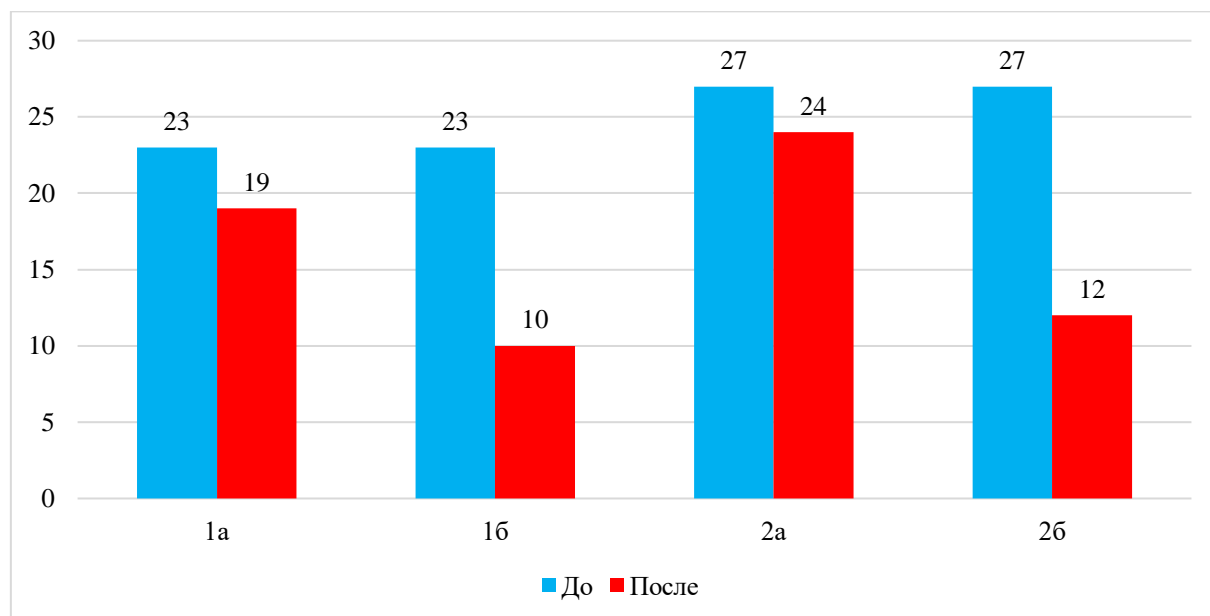


Рис. 6.5. Динамика показателей самооценки здоровья обследованных больных по анкете-опроснику по В. П. Войтенко (1991)

Для нейропсихологического исследования мы использовали шкалу MMSE. После применения комплексного лечения в 1б подгруппе уровень когнитивных функций увеличился на 11,8%, достиг уровня 29,2, свидетельствует об отсутствии –нарушений когнитивных функций и соответственно об эффективности комплексной терапии. Подобная картина наблюдается и 2б подгруппе после комплексного лечения количество баллов вырос на 16,2% и соответствует легким нарушения когнитивных функций, что свидетельствует об эффективности комплексной терапии (табл. 6.3).

Таблица 6.3

Динамика нейропсихологических показателей у обследованных больных по шкале MMSE

Показатели	Основная группа (n=105)	
	1 подгруппа (n=50) (ХИМ	2 подгруппа (n=55) (ХИМ

	Ист., ГТ)		Ист., ГТ)	
	1а-подгруппа (n=25) (станд.леч)	1б-подгруппа (n=25) (компл. леч)	2а-подгруппа (n=27) (станд.леч)	2б-подгруппа (n=28) (компл. леч)
До лечения	24,0±0,4	23,1±0,4	24,3±0,3	22,9±1,0
После лечения	26,1±0,4	29,2±0,4***	24,0±0,4***	27,9±1,0

Примечание: * - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Для оценки степени вегетативных нарушений был применен опросник Вейна А.М. Результаты оценивались по следующей шкале: 0-14 баллов указывали на отсутствие вегетативных нарушений, в то время как 15-29 баллов свидетельствовали о наличии умеренных вегетативных расстройств. Если же результат превышал 30 баллов, это указывало на выраженные вегетативные нарушения. Такой подход позволяет эффективно классифицировать степень вегетативных расстройств у пациентов и оценить их клиническое значение.

Таблица 6.4

Динамика вегетативных изменений у обследованных больных по шкале Вейна

Показатели	Основная группа (n=105)			
	1 подгруппа (n=50) (ХИМ Ист., ГТ)		2 подгруппа (n=55) (ХИМ Ист., ГТ)	
	1а-подгруппа (n=25) (станд.леч)	1б-подгруппа (n=25) (компл. леч)	2а-подгруппа (n=27) (станд.леч)	2б-подгруппа (n=28) (компл. леч)
До лечения	20,0±0,4	24,9±0,4	56,8±0,4***	68,1±1,1***
После лечения	17,7±0,4	14,3±0,4	44,9±0,4***	20,0±0,3***

Примечание: * - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

У больных ХИМ на фоне гипотериоза до лечения средняя сумма баллов по опроснику А.М. Вейна в подгруппе с 1 степенью ХИМ составляла

в 1а подгруппе $20,0 \pm 0,4$, и $24,9 \pm 0,4$, что соответствует умеренным вегетативным нарушениям, после стандартного лечения уровень $17,7 \pm 0,4$ вегетативных нарушений снизился, но остался в диапазоне умеренных вегетативных нарушений, а в то время как в 1б подгруппе где больных лечили комплексной терапией регистрировалось $14,3 \pm 0,4$ ($P < 0,001$) отсутствие вегетативных нарушений, что свидетельствует об эффективности последней.

Во 2а и 2б подгруппах $-56,8 \pm 0,4$; $68,1 \pm 1,1$ у больных отмечались высокая степень выраженных вегетативных нарушений, которая при стандартном лечении больных 2а подгруппы снизилась до $44,9 \pm 0,4$, но оставаясь в диапазоне выраженных вегетативных нарушения, а вот в группе 2б снизилась до $20,0 \pm 0,3$, что соответствует умеренным вегетативным нарушениям, а также красноречиво доказывает эффективность примененной комплексной терапии.

Гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS) - шкала самооценки, используемая для выявления депрессии у пожилых людей. Была впервые разработана в 1982 году американским психиатром J.A. Yesavage и другими. Имеет чувствительность 92,0% и специфичность 89,0% при оценке по диагностическим критериям (табл. 6.5).

Таблица 6.5

Динамика депрессивного состояния у обследованных больных по шкале GDS

Показатели	Основная группа (n=105)			
	1 подгруппа (n=50) (ХИМ Ист., ГТ)		2 подгруппа (n=55) (ХИМ Ист., ГТ)	
	1а-подгруппа (n=25) (станд.леч)	1б-подгруппа (n=25) (компл. леч)	2а-подгруппа (n=27) (станд.леч)	2б-подгруппа (n=28) (компл. леч)
До лечения	$8,8 \pm 0,3$	$10,8 \pm 0,4^{***}$	$12,5 \pm 0,3$	$14,0 \pm 0,1^{***}$
После лечения	$7,1 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,2^{***}$	$12,0 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,1^{***}$

Примечание: * - различия относительно данных 1а, 1б подгруппы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Шкала состоит из 30 вопросов да/нет. Каждый вопрос оценивается в 0 или 1 балл. Для определения уровня депрессии используются следующие пороговые значения:

- нормальный 0-9,
- легкая депрессия 10-19,
- тяжелые депрессии 20-30.

Больные 1а подгруппы леченые стандартно до лечения состояние оценивалось $8,8 \pm 0,3$ баллами, и после лечения составили $7,1 \pm 0,1$ баллов были в нормальном состоянии. В 1б подгруппе оценивалось 10,8 балла, соответствовало нижней границе состояния легкой депрессии, после лечения составила 5,0 баллов, соответствует нормальному состоянию. Во 2а подгруппе после лечения оценка состояния уменьшилась незначительно и соответствовало состоянию легкой депрессии. А результаты лечения больных ХИМ на фоне гипотиреоза послужила ярким примером эффективности применяемой в этом случае комплексной терапии с высокой степенью достоверности ($P < 0,001$). В этом случае количество баллов снизилось вдвое.

Диагноз клинической депрессии не должен основываться только на результатах GDS. Хотя тест имеет хорошо зарекомендовавшую себя надежность и валидность, оцениваемые по другим диагностическим критериям, ответы следует рассматривать вместе с результатами комплексного диагностического исследования.

Резюме. В связи со старением населения значение цереброваскулярных заболеваний как проблемы общественного здравоохранения нарастает. ХИМ представляет собой важную причину заболеваемости и смертности, а также один из ключевых факторов, способствующих потере независимости у пожилых людей. Заболевания щитовидной железы, включая гипотиреоз, не ограничены возрастом; на самом деле, гипотиреоз чаще встречается у пожилых пациентов, чем у молодежи. Учитывая возрастание случаев заболеваний щитовидной железы среди пожилых людей, врачам необходимо

проявлять повышенную настороженность при постановке диагноза. Это связано с тем, что заболевания щитовидной железы могут проявляться как расстройства других систем организма, что усложняет их выявление. В нашем исследовании к стандартному лечению больных ХИМ на фоне гипотиреоза мы назначали препарат Липосом форте по 2 мл в/м в течение 10 дней, с повторением данного курса на 3-месяц по такой же схеме лечения, а также препарат Фонтурацетам (нанотропил ново) по 100 мг внутрь, утром в течение 1 месяца, с повторением курса лечения по такой же схеме на 3-месяц. Показанием к применению является как вспомогательное средство при лечении метаболических церебральных нарушений вследствие нейроэндокринных расстройств.

Эффективность комплексного лечения подтверждена данными сравнительного анализа действия комплексной и стандартной терапии согласно принятым клиническим стандартам. Например, выраженные вегетативные нарушения сменились умеренными соответствующими возрасту больных, умеренным. Такая же картина выраженности когнитивных нарушений сменилась умеренной. Значительно улучшилось качество жизни. Гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS) - шкала самооценки, используемая для выявления депрессии у пожилых людей

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания, особенно в сочетании с дисфункцией щитовидной железы, представляют собой серьезную проблему, обусловленную высокой распространенностью этих заболеваний среди населения и стремительным старением общества. Эти патологии являются одной из наиболее значительных медико-социальных проблем на глобальном уровне, нанося значительный экономический ущерб. С увеличением числа пожилых людей в мире растет и количество случаев цереброваскулярных заболеваний, что делает эту проблему особенно актуальной. Дисфункция щитовидной железы, в частности гипотиреоз, может усугублять состояние

пациентов, способствуя развитию и прогрессированию цереброваскулярных заболеваний. Это также приводит к ухудшению качества жизни и повышению потребности в медицинской помощи. В связи с этим существует настоятельная необходимость в ранней диагностике и эффективных профилактических программах, направленных на снижение заболеваемости. Такие меры могут включать регулярные медицинские обследования, информирование населения о факторах риска и улучшение доступа к медицинским услугам. Учитывая, что процесс старения продолжает нарастать по всему миру, решение данной проблемы останется важным в будущем, требуя координированных усилий со стороны здравоохранительных систем и общественных организаций [11134, с.58].

Существуют значительные пробелы в знаниях о точных молекулярных и биохимических механизмах, опосредованных ТГ, которые контролируют физиопатологию головного мозга и сердца, а также об оптимальных стратегиях лечения дисфункции щитовидной железы у пациентов с ранее существовавшими ХИМ и без них. В частности, хотя явный гипотиреоз необходимо лечить у пациентов с установленной ХИМ, остается неясным, требует ли аналогичного внимания субклиническая дисфункция щитовидной железы [113567, с.176].

Нами проведено исследование по типу случай-контроль. Материалом исследования послужили 203 больных пожилого возраста, которые наблюдались в отделении неврологии 1 клиники СамГосМУ и в отделении терапии Самаркандского областного эндокринологического диспансера с 2019 по 2023 год.

Для формирования основной группы были установлены следующие критерии включения: пациенты с хронической ишемией мозга I и II степени на фоне дисфункции щитовидной железы, в возрасте от 60 до 75 лет, которые предоставили письменное согласие на участие в исследовании. Диагнозы у больных ставились в соответствии с Национальными стандартами оказания медицинской помощи в Республике Узбекистан (Ташкент, 2020).

Критерии исключения из основной группы включали: пациентов моложе 60 лет, а также больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), ТИА, не поддающимся коррекции хроническим нарушениям мозгового кровообращения (НПХНМК) и хронической ишемией мозга III степени. Также исключались пациенты с органическими заболеваниями головного и спинного мозга, включая наследственные, демиелинизирующие и дегенеративные болезни, а также опухоли. Заболевания крови и аутоиммунные расстройства, печеночная и почечная недостаточность, а также сердечная недостаточность с анамнезом инфаркта миокарда также служили основанием для исключения из исследования. Отказ от участия в исследовании также вел к исключению.

В результате обследования пациенты были разделены на две группы по диагнозам, а затем на две подгруппы по степени хронической ишемии мозга. В группу сравнения вошли 98 (42,1%) пациентов с хронической ишемией, которые были дополнительно разделены на подгруппы: 1а — 48 (49,0%) пациентов с ХИМ I степени и 1б — 50 (51,0%) пациентов с ХИМ II степени. Основная группа состояла из 105 (45,1%) пациентов с хронической ишемией мозга на фоне дисфункции щитовидной железы, которые были разделены на 2а подгруппу (50 (49,0%) — ХИМ I ст. + ГТ) и 2б подгруппу (55 (51,0%) — ХИМ II ст. + ГТ).

Анализ возрастного распределения пациентов показал, что в основной группе преобладали больные в возрасте от 66 до 70 лет (50,5%), тогда как в группе сравнения большинство пациентов были в возрасте от 60 до 65 лет (45,9%). Средний возраст пациентов в группе сравнения составил $66,7 \pm 1,1$ года, в то время как в основной группе — $68,7 \pm 1,6$ года, что указывает на значительное различие в возрастном составе между этими группами.

В группе сравнения было на 17,7% больше мужчин, чем в основной группе, тогда как количество женщин было на 32,0% меньше. Субклинический гипотиреоз был выявлен у 57,1% обследованных пациентов с повышением уровня ТТГ в сыворотке крови, причем у большинства из них

симптомы гипотиреоза были минимальными или отсутствовали, а уровень Т4 оставался в пределах нормы. В 42,9% случаев наблюдался манифестный гипотиреоз, который проявлялся клиническими симптомами, определяясь повышенным уровнем ТТГ и снижением уровня тиреоидных гормонов в крови.

При анализе анамнестических данных установлено, что основными причинами развития гипотиреоза были аутоиммунный тиреоидит, который составил 45,7%, операции на щитовидной железе — 16,2%, и спонтанные случаи — 38,1%. Частота хронических заболеваний также играла важную роль в развитии осложнений у обследованных пожилых пациентов.

Важно отметить, что выяснение наличия хронических заболеваний проводилось с участием узких специалистов, таких как ЛОР-врач, нефролог, кардиолог и инфекционист. В ходе анализа обратило на себя внимание высокий инфекционный индекс во всех группах. Так, все пациенты в различные периоды жизни перенесли детские инфекции, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), заболевания органов дыхания, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хронический холецистит, жировой гепатоз, болезни почек, анемию, сахарный диабет и другие состояния, которые могли негативно повлиять на функционирование различных систем организма. У большинства пожилых пациентов было выявлено не менее трех из перечисленных заболеваний. Обследованным пациентам проводилось полное клинико-лабораторное обследование, включающее оценку физического развития. Также были выполнены инструментальные, иммунологические, молекулярно-генетические, биохимические и гормональные исследования для более глубокой оценки их состояния здоровья.

Также делали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением содержания, глюкозы в крови, липидного спектра, гемостаза).

Все больные подвергались детальному клинико-неврологическому анализу. При сборе анамнеза обращали внимание на наличие и подъем АД, характер и объём субъективных жалоб, предъявленных больными. Особое внимание обращали на связь основного заболевания ХИМ с дисфункцией щитовидной железы. Оценивали степень выраженности недостаточности со стороны черепно-мозговой иннервации, двигательную сферу, характер мышечного тонуса, степень изменения сухожильных рефлексов, выявляли патологические знаки, расстройства координации и нарушения чувствительности, расстройства вегетативной нервной системы, нарушения высших мозговых функций.

При проведении исследовательских работ мы воспользовались следующими исследованиями: лабораторные и инструментальные (ЭЭГ Р300, УЗС, ТКДГ, УЗДГ, МРТ), иммунологические, исследование психовегетативного статуса с использованием шкал, генетические, морфологические и статистические методы исследования.

Одним из значимых факторов риска цереброваскулярных заболеваний является заболевания щитовидной железы. Однако гипертиреоз связан с кардиоэмболическим ИИ, тогда как гипотиреоз связан с факторами риска атеросклероза.

Гипотиреоз чаще встречается у пожилых людей из-за увеличения заболеваемости и распространенности аутоиммунного тиреоидита, возникающего с возрастом. Точная диагностика этого состояния у пожилых людей может быть затруднена из-за ряда факторов, включая относительную малочисленность симптомов, которые можно указать, смешанные результаты, которые могут быть связаны с сопутствующими заболеваниями, изменения уровня гормонов щитовидной железы, которые могут быть связаны с нетиреоидными заболеваниями, и повышение уровня тиреоидных гормонов. сдвиги уровня ТТГ, которые могут происходить при нормальном старении.

У пожилых пациентов, у которых развивается гипотиреоз, могут быть классические симптомы, но жалобы, как правило, еще менее специфичны, чем у более молодых пациентов с признаками дефицита гормонов щитовидной железы. Отчасти это может быть связано с тем, что пациенты и врачи приписывают неспецифические жалобы другим сопутствующим расстройствам, характерным для пожилых людей, или последствиям самого старения.

Самыми распространенными неврологическими нарушениями у больных была головная боль, причем она встречалась в 1а-подгруппе – 31 (62,0%), 1б-подгруппе – 29 (58,0%), 2а-подгруппе – 16 (32,0%) и 2б-подгруппе – 18 (32,7%) ($P < 0,01$) и нарушение памяти 1а-подгруппе – 31 (62,0%), 1б-подгруппе – 36 (72,0%), 2а-подгруппе – 43 (86,0%) и 2б-подгруппе – 49 (89,1%) ($P < 0,01$).

У пожилых людей требуется высокая степень настороженности, поскольку такие симптомы и признаки, как утомляемость, слабость, запоры, сухость кожи и непереносимость холода, могут быть связаны с другими заболеваниями, характерными для пожилых пациентов, побочными эффектами лекарств или самим старением.

Симптомы и признаки первичного гипотиреоза зачастую нечетки и малозаметны. Наиболее распространенными симптомами являются головокружение в 1а-подгруппе – 22 (44,0%), 1б-подгруппе – 8 (16,0%), 2а-подгруппе – 13 (26,0%) ($P > 0,05$) и 2б-подгруппе – 15 (27,3%) ($P < 0,05$), ощущение тяжести в голове в 1а-подгруппе – 16 (32,0%), 1б-подгруппе – 13 (26,0%), 2а-подгруппе – 18 (36,0%) ($P < 0,01$) и 2б-подгруппе – 16 (29,1%) ($P < 0,05$), снижение умственной работоспособности 1а-подгруппе – 26 (52,0%), 1б-подгруппе – 22 (44,0%), 2а-подгруппе – 29 (58,0%) ($P > 0,05$) и 2б-подгруппе – 25 (45,5%) ($P > 0,05$), снижение физической работоспособности в 1а-подгруппе – 28 (56,0%), 1б-подгруппе – 21 (42,0%), 2а-подгруппе – 32 (64,0%) ($P < 0,05$) и 2б-подгруппе – 27 (49,1%) ($P > 0,01$), звон в ушах в 1а-подгруппе – 14 (28,0%), 1б-подгруппе – 12 (24,0%), 2а-подгруппе – 18

(36,0%) ($P>0,05$) и 2б-подгруппе – 15 (27,3%) ($P>0,01$), снижение зрения 1а-подгруппе – 15 (30,0%), 1б-подгруппе – 12 (24,0%), 2а-подгруппе – 19 (38,0%) ($P>0,05$) и 2б-подгруппе – 13 (23,6%) ($P>0,05$).

В процессе старения организма наблюдаются нарушения вегетативной части ЦНС. Исследования показывают, что при ХИМ у больных пожилого возраста развивается неврологический дефицит той или иной степени выраженности, а также изменения со стороны ВНС с характерной разнонаправленностью, зависящей от стадии ХИМ, состояния симпатикопарасимпатического баланса. Синдром вегетативной дисфункции, как одно из проявлений хронической ишемии мозга, влияет на качество жизни и нарушает социальную адаптацию больных пожилого возраста должен своевременно диагностироваться, адекватно оцениваться и правильно корректироваться.

Очевидно, что гипотиреоз явно отягощает состояние ВНС особенно во 2б подгруппе при II степени ХИМ, что свидетельствует о зависимости состояния ВНС от степени ХИМ и наличия гипотиреоза. Фактор старения организма самостоятельно представлен хроническим нарушением мозгового кровообращения, нарушением периферической и вегетативной нервной системы, богатым коморбидным фоном заболевания, как артериальная гипертензия, сердечная, почечная и печеночная недостаточность, сахарный диабет, дегенеративные нарушения позвоночника. Нарушение вегетативной нервной системы, которая усиливается в процессе хронических заболеваний и ускоряет старение организма, приближая смерть.

Вегетативная нервная система играет важную роль в функционировании организма человека. Она регулирует работу внутренних органов, обеспечивает поддержание гомеостаза, адаптационных реакций, двигательной и умственной деятельности, влияет на иммунитет и эмоции. В свою очередь дисбаланс функционального состояния головного мозга больного приводит к нарушению деятельности неспецифических систем и проявляется характерными нарушениями в когнитивном, психическом и

вегетативном статусе пациента. Механизм хронической патологической адаптации основывается на автоматически протекающем метаболизме, генетически предопределенным при участии регулирующей роли нервной и эндокринной систем.

Практически все больные страдают ожирением различной степени. Средний индекс массы тела составляет у больных группы сравнения ($27,9 \pm 1,1$, и $29,4 \pm 2,3$ соответственно по подгруппам), а у больных основной группы – $29,5 \pm 2,3$ и $29,1 \pm 0,5$ также соответственно по группам).

Уровни САД и ДАД больных группы сравнения не отличаются от уровня значений у больных основной группы. Отсюда следует, что гипотиреоз не влияет на уровень этих показателей. Частота сердечных сокращений у больных обеих групп с высокой достоверностью отличается от показателей контрольной группы ($P < 0,001$).

Субклинический гипотиреоз (СГ), также называемый легкой недостаточностью щитовидной железы, диагностируется, когда уровни периферических гормонов щитовидной железы находятся в пределах нормального диапазона референтной лаборатории, но уровни тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке слегка повышены.

В исследуемой группе пациентов субклинический гипотиреоз был выявлен у 57,1% участников, у которых наблюдалось повышение уровня ТТГ в сыворотке крови. При этом у большинства из них симптомы гипотиреоза были минимальными или вовсе отсутствовали, а уровень свободного Т4 оставался нормальным. Манифестный гипотиреоз фиксировался в 42,9% случаев, сопровождаясь выраженными клиническими проявлениями, при этом определялись как повышенный уровень ТТГ, так и снижение уровня тиреоидных гормонов в крови.

Анализ показал, что в подгруппах 1а и 1б уровень ТТГ превышал контрольные значения в 4,2 раза, тогда как в подгруппах 2а и 2б наблюдалось снижение уровня ТТГ ($P < 0,001$). Основной причиной снижения уровня ТТГ в этих подгруппах явилось наличие диагноза гипотиреоза у пациентов

основной группы, у которых также фиксировался нормальный сывороточный уровень свободного тироксина (Т4) (табл. 3.5). Таким образом, данные исследования подчеркивают важность тщательного мониторинга уровня ТТГ и Т4 для правильной диагностики и управления состоянием пациентов с гипотиреозом.

Гормоны щитовидной железы, в основном состоящие из трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), играют незаменимую роль в процессах развития, дифференцировки и созревания мозговой ткани. Под действием тиреотропного гормона (ТТГ) щитовидная железа синтезирует и высвобождает тиреоидные гормоны, в основном Т4. В кровотоке часть Т4 превращается в Т3 под действием дейодиназы. Т3 проявляет в три-пять раз большую активность, чем Т4. Оба гормона появляются в периферической крови в двух формах: свободной и связанной; первый проникает в клетки-мишени и выполняет биологические функции.

Изучение лейкоареоза (ЛА). ЛА - типа поражения мелких сосудов головного мозга, диагностируемого с помощью компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). ЛА был впервые описан канадским неврологом Хачински и соавт. (1987) как диффузная пятнистость или патологические изменения перивентрикулярной и полуовальной областей, часто наблюдаемые у пожилых людей с когнитивной дисфункцией, которая считается ранним индикатором повреждения головного мозга, связанного со старческой сосудистой деменцией [17, 49-50; 44, 23-27]. Распознавание ЛА затруднено из-за его бессимптомного начала, но выявление факторов риска стало важным, что послужило дальнейшему изучению общей площади ЛА.

Нейрофизиологический метод исследования Р300 позволяет оценить высшие корковые функции мозга человека, таких как распознавание стимула, дифференцировка, запоминание и мыслительные процессы, связанные с принятием решения. Тесты вызванных потенциалов измеряют электрическую активность в областях головного и спинного мозга в ответ на определенные

стимулы. Тесты включают в себя размещение электродов на определенных участках кожи головы и/или других частей тела и подачу стимула (например, изображений, звуков или электрических импульсов).

Вызванные потенциалы-ответы имеют очень низкую амплитуду (от 0,1 до 20 мВ); следовательно, они скрыты случайным шумом, состоящим в основном из спонтанной электроэнцефалографической активности, мышечных артефактов и помех окружающей среды. Выделение отклика ВП осуществляется путем усреднения сигнала. Этот процесс суммирует «запертую во времени» реакцию ВП, которая возникает через тот же интервал после стимулов и минимизирует нежелательный шум.

Хотя ВП могут вызываться самыми разными стимулами, наиболее часто используются зрительные, слуховые и соматосенсорные стимулы. Это приводит к слуховой вызванный потенциал ствола мозга соматосенсорный вызванный потенциал.

Проведенное нейропсихологическое тестирование выявило достоверные отличия в показателях между группами пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) и гипотиреозом по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 3). В подгруппах 1б, 2а и 2б результаты теста MMSE были значительно ниже, указывая на более выраженные когнитивные нарушения.

В результате проведенного нейропсихологического тестирования обнаружено, что группы пациентов с ХИМ, гипотиреозом, во 1б, 2а и 2б подгруппах результат MMSE был достоверно ниже, чем в группе здоровых лиц когнитивные функции снизились. Самооценка здоровья по В. П. Войтенко показало, что в группе ХИМ с гипотиреозом (2б подгруппе) отмечалось ухудшения состояния обследованных больных. На основе опросника А.М. Вейна определялся наличие и выраженность синдрома вегетативной дистонии (СВД), а также устанавливался тип вегетативного статуса. Умственное состояние обследованных больных по шкале-опроснику

GDS-15 у больных СХИМ на фон гипотиреоза всегда указывает на депрессию.

Нельзя не отметить, что у пожилых пациентов признаки дисфункции щитовидной железы часто маскируются под проявления сопутствующих соматических заболеваний или воспринимаются как естественные изменения, связанные с физиологическим старением. Это подчеркивает необходимость внимательного подхода к диагностике и лечению в данной возрастной группе, чтобы избежать упущения серьезных эндокринных нарушений.

Следовательно, изучение клинических особенностей неврологической недостаточности у пожилых на фоне дисфункции щитовидной железы, представляется актуальной проблемой. На основании проведенного анализа обследованных пациентов старше 60 лет, с дисфункцией щитовидной железы, выявлена связь уменьшения выработки гормонов щитовидной железы и клинико-неврологических нарушений. Оказалось, что недостаток гормонов щитовидной железы у пожилых изменяет клиническую картину заболевания, сопровождая более выраженные сдвиги в когнитивном нарушении, нарушении вестибулоатаксийном, более худшие прогнозы в вопросе нейропатий.

Чаще всего в пожилом возрасте признаки дисфункции щитовидной железы, маскируются под видом сопутствующих соматических заболеваний или эти признаки принимают как физиологическое старение. Следовательно, изучение клинических особенностей неврологической недостаточности у пожилых на фоне дисфункции щитовидной железы, представляется актуальной проблемой. На основании проведенного анализа обследованных пациентов старше 60 лет, с дисфункцией щитовидной железы, выявлена связь уменьшения выработки гормонов щитовидной железы и клинико-неврологических нарушений. Оказалось, что недостаток гормонов щитовидной железы у пожилых изменяет клиническую картину заболевания, сопровождая более выраженные сдвиги в когнитивном нарушении,

нарушении вестибулоатактическом, более худшие прогнозы в вопросе нейропатий.

Нами были изучены морфологические изменения корковых слоев головного мозга и мозговой ткани на фоне хронической церебральной ишемии. Нами был исследован головной мозг 16 белых беспородных самок крыс массой 230-260 г. Крыс подвергали экстремальному стрессу (жара, холод, частые изменение условия хранения) кормили рационом, обогащенный 2% холестерина, белками и насыщенными жирными кислотами. Большую часть крыс декапитировали через 30 дней и взяли кровь для биохимических анализов и определяли гиперхолестеринемию и гиперлипидемию.

На гистопрепаратах головного мозга выявили: на фоне гипотиреоза, дистрофические изменения нейронах, являющихся активными клетками коры больших полушарий головного мозга и подкорковых центров. По мере углубления цитоархитектоники коры головного мозга пирамидные клетки, астроциты увеличивались в количестве, уменьшались границы белого вещества и замещение миелиновыми нервными волокнами. Вокруг астроцитов количество глиальных клеток были относительно меньше, чем в корковом слое у молодых поколений. Вышеперечисленные изменения с возрастом при хронической ишемии головного мозга проявлялись усугублялись и проявлялись с более резкими изменениями этого соотношения.

Таким образом, прогрессирующее развитие разреженных волокнистых структур вокруг кровеносных сосудов головного мозга, приводят к склеротическим изменениям, резкому укорочению и истончению апикальных дендритов функциональных нейронов, расположенных вблизи этих ветвей, и, наконец, функциональная недостаточность проявляется органическими изменениями, а в дальнейшем может быть фоном для возникновения глиоматозных опухолей головного мозга. Именно уменьшение размеров большинства пирамидных клеток, гистоархитектонические изменения,

различное распределение жидкости в интерстициальном веществе, возникновение рубцовых изменений в месте очаговых интерстициальных отеков, в макроскопическом отношении продолжаются с уменьшением массы и размеров головного мозга.

На фоне гипотиреоза и церебральной ишемии головного мозга возникает хронический срыв процессов обмена веществ. Особенно срыв анаболических процессов в условиях болезни гипотиреоза наблюдается изменения выявляется не только в пирамидных клетках (нейронов), но и уменьшение количества глиоцитов, расположенных вокруг них. Выявляются пролиферативные процессы промежуточного вещества во внеклеточном матриксе. Макроскопически на поперечном срезе мозговой ткани отмечается увеличение мукоидного вещества на поверхности твердой, мягкой оболочки, а также определяется на поверхности ножек мозга на поперечном сечении наличие тянущихся прозрачных бесцветных жидкостных следов.

МикроРНК представляют собой, класс малых некодирующих молекул РНК с регуляторными функциями генов, играют решающую роль в патогенезе различных заболеваний. Текущие технологические достижения позволяют точно и с высокой пропускной способностью определять избыток микроРНК в различных тканях. Совсем недавно внеклеточные циркулирующие микроРНК начали демонстрироваться как высокостабильные биомаркеры заболеваний на основе крови. Понимание взаимодействий между циркулирующими микроРНК и клиническими фенотипами может расширить наши знания о сложных заболеваниях и признаках. С другой стороны, учитывая преимущества использования биомаркеров на основе крови (например, удобство сбора образцов), циркулирующие микроРНК в качестве биомаркеров могут улучшить как диагностику заболеваний, так и их лечение. Особенно, мы рассмотрели прогресс в идентификации циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров цереброваскулярных заболеваний головного мозга и дисфункции щитовидной железы. Данные исследования показали

многообещающее будущее использования циркулирующих микроРНК для лечения цереброваскулярных заболеваний головного мозга и гипотиреоза у пожилых лиц.

МикроРНК функционируют в качестве ключевых регуляторов разнообразных биологических процессов, таких как развитие, дифференцировка, метаболизм, пролиферация и апоптоз, негативно регулируя гены на посттранскрипционном уровне.

Впервые была показана ассоциация экспрессии микроРНК -126, микроРНК-21, микроРНК-155, микроРНК-15а, микроРНК-497 в периферической крови с патогенетическими и клиническими параметрами.

В формирование фенотипа ХИМ+гипотиреоз вносит существенный вклад эпигенетическая изменчивость, поэтому микроРНК -126, микроРНК -21, микроРНК -155, микроРНК 15а, микроРНК-497 могут рассматриваться как диагностические и прогностические молекулярные маркеры в сложных диагностических случаях, а также в качестве мишеней для таргетного фармакологического воздействия в будущем, что перспективно с позиции персонализированного подхода к терапии ХИМ+ гипотиреоз.

Таким образом, в настоящее время накоплены данные, указывающие на нарушения регуляции ряда микроРНК, развивающиеся под воздействием ассоциированных с гипотиреозом факторов и выявляющиеся уже на ранней стадии различных осложнений. Результаты исследований в этой области пока неоднозначны, что может быть обусловлено различием специфических эффектов микроРНК в зависимости от типа изучаемых клеток, моделей, а также стадии течения гипотиреоза. В этой связи требуется дальнейшая расшифровка механизмов реализации действия отдельных микроРНК, проведение сравнительного анализа их эффектов в стандартизованных условиях эксперимента, оценка характера нарушений на разных этапах развития гипотиреоза, сравнение репрезентативности экспериментальных и клинических данных.

Данные исследования показали многообещающее будущее использования циркулирующих микроРНК для лечения цереброваскулярных заболеваний головного мозга и гипотиреоза у пожилых лиц.

Заболевания щитовидной железы не имеют возрастных ограничений; действительно, гипотиреоз явно чаще встречается у пожилых людей, чем у молодых. Несмотря на увеличение частоты проблем с щитовидной железой у пожилых людей, врачам необходим высокий уровень настороженности для постановки диагноза, поскольку заболевания щитовидной железы часто проявляются как расстройства другой системы организма. Пожилые пациенты с заболеваниями щитовидной железы требуют особого внимания, постепенного и тщательного лечения и, как всегда, требуют пожизненного наблюдения.

Для выработки эффективной тактики лечения ХИМ на фоне гипотиреоза мы выбрали больных основной группы, которая была разделена на 2 группы по степеням ХИМ: I группа (n=50) с I степенью ХИМ, II группа (n=55) со II степенью ХИМ. Каждая из этих групп в свою очередь были разделены на 2 подгруппы

Данный этап исследования включает в себя лечение больных, в ходе которого в сравнительном аспекте рассматриваются и анализируются сравнительные характеристики проведенных на II-этапе исследования клиничко-неврологического статуса, лабораторно-инструментальных, нейропсихологических методов научного исследования. Лечение рассматривается у больных только основной группы (n=105), т.е. больных с ХИМ на фоне гипотиреоза.

Для выработки эффективной тактики лечения ХИМ на фоне гипотиреоза мы выбрали больных основной группы, которая была разделена на 2 группы по степеням ХИМ: I группа (n=50) с I степенью ХИМ, II группа (n=55) со II степенью ХИМ. Каждая из этих групп в свою очередь были разделены на 2 подгруппы: 1a-подгруппа, больные с ХИМ I ст., с сопутствующим гипотиреозом (n=50) разделена на 2 подгруппы (стандартное

лечение (n=25) и стандартное лечение дополнено лекарственными препаратами – Липосом форте + Фонтурецетам (нанотропил ново) (n=25)); 1б-подгруппа, больные с ХИМ II ст., с сопутствующим гипотиреозом (n=55) (стандартное лечение (n=27) и стандартное лечение дополнено лекарственными препаратами – Липосом форте + Фонтурецетам (нанотропил ново) (n=28)).

Старение населения влечет за собой значительное увеличение числа цереброваскулярных заболеваний, что создает серьезные проблемы для общественного здравоохранения. ХИМ является одной из основных причин заболеваемости и смертности среди пожилых людей, а также играет важную роль в потере их независимости. Важную роль в этом контексте играют заболевания щитовидной железы, включая субклинический гипотиреоз и гипертиреоз. Их распространенность возрастает с возрастом, однако некоторые исследования указывают на то, что функция щитовидной железы может оставаться стабильной с течением времени. Взаимосвязь между состоянием щитовидной железы и ХИМ представляет собой сложный механизм, который выходит за пределы простых корреляций, таких как связь гипотиреоза с атеросклерозом.

Кроме того, статус щитовидной железы может значительно влиять на восстановление и прогноз пациентов с ХИМ, а также на результаты их реабилитации. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения сложных взаимосвязей между функцией щитовидной железы и состоянием мозга, что может открыть новые возможности для профилактики и лечения этих заболеваний. Скрининг на заболевания щитовидной железы становится все более распространенной практикой, однако изменения в уровнях тиреоидных гормонов часто остаются незамеченными, а результаты лабораторных исследований могут быть искажены различными факторами. Это подчеркивает важность внимательного подхода к интерпретации данных и диагностике, особенно среди пожилых пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У пожилых пациентов, у которых развивается гипотиреоз, недостаток гормонов щитовидной железы изменяет клиническую картину ХИМ, сопровождая более выраженными сдвигами в когнитивном нарушении, нарушении вестибулоатаксийном, более худшие прогнозы в вопросе нейропатий.

2. У больных ХИМ на фоне гипотериоза на МРТ выявлена тенденция к формированию картины диффузного поражения белого вещества с наличием крупных сливных перивентрикулярных очагов лейкоареоза и внутренней церебральной атрофии, тогда как при ХИМ атеросклеротического генеза оказалась характерной многоочаговая картина с мелкими очагами преимущественно субкортикальной локализации, с преобладанием наружной церебральной атрофии. Изучение клинических особенностей хронической недостаточности мозгового кровообращения при гипотиреозе выявляет нарушения преимущественно в вертебробазиллярном бассейне.

3. Изучение когнитивных и психоэмоциональных расстройств при хронической недостаточности мозгового кровообращения выявляет преобладание нейропсихологических нарушений у гипотиреоидных пациентов, что обусловлено смешанным характером энцефалопатии (сосудистой и метаболической).

4. Удлинение латентного периода когнитивно вызванного потенциала и снижение амплитуды P300 по сравнению с группой здоровых лиц, дает возможность диагностировать нарушение когнитивных функций на ранних стадиях.

5. Все патоморфологические изменения мозговой ткани сопровождались сосудистыми изменениями головного мозга: уменьшение диаметра просвета сосудов, мукоидное набухание стенок сосудов, неравномерная полнота, извилистостью сосудов, деформация стенок сосудов и развитие ангиосклероза, в результате все эти процессы завершается атрофическими и склеротическими изменениями ткани и отеку головного

мозга. Все эти патоморфологические изменения в сосудах головного мозга являются ведущим этиопатогенетическим фактором в развитии патоморфологических изменений в тканях головного мозга.

6. В формировании фенотипа ХИМ+гипотиреоз вносит существенный вклад эпигенетическая изменчивость, поэтому микроРНК -126, микроРНК -21, микроРНК -155, микроРНК 15а, микроРНК-497 могут рассматриваться как диагностические и прогностические молекулярные маркеры в сложных диагностических случаях, а также в качестве мишеней для таргетного фармакологического воздействия в будущем, что перспективно с позиции персонализированного подхода к терапии ХИМ+гипотиреоз.

7. Комплексная терапия с включением Липосом форте + Фонтурацетам (нанотропил ново) оказывают нейротрофическое и противовоспалительное действие, а также оказывают существенное влияние на коррекцию нейропсихологической и когнитивной сферы, улучшая состояние больных с ХИМ на фоне гипотиреоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дисфункция щитовидной железы является важным предиктором развития цереброваскулярных заболеваний. Особое внимание надо обратить на то, как хроническая ишемия мозга на фоне гипотиреоза, которые взаимно отягощая друг друга и влияют на течение заболевания и осложняют его.

2. Для оценки состояния больных ХИМ на фоне гипотиреоза необходимо комплексное обследование, включающее общеклинические лабораторные и инструментальные (рентген, ЭЭГ с Р300, РС-300, УЗС, ТКДГ, УЗДГ, МРТ), иммунологические, исследование психовегетативного статуса с использованием шкал, генетические, морфологические и статистические методы исследования.

3. При постановке диагноза ХИМ ключевым моментом является присутствие когнитивных расстройств:

- процесс рационального познания окружающего мира;

- целенаправленное взаимодействие с доступными предметами, явлениями и живыми существами;
- восприятие информации;
- обработка и анализ полученных данных;
- запоминание и хранение в памяти;
- обмен информацией;
- построение и последовательное выполнение последовательных действий, оценка их результатов.

4. Для больных с ХИМ на фоне гипотиреоза рекомендуется применение комплексной терапии с включением Липосом форте + Фонтурацетам (нанотропил ново) на фоне стандартных рекомендаций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А б р а м е н к о Ю . В . С р а в н и т е л ь н а я характеристика нейропсихологических расстройств у мужчин и женщин пожилого возраста с хронической ишемией головного мозга / Ю.В. Абраменко, Т.А. Слюсарь, В.Н. Абрамова // Тверской медицинский журнал. – 2 0 1 5 . – № 6 . – С . 1 - 7 .
2. Абраменков, Ю.В. Сравнительная характеристика нейропсихологических расстройств и логических изменений головного мозга у мужчин и женщин пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией / Ю.В. Абраменков, Н.А. Яковлев // Успехи геронтологии. — 2011. — Т. 24. — №3. - С. 433-37.
3. Абрамова, Н.Н. Преимущества магнитно-резонансной томографии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – №1. – С. 121-124.
4. Абрамова, Н.Н. Магнитно-резонансная томография в диагностике цереброваскулярных заболеваний / Н.Н. Абрамова. – Москва, 2008. –112 с.

5. Агапов П.А., Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Изменение цитоархитектоники поля 7 коры верхней теменной области мозга мужчин и женщин в процессе старения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 3. – С. 166-174;

6. Алиджанова, Х.Г. Долгожительство: социальные, клинические и некоторые метаболические аспекты / Х.Г. Алиджанова, Б.А. Кауров, О.В. Артемьева // Успехи геронтологии. — 2010. — Т. 23. — № 4.— С. 611-620.

7. Абраменков, Ю.В. Сравнительная характеристика нейропсихологических расстройств и морфологических изменений головного мозга у больных с ЦВЗ / Ю.В. Абраменков, Н.А. Яковлев // Успехи геронтологии. — 2014. — Т. 24. — №2. - С. 32-37.

8. Антипенко, Е. А. Хроническая ишемия мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Медицинский совет – 2016. – №19. – С. 38-43.

9. Баранова Г.А. Когнитивные расстройства у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения при гипотиреозе // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2011. - № 2 (18). - С. 65-73.

10. Баранова, Г.А. Психоэмоциональные нарушения у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения на фоне гипотиреоза / Г.А. Баранова // Бюллетень медицинских интернет - конференций – 2011. – Т. 1, №7. – С. 29–31.

11. Баранова, Г.А. Влияние гипотиреоза на психоэмоциональное состояние больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. / Г.А. Баранова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. -- 2021. – Т. 4, №8. – С. 45-51.

12. Биомаркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии головного мозга / О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова, Ю.С. Тарасова, Н.Е. Терёшкина // Медицинский альманах. – 2018. – № 5 (56). – С. 41–43.

13. Боголепова, А.Н. Коморбидность когнитивных и аффективных нарушений у больных с хронической ишемией мозга

//Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта. – Москва, 2017. –С. 46-49/

14. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. - №1. – С. 74–79.

15. Вахнина Н.В., Милованова О.В. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. - №8(4). – С. 32–37.

16. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение / Н. Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2018. – № 4. – С. 184-189.

17. Водолагина Н.Н., Малыгина Н.Н., Сидорова О.П., Костомарова И.В., Серова Л.Д. Продолжительность жизни и гены липидного обмена у больных хронической ишемией мозга старших возрастных групп. Нижегородский медицинский журнал. Выпуск 6. -2007. - С. 12-18.

18. Возможности терапии ранних проявлений хронической ишемии мозга: результаты программы «ПРОФИЛЬ» / Г.Р. Табеева, Е.Ю. Калимеева, Н.Н. Коберская //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.– 2017. – Т. 9, № 3. – С. 36-41.

19. Воробьева, О.В. Хроническая ишемия головного мозга: от патогенеза терапии (рекомендации неврологу амбулаторного звена) / О.В.Воробьева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 5. – С. 26-31.

20. Ганиева М.Т., Косимова Д.У., Хошимов Р.А., Исокова М.Д., Зуурбекова Д.П. Клинико-генетические аспекты ишемического инсульта в Таджикистане. //Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. - 2019. Т. 9. - № 1 (29). - С. 5-11.

21. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры: какие перспективы? Профилактическая медицина.2018;21(6):142-150.

22. Гаспарян, Э.Г. Особенности лечения гипотиреоза у лиц пожилого возраста / Э.Г. Гаспарян, Г.А. Осташко, А.А. Гаспарян, С.Е. Дымнова // Лечащий врач. – 2012. – №11. – С. 42–45.

23. Гаспарян, Э.Г. Гипотиреоз у лиц пожилого возраста / Э.Г. Гаспарян, Г.А. Осташко, А.А. Гаспарян, С.Е. Дымнова // Лечащий врач. – 2018. – №10. – С. 63–67.

24. Гельцер Б.И. Эволюция взглядов на патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и перспективы их таргетной терапии / Б.И. Гельцер, В.В. Здор, В.Н. Котельников // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 524–534.

25. Гипотиреоз в практике терапевта / С.А. Ахмедов // Терапевт. – 2017. – № 12. – С. 29–33.

26. Григорьева В.Н., Семенова Т.Н., Григорьева К.А. "Таламическая деменция" при билатеральном инсульте зрительных бугров: динамика когнитивных расстройств. // Неврологический журнал. - 2017. - Т. 22. - № 2. - С. 86-96.

27. Губанова Г.В. Гипотиреоз в общей врачебной практике: современный взгляд на проблему / Г.В. Губанова, Ю.Н. Беляева, Г.Н. Шеметова // Земский врач. – 2015. – №3 (27). – С. 12–15.

28. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярной патологией. - М.: изд. МЕДпресс–информ, - 2012.

29. Гусев, Е. И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга / Е. И. Гусев, А. С. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 4-8.

30. Гусев, Е.И. Когнитивные проявления у больных с хронической ишемией мозга / Е.И. Гусев, А.С. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 121, №5. – С.24-28.

31. Дамулин И. В. Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых // Рус.мед. журн. - 2009. №11. – С.721-726.

32. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения // Consilium medicum. - 2004. - № 6 (2). - С. 149-153.

33. Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные нарушения // Consilium medicum. – 2012. – №2. – С. 3-4.

34. Дерябина И. Н. Характеристика биоэлектрической активности головного мозга у женщин пожилого возраста с разной степенью когнитивных нарушений / И. Н. Дерябина // Экология человека. – 2016. – № 10. – С. 51-56.

35. Диагностическое значение маркеров воспаления, ангиогенеза и функциональные свойства тромбоцитов у больных хронической ишемией головного мозга атеросклеротического генеза / Ю.С. Тарасова, О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4 № 3. – С. 163– 164.

36. Дифференциальная диагностика и лечение гипотиреоза: метод. рекомендации / Е.И. Березина. – Тверь: Тверская гос. мед. акад., 2010. –36 с.

37. Диагностика и лечение гипотиреоза / Е.И. Березина Профилактическая и клиническая медицина. - Тверь, 2015. - №5. - С.150-153.

38. Дробышева, Е.С. Гипотиреоз как фактор риска и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов с ИБС / Е.С Дробышева, А.А. Семко // Наука сегодня: глобальные вызовы и механизмы развития. – Вологда, 2018. – С. 102-105.

39. Дробышева, Е.С. Хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов с ИБС на фоне гипотериоза / Е.С Дробышева, А.А. Семко // Наука сегодня: глобальные вызовы и механизмы развития. – Вологда, 2019. – С. 12-15.

40. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьёв С.В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. – М., 2019. – 416 с.

41. Жарикова, А.В. Неврологические и метаболические нарушения при гипотиреозе / А.В. Жарикова // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. - 2013. - N 1 (9). - С.94-102.

42. Зайнуллина, Д.А. Влияние лечения левотироксином на когнитивную дисфункцию и депрессию у пациентов субклиническим гипотиреозом /Д.А. Зайнуллина, Л.К. Зайнуллина, А.Р. Волкова // Профилактическая и клиническая медицина. - 2019. - N 3. - С.140-143.

43. Замерград М.В. Возрастные аспекты головокружений // Неврологический журнал. – 2014. -Том.19(3). – С. 21–28.

44. Замерград М.В., Парфенов В.А., Морозова С.В., Мельников О.А., Антоненко Л.М. Периферические вестибулярные расстройства в амбулаторной практике // Вестник оториноларингологии. – 2017. – Том.82(1). – С. 30–33.

45. Захаров В.В. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений / В.В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2009. - № 2.- С. 14-19.

46. Захаров В.В. Когнитивные нарушения при сосудистых поражениях головного мозга: клиника, диагностика, лечение. Фарматека. 2009. - № 7. - С. 32-37.

47. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. - М. 2005. - 71 с.

48. Зеленин В.В., Кудрявцев О.И., Меркулов Д.В., Вербицкий О.П., Ахметов В.В., Дуданов И.П. Успешное лечение диссекции внутренней сонной артерии. //Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № 2. С. 121-129.

49. Изменения вещества головного мозга при хронических цереброваскулярных заболеваниях на фоне процессов ангиогенеза и воспаления / О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова, Ю.С. Тарасова, Н.Е. Терёшкина, В.А. Перепелов, Е.М. Перепелова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8, № 6. – С. 249–250.

50. Кадыков А.С. Комплексное лечение хронических сосудистых заболеваний головного мозга (дисциркуляторных энцефалопатий) / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова // Consiliummedicum. - 2011. - №1. - С. 5-8.

51. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия: руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 272 с.

52. Кадыков, А. С. Сосудистые заболевания головного мозга / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова. - М., 2010. – 192 с.

53. Камчатнов П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения - возможности метаболической терапии: метод, пособие / П.Р. Камчатнов. - М., 2008. – 39 с.

54. Капур Р., Десоуза Л.А., Нанавати И.Н., Керни С.Г., Вайдья В.А. Гормон щитовидной железы ускоряет дифференцировку предшественников гиппокампа взрослых //J. Нейроэндокринол. – 2012.- Vol.24. – P. 1259–71.

55. Катунина Е.А. Когнитивные нарушения при хронической недостаточности мозгового кровообращения / Е.А. Катунина // Consiliummedicum. - 2011. - №1.- С.9-12.

56. Клименко, Л.Л. Нейро-эндокринные влияния на энергетический обмен и латерализацию головного мозга при патологии щитовидной железы /Л.Л. Клименко, А.И. Деев, О.В. Протасова [и др.] // Асимметрия. - 2011. - Т. 5. N3. - С.3-14.

57. Ключева, Е.Г. Цереброваскулярные заболевания. Головная боль :учеб.пособие. Ч. I / Е.Г. Ключева, М.В. Александров, Е.Б. Панина. –Санкт-Петербург: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечников, 2015. – 47 с.

58. Когнитивные нарушения у лиц среднего возраста и факторы риска цереброваскулярных заболеваний / Е. В. Гнедовская // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – № 6, вып. 2. – С. 27-31.

59. Когнитивные расстройства у коморбидных пациентов с хронической ишемией мозга и гиподисфункцией щитовидной железы / Т. Колдова // Врач. – 2019. – Т. 30, № 11. – С. 75–79.

60. Комаров А.Л., Новикова Е.С., Добровольский А.Б., Яровая Е.Б., Гуськова Е.В., Самко А.Н., Панченко Е.П. Прогностическое значение оценки по шкале DAPT и уровня D-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам // Кардиологический вестник. - 2018. - Т.13, №2. - С. 39-47.

61. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов в крови практически здоровых лиц зависит от возраста / Н.Б. Захарова, Н.А. Вараксин, Н.Е. Терёшкина, Ю.С. Тарасова, Т.В. Шатылко, Ю.Г. Дружинина, В.И. Офицеров // Новости Вектор-Бест. – 2014. – №1 (71). – С. 11–15.

62. Корсакова Н.К. Экспресс - методика оценки когнитивных функций при нормальном старении / Н.К. Корсакова, Е.Ю. Балашова, И.Ф. Рощина // Журн. неврологии и психиатрии. - 2009. - № 2. - С. 44-50.

63. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Роль мелатонина в развитии постинсультных когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста в сравнении с больными молодого и среднего возраста. //Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. № 4. С. 651-657.

64. Кулеш А.А., Кайлева Н.А., Горст Н.Х., Шестаков В.В. Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2018. - Т. 10, №1. - С. 24-31.

65. Қалқонсимон без саратонини ташхислашда лаборатор-инструментал ва цитологик текширув усулларини баҳолаш: обзор / Қалқонсимон // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. - 2021. - N 3. - С. 37-44

66. Мамуров, А. М. Ультраструктура клеток фолликулов щитовидной железы при гипо- и гиперкальциемии: научное издание / А. М. Мамуров, М.

А. Юлдашева, А. Ю. Юлдашев // Вестник экстренной медицины: Научно-практический журнал. - 2019. - Том 12, N 2. - С. 55-60.

67. Маркеры ангиогенеза и воспаления у больных с хронической ишемией головного мозга на фоне терапии антиагрегантами и статинами / О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова, Ю.С. Тарасова, Н.Е. Терёшкина // Материалы Междунар. конгресса, посвященного Всемирному дню инсульта. – М., 2017. – С. 479–480.

68. Маркеры воспаления и ангиогенеза при хронических цереброваскулярных заболеваниях / О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова, Ю.С. Тарасова, Н.Е. Терёшкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 2. – Вып. 12. – С. 3–6.

69. Маркеры воспаления и фактор роста эндотелия сосудов при хронической ишемии головного мозга / О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова, Ю.С. Тарасова, Э.Б. Попыхова, Г.В. Степанова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, № 9. – С. 98–99.

70. Механизмы ангиогенеза в формировании структурных изменений ткани головного мозга у больных с прогрессирующими формами цереброваскулярных заболеваний / О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова, Ю.С. Тарасова, Н.Е. Терёшкина, В.А. Перепелов, Е.М. Перепелова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, №7. – С. 64–68.

71. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Трещинская М.А. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга. Неврология и психиатрия. Вып. «В помощь практикующему врачу». - 2009. - № 227. - С. 62-71.

72. Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Заместительная терапия гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов один гормон или два? // Проблемы эндокринологии. - 2015. - Т.51, №1. - С.53-56.

73. Моргунова, Т.Б. Качество жизни пациентов с гипотиреозом /Т.Б. Моргунова, Ю.А. Мануйлова, М.Ш. Мадиярова [и др.] // Клиническая экспериментальная тиреоидология. - 2010. - Т. 6. - N 2. - С.62-67.

74. Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции /В.В. Фатеева, О.В. Колоколов, Н.Б. Захарова [и др.] // Лечащий врач. - 2016. – № 5. – С. 1-6.

75. Нефедова Е.В., Курильская Т.Е., Рунович А.А. Роль системных компонентов в нарушении когнитивных функций у больных с различными формами гипотиреоза // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2017. - № 6 (58). -С. 113 — 118.

76. Нефедова, Е.В. Роль системных компонентов в нарушении когнитивных функций у больных с различными формами гипотиреоза /Е.В. Нефедова, Т.Е. Курильская, А.А. Рунович // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2007. - Т. 58. - N 6. - С.113-118.

77. О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний / О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова, Ю.С. Тарасова, Н.Е. Терёшкина, В.А. Перепелов, Е.М. Перепелова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – № 10 (1). – С. 32–36.

78. О когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний / О.Н. Воскресенская, Н.Б. Захарова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – №4. – С. 43–48.

79. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Коваленко П.А., Лобзин В.Ю. Нарушение когнитивных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога. Воен.-мед. журн. - 2009. - Т. 330. - № 4. - С. 32-40.

80. Петунина, Н.А. Гипотиреоз: подходы к диагностике и лечению /Н.А. Петунина, Л.В. Трухина, Н.С. Мартиросян // Consilium medicum. - 2012. – N2. - С.80-83.

81. Петунина Н.А. Разработка метода комплексной терапии гипотериоза у пожилых / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина, Н.С. Мартиросян // *Consilium medicum*. - 2011. – №6. - С. 19-26.

82. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Часть 4. - М.; 2018. - 13 с.

83. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства: клинические проявления, диагностика, лечение // *Неврологический журнал*. - 2007. - №12(5). – С. 45–50.

84. Программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста: методические рекомендации / под ред. О.Н. Ткачевой. – М.: Прометей, 2019. – 72 с.

85. Путилина М.В., Донгак Е.Н., Солдатов М.А. Концепция патогенетического воздействия на процессы нейропластичности и нейротрофичности у пациентов пожилого возраста с нарушениями мозгового кровообращения: возможности нейропротекторных препаратов. // *Consilium Medicum*. 2009. Т. 11. № 9. С. 10-17.

86. Раскуражев А.А., Танашян М.М. Роль микроРНК в цереброваскулярной патологии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. -2022. – №4.(6). -59-72.

87. Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Кузнецова П.И., Танашян М.М. МикроРНК как значимые биомаркеры атеросклеротической цереброваскулярной патологии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2022. – Том.16(1). – С. 5–13.

88. Рахимбаева, Г. С. Дисфункция щитовидной железы и ее влияние на когнитивную функцию: тезисы конференции "Актуальные проблемы неврологии", посвященной 90-летию академика Н. М. Маджидова (Ташкент, 14 декабря 2018 г.) / Г. С. Рахимбаева, Ш. Р. Рахимбердиев // *Nevrologiya*. - 2018. - N4. - С. 137.

89. Ромакина В. В., Жиров И. В., Насонова С. Н., Засеева А. В., Кочетов А. Г., Лянг О. В., Терещенко С. Н. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. – 2018. – Том.58(1). – С. 66–71.

90. Рыткин Э.И., Мирзаев К.Б., Буре И.В., Сычев Д.А. Микро-РНК как новый биомаркер активности системы цитохрома P-450: значение для прогнозирования антиагрегантного действия ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов // Терапевтический архив. – 2019. – Том.91 (8). – С. 115–117.

91. Рябцева О.Ю., Орлова Я.А., Бланкова З.Н., Чазова Т.Е., Агеев Ф.Т. Состояние сосудистой стенки у женщин в постменопаузе с гипотиреозом и артериальной гипертонией // Терапевтический архив. – 2013. - № 10. – С. 64-69

92. Рябцева О.Ю. Клинические проявления у женщин в постменопаузе с гипотиреозом и артериальной гипертонией // Терапевтический архив. – 2013. - №10. – С. 64-69.

93. Сексяев Н.Е., Болотов И.С., Некрутенко Л.А., Каракулова Ю.В., Данилова М.А. Клиническое наблюдение синдрома снелдона при серонегативном антифосфолипидном синдроме // Уральский медицинский журнал. - 2017. - №10 (154). - С. 63-65.

94. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Неврологический статус и его интерпретация: учеб. Руководство для врачей / под ред. проф. М.М. Дьяконова. 2-е изд., испр.и доп. М.: МЕДпресс-информ,- 2010. - 256 с.

95. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, - 2016. - 536 с.

96. Танашян М.М., Раскуражев А.А., Шабалина А.А. и др. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. - №9(3). – С. 20–25.

97. Танащян М.М., Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Лагода О.В. Патент № 2592237 от 2016 г. Способ диагностики течения «асимптомного» каротидного атеросклероза. – 2016.

98. Ткачева О.Н., Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Обследование пациентов с когнитивными нарушениями // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25. – № 25. – С. 1880–1883.

99. Филимонов Д.А., Евтушенко С.К., Трубникова Н.Н., Белоцерковская М.А., Сауткина Т.Ю., Свиляр В.В. Тиреоидная дисфункция как новый фактор, влияющий на тяжесть и исход острого ишемического инсульта // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2017. - №2 (2–3). – С. 313–320.

100. Хроническая ишемия головного мозга - от правильной диагностики к оптимальной терапии / С.Н. Выговская, М.Б. Нувахова, А.Ю. Дорогинина [и др.] // РМЖ. - 2015. - № 12. - С. 664-668.

101. Чернявская, Т.К. Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией / Т.К. Чернявская // Лечебное дело. - 2013. - № 2. - С. 118-130.

102. Черток, В.М. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза / В.М. Черток, А.Г. Черток, В.Г. Зенкина // Цитология. - 2017. - Т.59, №4. - С. 243-258.

103. Чуканова, Е.И. Контраверсии в неврологии: дисциркуляторная энцефалопатия / Е.И. Чуканова // Лечение заболеваний нервной системы. - 2014. - № 2. - С. 38-43.

104. Чуканова, Е.И. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения / Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова // Фарматека. - 2014. - № 13. - С. 14-19.

105. Чуканова, Е.И. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции / Е.И. Чуканова, Б.Э. Ходжамжаров, А.С. Чуканова // РМЖ. - 2012. - Т.20, № 10. - С. 517-521.

106. Шмырев, В. И. Ведение пациентов с хронической ишемией головного мозга / В.И. Шмырев, А.С. Васильев // РМЖ. - 2014. - Т. 22, № 11. -С. 802-807.

107. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология: справочник практ. врача. 9-е изд. М.: МЕДпресс-информ, - 2014. - 1024 с.

108. Шутеева, Т.В. Современные подходы к вопросам коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с ХИМ / Т.В. Шутеева // РМЖ. - 2017. - Т. 25, №21. - С.1507-1510.

109. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции / А.И. Федин, Е.П. Старых, М.В. Путилина [и др.] //Лечащий врач. - 2015. - №5. - С. 1521.

110. Юлдашева, Ф. З. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста и его влияние на состояние щитовидной железы: научное издание / Ф. З. Юлдашева // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2018. - №5. - С. 31-34.

111. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике // Неврологический журнал. – 2006. - №11(S1). – С. 4–12.

112. Adachi T., Nakanishi M., Otsuka Y. et al. Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction // Clin Chem. – 2010. - Vol.56(7). – P.1183–1185.

113. Air E.L., Kissela B.M. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms // Diabetes Care. 2017. - Vol.30. – P. 3131-40.

114. Akat K. M., Moore-McGriff D., Morozov P. et al. ComparativeRNA-sequencing analysis of myocardial and circulating small RNAsin human heart failure and their utility as biomarkers // Proc NatlAcad Sci USA. – 2014. - Vol.111. - Vol.30. – P. 11151–11156.

115. Amarenco P. Classification of stroke subtypes // Cerebrovascular Diseases. - 2009. - Vol.27. - P. 493–501.

116. Ambros V, Lee RC. Identification of microRNAs and other tiny non-coding RNAs by cDNA cloning // *Methods Mol Biol.* – 2014. - Vol.265. – P. 131–158.
117. Association of Thyroid Dysfunction With Cognitive Function // Published online. - 2021. – P. 50-78. doi: [10.1001/jamainternmed](https://doi.org/10.1001/jamainternmed).
118. Balasubramanian P, DelFavero J, Ungvari A, Papp M, Tarantini A, Price N, et al.. Time-restricted feeding (Trf) for prevention of age-related vascular cognitive impairment and dementia // *Aging Res Rev.* – 2020. - Vol.64. – P. 101-189.
119. Bartel F, Schulz J, Blümke K, Kappler M, Bache M, Schmidt H, Taubert H. HDMX amplification and high levels of HDMX-S splicevariant are correlated with a poor prognosis in soft tissue sarcomas // *Verh Dtsch Ges Patho.* – 2014. - Vol.188. – P. 199–206.
120. [Bégin M. E.](#), [Langlois M. F.](#), [Lorrain D.](#) Thyroid Function and Cognition during Aging Published online. – 2008. - C. 26 doi: [10.1155/2008/474868](https://doi.org/10.1155/2008/474868)
121. Bengtsson D, Brudin L, Wanby P, Carlsson M. Previously unknown thyroid dysfunction in patients with acute ischemic stroke // *Acta Neurol Scand.* – 2012. - Vol.126. - P. 98–102.
122. Biondi B. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid / B. Dysfunktion Biondi, D.S. Cooper // *Endocrine Reviews.* - 2014. - Vol.29. - №1. - P. 76-131.
123. Boltze J. Neurovascular pathophysiology in cerebral ischemia, dementia and the ageing brain - current trends in basic, translational and clinical research // *Experimental & translational stroke medicine.* - 2012. - Vol.1(4). - P. 14.
124. Bretschneider M., Busch B., Mueller D. et al. Activated mineralocorticoid receptor regulates micro-RNA-29b in vascular smooth muscle cells // *FASEB J.* – 2016. - Vol.30(4). – P. 1610–1622.

125. Bunevicius A., Iervasi G., Bunevicius R. Neuroprotective actions of thyroid hormones and low-T3 syndrome as a biomarker in acute cerebrovascular disorders // *Expert Review of Neurotherapeutics*. - 2015. - Vol.3(15). - P. 315–326.
126. Cakmak H., Coskunpinar E., Ikitimur B. et al. The prognostic value of circulating microRNAs in heart failure: preliminary results from a genome-wide expression study // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. -2015. - Vol.16. – P. 431–437.
127. Canfrán-Duque A., Rotllan N., Zhang X. et al. Macrophage deficiency of miR-21 promotes apoptosis, plaque necrosis, and vascular inflammation during atherogenesis // *EMBO Mol Med*. – 2017. - Vol.9(9). – P. 1244–1262.
128. Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores // *Int J Geriatr Psychiatry*. - 2018. - Vol.33(2). - P. 379–88.
129. Ceolotto G., Papparella I., Bortoluzzi A., Strapazzon G., Ragazzo F., Bratti P. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives // *Am J Hypertens*. – 2011. - Vol.24. – P. 241-246.
130. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions / E.E. Smith, J.A. Schneider, J.M. Wardlaw // *Lancet Neurol*. - 2012. - Vol.11, №3. - P. 272-282.
131. Cerebral stroke injury: The role of cytokines and brain inflammation / A. Siniscalchi, L. Gallelli, G. Malferrari // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol*. - 2014. - Vol.25, № 2. - P. 131-137.
132. Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory / L. Cooper, T. Woodard, S. Sigurdsson S. // *Hypertension*. - 2016. - Vol. 67, № 1. - P. 176-182.
133. Characteristics of cognitive impairment and the resting state functional MRI in patients with leukoaraiosis / Q. Li, L.Q. Zhao, F.Y. Hu FY // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. - 2017. - Vol.97, №45. - P. 3529-3533.

134. Chatonnet F, Flamant F, Morte B. A temporary compendium of thyroid hormone target genes in brain // *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* - 2015. - Vol.1849. - P. 122–9.
135. Chatonnet F, Guyot R, Benoit G, Flamant F. Genome-wide analysis of thyroid hormone receptors shared and specific functions in neural cells // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. - Vol.110. – P.–75.
136. Chaulk SG, Ebhardt HA, Fahlman RP. Correlations of microRNA: microRNA expression patterns reveal insights into microRNA clusters and global microRNA expression patterns // *Mol Biosyst.* – 2016. - Vol.12. – P. 110–119.
137. Chen H., Wu Y., Huang G. Low Tri-iodothyronine Syndrome Is Associated with Cognitive Impairment in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study // *American journal Geriatric Psychiatry.* - 2018. - Vol. 18. - P. 1064-7481.
138. Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases // *Cell Research.* – 2017. - Vol.18(10). – P. 997–1006.
139. Chiellini G. Design, Synthesis, and Evaluation of Thyronamine Analogues as Novel Potent Mouse Trace Amine Associated Receptor 1 (mTAAR1) Agonists // *Journal of Medicinal Chemistry.* - 2015. - Vol.12 (58). - P. 5096–5107.
140. Cichero E., Tonelli M. New insights into the structure of the trace amine-associated receptor 2: Homology modelling studies exploring the binding mode of 3-iodothyronamine // *Chemical Biology and Drug Design.* - 2017. - Vol.5 (89). - P. 790–796.
141. Correia de Sousa M, Gjorgjieva M, Dolicka D, Sobolewski C, Foti M. Deciphering mirnas' action through mirna editing // *Int J Mol Sci.* – 2019. - Vol.20. – P. 24.
142. Corsten M. F., Dennert R., Jochems S. et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2010. - Vol.3 (6). – P. 499–506.

143. Cui C., Ye X., Chopp M., Venkat P., Zacharek A., Yan T. et al. MiR-145 Regulates Diabetes-Bone Marrow Stromal Cell-Induced Neurorestorative Effects in Diabetes Stroke Rats // *Stem Cells Transl Med.* – 2016. - Vol.5. – P. 1656-1667.

144. dela Pena I.C., Yoo A., Tajiri N., Acosta S.A., Ji X., Kaneko Y., Borlongan C.V. Granulocyte colonystimulating factor attenuates delayed tPA-induced hemorrhagic transformation in ischemic stroke rats by enhancing angiogenesis and vasculogenesis // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2015. – Vol.35. – P. 338-346.

145. Deng X., Chu X., Wang P. et al. MicroRNA-29a-3p reduces TNF α -induced endothelial dysfunction by targeting tumor necrosis factor receptor 1 // *Mol Ther Nucleic Acids.* – 2019. - Vol.18. – P. 903–915.

146. Djurabekova A.T., Shomurodova D.S., Mamurova M.M. Keksalarda qalqonsimon bez faoliyatining buzilishi va bu bilan bog'liq murakkab Klinik-nevrologik jarayonlar // *Журнал неврологии и нейрохирургических исследований.* - Том 4, №2. - P. 82-86.

147. Duan X., Ji B., Wang X., Liu J., Zheng Z, Long C. Expression of microRNA-1 and microRNA-21 in different protocols of ischemic conditioning in an isolated rat heart model // *Cardiology.* – 2012. - Vol.122. – P. 36-43.

148. Duntas L.H., Brenta G. Thyroid hormones: a potential ally to LDL-cholesterol-lowering agents // *Hormones (Athens).* - 2016. - Vol.15(4). - P. 500-510.

149. Early VEGF inhibition attenuates blood-brain barrier disruption in ischemic rat brains by regulating the expression of MMPs / H.T. Zhang, P. Zhang, Y. Gao // *Mol. Med. Rep.* - 2017. - Vol.15, № 1. - P. 57-64.

150. Effect of combination therapy with neuroprotective and vasoprotective agents on cerebral ischemia / J. Yang, B. Yang, B. Xiu // *J. Neurol. Sci.* - 2018. - Vol.45, № 3. - P. 325-331.

151. Establishment of a Human Blood-Brain Barrier Co-culture Model Mimicking the Neurovascular Unit Using Induced Pluri- and Multipotent Stem Cells / A. Appelt-Menzel, A. Cubukova, K. Gunther // *Stem. Cell Reports.* - 2017. - Vol.8, № 4. - P. 894-906.

152. Feinberg M.W., Moore K.J. MicroRNA Regulation of Atherosclerosis. // *Circ Res.* – 2016. - Vol.118. – P. 703-720.

153. Forti P. Thyroid function tests and early outcomes of acute ischemic stroke in older euthyroid patients // *Experimental Gerontology.* - 2015. - Vol.61. - P. 8–14.

154. Freemantle E, Vandal M, Tremblay-Mercier J, et al. Omega-3 fatty acids, energy substrates, and brain function during aging // *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* – 2006. – Vol.75(3). – P. 213–220.

155. Freitas, S. Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / S. Freitas, M.R. Simoes, L. Alves // *Alzheimer Disease & Associated Disorders.* - 2013. - Vol.27, № 1. - P. 37-43.

156. Friese R.S., Altshuler A.E., Zhang K., Miramontes-Gonzalez J.P., Hightower C.M., Jirout M.L. MicroRNA-22 and promoter motif polymorphisms at the Chga locus in genetic hypertension: functional and therapeutic implications for gene expression and the pathogenesis of hypertension // *Human molecular genetics.* – 2013. - Vol.22. – P. 3624-3640.

157. Fukushima Y., Nakanishi M., Nonogi H. et al. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure // *Circ J.* – 2011. - Vol.75. – P. 336–340.

158. Functional transformation of C-reactive protein by hydrogen peroxide / S.K. Singh, A. Thirumalai, A. Pathak // *J. Biol. Chem.* - 2017. - Vol.292, № 8. - P. 3129-3136.

159. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging / P. Toth, S. Tarantini, A. Csiszar // *J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2017. - Vol.312, № 1. - P. 1-20.

160. Gao Y, Qiao H, Zhong T, Lu Z, Hou Y. MicroRNA29a promotes the neural differentiation of rat neural stem/progenitor cells by targeting klf4 // *Mol Med Rep.* – 2020. - Vol.22. – P. 1008.
161. Goren Y., Kushnir M., Zafir B. et al. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure // *Eur J Heart Fail.* – 2012. - Vol.14 (2). – P.147–154.
162. Graff-Radford, J. Vascular Cognitive Impairment / J. Graff-Radford // *Neurology.* - 2019. - Vol.25, № 1. - P. 147-164.
163. Guo ZH, Li F, Wang WZ. The mechanisms of brain ischemic insult and potential protective interventions // *Neurosci Bull.* - 2019. - Vol.25. - P. 139–52.
164. Harris T.A., Yamakuchi M., Ferlito M. et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1 // *Proc Natl Acad Sci U SA.* – 2008. - Vol.105(5). – P. 1516–1521.
165. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid.* - 2016. - Vol.26(1). - P. 1-133.
166. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in generegulation // *Nat Rev Genet.* – 2014. - Vol.5. – P. 522–531.
167. Harris T.A., Yamakuchi M., Ferlito M. et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1 // *Proc Natl Acad Sci U SA.* – 2008. - Vol.105(5). – P. 1516–1521.
168. HIF-1a contributes to hypoxia adaptation of the naked mole rat / B. Xiao, S. Wang, G. Yang // *Oncotarget.* - 2017. - Vol.8, № 66. - P. 109941-109951.
169. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? / O. Yousuf, B.D. Mohanty, S.S. Martin, P.H. Joshi // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2013. - Vol.62, № 5. - P. 397-408.
170. Horie T., Baba O., Kuwabara Y. et al. MicroRNA-33 deficiency reduces the progression of atherosclerotic plaque in ApoE mice // *J Am Heart Assoc.* – 2012. - №1(6). – P. 33-76.

171. Horn S, Heuer H. Thyroid hormone action during brain development: more questions than answers. // *Mol Cell Endocrinol.* - 2010. - Vol.315. - P. 19–26.

172. Howard D.P.J., Gaziano L., Rothwell P.M., Oxford Vascular Study. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis // *Lancet Neurol.* – 2021. - Vol.20(3). – P. 193-202.

173. Hueston WJ. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician.* 2001 Nov 15;64(10):1717-24. Erratum in: *Am Fam Physician* 2002 Jun 15;65(12):2438. PMID: 11759078.

174. Yin K. J., Z. Deng, H. Huang et al., “miR-497 regulates neuronal death in mouse brain after transient focal cerebral ischemia // *Neurobiology of Disease.* – 2010. - Vol. 38, №1. - P. 17–26.

175. World Population Prospects 2019 (United Nations, 2019) https://www.who.int/gho/mortalityburden_disease/life_tables/situation_trends_text/en.

176. Huang J, Song J, Qu M, Wang Y, An Q, Song Y, Yan W, Wang B, Wang X, Zhang S, Chen X, Zhao B, Liu P, Xu T, Zhang Z, Greenberg DA, Wang Y, Gao P, Zhu W, Yang GY. MicroRNA-137 and microRNA-195* inhibit vasculogenesis in brain arteriovenous malformations // *Ann Neurol.* – 2017. - Vol.82. – P. 371–384.

177. Huang Y., Li J., Chen J. et al. The association of circulating MiR-29b and interleukin-6 with subclinical atherosclerosis // *Cell Physiol Biochem.* – 2017. - Vol.44. – P.1537–1544.

178. Iadecola, C. The neurovascular unit coming of age: A journey through neurovascular coupling in health and disease / C. Iadecola // *Neuron.* - 2017. - Vol. 96, № 1. - P.17-42.

179. Jackson RJ, Standart N. How do microRNAs regulate gene expression? // *Sci STKE2007.* – 2017. – P. 16-24.

180. Jiang X., Xing H., Wu J., Du R., Liu H., Chen J., Wang J., Wang C., Wu Y. Prognostic value of thyroid hormones in acute ischemic stroke – a meta-analysis. // *Sci. Rep.* - 2017. - Vol.7(1). - P. 16256.

181. Jin H., Li D.Y., Chernogubova E. Local Delivery of miR-21 Stabilizes Fibrous caps in vulnerable atherosclerotic lesions // *Mol Ther.* – 2018. - Vol.6(4). – P. 1040–1055.

182. Juzwik CA., S SD, Zhang Y, Paradis-Isler N, Sylvester A, Amar-Zifkin A, et al. MicroRNA dysregulation in neurodegenerative diseases: a systematic review // *Prog Neurobiol.* – 2019. – P. 182.

183. Kernan W.N. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association / american stroke association / W.N. Kernan, B. Ovbiagele, H.R. Black, D.M. Bravata, M.I. Chimowitz. - 2014. - P. 216-236.

184. Keshavarz S, Dehghani GA. Cerebral ischemia/reperfusion injury in the hyperthyroid rat. // *Iran J Med Sci.* - 2017. - Vol.42. - P. 48–56.

185. Kessels RPC, Brands AMA. Neuropsychological assessment. In: Biessels GJ, Luchsinger JA. // *Diabetes and the Brain.* Totowa, NJ: Humana Press - 2009. - P. 77-102

186. Khajavi N. Thyronamine induces TRPM8 channel activation in human conjunctival epithelial cells // *Cellular Signalling.* - 2015. – Vol.2 (27). P. 315–325.

187. Khalil AB, Dina R, Meeran K, et al. Indeterminate thyroid nodules: a pragmatic approach. // *Eur Thyroid J.* - 2018. - Vol.7(1). - P. 39-43.

188. Kim J., Yoon H., Horie T. et al. microRNA-33 Regulates ApoE lipidation and amyloid- β metabolism in the brain // *J Neurosci.* – 2015. - Vol.35(44). – P. 14717-26.

189. Kim S.H., Kim G.J., Umemura T. et al. Aberrant expression of plasma microRNA-33a in an atherosclerosis-risk group // *Mol Biol Rep.* – 2017. - Vol.44(1). – P. 79–88.

190. Kloppenborg, R.P. Cerebral small-vessel disease and progression of brain atrophy: the SMART-MR study / R.P. Kloppenborg, P.J. Nederkoorn, A.M. Grool // *Neurology*. - 2012. - 13. - Vol.79, № 20. - P. 2029-2036.

191. Koch, S. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors / S. Koch, L. Claesson-Welsh // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* - 2012. - Vol.2, № 7. - P. 006502.

192. Konovalova J, Gerasymchuk D, Parkkinen I, Chmielarz P, Domanskyi A. Interplay between micrornas and oxidative stress in neurodegenerative diseases // *Int J Mol Sci.* – 2019. – P. 20-23.

193. Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis // *Cancer Science.* – 2010. -Vol.101(10). – P. 2087–92.

194. Kosik KS. The neuronal microRNA system // *Nat Rev Neurosci.* – 2016. - Vol.7. – P. 911–920.

195. Krol J, Busskamp V, Markiewicz I, Stadler MB, Ribi S, Richter J, Duebel J, Bicker S, Fehling HJ, Schübeler D, Oertner TG, Schratt G, Bibel M, Roska B, Filipowicz W. Characterizing light-regulated retinal microRNAs reveals rapid turnover as a common property of neuronal microRNAs // *Cell.* – 2010. - Vol.141. – P. 618–631.

196. Kukreja R. C., Yin C., Salloum F. N. MicroRNAs: New Players in Cardiac Injury and Protection // *Mol Pharmacol.* – 2011. - Vol.80(4). – P. 558–564.

197. Lacunar Infarcts, but Not Perivascular Spaces, Are Predictors of Cognitive Decline in Cerebral Small-Vessel Disease / P. Benjamin, S. Trippier, A.J. Lawrence, C. Lambert // *Stroke.* - 2018. - Vol.49, № 3. - P. 586-593.

198. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse // *Curr Biol.* – 2012. - Vol.12. – P. 735–739.

199. Leng O., Razvi S. Hypothyroidism in the elderly // *Journal of endocrinology: news, opinions, training.* – 2019. - Vol.8, №2, - P. 118-1299.

200. Li D., Yang P., Xiong Q., Song X., Yang X., Liu L. MicroRNA-125a/b-5p inhibits endothelin-1 expression in vascular endothelial cells // *J Hypertens.* – 2010. - Vol.28. – P. 1646-1654.

201. Li F, Wei G, Bai Y, Li Y, Huang F, Lin J. Microrna-574 is involved in cognitive impairment in 5-month-Old app/Ps1 mice through regulation of neuritin // *Brain Res.* – 2015. - Vol.1627. – P. 177–88.

202. Liu F. J., Lim K.Y., Kaur P., Sepramaniam S., Armugam A., Wong P.T. et al. MicroRNAs Involved in Regulating Spontaneous Recovery in Embolic Stroke Model // *PLoS One.* – 2013. - Vol.8. - P. - e663-93.

203. Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone-dependent gene expression in differentiated embryonic stem cells and embryonal carcinoma cells: identification of novel thyroid hormone target genes by deoxyribonucleic acid microarray analysis // *Endocrinology.* - 2015. - Vol.146. - P. 77–83.

204. Lourbopoulos A, Mourouzis I, Karapanayiotides T, Nousiopolou E, Chatzigeorgiou S, Mavridis T, et al. Changes in thyroid hormone receptors after permanent cerebral ischemia in male rats // *J Mol Neurosci.* - 2014. - Vol.54. - P. 78–91.

205. Madinier A, Quattromani MJ, Sjölund C, Ruscher K, Wieloch T. Enriched housing enhances recovery of limb placement ability and reduces aggrecan-containing perineuronal nets in the rat somatosensory cortex after experimental stroke // *PLoS ONE.* - 2014. - Vol.9. - P. 93-121.

206. Makar R.D., Makar O.R. Thyroid diseases in the elderly: features of the clinicalcourse, diagnosis and treatment // *International Journal of Endocrinology,* 2007, №6 (12). – P. 236-263.

207. Margail I, Royer J, Lerouet D, Ramaugé M, Le Goascogne C, Li WW, et al. Induction of type 2 iodothyronine deiodinase in astrocytes after transient focal cerebral ischemia in the rat // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2005. – Vol.25. – P. 468–76.

208. Marquart T.J., Allen R.M., Ory D.S., Baldán A. miR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters. - Proc Natl Acad Sci U S A.- 2010. - Vol.107(27). – P. 12228–32.

209. Martin NP, Marron De Velasco E, Mizuno F, Scappini EL, Gloss B, Erxleben C, et al. A rapid cytoplasmic mechanism for PI3 kinase regulation by the nuclear thyroid hormone receptor, TR β , and genetic evidence for its role in the maturation of mouse hippocampal synapses in vivo // Endocrinolog. - 2022. - Vol.50. - P. 645–50.

210. Mendes-de-Aguiar CBN, Alchini R, Decker H, Alvarez-Silva M, Tasca CI, Trentin AG. Thyroid hormone increases astrocytic glutamate uptake and protects astrocytes and neurons against glutamate toxicity // J Neurosci Res. - 2018. - Vol.86. – P. 3117–25.

211. Meola N., Gennarino V. A., Banfi S. MicroRNAs and genetic diseases // PathoGenetics. – 2009. - Vol.2(1). – P. 7.

212. Microbleeds and Silent Brain Infarctions Are Differently Associated with Cognitive Dysfunction in Patients with Advanced Periventricular Leukoaraiosis / M. Fang, C. Feng, Xu Y. // Int. J. Med. Sci. - 2013. - Vol.10, № 10. - P. 1307-1313.

213. Mishra, A. Binaural blood flow control by astrocytes: listening to synapses and the vasculature / A. Mishra // J. Physiol. - 2017. - Vol.595, № 6. - P. 1885-1902.

214. Morte B, Díez D, Ausó E, Belinchón MM, Gil-Ibáñez P, Grijota-Martínez C, et al. Thyroid hormone regulation of gene expression in the developing rat fetal cerebral cortex: prominent role of the Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase IV pathway // Endocrinology. - 2020. - Vol.151. - P. 810–20.

215. Mozerov S.A., Erkenova L.D. Hypothyroidism and Mental Health // Bulletin of Medical Internet Conferences. - 2011. – Vol.1, №7. – P. 29-315.

216. Nappi A., Murolo M., Cicatiello A.G., Sagliocchi S., Di Cicco E., Raia M., Stornaiuolo M., Dentice M., Miro C. Thyroid Hormone Receptor Isoforms

Alpha and Beta Play Convergent Roles in Muscle Physiology and Metabolic Regulation // *Metabolites*. – 2022. - Vol.12. – P. 405.

217. Nappi A., Murolo M., Sagliocchi S., Miro C., Cicatiello A., Di Cicco E., Di Paola R., Raia, M., D'Esposito L., Stornaiuolo M. Selective Inhibition of Genomic and Non-Genomic Effects of Thyroid Hormone Regulates Muscle Cell Differentiation and Metabolic Behavior // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. - Vol.22. – P. 71-75.

218. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: What is known and where we go from here / M.K. Tobin, J.A. Bonds, R.D. Minshall // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* - 2014. - Vol.34, №10. - P. 1573-1584.

219. Neurogenic effect of VEGF is related to increase of astrocytes transdifferentiation into new mature neurons in rat brains after stroke / S.W. Shen, C.L. Duan, X.H. Chen // *Neuropharmacology*. - 2016. - Vol.108. - P. 451-461.

220. Nguyen LS, Fregeac J, Bole-Feysot C, Cagnard N, Iyer A, Anink J, Aronica E, Alibeu O, Nitschke P, Colleaux L. Role of miR-146 in neural stem cell differentiation and neural lineage determination: relevance for neurodevelopmental disorders // *Mol Autism*. - 2018. - Vol.9. – P. 38.

221. Nossent A.Y., Eskildsen T.V., Andersen L.B., Bie P., Bronnum H., Schneider M. The 14q32 microRNA-487b targets the anti-apoptotic insulin receptor substrate 1 in hypertension-induced remodeling of the aorta // *Ann Surg.* – 2013. - Vol.258. – P. 743-751.

222. O'Keefe L.M. Thyroid hormones and functional outcomes after ischemic stroke. // *Thyroid research*. - 2015. - Vol.8. - P. 9.

223. Oxidized extracellular DNA suppresses nitric oxide production by endothelial NO synthase (eNOS) in human endothelial cells (HUVEC) / S.V. Kostyuk, A.Y. Alekseeva, M.S. Kon'kova // *Bull. Exp. Biol. Med.* - 2014. - Vol. 157, № 2. - P. 202-206.

224. Pantos C, Mourouzis I. Thyroid hormone receptor $\alpha 1$ as a novel therapeutic target for tissue repair // *Ann Transl Med.* - 2018. - Vol.6. - P. 254.

225. Pasquinelli AE, Hunter S, Bracht J. MicroRNAs: a developing story // *Curr Opin Genet Dev.* – 2015. – P. 200–205.
226. Paulin R., Sutendra G., Gurtu V. et al. A miR-208-Mef2 axis drives the decompensation of right ventricular function in pulmonaryhypertension // *Circ Res.* – 2015. - Vol.116 (1). – P. 56–69.
227. Pekna M, Pekny M, Nilsson M. Modulation of neural plasticity as a basis for stroke rehabilitation // *Stroke.* - 2012. - Vol.43. - P. 2819–28.
228. Perez L.M, Bernal A, San MN, Lorenzo M, Fernandez-Veledo S, Galvez BG. Metabolic rescue of obese adipose-derived stem cells by Lin28/Let7 pathway // *Diabetes.* – 2013. - Vol.62. – P. 2368-2379.
229. Pericytes regulate VEGF-induced endothelial sprouting through VEGFR1 / H.M. Eilken, R. Dieguez-Hurtado, I. Schmidt // *Nat. Commun.* - 2017. - Vol.8, № 1. - P. 1574.
230. Plasma MCP-1 and Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Two-year Follow-up Study / W.J. Lee, Y.C. Liao, Y.F. Wang // *Scientific Reports.* - 2018. - Vol.8, № 1. - P. 1280.
231. Plasterk RH. Micro RNAs in animal development // *Cell.* – 2016. - Vol.124. – P. 877–881.
232. Potente, M. The link between angiogenesis and endothelial metabolism / M. Potente, P. Carmeliet // *Annu. Rev. Physiol.* - 2017. - Vol.79. - P. 43-66.
233. Potus F., Ruffenach G., Dahou A. et al. Downregulationof MicroRNA-126 Contributes to the Failing Right Ventriclein Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* – 2015. - Vol.132(10). – P. 932–943.
234. Quattromani MJ, Cordeau P, Ruscher K, Kriz J, Wieloch T. Enriched housing down-regulates the Toll-like receptor 2 response in the mouse brain after experimental stroke // *Neurobiol Dis.* - 2014. - Vol.66. - P. 66–73.
235. Ragusa M, Bosco P, Tamburello L, Barbagallo C, Condorelli AG, Tornitore M, et al.. Mirnas plasma profiles in vascular dementia: biomolecular data and biomedical implications // *Front Cell Neurosci.* – 2016. - Vol.10. – P. 51.

236. Rami A, Krieglstein J. Thyroxine attenuates hippocampal neuronal damage caused by ischemia in the rat // *Life Sci.* - 2022. - Vol.50. - P. 645–50.
237. Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M., Shabalina A.A. et al. Micro-RNA in patients with carotid atherosclerosis // *Hum Physiol.* – 2020. - Vol.46. – P. 880–885.
238. Rat astrocytes during anoxia: Secretome profile of cytokines and chemokines / Z.A. Samy, L. Al-Abdullah, M. Turcani // *Brain and behavior.* - 2018. - Vol.8, № 7. - P. 1-12.
239. Rayman M.P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. // *Proceedings of the Nutrition Society.* - 2018. - V.13. - P. 1-11.
240. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2014. - Vol.101(1). – P, 284–289.
241. Rink C, Khanna S. MicroRNA in ischemic stroke etiology and pathology. *Physiol Genomics.* 2011 May 1;43(10):521-8. doi: 10.1152/physiolgenomics.00158.2010. Epub 2010 Sep 14. PMID: 20841499; PMCID: PMC3110894.
242. Ren Z, Yu J, Wu Z, Si W, Li X, Liu Y. Microrna-210-5p contributes to cognitive impairment in early vascular dementia rat model through targeting snap25// *Front Mol Neurosci.* -2018. - Vol.11. – P. 388.
243. Risk factors for lacune subtypes in the atherosclerosis risk in communities (aric) study / D. Bezerra, A. Sharrett, K. Matsushita // *Neurology.* - 2012. - Vol.78, № 2. - P. 102-108.
244. Rivkin M.J. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children // *Pediatric Neurology.* - 2016. - Vol.56. - P. 8–17.
245. Ruhrberg C. Neurovascular development and links to disease / C. Ruhrberg, V.L. Bautch // *Cell Mol. Life Sci.* - 2013. - Vol.70, № 10. - P. 16751684.

246. Ryabtseva O., Blankova Z., Chazova T., Ageev F., Orlova I. Influence of subclinical thyroid failure on arterial stiffness in women with arterialhypertension // *ARTERY* - 2011. - P. 11.

247. Sadana P. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: Possible association with AQP4 modulation // *Journal of the Neurological Sciences*. - 2015. - Vol.1-2 (354). - P. 37–45.

248. Sampson D, Pickard MR, Sinha AK, Evans IM, Leonard AJ, Ekins RP. Maternal thyroid status regulates the expression of neuronal and astrocytic cytoskeletal proteins in the fetal brain // *J Endocrinol*. - 2015. - Vol.167. - P. 439–45.

249. SawinC.T. Subclinical hypothyroidism in older persons / C.T. Sawin // *Clinics in Geriatric Medicine*. - 2015. - Vol. 11. - N 2. - P. 231-238.

250. Schlenker E.H., Schultz H.D. Hypothyroidism stimulates D2 receptor-mediated breathing in response to acute hypoxia and alters D2 receptors levels in carotid bodies and brain. // *Respiratory physiology & neurobiology*. - 2012. - Vol.1(180). - P. 69–78.

251. Schratt G. MicroRNAs at the synapse // *Nat Rev Neurosci*. – 2009. - Vol.10. – P. 842–849.

252. Schroeder AC, Privalsky ML. Thyroid hormones, T3 and T4, in the brain // *Front Endocrinol*. – 2014. - Vol.5. – P. 40.

253. Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease / J.C. Baron, H. Yamauchi, M. Fujioka // *Cereb. Blood Flow Metab*. - 2014. - Vol. 34, № 1. - P. 2-18.

254. Sharma N, Classen J, Cohen LG. Neural plasticity and its contribution to functional recovery // *Handb Clin Neurol*. - 2013. - Vol.110. - P. 3–12.

255. Sharma N, Classen J, Cohen LG. Neural plasticity and its contribution to functional recovery // *Handb Clin Neurol*. - 2013. - Vol.110. - P. 3–12.

256. Sheu JJ, Kang JH, Lin HC, Lin HC. Hyperthyroidism and risk of ischemic stroke in young adults: a 5-year follow-up study // *Stroke*. - 2010. - Vol. 41. - P. 961–6.

257. Shoamanesh, A. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging / A. Shoamanesh, C.S. Kwok, O. Benavente // *Cerebrovasc Dis.* - 2011. - Vol. 32, № 6. - P. 528-534.

258. Shomurodova D., Dzhurabekova A. T., Dzhurabekova S. T., Amonova Z. K.. Clinical features of neurological syndromes in the elderly with thyromonic deficiency // *Web of Scientist: International Scientific Research Journal (WoS).* – 2022. - Vol.3. - P. 9-174.

259. Shomurodova DS, Dzhurabekova AT Clinical and neurological aspects of thyroid function disturbance in the elderly // *European Journal of Interdisciplinary Research and Development,* - 2022. - №2. – P. 1-6.

260. Shu P, Fu H, Zhao X, Wu C, Ruan X, Zeng Y, et al.. MicroRNA-214 modulates neural progenitor cell differentiation by targeting quaking during cerebral cortex development // *Sci Rep.* – 2017. - Vol.7. – P. 8014.

261. Shyamasundar S., Jadhav S.P., Bay B.H., Tay S.S., Kumar S.D., Rangasamy D. et al. Analysis of epigenetic factors in mouse embryonic neural stem cells exposed to hyperglycemia // *PLoS One.* – 2013. - Vol.8. – P. e659-45.

262. Silambarasan M., Tan J.R., Karolina D.S. et al. MicroRNAs in hyperglycemia induced endothelial cell dysfunction // *Int J Mol Sci.* –2016. - Vol.17(4). – P. 518.

263. Song J., Lee J.E. ASK1 modulates the expression of microRNA Let7A in microglia under high glucose in vitro condition // *Front Cell Neurosci.* – 2015. - Vol.9. – P. 198.

264. Song P., Fang Z., Wang H. et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study // *Lancet Glob Health.* – 2020. - Vol.8(5). – P. e721–e729.

265. Song Y, Hu M, Zhang J, Teng ZQ, Chen C. A novel mechanism of synaptic and cognitive impairments mediated via microRNA-30b in Alzheimer's disease // *BioMedicine.* – 2019. - Vol.39. – P. 409–21.

266. Stroke Association State of the Nation: Stroke Statistics 2015 // State of the Nation. - 2015. - Vol.1. - P. 39.

267. Sucharov C., Bristow M. R., Port J. D. miRNA expression in the failing human heart: functional correlates // J Mol Cell Cardiol. – 2018. - Vol.45. -P. 185–192.

268. Suda S., Muraga K., Kanamaru T., Okubo S., Abe A., Aoki J., Suzuki K., Sakamoto Y., Shimoyama T., Nito C., Kimura K. Low free triiodothyronine predicts poor functional outcome after acute ischemic stroke // J. Neurol. Sci. - 2016. - Vol.368. - P. 89–93.

269. Sun H.X., Zeng D.Y., Li R.T., Pang R.P., Yang H., Hu Y.L. Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase // Hypertension. – 2012. - Vol.60. – P. 1407-1414.

270. Tajbakhsh A., Bianconi V., Pirro M. et al. Efferocytosis and atherosclerosis: regulation of phagocyte function by MicroRNAs // Trends Endocrinol. Metab. – 2019. - Vol.30(9). – P. 672–683.

271. Therapy of endocrine disease: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis / P.N. Taylor, O.E. Okosieme, C.M. Dayan, J.H. Lazarus // European Journal of Endocrinology. - 2014. - Vol.170. - P. 1-15.

272. Tijssen A. J., Creemers E. E., Moerland P. D. et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure // Circ Res. – 2010. - Vol.106. – P. 1035–1039.

273. Tili E, Mezache L, Michaille JJ, Amann V, Williams J, Vandiver P, et al. MicroRNA 155 up regulation in the CNS is strongly correlated to Down's syndrome dementia // Ann Diagn Pathol. -2018. - Vol.34. – P. 103–9.

274. Truscott M, Islam AB, Frolov MV. Novel regulation and functional interaction of polycistronic miRNAs. RNA. – 2016. – P. 129–138.

275. Tutarel O., Dangwal S., Bretthauer J. et al. Circulating miR-423 fails as a biomarker for systemic ventricular function in adults after atrial repair for transposition of the great arteries // *Int J Cardiol.* -2013. - Vol.167(1). – P. 63–66.

276. Ulrich V., Rotllan N., Araldi E. Chronic miR-29 antagonism promotes favorable plaque remodeling in atherosclerotic mice // *EMBO Mol Med.* - 2016. - Vol.8(6). – P. 643–653.

277. Uygur M.M., Yoldemir T., Yavuz D.G. Thyroid disease in the perimenopause and postmenopause period. // *Climacteric.* - 2018. - Vol.8. - P. 1-7.

278. van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, Pantoni L, Mok V, Chen CLH, et al. Vascular cognitive impairment // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. -Vol.4. – P. 180-203.

279. van Rooij E., Sutherland L. B., Liu N. et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2006. - Vol.103(48). – P.18255–18260.

280. Voellenkle C., van Rooij J., Cappuzzello C. et al. MicroRNA signatures in peripheral blood mononuclear cells of chronic heart failure patients // *Physiol Genomics.* – 2010. - Vol.42(3). – P. 420–426.

281. Wahlquist C., Jeong D., Rojas-Muñoz A. et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart // *Nature.* – 2014. - Vol.508(7497). – P. 531–535.

282. Wardlaw, J. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J. Wardlaw, E. Smith, G. Biessels // *Lancet Neurol.* - 2013. - Vol.12, № 8. - P. 822-838.

283. White B.C., Sullivan J.M., DeGracia D.J., O'Neil B.J., Neumar R.W., Grossman L.I. et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury // *J Neurol Sci.* 2010. -Vol.179. -P. 1-33.

284. Wieloch T, Nikolich K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury // *Curr Opin Neurobiol.* - 2006. - Vol.16. - P. 258–64.

285. Witczak J, Taylor P, Chai J, et al. Predicting malignancy in thyroid nodules: feasibility of a predictive model integrating clinical, biochemical, and ultrasound characteristics // *Thyroid Res.* – 2016. - №9. – P. 4.

286. Wollenweber FA, Zietemann V, Gschwendtner A, Opherk C, Dichgans M. Subclinical hyperthyroidism is a risk factor for poor functional outcome after ischemic stroke // *Stroke.* - 2013. - Vol.44. - P. 1446–8.

287. Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of vascular dementia // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2019. -Vol.39. – P.1542–9.

288. Wortmann M. Dementia: a global health priority - highlights from an adi and world health organization report // *Alzheimers Res Ther.* – 2012. - Vol.4. – P. 40.

289. Wu M.Y., Li C.J., Hou M.F., Chu P.Y. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis // *Int J Mol Sci.* –2017. - Vol.18(10). – P. 20-34.

290. Xu C.C., Han W.Q., Xiao B., Li N.N., Zhu D.L., Gao P.J. Differential expression of microRNAs in the aorta of spontaneously hypertensive rats. – 2008. - Vol.60. – P. 553-560.

291. Xu X., Li W., Hu X. Alteration of Thyroid Related Hormones within Normal Ranges and Early Functional Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke // *International Journal of Endocrinology.* - 2016. - Vol.2016. - P. 1–5.

292. Yang S., Zhao J., Chen Y., Lei M. Biomarkers Associated with Ischemic Stroke in Diabetes Mellitus Patients // *Cardiovasc Toxicol.* – 2016. - Vol. 16. – P. 213-222.

293. You T. IL-17 induces reactive astrocytes and up-regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) through JAK/STAT signaling / T. You, Y. Bi, J. Li // *Sci. Rep.* - 2017. - Vol.7. - P. 41779.

294. Yu B., Jiang Y., Wang X., Wang S. An integrated hypothesis for miR-126 in vascular disease // *Med Res Arch.* – 2020. -Vol.8(5). – P. 21-33.

295. Yung, Y. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease / Y. Yung, G.A. Rosenberg // *Stroke*. - 2011. - Vol.42, № 11. - P. 3323-3328.

296. Zhao Y., Ransom J. F., Li A. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2 // *Cell*. -2007. - Vol.129 (2). – P. 303–317.

297. Zhu X.Y., Li P., Yang Y.B., Liu M.L. Xuezhikang, extract of red yeast rice, improved abnormal hemorheology, suppressed caveolin-1 and increased eNOS expression in atherosclerotic rats // *PLoS One*. – 2013. - Vol.8. -P. e62731.

298. Zhukova L.A., Gulamov A.A., Andreeva N.S., Tregubenko E.V. Evaluation of nosological manifestations of subclinical hypothyroidism and conditions with a high level of thyroid-stimulating hormone // *Modern problems of science and education*. - 2017. - №5. – C. 10.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПОЖИЛЫХ НА ФОНЕ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы).....	9
§1.1. Влияние дисфункции щитовидной железы на течение хронической ишемии головного мозга у пожилых	9
§1.2. Состояние когнитивного статуса и психовегетативной системы у пожилых больных с дисфункцией щитовидной железы.....	17
§1.3. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга	223
§1.4. Морфологические аспекты поражения головного мозга у пожилых с дисфункцией щитовидной железы	29
§1.5. Современные подходы к лечению хронической ишемии у пожилых с дисфункцией щитовидной железы	32

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
§2.1. Общая характеристика обследованных больных	42
§2.2. Методы исследования	446
2.2.1 Общеклинические исследования.....	446
2.2.2. Инструментальные исследования.....	47
2.2.3. Морфологические исследования	52
2.2.4. Молекулярно-генетическое исследование.....	53
2.2.5. Психологические и нейропсихологические исследования	55
§2.3. Определение прогностической значимости методов исследований	61
§2.4. Статистическая обработка результатов исследования	63
ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ГИПОТИРЕОЗОМ.....	64
§3.1. Клинические особенности течения хронической ишемии мозга у пожилых больных с гипотиреозом.....	64
§3.2. Нейрофизиологические и нейровизуализационные показатели у пожилых с ХИМ на фоне гипотиреоза.....	77
ГЛАВА IV. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРКОВЫХ СЛОЕВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И МОЗГОВОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА И ГИПОТИРЕОЗЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ)	93
§4.1. Морфологические изменения корковых слоев головного мозга и мозговой ткани на фоне хронической церебральной ишемии.....	93
§4.2. Морфологические изменения коры головного мозга и мозговой ткани на фоне хронической ишемии головного мозга и гипотиреоза.....	101

ГЛАВА V. АНАЛИЗ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК ПРИ РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПОЖИЛЫХ НА ФОНЕ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	1110
§5.1. МикроРНК в этиологии и патологии хронической ишемии головного мозга у пожилых на фоне дисфункции щитовидной железы	110
§5.2. Анализ уровня экспрессии микроРНК у больных с хронической ишемией мозга на фоне гипотиреоза	11414
Глава VI. СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У ПОЖИЛЫХ НА ФОНЕ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	12424
§6.1. Алгоритм комплексного лечения хронической ишемии мозга на фоне гипотиреоза.....	124
§6.2 Эффективность комплексного лечения хронической ишемии мозга на фоне гипотиреоза	13030
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	1388
ВЫВОДЫ.....	15353
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	15555
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	15656