

Биомаркеры воспаления и факторы роста у пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием после перенесенной коронавирусной инфекции

Кузнецова Е.Б.¹, Воскресенская О.Н.², Захарова Н.Б.¹, Кузнецов Н.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 410112, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ²Россия, 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр.4

Цель исследования — изучение уровня биомаркеров воспаления и факторов роста в периферическом кровотоке у больных хроническим цереброваскулярным заболеванием (ХЦВЗ), перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

Материал и методы. В исследование включены пациенты с ХЦВЗ (n=41), из которых 26 человек перенесли документально подтвержденную коронавирусную инфекцию не позднее 4 мес до включения в исследование, 15 человек не болели COVID-19. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц аналогичного возраста. Нейровизуализация выполнялась на аппарате Philips Achieva 1,5 T. В сыворотке крови определяли провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ18, интерферон γ (ИФН γ); хемокины — моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1), ИЛ8; факторы роста — сосудистый эндотелиальный фактор роста типа A (VEGF-A), трансформирующий фактор роста β 1 (ТФР β 1).

Результаты. У пациентов с ХЦВЗ по сравнению с контрольной группой отмечено нарастание уровней провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ6, ИЛ18), хемокинов (MCP-1 и ИЛ8), снижение концентрации ИФН γ и разнонаправленные изменения содержания факторов роста (VEGF-A и ТФР β 1). У пациентов, переболевших COVID-19, выявлено повышение уровня ИЛ6 и снижение уровня ИФН γ по сравнению с не болевшими, что свидетельствует о сохраняющейся высокой активности иммуновоспалительных процессов и недостаточном гуморальном иммунном ответе.

Заключение. Перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19 усугубляет имеющуюся эндотелиальную дисфункцию и внутрисосудистое воспаление у пациентов с ХЦВЗ, что, возможно, в будущем потребует изменения стратегии лечения и профилактики.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; биомаркеры воспаления; факторы роста; провоспалительные цитокины; лейкоарез; хроническое цереброваскулярное заболевание.

Контакты: Елена Борисовна Кузнецова; elenfeb77@mail.ru

Для ссылки: Кузнецова ЕБ, Воскресенская ОН, Захарова НБ, Кузнецов НС. Биомаркеры воспаления и факторы роста у пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием после перенесенной коронавирусной инфекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):48–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-48-53

Inflammatory biomarkers and growth factors in patients with chronic cerebrovascular disease after coronavirus infection

Kuznetsova E.B.¹, Voskresenskaya O.N.², Zakharova N.B.¹, Kuznetsov N.S.¹

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Saratov;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410112, Russia; ²2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow, 119991, Russia

Objective: to study the level of inflammatory biomarkers and growth factors in the peripheral blood of patients with chronic cerebrovascular disease (CCVD) and anamnesis of coronavirus infection COVID-19.

Material and methods. The study included patients with CCVD (n=41), 26 of them had a documented anamnesis of coronavirus infection within 4 months before inclusion in the study, 15 people did not have COVID-19. The control group consisted of 20 apparently healthy individuals of the same age. Neuroimaging was performed using a Philips Achieva 1.5 T device. Pro-inflammatory cytokines were determined in blood serum — tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin 6 (IL6), IL18, interferon γ (IFN γ); chemokines — monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), IL8; growth factors — vascular endothelial growth factor type A (VEGF-A), transforming growth factor β 1 (TGF β 1).

Results. In patients with CCVD, compared with the control group, an increase in the level of proinflammatory cytokines (TNF α , IL6, IL18), chemokines (MCP1 and IL8), a decrease in the concentration of IFN γ , and divergent changes in the content of growth factors (VEGF-A and TGF β 1) were noted. Patients who recovered from COVID-19 showed an increase in the level of IL6 and a decrease in the level of IFN γ compared with those who had not been ill, which indicates a persistently high activity of immunoinflammatory processes and an insufficient humoral immune response.

Conclusion. Postponed coronavirus infection COVID-19 aggravates the existing endothelial dysfunction and intravascular inflammation in patients with CCVD, which may probably require changes in their treatment and prevention strategies in the future.

Keywords: coronavirus infection; inflammatory biomarkers; growth factors; pro-inflammatory cytokines; leukoaraiosis; chronic cerebrovascular disease.

Contact: Elena Borisovna Kuznetsova; elenfeb77@mail.ru

For reference: Kuznetsova EB, Voskresenskaya ON, Zakharova NB, Kuznetsov NS. Inflammatory biomarkers and growth factors in patients with chronic cerebrovascular disease after coronavirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):48–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-48-53

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) наиболее распространены среди пожилых людей, их осложнениями являются развитие сосудистой деменции и инсульта [1–5]. Увеличение в популяции числа пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом 2-го типа позволяет прогнозировать возрастание заболеваемости церебральной микроангиопатией, лежащей в основе сосудистых когнитивных нарушений и, следовательно, ХЦВЗ [6]. Растущая распространенность заболеваний сосудов головного мозга требует лучшего понимания лежащих в их основе молекулярных механизмов. В последние годы понятие «воспаление» в данном контексте привлекает все большее внимание. Речь идет о хроническом стерильном вялотекущем воспалении в организме пожилых людей, которое участвует в развитии различных возрастных хронических заболеваний. Воспаление является долгосрочным результатом хронической физиологической стимуляции иммунной системы, и в него вовлечены различные клеточные и молекулярные механизмы [2, 7, 8]. Одним из наиболее важных патофизиологических механизмов развития ХЦВЗ и поражения центральной нервной системы во время и после перенесенной инфекции COVID-19 становится активация воспаления на уровне эндотелиальной выстилки сосудистого русла, вызывающего повреждение эндотелия и, в последующем, гематоэнцефалического барьера [9–14]. Маркерами активности воспалительного процесса на уровне эндотелия сосудистого русла в системном кровотоке являются медиаторы иммунорегуляторных процессов – провоспалительные цитокины, хемокины и факторы роста [11–14]. Обладая потенциальной возможностью усугублять уже имеющуюся эндотелиальную дисфункцию, новая коронавирусная инфекция (НКИ) может приводить к более быстрому прогрессированию ХЦВЗ, что, возможно, потребует пересмотра лечебных и профилактических мер у данной категории пациентов.

Целью исследования явилось изучение уровня биомаркеров воспаления и факторов роста в периферическом кровотоке у больных ХЦВЗ, перенесших НКИ COVID-19.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с протоколом, рассмотренным и одобренным локальным этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Каждый участник подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Материал и методы. В исследование были включены результаты обследования 41 пациента с ХЦВЗ (основная группа), из которых 26 человек перенесли НКИ не позднее чем за 4 мес до включения в исследование (1-я группа; n=26), а 15 лиц не болели НКИ (2-я группа; n=15). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте от 50 до 65 лет.

Критерии включения: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; диагноз ХЦВЗ; возраст от 50 до 85 лет; документально под-

твержденная перенесенная НКИ не позднее чем за 4 мес до даты включения в исследование (для пациентов 1-й группы).

Анамнестические данные пациентов с ХЦВЗ свидетельствовали о том, что острое нарушение мозгового кровообращения ранее перенесли девять пациентов (22,5%), из них два человека имели повторные инсульты. Давность перенесенного инсульта в среднем составила $5,56 \pm 0,88$ года. Транзиторные ишемические атаки в анамнезе отмечены у одного человека. АГ диагностирована у всех пациентов, а средняя длительность гипертонического анамнеза составила $9,85 \pm 1,52$ года. Постоянную гипотензивную терапию получали 95% больных, 5% пациентов принимали препараты ситуационно, в связи с непостоянным повышением артериального давления. Антитромбоцитарные средства получали 33 пациента (82,5%). В неврологическом статусе у пациентов, переболевших НКИ, отмечено нарушение вкусовой чувствительности (33%) и обоняния (41%).

Нейровизуализация выполнялась на магнитно-резонансном томографе системы Philips Achieva 1,5 Т. Диагностику ХЦВЗ осуществляли по критериям, установленным J.M. Wardlaw и исследовательской группой STRIVE (the Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) [1, 3, 4, 15]. Триплексное сканирование магистральных артерий головы на экстракраниальном уровне и дуплексное исследование транскраниальных сосудов проводилось на диагностической ультразвуковой системе Mindray M7/M7T. Дополнительно к стандартному лабораторному исследованию у всех пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ18, интерферон γ (ИФН γ); хемокины – моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1), ИЛ8; факторы роста – фактор роста эндотелия сосудов типа А (VEGF-A), трансформирующий фактор роста β 1 (ТФР β 1) – с использованием коммерческих наборов реагентов АО «Вектор Бест» (г. Новосибирск).

Для статистического анализа полученных результатов использовались пакеты компьютерных программ Statistica v10.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., США), Microsoft Office Excel 2007. Анализ включал вычисление медианы (Me) и межквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили]. При проверке статистических гипотез использовали критерий Манна–Уитни при сравнении двух независимых групп и непараметрический аналог дисперсионного анализа (критерий Краскела–Уоллиса). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты. Общая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1. При сравнении демографических характеристик установлено, что пациенты 1-й и 2-й групп не различались по возрасту. Все пациенты страдали АГ; фибрилляция предсердий диагностирована у трех человек, сахарный диабет – у шести.

Как видно из табл. 1, среди пациентов 1-й группы по результатам МРТ преобладали пациенты с Fazekas 1 и 2, у пяти человек была стадия Fazekas 3; у 80,1% пациентов 2-й группы выявлены минимальные признаки поражения белого вещества головного мозга (Fazekas 1), но отмечались расширенные периваскулярные пространства, единичные церебральные микрокровоизлияния.

У всех обследованных больных ХЦВЗ (табл. 2) в периферическом кровотоке имеет место увеличение содержания основных провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ6, ИЛ18; $p < 0,05$), снижение содержания ИФН γ ($p < 0,05$). Уровень хемокинов также превышает показатели практически здоровых лиц в 6,2 (МСР1) и 2,3 (ИЛ8) раза ($p < 0,05$). У больных ХЦВЗ отмечается накопление

в периферическом кровотоке белковых провоспалительных медиаторов, характеризующих системный гуморальный ответ. Снижение содержания ИФН γ в сыворотке крови свидетельствует о подавлении функциональной активности процессов специфического (приобретенного) иммунитета. По сравнению с контрольной группой у пациентов с ХЦВЗ отмечается разнонаправленное изменение содержания в периферическом кровотоке факторов роста, снижение уровня VEGF-A ($p < 0,05$) и нарастание содержания ТФР β 1 ($p < 0,05$) на фоне подъема уровня провоспалительных цитокинов/хемокинов и снижения уровня ИФН γ , что подтверждает сложный характер взаимодействия различных молекулярных механизмов в патогенезе формирования данного заболевания.

В группе пациентов, перенесших НКИ, выявлено повышение содержания ИЛ6 ($p < 0,05$) и снижение уровня ИФН γ ($p < 0,05$), что свидетельствует о сохранении высокой активности воспаления, которое обуславливает прогрессирование эндотелиальной дисфункции и разобщение функционального взаимодействия на уровне нейроваскулярных единиц в ткани головного мозга (табл. 3).

Обсуждение. Проведенное исследование еще раз продемонстрировало, что у пациентов с ХЦВЗ по сравнению с группой контроля в периферическом кровотоке имеет место повышенное содержание провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ6, ИЛ18), хемокинов (МСР1 и ИЛ8), снижение концентрации ИФН γ и разнонаправленные изменения уровней факторов роста (VEGF-A и ТФР β 1). Такой выброс в периферический кровоток провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста (за исключением VEGF-A) свидетельствует о последовательной реорганизации сосудистого русла ткани головного мозга на фоне снижения иммунного ответа. Воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение функционирования иммунной системы вызывают повреждение нейроваскулярных единиц головного мозга, приводя в итоге к дегенерации нейрональной ткани. Снижение уровня VEGF-A свидетельствует о недостаточности адаптационных механизмов ангиогенеза и высокой активности процессов апоптоза эндотелия. На этом фоне подъем уровня ТФР β 1 связан с преобладанием выработки провоспалительных цитокинов, поддерживающих высокую активность апоптоза нейрональной ткани и дисфункции эндотелия сосудов, с дальнейшим ремоделированием сосудистого русла, наруше-

Таблица 1. *Общая характеристика обследованных пациентов*
Table 1. *General characteristics of the examined patients*

Параметры	Основная группа (n=41)	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=15)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70 [49; 85]	72 [51; 81]	73 [49; 85]
Пол, n (%): мужчины женщины	21 (51,2) 20 (48,8)	12 (46,2) 14 (53,8)	9 (60) 6 (40)
Фоновые заболевания, n (%): АГ сахарный диабет фибрилляция предсердий, n (%)	41 (100) 6 (14,6) 3 (7,3)	26 (100) 3 (11,5) 1 (3,8)	15 (100) 3 (20) 2 (13,3)
МРТ Fazekas score, n (%): 0 1 2 3	4 (9,8) 17 (41,5) 14 (34,2) 6 (14,6)	0 9 (34,6) 12 (46,2) 5 (19,2)	4 (26,7) 8 (53,3) 2 (13,3) 1 (6,7)

Таблица 2. *Уровни провоспалительных цитокинов/хемокинов и факторов роста у практически здоровых лиц и всех обследованных пациентов с ХЦВЗ, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]*
Table 2. *Pro-inflammatory cytokines/chemokines and growth factors in apparently healthy individuals and in all examined patients with CCVD, pg/ml, Ме [25th; 75th percentiles]*

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Пациенты с ХЦВЗ (n=41)
ФНО α	37,6 [25,28; 44,75]	8,89 [3,6; 12,3]*
ИЛ6	2,4 [1,55; 3,12]	6,8 [3,2; 8,4]*
ИЛ18	59,4 [51,28; 66,28]	146,5 [117; 188,5]*
ИФН γ	21,8 [12,2; 26,5]	5,2 [4,6; 6,3]*
МСР1	53,2 [39,20; 105,2]	329,5 [253,0; 452,3]*
ИЛ8	6,1 [5,05; 8,9]	14,2 [11,0; 19,0]*
VEGF-A	688,2 [577,6; 746,78]	314 [148; 481]*
ТФР β 1	25 850 [21 400; 28 962,50]	60 550 [41 725; 69 800]*

Примечание. * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении данных лиц контрольной группы и обследованных пациентов с ХЦВЗ.

нием проницаемости гематоэнцефалического барьера и развитием фиброза.

Данные современных исследований демонстрируют, что вирус SARS-CoV-2 непосредственно поражает клетки эндотелия в различных сосудистых бассейнах, вызывая гибель эндотелиоцитов, что нарушает целостность эндотелиальной выстилки и способно снизить эффективность саморегуляции сосудистого тонуса. Воспалительный ответ сопровождается выработкой цитокинов и хемокинов. Инфекция SARS-CoV-2 индуцирует длительную эндотелиопатию, обнаруживаемую после элиминации вируса из организма. Повышенный уровень циркулирующих эндотелиальных клеток определяется не только у пациентов в острой фазе COVID-19, но и у реконвалесцентов. НКИ может выступать как фактор, способствующий долговременной отсроченной воспалительной реакции с хронизацией ишемии головного мозга и последующим развитием когнитивных нарушений [6, 16].

В настоящее время имеются доказательства того, что у пациентов, перенесших COVID-19, может сохраняться высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и в отдаленном периоде заболевания. В нескольких эпидемиологических исследованиях было показано, что наиболее часто поражения сердечно-сосудистой системы после COVID-19 наблюдаются у пациентов с АГ [17]. Организм человека отвечает на агрессию SARS-CoV-2 стимуляцией иммунных клеток, которые способствуют доставке цитокинов, включая ИЛ6 и ИЛ1 β . Имуноопосредованные механизмы и чрезмерная экспрессия цитокинов могут приводить к гиперкоагуляции и тромбозам. Процессы воспаления и протромботические изменения после НКИ могут усугублять течение нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, в определенном смысле ускоряя процесс «старения» вещества головного мозга. Иммунный ответ на вирусную инфекцию может стимулировать различные пути нейродегенерации. По одной из версий, в патофизиологическом каскаде нейровоспаления при НКИ у пациентов с болезнью Альцгеймера увеличивает синтез β -амилоида в присутствии ИФН 1-го типа [18, 19].

Наши результаты согласуются с представленными выше данными литературы, так как после перенесенной НКИ у больных ХЦВЗ отмечено повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ6, сопровождающееся снижением уровня ИФН γ , т. е. имеют место высокая активность воспалительного процесса и снижение гуморального иммунного ответа. Учитывая функциональное значение ИФН γ , снижение его содержания, возможно, свидетельствует о недостаточном уровне противовирусной и антипролиферативной активности, поддерживающей нарушение гомеостатических механизмов на уровне клеток головного мозга. По данным имеющихся публикаций, пациенты с объе-

мом поражения не менее 50% по данным компьютерной томографии органов грудной клетки при обследовании в различные сроки после НКИ демонстрировали постепенный регресс патологически измененной легочной ткани, а уровни маркеров воспаления, показатели иммунного статуса и специфического гуморального иммунного ответа не различались в зависимости от сроков исследования. Анализируемые показатели иммунологических тестов изменялись в пределах референсного интервала значений. Авторы констатируют, что после выписки из стационара у подавляющего большинства пациентов отмечаются регресс воспалительных изменений и восстановление функции легких, нормализация гемостаза и маркеров воспаления [20].

Все пациенты, включенные в наше исследование, во время острого периода НКИ находились на амбулаторном лечении и у них не отмечалось симптомов поражения легких, т. е. можно говорить о легком течении НКИ. Однако у них выявляется повышение содержания ИЛ6 и снижение уровня ИФН γ по сравнению с не болевшими, что свидетельствует о сохранении высокой активности иммунновоспалительных процессов, запущенных НКИ, на фоне уже имеющейся эндотелиопатии. Полученные результаты позволяют нам присоединиться к мнению других авторов, считающих, что пандемия COVID-19 может служить фактором дестабилизации течения ХЦВЗ и нарастания инвалидизации пациентов, связанной как с острыми эпизодами нарушения мозгового кровообращения, так и с когнитивными расстройствами. Современные знания о патогенезе развития церебральной микроангиопатии, среди которых большое значение имеют эндотелиальная дисфункция, воспалительные и тромботические механизмы, позволяют предполагать особую уязвимость пациентов с ХЦВЗ не только в острый период COVID-19, но и в последующем [6, 10, 13, 16, 17, 19].

Таблица 3.

Уровни провоспалительных цитокинов/хемокинов и факторов роста у больных ХЦВЗ, перенесших НКИ, в сравнении с данными не болевших пациентов, пг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 3.

Pro-inflammatory cytokines/chemokines and growth factors in patients with CCVD who had coronavirus infection, compared with data from patients without coronavirus infection, pg/ml, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=15)
ФНО α	8,59 [3,35; 11,9]	9,09 [4,49; 17,5]
ИЛ6	10,2 [5,9; 12,2]*	3 [2,05; 7,62]
ИЛ18	149,5 [119,25; 186,5]	134,5 [93,55; 188,25]
ИФН γ	4,85 [4,50; 5,42]*	6,10 [5,32; 7,41]
МСР1	371,5 [231; 413,3]	413 [399,25; 458,5]
ИЛ8	14,20 [11,85; 21,63]	13,85 [10,55; 17,38]
VEGF-A	219,5 [162,75; 490]	252 [151; 341]
ТФР β 1	60 300 [47 350; 72 050]	62 700 [35 200; 68 400]

Примечание. * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении данных группы больных ХЦВЗ, перенесших НКИ, с не болевшими пациентами.

Заключение. Представленный сравнительный анализ концентраций исследованных биомаркеров в сыворотке крови дает основание считать, что системное воспаление, инициирующее развитие нейровоспаления, является ведущим фактором повреждения сосудистого русла и патологических изменений в головном мозге у пациентов с ХЦВЗ. Системный воспалительный ответ, запущенный НКИ, у пациентов с ХЦВЗ сохраняется и по истечении острого периода. На сегодняшний день возникают следующие вопросы: окажет ли перенесенная НКИ влияние на темпы прогресси-

рования ХЦВЗ, зависит ли это от тяжести или кратности перенесенной НКИ и нуждаются ли такие пациенты в пересмотре лечебной и профилактической стратегии. Учитывая лежащие в основе развития ХЦВЗ многочисленные молекулярные механизмы, известные последствия влияния COVID-19 на нервную систему, возможно, данная категория пациентов будет нуждаться в многоцелевой терапии, в том числе направленной и на стимуляцию гуморального иммунитета. Ответы на эти вопросы могут предоставить только крупномасштабные клинические исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12. [Kulesh AA, Emelin AYU, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 (In Russ.)].
- Гусев ЕИ, Чуканова ЕИ. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(3):4-8. doi: 10.17116/jnevro2015115314-8 [Gusev EI, Chukanova EI. Modern pathogenetic aspects of the formation of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(3):4-8. doi: 10.17116/jnevro2015115314-8 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Кулеш АА. Цереброваскулярное заболевание с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):121-30. doi: 10.17116/jnevro2021121091121 [Parfenov VA., Kulesh AA. Cerebrovascular disease with cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(9):121-30. doi: 10.17116/jnevro2021121091121 (In Russ.)].
- Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 3):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):4-17. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17 (In Russ.)].
- Абрамова ВН, Слюсарь ТА, Медведева СЛ. Клинико-нейровизуализационные критерии хронической ишемии головного мозга у пациентов старше 75 лет. *Медицинская сестра*. 2019;(5):16-8. doi: 10.29296/25879979-2019-05-05 [Abramova VN, Slyusar TA, Medvedeva SL. Clinical and neuroimaging criteria of chronic cerebral ischemia in patients over 75 years of age. *Meditsinskaya sestra*. 2019;(5):16-8. doi: 10.29296/25879979-2019-05-05 (In Russ.)].
- Кулеш АА. Особенности ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга в период пандемии COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-4-11 [Kulesh AA. Management tactics in patients with chronic cerebral ischemia during COVID-19 pandemic. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-4-11 (In Russ.)].
- Воскресенская ОН, Захарова НБ, Тарасова ЮС и др. О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):32-6. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36 [Voskresenskaya ON, Zakharova NB, Tarasova YuS, et al. Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):32-6. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36 (In Russ.)].
- Трошина ЕА. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):4-9. doi: 10.14341/probl12744 [Troshina EA. The role of cytokines in the processes of adaptive integration of immune and neuroendocrine reactions of the human body. *Problemy endokrinologii* = *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):4-9. doi: 10.14341/probl12744 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Кулеш АА. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(S3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11 [Parfenov VA, Kulesh AA. Acute and long-term neurological disorders in patients with coronavirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(S3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11 (In Russ.)].
- Ковальчук ВВ. Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. Грамотный выбор средств патогенетической терапии — залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):57-66. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66 [Kovalchuk VV. The role of the new coronavirus infection (COVID-19) in the progression and development of cerebrovascular diseases. A competent choice of pathogenic treatment is the key to success in treatment and prevention. An expert's view from the 'red zone'. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):57-66. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66 (In Russ.)].
- Sims JT, Krishnan V, Chang CY, et al. Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):107-11. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.031. Epub 2020 Sep 10.
- Petry AC, Qeadan F, Middleton EA, et al. Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex. *J Leukoc Biol*. 2021 Jan;109(1):55-66. doi: 10.1002/JLB.3COVA0820-410RRR. Epub 2020 Sep 15.
- Мартынов МЮ, Боголепова АН, Ясамова АН. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):93-9. doi: 10.17116/jnevro202112106193

- [Martynov MYu, Bogolepova AN, Yasamanova AN. Endothelial dysfunction in COVID-19 and cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(6):93-9. doi: 10.17116/jnevro.202112106193 13 (In Russ.)].
14. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020 Sep 1;41(32):3038-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623
15. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration: a united approach. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
16. Сидорович ЭК. Общие патогенетические механизмы развития ишемического инсульта и COVID-19: роль фокального и системного воспаления. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2022;12(1):48-68. doi: 10.34883/PI.2022.12.1.046
- [Sidorovich EK. Common pathogenetic mechanisms of ischemic stroke and COVID-19: the role of focal and systemic inflammation. *Nevrologiya i neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2022;12(1):48-68. doi: 10.34883/PI.2022.12.1.046 (In Russ.)].
17. Подзолков ВИ, Тарзиманова АИ. Значение антигипертензивной и гиполипидемической терапии в лечении пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(2):310-4. doi: 10.20996/1819-6446-2021-03-01 [Podzolkov VI, Tarzimanova AI. The importance of antihypertensive and hypolipidemic therapy in the treatment of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2021;17(2):310-4. doi: 10.20996/1819-6446-2021-03-01 (In Russ.)].
18. Naughton SX, Raval U, Pasinetti GM. Potential novel role of COVID-19 in Alzheimer's disease and preventative mitigation strategies. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):21-5. doi: 10.3233/JAD-200537
19. Янишевский СН. COVID-19, цереброваскулярная патология и нейродегенерация. Основные закономерности и возможности терапии. *Нервные болезни*. 2022;(3):16-23. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12906 [Yanishevsky SN. COVID-19, cerebrovascular pathology and neurodegeneration. The main patterns and possibilities of therapy. *Nervnye bolezni*. 2022;(3):16-23. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12906 (In Russ.)].
20. Карчевская НА, Скоробогач ИМ, Черняк АВ и др. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(3):378-88. doi: 10.26442/00403660.2022.03.201399 [Karchevskaya NA, Skorobogach IM, Chernyak AV, et al. Results of long-term examination of patients after COVID-19. *Terapevticheskij arhiv*. 2022;94(3):378-88. doi: 10.26442/00403660.2022.03.201399 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.01.2023/06.03.2023/07.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study had no sponsorship. There is no conflict of interest. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors have participated in developing of the concept of the article and the writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кузнецова Е.Б. <https://orcid.org/0000-0002-3979-3453>

Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Захарова Н.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

Кузнецов Н.С. <https://orcid.org/0000-0003-4879-4121>