

Р. Б. Насалик, С. І. Шкробот, Н. Р. Сохор, Х. В. Дуве, Б. Г. Насалик
АПОПТОЗ ЛЕЙКОЦИТІВ КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Р. Б. Насалык, С. И. Шкробот, Н. Р. Сохор, Х. В. Дуве, Б. Г. Насалык
Апоптоз лейкоцитов крови при хронической ишемии головного мозга

R. B. Nasalyk, S. I. Shkrobot, N. R. Sokhor, Khr. V. Duve, B. H. Nasalyk
Apoptosis of blood leukocytes in case of chronic brain ischemia

Метою роботи було вивчення апоптозу лейкоцитів та встановлення його взаємозв'язку зі змінами когнітивних функцій у хворих на хронічну ішемію мозку (ХІМ) з гідроцефалією (ГЦ). Проведено комплексне обстеження 110 пацієнтів з ХІМ та ГЦ. Показники апоптозу, мітохондріальної дисфункції, внутрішньоклітинного окисного стресу досліджено цитофлуориметричним методом. Встановлено достовірно вищі показники ANV⁺-, PI⁺-, АФК⁺- та Mito⁺-клітин за наявності ГЦ. У групі чоловіків встановлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом AnV⁺-клітин та оцінкою за МоСА-тест — $r = -0,42; p = 0,006$, у жінок — $r = -0,51; p = 0,005$. Виявлено достовірний зв'язок між вмістом АФК⁺- та ANV⁺-клітин ($r = 0,67, p = 0,003$) та між кількістю АФК⁺- і PI⁺-клітин ($r = 0,73, p = 0,002$) у пацієнтів віком 60—74 роки. У пацієнтів з прогресуванням деменції встановили помірний зв'язок між рівнем когнітивного функціонування та часткою клітин у стадії раннього (ANV⁺-клітини) ($r = -0,50; p = 0,026$) й пізнього (PI⁺-клітини) ($r = -0,30; p = 0,041$) апоптозу. У групі хворих з легким та помірним когнітивним дефіцитом кореляційні зв'язки між оцінкою за шкалою МоСА та вмістом ANV⁺-клітин фіксувалися на рівні помірних ($r = -0,37; p = 0,040$) та PI⁺-клітин — на рівні слабких ($r = -0,24; p = 0,049$). У хворих на ХІМ з ГЦ виявлено достовірно ($p < 0,05$) вищий вміст лейкоцитів у стадії апоптозу та некрозу і лейкоцитів з підвищеним вмістом внутрішньоклітинних АФК та зі знизеним мітохондріальним потенціалом порівняно з хворими без ГЦ. Виявлено достовірну різницю між показниками у пацієнтів середнього і похилого віку та показниками хворих старших за 74 роки. Прогресування неврологічного та когнітивного дефіциту супроводжувалося зростанням продукції ANV⁺-, АФК⁺ та Mito⁺-клітин. Найвищу частку ANV⁺- та PI⁺-клітин виявлено за наявності поєднання деменції, екстрапірамідного синдрому та апраксії ходи у хворих на ХІМ з ГЦ.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, гідроцефалія, комп'ютерна томографія, апоптоз, когнітивні розлади

Целью работы было изучение апоптоза лейкоцитов и установление его взаимосвязи с изменениями когнитивных функций у больных хронической ишемией мозга (ХИМ) с гидроцефалией (ГЦ). Проведено комплексное обследование 110 пациентов с ХИМ и ГЦ. Показатели апоптоза, митохондриальной дисфункции, внутриклеточного окислительного стресса исследованы цитофлуориметрическим методом. Установлены достоверно более высокие показатели ANV⁺-, PI⁺-, АФК⁺- и Mito⁺-клеток при наличии ГЦ. В группе мужчин установлена обратная корреляционная связь между содержанием AnV⁺-клеток и результатом по МоСА-тест — $r = -0,42; p = 0,006$, у женщин — $r = -0,51; p = 0,005$. Выявлена достоверная связь между содержанием АФК⁺- и ANV⁺-клеток ($r = 0,67, p = 0,003$) и между количеством АФК⁺- и PI⁺-клеток ($r = 0,73, p = 0,002$) у пациентов в возрасте 60—74 года. У пациентов с прогрессирующим деменции установили умеренную связь между уровнем когнитивного функционирования и долей клеток в стадии раннего (ANV⁺-клетки) ($r = -0,50; p = 0,026$) и позднего (PI⁺-клетки) ($r = -0,30; p = 0,041$) апоптоза. В группе больных с легким и умеренным когнитивным дефицитом корреляционные связи между оценкой по шкале МоСА и содержанием ANV⁺-клеток фиксировались на уровне умеренных ($r = -0,37; p = 0,040$) и PI⁺-клеток — на уровне слабых ($r = -0,24; p = 0,049$). У больных ХИМ с ГЦ обнаружено достоверно ($p < 0,05$) более высокое содержание лейкоцитов в стадии апоптоза и некроза и лейкоцитов с повышенным содержанием внутриклеточных АФК и с пониженным митохондриальным потенциалом по сравнению с больными без ГЦ. Обнаружено достоверное различие между значениями показателей у пациентов среднего и пожилого возраста и показателями больных старше 74 лет. Прогрессирование неврологического и когнитивного дефицита сопровождалось ростом продукции ANV⁺-, АФК⁺- и Mito⁺-клеток. Самая высокая доля ANV⁺- и PI⁺-клеток обнаружена при наличии сочетания деменции, экстрапирамидных симптомов и апраксии ходьбы у больных с ХИМ и ГЦ.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, гидроцефалия, компьютерная томография, апоптоз, когнитивные нарушения

The aim of our study was to study leukocyte apoptosis and to establish its relationship with changes of cognitive function in patients with chronic brain ischemia (CBI) and hydrocephalus (HC). A comprehensive examination of 110 patients with CBI and HC was performed. Indicators of apoptosis, mitochondrial dysfunction, intracellular oxidative stress were studied by cytofluorimetric method. Significantly higher indicators of ANV⁺-, PI⁺-, АФК⁺- and Mito⁺-cells in the presence of HC. In the group of men, the inverse correlation between the content of AnV⁺-cells and the result of the MoCA-test — $r = -0,42; p = 0,006$, in women — $r = -0,51; p = 0,005$. A significant relationship was found between the content of АФК⁺- and ANV⁺-cells ($r = 0,67, p = 0,003$) and between the number of АФК⁺- and PI⁺-cells ($r = 0,73, p = 0,002$) in patients aged 60—74. In patients with dementia progression, a moderate relationship was found between the level of cognitive functioning and the proportion of cells in the early stage (ANV⁺-cells) ($r = -0,50; p = 0,026$) and late (PI⁺-cells) ($r = -0,30; p = 0,041$) apoptosis. In the group of patients with mild and moderate cognitive deficits, correlations between the MoCA scale result and the content of ANV⁺-cells were recorded at the level of moderate — ($r = -0,37; p = 0,040$) and PI⁺-cells at the level of weak ($r = -0,24; p = 0,049$). Significantly ($p < 0,05$) higher content of leukocytes in the stage of apoptosis and necrosis and leukocytes with increased content of intracellular АФК and with reduced mitochondrial potential compared to patients without HC was found in patients with CBI with HC. There is a significant difference between the values of indicators in middle-aged and elderly patients and indicators of patients older 74 years. The progression of neurological and cognitive deficits was accompanied by an increase of the production of ANV⁺-, АФК⁺- and Mito⁺-cells. The highest proportion of ANV⁺- and PI⁺-cells was detected in the presence of a combination of dementia, extrapyramidal syndrome and gait apraxia in patients with CBI with HC.

Key words: chronic brain ischemia, hydrocephalus, computed tomography, apoptosis, cognitive impairment

Хронічна ішемія мозку (ХІМ) та гострі цереброваскулярні захворювання є однією з найважливіших медичних і соціальних проблем в усьому світі з огляду на чималу їх поширеність й тяжкі наслідки.

Когнітивні й емоційні порушення є закономірним складником клінічної картини ХІМ. Актуальним залишається питання прогресування судинної деменції у хворих на ХІМ [1]. Достеменно не відомо, що провокує поширеність цього ускладнення [2]. Результати досліджень інколи є досить суперечливими, достовірний

взаємозв'язок між рівнем артеріального тиску, біохімічними показниками, віком хворих, фоном хворюванням не завжди чітко простежується. Цілоком імовірно, що гідроцефалія (ГЦ) при ХІМ може впливати на прогресування когнітивного дефекту [3—5]. Вираженість когнітивних порушень при судинному ураженні головного мозку варіює від мінімальних розладів — до деменції і визначається низкою не до кінця вивчених чинників [6].

У розвитку когнітивних порушень при ХІМ з ГЦ відіграють роль різні патогенетичні механізми. Зокрема, було показано, що судинна деменція виникає внаслідок гіпоксії, ішемії, ексайтотоксичних мозкових подразників і церебральної гіперперфузії. Посилення апоптозу та судинного опору при цьому є результатом епендимального просякання, порушення потоку інтерстиціальної рідини, вазогенного набряку та ураження перивенулярної білої речовини. Продемонстровано сильну кореляцію між апоптозом нейронів та загибеллю пірамідних нейронів, а також втратою пам'яті і деменцією. Окисний стрес також відіграє ключову роль у розвитку ХІМ, а взаємодія ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) та активних форм кисню (АФК) спричиняє відкладення токсичних продуктів у судинній стінці з пошкодженням ДНК та запрограмованою загибеллю клітин. Індукція нейронального апоптозу веде до втрати синаптичної пластичності, здатності до навчання і запам'ятовування [7].

Обстежено 140 хворих (67 — 47,86 % жінок та 73 — 52,14 % чоловіків) з ХІМ, віком від 44 до 82 років (середній вік — $65,78 \pm 9,11$ років), які проходили стаціонарне лікування у Тернопільській обласній комунальній клінічній психоневрологічній лікарні. В усіх пацієнтів була наявна гіпертонічна хвороба, яка поєднувалася з церебральним атеросклерозом у 77 (55,00 %), ІХС — у 28 (20,00 %), стенокардією напруги — у 5 (3,57 %), цукровим діабетом — у 10 (7,14 %) осіб. Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі спостерігали у 34 (24,29 %) пацієнтів. Ступінь прогресування оцінювали за допомогою стадійності ХІМ: ХІМ I ст. діагностовано у 30 (21,43 %), ХІМ II ст. — у 90 (64,29 %), ХІМ III ст. — у 20 (14,29 %) хворих. Усіх пацієнтів було поділено на дві групи. 1 групу становили 110 (78,57 %) хворих з ХІМ, у яких діагностовано ознаки внутрішньої — 37 (33,64 %), зовнішньої — у 26 (23,64 %) чи змішаної ГЦ — у 47 (42,73 %) хворих. Легкий ступінь ГЦ було встановлено у 26 (23,64 %), помірний — у 57 (51,82 %), тяжкий — у 27 (24,55 %) пацієнтів. Найпоширенішими клінічними синдромами у пацієнтів групи 1 були: екстрапірамідний — у 68 хворих (61,82 %), синдром мозочкової атаксії — у 52 хворих (47,27 %), псевдобульбарний — у 50 хворих (45,45 %), синдром деменції — у 48 хворих (43,64 %).

До 2 групи (групи порівняння) увійшли 30 (21,43 %) пацієнтів з ХІМ без проявів ГЦ. Найпоширенішими клінічними синдромами у пацієнтів цієї групи були: вестибуло-координаційний — у 17 пацієнтів (56,67 %), цефалгічний — у 6 (20 %), астено-невротичний — у 5 (16,67 %), деменції — у 2 (6,67 %).

Контрольну групу (КГ) становили 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю.

Стан когнітивних функцій оцінювали за Монреальською шкалою когнітивних функцій (MoCA-тест). Рівень депресії та тривоги визначали за допомогою шкали HADS. Нейровізуалізацію проводили за допомогою

спіральної комп'ютерної томографії (КТ) на апараті фірми Asteion 4 (Toshiba, Японія). Дослідження показників апоптозу, мітохондріальної дисфункції, внутрішньоклітинного окисного стресу здійснено цитофлуориметричним методом за допомогою проточного цитофлуориметра EpicsXL (Beckman Coulter, США). Кількість лейкоцитів периферичної крові в стадії апоптозу (ANV⁺-клітини) і некрозу (PI⁺-клітини) визначено за допомогою набору реагентів ANNEXIN V-FITC-kit (Bender Medsystems, Австрія), кількість лейкоцитів периферичної крові з підвищеним рівнем внутрішньоклітинних АФК (АФК⁺-клітин) — за допомогою дихлорфлуоресцеїну діацетату (SigmaAldrich, США), кількість лейкоцитів зі знизеним рівнем потенціалу мітохондріальних мембран (Mito⁺-клітини) — за допомогою набору реагентів Mito Capture TM Mitochondrial Apoptosis Detection Fluorometric Kit (Biovision, США).

Статистичний аналіз проводили на персональному комп'ютері з використанням програми Statistica v. 6.1.

Встановлено, що у КГ досліджувана клітинна популяція характеризувалася переважно живими і невеликою групою апоптичних лейкоцитів (табл. 1).

Таблиця 1. Вміст ANV⁺, PI⁺, АФК⁺ та Mito⁺-лейкоцитів у пацієнтів з ХІМ порівняно зі здоровими

Показник	Контрольна група (n = 20)	Хворі з ХІМ (n = 140)
ANV ⁺ -клітини	3,05 ± 0,52	17,89 ± 0,64*
PI ⁺ -клітини	0,29 ± 0,04	1,34 ± 0,05*
АФК ⁺ -клітини	10,06 ± 0,35	19,08 ± 0,72*
Mito ⁺ -клітини	4,08 ± 0,16	9,16 ± 0,21*

Примітка. Тут і далі показники наведено у форматі ($M \pm m$), %; * — різниці достовірні порівняно з показниками пацієнтів КГ ($p < 0,001$)

У хворих з ХІМ виявлено достовірно ($p < 0,05$) вищий вміст лейкоцитів у стадії апоптозу та некрозу і лейкоцитів з підвищеним вмістом внутрішньоклітинних АФК порівняно з показниками пацієнтів КГ. Вміст ANV⁺ та PI⁺ клітин перевищував показники пацієнтів КГ відповідно у 5,87 та 4,62 раза. Співвідношення PI⁺/ANV⁺-клітини в основній групі було 1 : 13,35 проти 1 : 10,52 в контрольній, що вказує на дещо більшу активацію процесів апоптозу у хворих з ХІМ. Кількість АФК⁺-клітин також була достовірно ($p < 0,05$) вищою, ніж у пацієнтів КГ — у 1,97 раза. Спостерігалася достовірне ($p < 0,05$) підвищення кількості лейкоцитів зі знизеним трансмембранним мітохондріальним потенціалом у хворих на ХІМ порівняно з пацієнтами КГ (у 2,25 раза).

Проведено вивчення залежності між вмістом АФК⁺-клітин і кількістю лейкоцитів у стадії апоптозу та некрозу. Виявлено помірний прямий зв'язок вмісту АФК⁺-клітин з кількістю ANV⁺-клітин ($r = 0,61$; $p = 0,001$) та кількістю АФК⁺- і PI⁺-клітин ($r = 0,37$; $p = 0,002$), що вказувало на залежність вираженості клітинної смерті через загибель клітин внаслідок апоптозу та некрозу з внутрішньоклітинним окисним стресом.

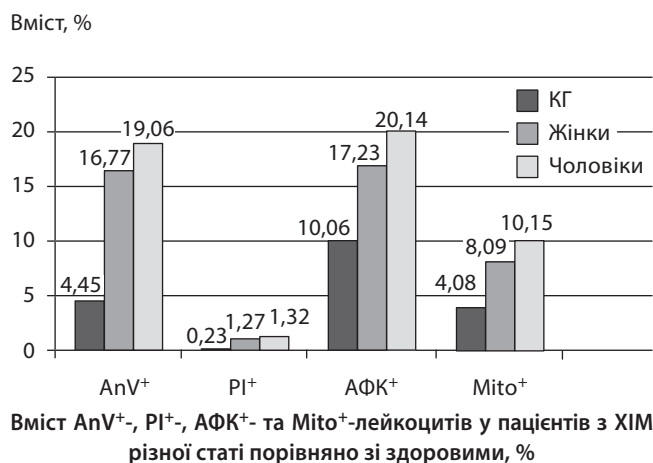
Ми також провели кореляційний аналіз між кількістю АФК⁺-клітин та Mito⁺-клітин у пацієнтів з ХІМ. Спостерігалася достовірне залежність між кількістю цих клітин ($r = 0,41$; $p = 0,001$). Це може свідчити,

що зниження мітохондріального потенціалу спричиняє збільшення внутрішньоклітинних мітохондріальних АФК. Одночасно такий самий зв'язок встановлено між кількістю AnV⁺-клітин та Mito⁺-клітин ($r = 0,45$; $p = 0,001$), а також між кількістю PI⁺-клітин та Mito⁺-клітин ($r = 0,71$, $p = 0,001$).

Встановлено достовірні кореляції вмісту ANV⁺- та PI⁺-клітин з окремими клінічними характеристиками: PI⁺-клітини / стадія ХІМ — $r = 0,32$; $p = 0,008$, AnV⁺-клітини / оцінка за МоСА-тест — $r = -0,42$; $p = 0,005$, AnV⁺-клітини / депресія за HADS — $r = 0,31$, $p = 0,005$.

Проведено оцінювання процесів раннього та пізнього апоптозу, окисного стресу та мітохондріальної дисфункції у пацієнтів 1 та 2 груп. У хворих обох груп виявлені достовірно різні величини усіх визначуваних параметрів. Проте, встановлено достовірно вищі показники вмісту ANV⁺-, PI⁺-, АФК⁺- та Mito⁺-клітин за наявності ГЦ ($p < 0,05$). Зокрема, частка клітин у стадії апоптозу у пацієнтів 1 та 2 груп становила відповідно ($18,35 \pm 1,12$) % та ($14,49 \pm 0,59$) %, у стадії некрозу — ($1,40 \pm 0,09$) % та ($1,14 \pm 0,10$) %, АФК⁺-клітин — ($20,50 \pm 1,41$) % та ($16,94 \pm 1,29$) %, Mito⁺-клітин — ($8,63 \pm 0,23$) та ($10,19 \pm 0,20$) %. Тобто, наявність ГЦ при ХІМ поєднувалася з достовірно вищим зростанням активності апоптотичних процесів.

Проаналізовано вміст AnV⁺-, PI⁺-, АФК⁺- та Mito⁺-лейкоцитів у пацієнтів з ХІМ різної статі (рисунок).



Встановлено достовірно вищі показники вмісту лейкоцитів у стадії апоптозу, з підвищенням внутрішньоклітинним вмістом АФК та зі зниженням мітохондріальним потенціалом в осіб чоловічої статі порівняно з жінками ($p < 0,05$). Кількість PI⁺-клітин достовірно не відрізнялася у чоловіків та жінок. Вміст усіх клітин в осіб різної статі був достовірно різним проти аналогічних показників КГ ($p < 0,01$).

У чоловіків встановлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом AnV⁺-клітин та оцінкою за МоСА-тест — $r = -0,42$; $p = 0,006$. У жінок така залежність була сильнішою — $r = -0,51$; $p = 0,005$. Також у жінок зафіксовано слабку кореляцію AnV⁺-клітини/ депресія за шкалою HADS: $r = 0,21$; $p = 0,050$.

Проведений аналіз вмісту клітин у стадії апоптозу та некрозу і з підвищенням рівнем АФК та зниженням трансмітохондріальним потенціалом у пацієнтів з ХІМ різного віку (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст ANV⁺-, PI⁺-, АФК⁺- та Mito⁺-клітин у пацієнтів з ХІМ різного віку

Показник	Вікова група		
	44—60 років, n = 12	61—74 роки, n = 74	старші за 74 роки, n = 24
ANV ⁺ -клітини	15,84 ± 1,02*	18,54 ± 1,30*	25,89 ± 0,64
PI ⁺ -клітини	1,16 ± 0,09*	1,42 ± 0,08*	1,94 ± 0,09
АФК ⁺ -клітини	16,76 ± 0,69*	21,12 ± 1,02*	24,07 ± 0,53
Mito ⁺ -клітини	7,81 ± 0,51*	9,69 ± 0,50*	13,21 ± 0,24

Примітка. * — різниці достовірно порівняно з показниками пацієнтів старших за 74 роки ($p < 0,001$)

Спостерігалися достовірно вищі визначувані показники порівняно з показниками пацієнтів КГ у пацієнтів усіх вікових груп ($p < 0,05$). Також виявлена достовірна різниця між величинами показників у пацієнтів середнього і похилого віку та показниками пацієнтів від 61 до 74 років та старших за 74 роки.

Для визначення клініко-лабораторних співвідношень у пацієнтів з ХІМ відповідно до шкали МоСА ми поділили пацієнтів на 2 підгрупи — з легкими і помірними когнітивними порушеннями та судинною деменцією: 66 (47,1 %) та 74 (52,9 %) хворих відповідно. Деменцію діагностовано у 69 (62,9 %) хворих з ГЦ та у 2 (6,7 %) пацієнтів без ГЦ.

За умови наростання когнітивного дефіциту ми отримали такі результати (табл. 3).

У пацієнтів з судинною деменцією встановлено достовірно вищі величини кількості лейкоцитів у стадії апоптозу порівняно з пацієнтами з легшим когнітивним дефіцитом ($p < 0,001$). Вміст PI⁺-клітин достовірно не відрізнявся у хворих, незалежно від показників МоСА, хоча був дещо вищим у пацієнтів з деменцією. Свідченням активації окисного стресу у хворих з найбільш вираженими порушеннями когнітивної сфери стало збільшення кількості АФК⁺-клітин. За вмістом клітин, збагачених АФК, різниця між групами пацієнтів з деменцією та м'якими і помірними когнітивними розладами — достовірна. Так само спостерігалася достовірно більша кількість лейкоцитів зі зниженим трансмембранним мітохондріальним потенціалом при поглибленні когнітивного дефіциту ($p < 0,01$).

Таблиця 3. Вміст AN⁺, PI⁺, АФК⁺ та Mito⁺-клітин у пацієнтів з ХІМ залежно від ступеня когнітивних порушень

Показник	Ступінь когнітивних порушень ГЦ	
	легкий та помірний, n = 66	деменція, n = 74
ANV ⁺ -клітини	15,91 ± 0,82	22,31 ± 1,15*
PI ⁺ -клітини	1,29 ± 0,08	1,40 ± 0,07
АФК ⁺ -клітини	16,85 ± 0,60	23,39 ± 0,60*
Mito ⁺ -клітини	9,02 ± 0,35	10,28 ± 0,23*

Примітка. * — різниці достовірно порівняно з показниками пацієнтів з легкими та помірними когнітивними порушеннями ($p < 0,001$)

Отже, прогресування когнітивного дефіциту супроводжувалося зростанням продукції ANV⁺, АФК⁺ та Mito⁺-клітин, що може свідчити про важливу роль окисного стресу та мітохондріальної дисфункції у розвитку когнітивних порушень. Можна припустити, що серія патофізіологічних змін при прогресуванні гідроцефалії, яка охоплює апоптоз нервових клітин і проліферацію білої речовини, переважно призводить до незворотних пошкоджень та прогресування когнітивних порушень. На нашу думку, апоптоз лейкоцитів периферичної крові може відобразити тенденцію до нейронального апоптозу.

У пацієнтів з прогресуванням деменції встановили помірний зв'язок між рівнем когнітивного функціонування та часткою клітин у стадії раннього (ANV⁺-клітини) ($r = -0,50$; $p = 0,026$) й пізнього (PI⁺-клітини) ($r = -0,30$; $p = 0,041$) апоптозу. У підгрупі пацієнтів з легким та помірним когнітивним дефіцитом кореляційні зв'язки між оцінкою за шкалою MoCA і вмістом ANV⁺-клітин отримали на рівні помірних ($r = -0,37$; $p = 0,040$) та PI⁺-клітин — на рівні слабких ($r = -0,24$; $p = 0,049$). Отже, за достовірно вищого вмісту клітин у стадії апоптозу в підгрупі з більш вираженими когнітивними розладами їх кореляції в усіх пацієнтів спостерігалися на рівні помірних. Тобто, на всіх етапах розвитку когнітивних порушень ранні апоптотичні процеси відіграють важливу роль. Пізній апоптоз має менше значення при легких розладах пам'яті, проте його роль підвищується при судинній деменції. У хворих з ознаками деменції спостерігалася достовірна залежність між кількістю ANV⁺- та Mito⁺-клітин ($r = -0,42$; $p = 0,018$), кількістю PI⁺- та Mito⁺-клітин ($r = -0,38$; $p = 0,025$).

Спостерігалися кореляційні зв'язки між вмістом клітин у стадії апоптозу та деякими параметрами кровотоку у пацієнтів з деменцією. Зокрема, помірна залежність встановлена між вмістом ANV⁺-клітин і піковою систолічною швидкістю (ПСШ) середньої мозкової артерії (СМА) ($r = -0,42$, $p < 0,05$), діаметром внутрішньої сонної артерії (ВСА) ($r = -0,60$, $p < 0,05$), товщиною комплексу інтима — медіа загальної сонної артерії (ЗСА) ($r = -0,55$, $p < 0,05$) та слабка — між кількістю PI⁺-клітин і діаметром ВСА ($r = -0,25$, $p < 0,05$) та діаметром ЗСА ($r = -0,29$, $p < 0,05$). Також встановлено достовірну залежність між певними показниками кровоплину та показниками за шкалою MoCA: ПСШ СМА/MoCA ($r = 0,45$, $p < 0,05$), ПСШ ПМА/MoCA ($r = 0,38$, $p < 0,05$), діаметр ВСА/MoCA ($r = -0,51$, $p < 0,05$). Гіперперфузія є критично важливою для гомеостазу клітин і вона пов'язана зі зниженням швидкості мозкового метаболізму кисню та глюкози [8]. Тривала гіперперфузія головного мозку призводить до втрати енергії, окисного стресу та може спричинити неврологічні симптоми, передусім когнітивні порушення [9]. Отримані кореляції підтверджують складні механізми формування когнітивного дефіциту при ХІМ через порушення перфузії та запуск апоптотичних механізмів клітинної смерті.

Когнітивні порушення найчастіше поєднувалися з екстрапірамідним, псевдобульбарним синдромом, апраксією ходи, які були клінічним відображенням III та II ст. ХІМ. З огляду на це можемо думати, що посилення процесів раннього апоптозу внаслідок гіперпродукції вільних радикалів може бути одним з лабораторних маркерів прогресування ХІМ з ГЦ. У пацієнтів з про-

відними синдромами деменції та екстрапірамідної недостатності виявлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом клітин у стадії апоптозу і віком пацієнтів ($r = -0,52$; $p = 0,032$) та прямий — з рівнем депресії за шкалою HADS ($r = 0,65$; $p = 0,005$). За умови поєднання двох синдромів рівні тривоги та депресії були більш вираженими — ($12,11 \pm 0,90$) бала проти ($10,12 \pm 0,80$) бала та ($14,91 \pm 1,77$) бала проти ($10,87 \pm 0,73$) бала відповідно. Найвищі частки лейкоцитів у стадії апоптозу та PI⁺-клітин також виявлено за наявності поєднання деменції, екстрапірамідного синдрому та апраксії ходи у хворих на ХІМ з ГЦ — ($23,18 \pm 0,39$) % та ($1,49 \pm 0,05$) % відповідно.

Отже, прогресування ХІМ з ГЦ відбувалося на тлі активації процесів апоптозу лейкоцитів периферичної крові, особливо значущими ці зміни були в групах із синдромами когнітивного дефіциту, екстрапірамідної недостатності та апраксії ходи.

Результати проведеного аналізу дають змогу сформулювати такі висновки.

1. У хворих на ХІМ з ГЦ виявлено достовірно ($p < 0,05$) вищий вміст лейкоцитів у стадії апоптозу та некрозу і лейкоцитів з підвищеним вмістом внутрішньоклітинних АФК та зі зниженим мітохондріальним потенціалом порівняно з хворими без ГЦ.

2. Виявлено достовірну різницю між величинами показників у пацієнтів середнього і похилого віку та показниками хворих старечого віку.

3. Прогресування когнітивного дефіциту супроводжувалося зростанням продукції ANV⁺, АФК⁺ та Mito⁺-клітин, що може свідчити про важливу роль окисного стресу та мітохондріальної дисфункції у розвитку когнітивних розладів. Пізній апоптоз має менше значення при легких та помірних когнітивних порушеннях, проте його роль збільшується при судинній деменції.

4. Посилення процесів раннього апоптозу внаслідок гіперпродукції вільних радикалів може бути одним з лабораторних маркерів прогресування когнітивних порушень при ХІМ з ГЦ. Найвища частка ANV⁺- та PI⁺-клітин виявлена за наявності поєднання деменції, екстрапірамідного синдрому та апраксії ходи у хворих на ХІМ з ГЦ.

Список літератури

1. Головач І. Ю. Дисциркуляторна енцефалопатія: деякі патогенетичні, клінічні та лікувальні аспекти // Ліки України. 2011. № 4. С. 60—67. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/likukr_2011_4_13.
2. Головченко Ю. И., Трещинская М. А. Патогенетические особенности развития циркуляторной гипоксии мозга при артериальной гипертензии // Медицина неотложных состояний. 2011. № 4 (35). С. 86—93. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/18018>.
3. Symptoms of depression are common in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: the INPH-CRasH study / Israelsson H., Allard P., Eklund A., Malm J. // J. Neurosurgery. 2016. Vol. 78 (2). P. 161—168. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001093.
4. Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. London : Martin Dunitz Ltd, 2001. P. 145.
5. Spectrum of cognitive disorders in idiopathic normal pressure hydrocephalus / M. Picascia, B. Minafra, R. Zangaglia [et al.] // Funct Neurol. 2016 Jul-Sep; 31(3). P. 143—147. DOI: 10.11138/FNeur/2016.31.3.143.
6. Retrogenesis: clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing

processes / Reisbreg B., Franssen E. H., Hasan S. M. [et al.] // Eur. Arch. Psychiat. Clin. Neurosci. 1999. 249 (Suppl. 3). P. 28—36. DOI: 10.1007/pl00014170.

7. CaMKII in cerebral ischemia / Coultrap S. J., Vest R. S., Ashpole N. M. [et al.] // Acta Pharmacologica Sinica. 2011. 32 (7). P. 861—872. URL: <https://www.nature.com/articles/aps201168>.

8. Glial and neuronal control of brain blood flow / Attwell D., Buchan A. M., Chrapak S. [et al.] // Nature. 2010. Vol. 468 (7321). P. 232—243. DOI: 10.1038/nature09613.

9. Cerebral circulation in aging / Nagata K., Yamazaki T., Takano D. [et al.] // Ageing Res. Rev. 2016. Vol. 30. P. 49—60. DOI: 10.1016/j.arr.2016.06.001.

Надійшла до редакції 22.10.2020

НАСАЛИК Роксолана Богданівна, асистент кафедри неврології*; e-mail: nasalykrb@tdmu.edu.ua

ШКРОБОТ Світлана Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології*; e-mail: shkrobot@tdmu.edu.ua

СОХОР Наталія Романівна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології*; e-mail: sokhor@tdmu.edu.ua

ДУВЕ Христина Володимирівна, асистент кафедри неврології*; e-mail: duve_hv@tdmu.edu.ua

НАСАЛИК Богдан Григорович, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 3*; e-mail: nasalyk@tdmu.edu.ua

* — Державного закладу вищої освіти «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України», м. Тернопіль, Україна

NASALYK Roksolana, Assistant of the Department of Neurology**; e-mail: nasalykrb@tdmu.edu.ua

SHKROBOT Svitlana, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology**; e-mail: shkrobot@tdmu.edu.ua

SOKHOR Natalia, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology**; e-mail: sokhor@tdmu.edu.ua

DUVE Khrystyna, Assistant of the Department of Neurology**; e-mail: duve_hv@tdmu.edu.ua

NASALYK Bohdan, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine no. 3**; e-mail: nasalyk@tdmu.edu.ua

** — of the State Institution of higher Education "I. Ya. Horbachevskyi's Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine", Ternopil, Ukraine