

# Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска

М.М. Танамян, А.А. Раскуражев, А.А. Шабалина, О.В. Лагода, Е.В. Гнедовская

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

*В статье обсуждаются результаты исследования группы «асимптомных» пациентов с выраженной степенью стенозирующего процесса в брахиоцефальных артериях (на модели каротидного атеросклероза) с акцентом на определение биохимических маркеров, отражающих различные звенья атерогенеза. Предлагается и обосновывается выделение группы проатерогенных и атеропротективных биомаркеров. Описываются корреляции между биомаркерами, носящие потенциально этиопатогенетический характер, что обуславливает необходимость дальнейшей валидации указанных патологических изменений на более широких группах пациентов.*

**Ключевые слова:** атеросклероз брахиоцефальных артерий, «асимптомные» стенозы, биомаркеры, эндотелиальная дисфункция, гемореология и гемостаз.

**А**теросклероз — сложная, многокомпонентная патология, системный характер которой обуславливает чрезвычайную вариабельность клинической картины заболевания. Социальная значимость инвалидизирующих осложнений этого состояния (в т.ч. ишемического инсульта и инфаркта миокарда) определяет необходимость поиска путей раннего выявления пациентов группы высокого риска по развитию острых сосудистых событий. Наиболее выигрышным представляется определение показателей, характеризующих течение атеросклеротического процесса, так называемых «биомаркеров».

Однако прежде чем говорить о биомаркерах атеросклеротического процесса, стоит несколько подробнее остановиться на определении этого столь широко распространенного в последнее десятилетие медицинского термина. Согласно отчету Рабочей группы по биомаркерам (Biomarkers Definitions Working Group), «биологический маркер (биомаркер) — объективно измеряемый показатель, являющийся индикатором нормального биологического процесса, патологической реакции или фармакологического ответа на терапевтическое воздействие» [11]. Впервые о биомаркерах заговорили в начале 1980-х гг., когда это понятие появилось в статье J. Raone et al. [30] и с тех пор стало все более активно использоваться для обозначения практически любых характеристик, касающихся развития, течения и прогноза заболевания пациента. J.K. Aronson в 2005 г. предложил классификацию биомаркеров с разделением на экзогенные (“extrinsic”) и эндогенные (“intrinsic”), причем к первым он отнес, в частности, курение, а вторые подразделил на физикальные (напр., офтальмологический симптом «заходящего солнца» как маркер патологии щитовидной железы)

и лабораторные (напр., гемостазиологические, генетические и т.д.) [8]. Для применения в рутинной клинической практике биомаркер должен обладать определенными свойствами — это воспроизводимость результатов, «сильная» взаимосвязь с ожидаемым исходом (или клинической «конечной точкой»), специфичность, хронологическая связь с патологическим процессом, этиологичность и/или этиопатогенетичность, относительная простота в использовании [19].

В применении к атеросклеротическому поражению брахиоцефальных артерий (магистральных артерий головы) «идеальным» представляется биомаркер, позволяющий с высокой степенью чувствительности и специфичности: а) определить вероятность развития этого процесса у конкретного пациента и б) оценить риск дестабилизации атеросклеротической бляшки и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) вследствие атеротромботической окклюзии сосуда или артерио-артериальной эмболии. В предшествующие два десятилетия были предложены различные маркерные молекулы, отражающие то или иное звено атерогенеза — нарушение липидного обмена (адипонектин), патологию гемореологии и гемостаза (ингибитор активатора плазминогена — 1 [PAI-1], тканевой активатор плазминогена [t-PA]), эндотелиальную дисфункцию (система оксида азота [NO], асимметричный диметиларгинин [ADMA]), воспалительную реакцию (липопротеид-ассоциированная фосфолипаза A<sub>2</sub> [Lp-PLA<sub>2</sub>], неоптерин, фактор некроза опухоли альфа [TNF-α]).

**Целью** настоящего исследования стало определение биомаркерного потенциала линейки вышеупомянутых маркеров при асимптомной доклинической стадии атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (БЦА).

## Материалы и методы

Учитывая доминирующее место атеросклеротического поражения сонных артерий в генезе острых цереброваскулярных нарушений [2], для исследования нами была отобрана когорта изначально «асимптомных» пациентов с каротидным атеросклерозом – как модели атеросклероза БЦА в целом. Согласно общепринятым на сегодня характеристикам, «асимптомным» считается пациент, у которого в анамнезе в предшествующие 6 мес не отмечалось стойких или преходящих очаговых эпизодов церебральной и/или ретикулярной ишемии в бассейне ипсилатеральной сонной артерии, с определенным при ультразвуковом исследовании стенозированием просвета внутренней сонной артерии (ВСА) на 50% и более [14].

В группу исследования вошло 117 пациентов (средний возраст обследованных составил  $65,7 \pm 9,3$  лет; несколько преобладали мужчины – 59%). Наряду с общеклиническим и детальным неврологическим осмотром данной группы больных проводилось дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий (для верификации степени стеноза и оценки экоструктуры атеросклеротической бляшки), МРТ головного мозга (с целью исключения пациентов с «немыми» очагами ишемии), взятие образцов крови как для рутинных клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы, так и для определения плазменной концентрации и активности исследуемых биомаркеров.

Группу контроля составили 105 пациентов, обратившихся в клинические отделения Научного центра неврологии, у которых при проведении дуплексного сканирования магистральных артерий головы и шеи не было выявлено признаков атеросклероза в системе внутренних сонных и позвоночных артерий. Средний возраст указанной когорты пациентов составил  $53,4 \pm 11,6$  лет; несколько преобладали женщины (61%). Одним из критериев включения в исследование стало подписание участником информированного согласия (включая согласие на необходимые медицинские манипуляции) после ознакомления с информационным листком пациента.

Исследование линейки биомаркеров проводилось с использованием микропланшетного ридера Victor<sup>2</sup>, Perkin-Elmer (США). При всех исследованиях использовались калибраторы фирм-производителей реагентов. Контроль исполнения анализов иммуноферментным методом проводился в дублях с использованием лиофилизированных контрольных сывороток/плазм с низким и высоким содержанием исследуемых параметров.

Статистическая обработка материала исследования проводилась с использованием компьютерной программы Statistica (v. 10). Основными в настоящей работе стали непараметрические методы анализа массива данных, включавшие определение коэффициента корреляции Спирмена, критерия Манна-Уитни, сопоставление двух и трех зависимых групп по количественному признаку (соответственно с использованием метода Wilcoxon matched pairs test и Фридмана); описательная статистика.

## Результаты

Наиболее распространенными жалобами обследованных пациентов с «асимптомными» стенозами ВСА были головная боль и/или реж шум в ушах, а также неустойчивость

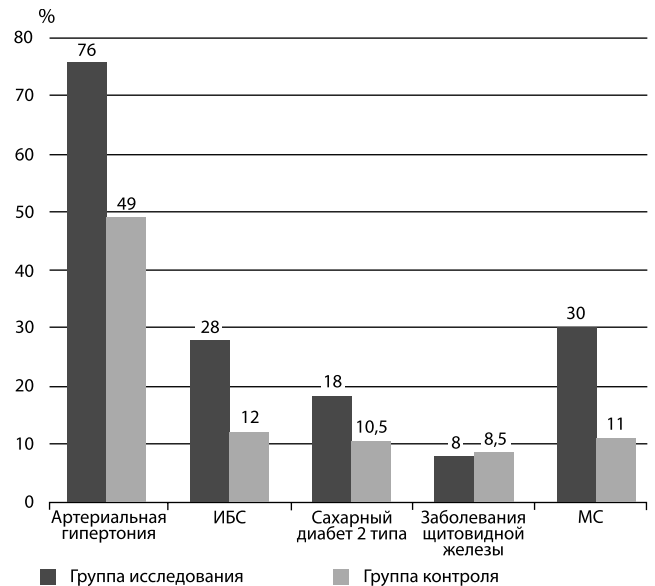


рис. 1: Частота заболеваний у обследованных.

настроения и памяти. В группе контроля подавляющее большинство пациентов (87%) предъявляло жалобы на головную боль. Частыми коморбидными заболеваниями в группе исследования были артериальная гипертензия (76%), ишемическая болезнь сердца (28%), сахарный диабет 2-го типа (18%). В группе контроля эти показатели составили 49%, 12% и 10,5% соответственно. Метаболический синдром (МС) по критериям ВНОК (2009) был диагностирован у 30% пациентов в группе исследования и у 11% – в группе контроля (рис. 1). Злоупотребление курением встречалось в обеих группах примерно с одинаковой частотой (34%).

Поражение каждой из ВСА наблюдалось примерно в равном проценте случаев (48% – для левой, 52% – для правой ВСА). Стенозы умеренной степени (50–69%) наблюдались в 67,6% случаев, высокой степени (70–99%) – в 30,6%. Двусторонние стенозы ВСА (>50%) встречались у 21% больных.

Наличие МС чаще сопровождалось развитием стенозов высокой градации (70–99%). В группе пациентов без МС подавляющее большинство стенозов (80,9%) соответствовали умеренной степени (50–69%), в то время как в группе пациентов с МС такая степень сужения ВСА выявлялась лишь у 61,9% больных.

Исходя из основной цели исследования, проведен анализ плазменных концентраций обозначенных биомаркеров у пациентов групп исследования (основной) и контроля.

При анализе исследуемых биомаркеров выявилось преимущественное повышение плазменных концентраций одних и снижение других в основной группе по сравнению с контрольной. В группе исследования отмечалось повышение среднего уровня PAI-1 по сравнению с контрольной группой (5,1 [2,5; 6,15] и 2,87 [2,48; 3,92] Ед/мл соответственно,  $p=0,002$ ). Также выявлено усиление активности Lp-PLA<sub>2</sub> (284 [215; 341] нг/мл) и TNF- $\alpha$  (41,7 [30,4; 57,4] пг/мл) при сравнении с группой пациентов без атеросклероза (210 [197; 243] нг/мл и 17,5 [14; 23] пг/мл соответственно,  $p<0,01$ ).

таблица 1: Биомаркеры церебрального атеросклероза.

Показатель	Группа исследования	Группа контроля	Значение p
t-PA (нг/мл)	1,95 [1,67; 2,74]	2,45 [2,0; 3,16]	<b>0,006</b>
PAI-1 (Ед/мл)	5,1 [2,5; 6,15]	2,87 [2,48; 3,92]	<b>0,002</b>
ADMA (мкмоль/л)	0,36 [0,19; 0,51]	0,37 [0,24; 0,48]	0,76
Нитрат (мкмоль/л)	58,4 [32; 64]	45,0 [28,5; 55]	<b>0,0039</b>
Нитрит (мкмоль/л)	43,3 [22; 49]	19,2 [11; 23,3]	<b>0,000003</b>
NO (мкмоль/л)	15,0 [8; 21]	25,8 [14,5; 29,5]	<b>0,0004</b>
Адипонектин (мкг/мл)	9,46 [4,7; 14,0]	15,73 [8,6; 19,7]	<b>0,0002</b>
Lp-PLA2 (нг/мл)	284 [215;341]	210 [197;243]	<b>0,006</b>
Неоптерин, нг/мл	7,7 [4,9;14]	6 [3,5; 9]	0,47
TNF-α, пг/мл	41,7 [30,4;57,4]	17,5 [14; 23]	<b>&lt;0,0001</b>

В контрольной группе, напротив, отмечено почти двукратное повышение средних уровней плазменной концентрации адипонектина (15,73 [8,6; 19,7] мкг/мл) в отличие от группы исследования (9,46 [4,7; 14,0] мкг/мл,  $p=0,0002$ ). Существенными оказались и различия в уровнях NO и его метаболитов – нитратов и нитритов. Так, средняя концентрация NO в группе контроля почти в полтора раза превышала таковую в группе исследования (25,8 [14,5; 29,5] и 15,0 [8; 21] мкмоль/л,  $p=0,0004$ ), что сопровождалось противоположными изменениями в концентрациях NO<sub>3</sub> и NO<sub>2</sub> – они были значимо выше в группе исследования (58,4 [32; 64] и 43,3 [22; 49] vs 45,0 [28,5; 55] и 19,2 [11; 23,3] в группе контроля соответственно,  $p<0,004$ ).

Достоверных различий в средних значениях ADMA между группами получено не было ( $p=0,76$ ). Несмотря на это, при рассмотрении отдельных подгрупп пациентов, у которых плазменная концентрация ADMA превышала 0,50 мкмоль/л, было отмечено, что такие уровни ADMA чаще встречались в группе исследования по сравнению с группой контроля (30,6% vs 25,0% соответственно). Также, наличие MC оказалось фактором, влияющим на концентрацию данного метаболита: более высокие уровни ADMA ( $>0,5$  мкмоль/л) отмечались в группе пациентов с MC, по сравнению с пациентами, у которых данная патология отсутствовала (36,4% vs 25,9% соответственно). Данные различия касались только группы исследования.

Отмечены и некоторые связанные с полом особенности. Так, концентрация адипонектина преимущественно повышена у женщин ( $p=0,000015$ ), причем такое соотношение между пациентами обоих полов сохраняется и при рассмотрении отдельно основной ( $p=0,0016$ ) и контрольной ( $p=0,008$ ) групп.

В настоящем исследовании выявлены и некоторые этиопатогенетические корреляции: так, у пациентов в группе исследования снижение NO достоверно взаимосвязано с повышением содержания эндогенного ингибитора NO-синтазы – асимметричного диметиларгинина (ADMA) ( $R=-0,37$ ) (рис. 2).

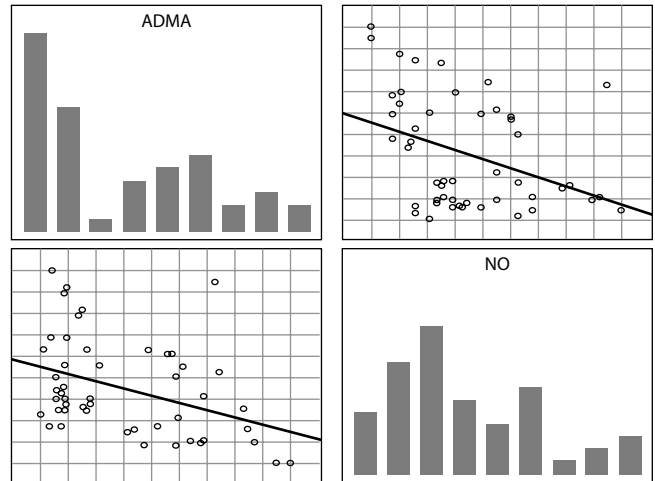


рис. 2: Корреляция уровней ADMA и NO у больных с «асимптомными» стенозами ВСА.

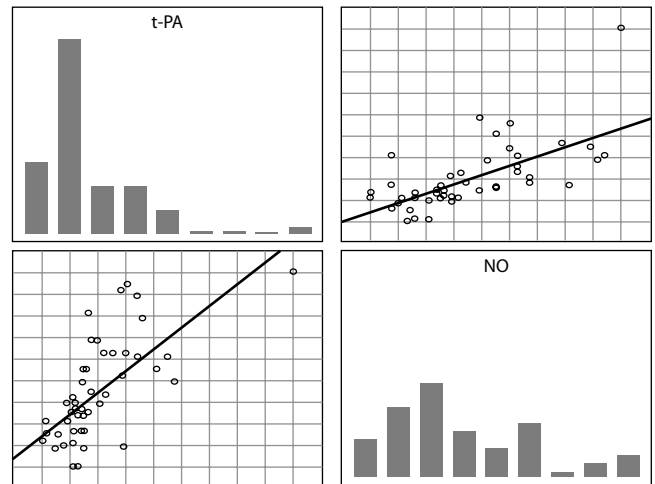


рис. 3: Корреляция уровней t-PA и NO больных с «асимптомными» стенозами ВСА.

В группе исследования также выявлены однонаправленные изменения уровня тканевого активатора плазминогена (t-PA) и NO, корреляция между которыми является статистически достоверной, причем высокой степени ( $R=0,71$ ) (рис. 3). В группе контроля данные показатели не коррелируют друг с другом.

В группе контроля выявлена достоверная корреляция между концентрацией адипонектина и уровнем t-PA ( $R=0,59$ ,  $p<0,05$ ), что может отражать единообразную активность различных компонент антиатерогенной системы организма. Отсутствие такой корреляции ( $R=-0,08$ ,  $p<0,05$ ) в группе пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий говорит о серьезном дисбалансе этих структур.

### Обсуждение

Разнообразие патофизиохимических процессов, сопровождающих атеросклеротическое поражение сосудов, позволяет определить некоторые вехи его развития и, возможно, таргетно воздействовать на них.

Приведенные выше результаты наглядно демонстрируют, что у пациентов с атеросклерозом ВСА отмечаются

разнонаправленные изменения в содержании изучаемых биомаркеров. Учитывая этиопатогенетические аспекты формирования атеросклеротической бляшки, представляется возможным выделение двух групп факторов – проатерогенных и атеропротективных. Говоря о последних, нужно в первую очередь обратить внимание на показатели эндотелиальной функции. Оксид азота, образующийся в эндотелии при участии фермента эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), представляет собой мощный сосудорасширяющий агент, имеющий огромное значение в возникновении такого феномена как поток-зависимая вазодилатация. Помимо этого, NO уменьшает агрегацию тромбоцитов, замедляет адгезию моноцитов и лейкоцитов к эндотелию, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, а также препятствует окислению холестерина липопротеидов низкой плотности [22]. Антитромботическое влияние NO может также быть связано с отрицательным воздействием на экспрессию ингибитора активатора плазминогена – 1 (PAI-1) – протромботического белка [13]. Снижение активности NO, наблюдаемое нами у пациентов с атеросклерозом, свидетельствует об истощении антиатерогенного потенциала сосудистой стенки. Это подтверждается и компенсаторным увеличением содержания метаболитов NO – нитрата и нитрита, что можно рассматривать как адаптивный механизм в условиях нарастающей дисфункции эндотелия.

Одной из возможных причин гипофункции системы NO является гиперпродукция ADMA – эндогенного ингибитора оксида азота. В разное время исследователями было продемонстрировано сочетание высоких концентраций ADMA с другими факторами риска прогрессирования атеросклероза: гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией, гипертриглицеридемией [12], сахарным диабетом [5], инсулинорезистентностью, гипергомоцистеинемией [23]. В настоящем исследовании продемонстрирована обратная зависимость уровней ADMA и NO, причем только у пациентов с атеросклерозом БЦА. Данное наблюдение может отражать патогенетическую роль ADMA в запуске и дальнейшем развитии атерогенного каскада реакций, приводящих к эндотелиальной дисфункции (посредством снижения плазменных уровней NO) и формированию атеросклеротической бляшки.

t-PA – один из важных элементов антитромбогенной активности эндотелия, обеспечивающий превращение неактивного плазминогена в плазмин – ударный фермент фибринолитической системы, что позволяет рассматривать его в ряду атеропротективных веществ. Снижение NO сопровождается уменьшением его плазменной концентрации. Наличие такой сильной положительной взаимосвязи у пациентов с атеросклерозом в системе ВСА свидетельствует, скорее всего, о формировании протромботического состояния крови, которое протекает одновременно со снижением функции фибринолитической системы. Важность указанных нарушений подчеркивается тем, что именно изменения гемореологических и гемостатических показателей играют ведущую и в ряде случаев решающую роль в развитии ишемических НМК [1].

Характеризуя фибринолитическое звено гемостаза, стоит отметить и поведение PAI-1 – фермента, ингибирующего фибринолиз. Обнаружены разнонаправленные изменения в содержании t-PA и PAI-1 как патофизиологических антагонистов у пациентов с атеросклерозом в системе ВСА. Известно, что описываемые молекулы играют серьезную

роль в атерогенезе. Одним из главных событий, лежащих в основе атеросклероза, является ингибирование фибринолиза в связи с увеличением концентрации и активности PAI-1, являющегося, по своей сути, индикатором неэффективного фибринолиза [21]. Указанные нарушения ведут к образованию тромба [29] и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Кроме того, повышение концентрации PAI-1 в плазме крови часто сочетается с гипергликемией и отмечено при многих состояниях, включая метаболический синдром [6], сахарный диабет и ожирение. Учитывая вышеуказанное, PAI-1 – это провоспалительная, прокоагулянтная и профибротическая молекула [32]. Соотношение PAI и t-PA является индикатором состояния системы фибринолиза у пациента и, таким образом, риска тромбоза и ишемических НМК.

Интересным представляется факт отсутствия в наших наблюдениях связи выявленных изменений с возрастом пациентов, что может свидетельствовать о принципиально иных, отличных от возрастзависимых процессов старения, патогенетических аспектах развития сосудистого поражения. Следует сказать, что усиление гемостатической активации наряду с нарастанием степени эндотелиальной дисфункции у пациентов с «асимптомными» формами атеросклероза БЦА – одни из центральных патофизиологических звеньев реализации острых цереброваскулярных эпизодов вне зависимости от патогенетического подтипа ишемического инсульта [3].

Адипонектин был выбран в качестве маркерной молекулы (адипокин) в настоящем исследовании, поскольку в многочисленных работах показана его атеропротективная роль в отношении развития атеросклероза и глобальных сосудистых осложнений. Он ингибирует разнообразные механизмы, лежащие в основе атерогенеза: экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках [26; 28], пролиферацию гладкомышечных клеток [7], *in vitro* образование пенистых клеток [27]. В физиологических концентрациях адипонектин препятствует адгезии моноцитов к эндотелию, превращению макрофагов в пенистые клетки и секреции последними фактора некроза опухоли [24]. Атеропротективные свойства адипонектина были показаны на животных моделях [25], а гипoadипонектинемия выявлялась у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца [15; 18]. Отмечена и тесная связь указанного гормона жировой ткани и с нарушениями углеводного обмена, в частности, входящих в структуру МС. В нашем исследовании выявлено, что у пациентов с «асимптомными» стенозами ВСА концентрация адипонектина значимо и существенно (почти в два раза) ниже нормы ( $p=0,0002$ ). Это наблюдение подчеркивает потенциально одну из ведущих ролей адипонектина (снижения его уровня в крови) в инициации и прогрессировании проатерогенных изменений, что согласуется с результатами других авторов [16; 33].

Lp-PLA<sub>2</sub> – это биологическая молекула, синтезируемая макрофагами в атеросклеротической бляшке (особенно интенсивно – в бляшках сонных артерий), а затем через повреждения в покрышке атеромы проникающая в общий кровоток, где связывается с циркулирующими в плазме атерогенными частицами липопротеидов низкой плотности [4]. Отмечено преимущественное накопление Lp-PLA<sub>2</sub> в «уязвимых» и нестабильных атеросклеротических бляшках [31]. У пациентов с атеросклерозом в ВСА, было установлено достоверное повышение содержания Lp-PLA<sub>2</sub> ( $p<0,0006$ ). Ранее проведенные исследования

таблица 2: Проатерогенные и атеропротективные биомаркеры.

	Проатерогенные	Атеропротективные
Гемореология и гемостаз	PAI-1	t-PA
Эндотелиальная дисфункция	ADMA	NO
Воспаление	Lp-PLA <sub>2</sub> TNF- $\alpha$	
Адипокины		Адипонектин

по оценке прогностического значения Lp-PLA<sub>2</sub> показали, что масса и активность Lp-PLA<sub>2</sub> являются предиктором развития инсульта вне зависимости от предшествующего цереброваскулярного анамнеза [9].

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) — один из основных медиаторов воспаления в организме, обладающий многофакторным и неоднозначным влиянием на сосудистую патологию [17]. Помимо усиления прокоагулянтного потенциала [20], TNF- $\alpha$  вызывает гиперэкспрессию провоспалительных, проатерогенных и протромботических генов [10]. В настоящем исследовании было выявлено достоверное повышение уровня TNF- $\alpha$  в основной группе по сравнению с группой контроля ( $p < 0,0001$ ), что может свидетельствовать о текущих деструктивных процессах при прогрессировании атеросклероза.

Таким образом, с определенной долей условности можно разделить исследованные нами биомаркеры на проатерогенные и атеропротективные (табл. 2).

## Список литературы

1. Орлов С.В., Домашенко М.А., Костырева М.В. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома. Клиническая медицина 2007; 85 (1): 40–43.
2. Суслина З.А., Танашиян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения. Атеротромбоз 2009; 2: 60–67.
3. Танашиян М.М. Гемостаз, гемореология и атерогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. Анн. клинич. и эксперим. неврологии 2007; 1 (2): 29–33.
4. Танашиян М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С. и др. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты. Анн. клинич. и эксперим. неврологии 2013; 7 (4): 4–9.
5. Abbasi F., Asagmi T., Cooke J.P. et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2001; 88: 1201–1203.
6. Alessi M.C., Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006 Oct; 26 (10): 2200–2207.
7. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adipocytederived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. Circulation. 2002; 105: 2893–2898.
8. Aronson J.K. Biomarkers and surrogate endpoints. Br J Clin Pharmacol. 2005; 59: 5; 491–494.
9. Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Bang H. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for

## Заключение

Широкое внедрение в клиническую практику методов ангио- и нейровизуализации дало импульс превентивной ангионеврологии. Вместе с этим менее инвазивное и в большей мере доступное исследование биомаркерного профиля пациентов с каротидным атеросклерозом — одно из перспективных направлений в этой области, позволяющее оценить индивидуальные факторы риска прогрессирования сосудистой патологии головного мозга. Необходимо отдельно выделить роль исследования именно ряда (а не отдельных) биомаркеров — как проатерогенных, так и атеропротективных, поскольку, как видно из результатов представленного исследования, именно дисбаланс в рассмотренных системах является причиной инициации, а затем развития атеросклеротического поражения БЦА. Соотношение и превалирование протромбогенных биомаркеров с большой долей вероятности позволяет прогнозировать дальнейшее течение атеросклеротического процесса с возможной реализацией острых сосудисто-мозговых катастроф.

Стоит упомянуть об ограничениях настоящей работы. Высокий процент коморбидности (практически неизбежный при наборе такой «возрастной» категории больных), а также небольшой объем выборки могли привести к искажениям при статистической обработке данных. Несомненно, однако, что дальнейшее исследование и валидация на более значительных категориях пациентов описанной линейки биомаркеров, а также ее разумное с практической точки зрения рассмотрение вполне обоснованно.

- incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Arch Intern Med. 2005; 165: 2479–2484.
10. Bergh N., Ulfhammer E., Glise K. et al. Influence of TNF- $\alpha$  and biomechanical stress on endothelial anti- and prothrombotic genes. Biochem Biophys Res Commun 2009; 385: 314–318.
11. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 89–95.
12. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation 1998; 98: 1842–1847.
13. Bouch J.L., Hansen H., Feener E.P. Natriuretic factors and nitric oxide suppress plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. Role of cGMP in the regulation of the plasminogen system. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998; 18: 1771–1779.
14. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA 1995; 273: 1421–1428.
15. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20: 1595–1599.
16. Iglsteder B., Mackevics V., Stadlmayer A. et al. Plasma adiponectin levels and sonographic phenotypes of subclinical carotid artery atherosclerosis: data from the SAPHIR Study. Stroke. 2005 Dec; 36 (12): 2577–2582.
17. Kleinbongard P., Heusch G., Schulz R. TNF $\alpha$  in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. Pharmacology &

Therapeutics 127; 2010; 295–314.

18. Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S. et al. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 85–89.

19. Legator MS, Morris DL. What did Sir Bradford Hill really say? *Arch Environ Health* 2003; 58: 718–720.

20. Levi, M., Keller, T. T., van, G. E., & Ten, C. H. (2003). Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res* 60, 26–39.

21. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Transatlantic Network on Atherothrombosis. J Am Coll Cardiol.* 2009 Dec 1; 54 (23): 2129–2138.

22. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res.* 2001; 88: 756–762.

23. Miyazaki H., Matsuoka H., Cooke J.P. et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141–1146.

24. Okamoto Y., Arita Y., Nishida M. et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res.* 2000; 32: 47–50.

25. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2002; 106: 2767–2770.

26. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 1999; 100: 2473–2476.

27. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Adipocytederived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001; 103: 1057–1063.

28. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation.* 2000; 102: 1296–1301.

29. Pandolfi A., Cetrullo D., Polishuck R. et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Aug; 21 (8): 1378–1382.

30. Paone J.F., Waalkes T.P., Baker R.R., Shaper J.H. Serum UDP-galactosyl transferase as a potential biomarker for breast carcinoma. *J Surg Oncol* 1980; 15: 59–66.

31. Searle J., Danne O., Müller C., Mockel M. Biomarkers in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiol.* 2011 Jun; 59 (3): 203–223.

32. Vaughan D.E. “PAI-1 and atherothrombosis,” *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3 (8): 1879–1883.

33. Yoon J.-H., Kim S.-K., Choi H.-J. et al. Adiponectin Provides Additional Information to Conventional Cardiovascular Risk Factors for Assessing the Risk of Atherosclerosis in Both Genders. 2013. *PLoS ONE* 8 (10): e75535. doi:10.1371/journal.pone.0075535.

## Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk

M.M. Tanashyan, A.A. Raskurazhev, A.A. Shabalina, O.V. Lagoda, E.V. Gnedovskaya

*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

**Keywords:** atherosclerosis of brachiocephalic arteries, asymptomatic stenoses, biomarkers, endothelial dysfunction, hemorheology and hemostasis.

The article discusses the results of a study of asymptomatic patients with a severe stenosing process in the brachiocephalic arteries (in a model of carotid atherosclerosis), with emphasis on determination of biochemical markers associated with various stages of atherogenesis. The definition of a group of pro-

atherogenic and atheroprotective biomarkers is suggested and substantiated. Correlations among biomarkers are described. The correlations have potential etiopathogenetic nature, which necessitates further validation of these pathological changes in wider groups of patients.

**Контактный адрес:** Раскуражев Антон Алексеевич – асп. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: rasckey@live.com;

Танашян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе ФГБНУ НЦН;

Шабалина А.А. – рук. лаб. гемореологии и нейроиммунологии с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН;

Лагода О.В. – старш. науч. сотр. 1-го неврол. отдел. ФГБНУ НЦН;

Гнедовская Е. В. – ученый секретарь ФГБНУ НЦН.