



Оценка биомаркерного профиля у пациентов, перенёсших каротидную ангиопластику со стентированием

М.М. Танащян, В.А. Аннушкин, А.А. Раскуражев, О.В. Лагода, А.А. Шабалина, Р.Б. Медведев, В.Л. Щипакин

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Превалирующая основа сердечно-сосудистых заболеваний — атеросклероз, хроническое, многофакторное заболевание. Большую значимость в развитии нарушений мозгового кровообращения на фоне атеросклероза отводят изменениям в системах крови и сосудистой стенке. С целью верификации патологического действия используют биомаркеры — объективно измеряемые показатели различных процессов.

Цель исследования — оценка биомаркеров атерогенеза у пациентов, перенёсших каротидную ангиопластику со стентированием (КАС), в динамике развития цереброваскулярной патологии.

Материалы и методы. Обследовали 50 пациентов (50% мужчин и 50% женщин; средний возраст $65,4 \pm 6,4$ года) с установленным цереброваскулярным заболеванием на фоне атеросклероза сосудов головного мозга. Все обследованные имели гемодинамически значимое поражение внутренней сонной артерии: как с симптомным (стеноз 60% и более), так и с асимптомным (70% и более) стенозами, подтверждёнными с помощью дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий головы. Всем пациентам по показаниям была проведена КАС. До и через 1 год после ангиореконструктивного вмешательства выполнены общесоматический и неврологический осмотр, магнитно-резонансная томография головного мозга, лабораторные исследования биомаркеров атерогенеза.

Результаты. Исходно у всех пациентов наблюдалось повышение проатерогенного сдвига изучаемых показателей крови, преимущественно показателей деградации внеклеточного матрикса, воспаления и биомаркеров, ассоциированных с атерогенезом (в том числе остеопротегерина и хромогранина А). Обнаружена прямая корреляционная связь остеопротегерина с качеством атеросклеротических бляшек с преобладанием гиперэхогенного компонента ($r = 0,29$; $p < 0,05$). При контрольном ультразвуковом исследовании каротидной системы через год не обнаружено развития рестеноза ни у одного из пациентов в стентированных артериях.

Через 1 год после КАС определены значимые изменения таких биомаркеров, как остеопротегерин (снижение до $1,765$ нг/мл [$1,592$; $1,937$]; $p < 0,05$) и хромогранин А (повышение до $31,3$ мкг/л [$13,9$; $90,7$]; $p < 0,05$). При повторном исследовании выявлена ассоциация изменения паттерна системы NO в сторону его улучшения (повышение NO до $38,23$ мкмоль/л [$32,95$; $43,51$]; $p < 0,001$), сдвига в морфологии атеросклеротических бляшек и биомаркерного профиля в атеропротективную сторону.

Заключение. Проспективное, в течение 1 года, наблюдение за пациентами после КАС по поводу симптомного/асимптомного гемодинамически значимого стеноза внутренней сонной артерии выявило в целом благоприятное изменение соотношения уровня биомаркеров атерогенеза (как ультразвуковых, так и показателей крови) в сторону атеропротективного спектра. Это способствовало отсутствию прогрессирования церебрального атеросклероза в период наблюдения. Возможными медиаторами этого процесса могут служить хромогранин А и остеопротегерин, что обосновывает необходимость дальнейшего их изучения в аспекте атерогенеза.

Ключевые слова: атеросклероз; каротидная баллонная ангиопластика со стентированием; ишемический инсульт; биомаркеры; воспаление; эндотелиальная дисфункция

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 9-5/20 от 25.11.2020).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: annushkin@neurology.ru. Аннушкин В.А.

Для цитирования: Танащян М.М., Аннушкин В.А., Раскуражев А.А., Лагода О.В., Шабалина А.А., Медведев Р.Б., Щипакин В.Л. Оценка биомаркерного профиля у пациентов, перенёсших каротидную ангиопластику со стентированием. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(2):5–15.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.1>

Поступила 20.02.2023 / Принята в печать 12.03.2023 / Опубликовано 25.06.2023

Assessment of Biomarker Profile in Patients Post Carotid Angioplasty and Stenting

Marine M. Tanashyan, Vladislav A. Annushkin, Anton A. Raskurazhev, Olga V. Lagoda, Alla A. Shabalina, Roman B. Medvedev, Vladimir L. Shchipakin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases are predominantly caused by atherosclerosis as a multifactorial chronic condition. Alterations in the hematological system and the blood vessel wall are considered as highly significant for onset and development of cerebrovascular disorders associated with atherosclerosis. Biomarkers as measurable indicators are to verify abnormal activity.

Objective: to assess atherogenesis biomarkers in patients after carotid angioplasty and stenting (CAS) as associated with development of cerebrovascular disease.

Materials and methods. We evaluated 50 individuals (50% men, 50% women; average age 65.4 ± 6.4 years) with established cerebrovascular disease associated with brain atherosclerosis. All of them had hemodynamically significant abnormalities in the internal carotid artery (ICA) with both symptomatic (stenosis 60% and more) and asymptomatic (stenosis 70% and more) stenoses confirmed by duplex scanning of the brachiocephalic arteries. All patients underwent CAS as indicated. Before and 1 year after the intervention, we performed clinical and neurological examinations, brain magnetic resonance imaging, and laboratory tests of atherogenesis biomarkers.

Results. At baseline, all the individuals demonstrated a pro-atherogenic shift in the assessed indicators, predominantly markers of extracellular matrix degradation, inflammation and atherogenesis (including osteoprotegerin and chromogranin A). Additionally, we established a direct correlation between osteoprotegerin levels and the characteristics of mostly hyperechoic atherosclerotic plaques ($r = 0.29$; $p < 0.05$). A year later, no signs of restenosis were shown in follow-up ultrasound assessment of stented arteries in any patient.

In 1 year post CAS, we found significant changes in the levels of osteoprotegerin (decrease to 1.765 pg/mL [1.592 ; 1.937]; $p < 0.05$) and chromogranin A (elevation to 31.3 μ g/L [13.9 ; 90.7]; $p < 0.05$). Re-assessment demonstrated association between changes in the pattern of the nitrogen oxide system, which tends to improve (NO elevation to 38.23 μ mol/L [32.95 ; 43.51]; $p < 0.001$), and atheroprotective shift in the morphology of atherosclerotic plaques and biomarker profile.

Conclusion. Prospective, 1-year long observation for patients who underwent CAS for symptomatic/asymptomatic hemodynamically significant ICA stenoses revealed favourable atheroprotective shift in both ultrasound and hematological atherogenesis biomarker ratio. This shift contributed to the absence of cerebral atherosclerosis progression during the follow-up. The process may be mediated by chromogranin A and osteoprotegerin, and their further research is needed from perspective of atherogenesis.

Keywords: atherosclerosis; carotid balloon angioplasty and stenting; ischemic stroke; biomarkers; inflammation; endothelial dysfunction

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 9-5/20, November 25, 2020).

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: annushkin@neurology.ru. Annushkin V.A.

For citation: Tanashyan M.M., Annushkin V.A., Raskurazhev A.A., Lagoda O.V., Shabalina A.A., Medvedev R.B., Shchipakin V.L. Assessment of biomarker profile in patients post carotid angioplasty and stenting. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(2):5–15. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.1>

Received 20.02.2023 / Accepted 12.03.2023 / Published 25.06.2023

Введение

Сосудистые катастрофы, в том числе ишемический инсульт, являются важнейшей, неуклонно растущей проблемой XXI в. со значимыми медицинскими и социально-экономическими последствиями [1]. Превалирующая основа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — атеросклероз, хроническое, многофакторное заболевание. Большую значимость в развитии нарушений мозгового кровообращения на фоне этого заболевания отводят разнообразным изменениям в системах крови и сосудистой стенки [2, 3].

С целью верификации (диагностики) того или иного патологического действия используются различные биомаркеры — количественно и объективно измеряемые показате-

тели этого процесса или ответа на фармакологическую терапию [4]. Биомаркеры атеросклероза церебральных артерий на сегодняшний день представлены в основном результатами ангиовизуализирующих методов: компьютерная томография, магнитно-резонансная ангиография и ультразвуковое исследование, в том числе с усилением контрастным веществом для определения неоангиогенеза [5]. В то же время за последние три десятилетия было определено немалое количество потенциально проатерогенных/атеропротективных биомаркеров крови. Сочетание ультразвуковых характеристик сосудистой стенки с биомаркерами крови представляется интересной моделью для эффективной стратификации риска и мониторинга прогрессирования цереброваскулярного здоровья пациента.

Ранее проведённые работы показали высокую вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с повышением таких биомаркеров, как медиаторы воспаления и эндотелиальной дисфункции (молекулы межклеточной адгезии, Р- и Е-селектины, белки острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, амилоид А, про- и противовоспалительные цитокины и др.) [6, 7]. Наряду с вышеуказанными и другими известными биомаркерами, характеризующими нарушение липидного обмена (адипонектин, лептин), патологию гемореологии и гемостаза (ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1), тканевой активатор плазминогена (t-РА)), эндотелиальной дисфункции (система оксида азота, асимметричный диметиларгинин), воспалительную реакцию (липопротеид-ассоциированная фосфолипаза А2, неоптерин, фактор некроза опухоли-α) и вносящими свой вклад в развитие атеросклероза, в последнее время появились другие индикаторы прогрессирования ССЗ.

В 2016 г. J. Verntsson и соавт. показали, что повышение сывороточного орозоумукоида коррелировало с прогрессированием церебрального атеросклероза и увеличивало частоту возникновения инсульта [8]. После обнаружения J. Kokkinos и соавт. связи между повышением фактора роста фибробластов и наличием у пациента ССЗ [9] было выдвинуто предположение о возможности использования этого показателя как маркера субклинического течения атеросклероза. Y. Сао и соавт. доказали достоверную значимость сывороточного остеопротегерина [10], а S.K. Mahata и соавт. — хромогранина А в прогрессировании атеросклероза, в том числе на животных моделях [11].

В спектре мероприятий по профилактике ишемического инсульта атеротромботического генеза важное место занимает каротидная реваскуляризация: операции каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) и каротидной ангиопластики со стентированием (КАС) [12, 13]. Назначаемая этой категории больных антиагрегантная и липидснижающая терапия в адекватных дозах позволяет значительно снизить риск развития ишемического инсульта и замедлить прогрессирование атеросклероза. Кроме того, воздействие на модифицируемые факторы риска и увеличение приверженности лечению играет большую роль в снижении риска развития ишемического инсульта и рестеноза после хирургического вмешательства.

Несмотря на исследования эндотелиальной дисфункции, воспаления и нарушений обмена липидов, лишь малая часть из них проведена в динамике с оценкой вариантов развития и прогрессирования атеросклероза. В ряде работ фокусировались на изучении концентрации биомаркеров в качестве предикторов развития клинических проявлений атеросклероза и его прогрессирования, в других оценивались влияние и достоверное повышение провоспалительных биомаркеров после ангиореконструктивных вмешательств, в том числе с их влиянием на тромботические осложнения, что, по мнению авторов, говорит о возможности их использования для стратификации риска [14–16]. Показана существенная разница в повышении провоспалительных биомаркеров после КАС и каротидной эндартерэктомии. Отмечено более значимое повышение различных матриксных металлопротеиназ (ММР) после каротидной эндартерэктомии, что может объясняться более протяжённым повреждением всех слоёв артериальной стенки, в то время как КАС сопровождается меньшими изменениями в концентрации провоспалительных биомар-

керов, коррелирующих со снижением частоты послеоперационных осложнений (инсульт, когнитивные нарушения, рестеноз) [17].

Целью нашего исследования явилась оценка биомаркеров атерогенеза у пациентов, перенёвших стентирование сонной артерии, в динамике развития цереброваскулярной патологии.

Материалы и методы

В настоящее проспективное наблюдение были включены 50 пациентов (средний возраст $65,4 \pm 6,4$ года; 50% мужчин и 50% женщин). Критерием включения был установленный диагноз цереброваскулярного заболевания на фоне церебрального атеросклероза со стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) — асимптомный стеноз 70% и более или симптомный стеноз 60% и более, являющийся показанием к ангиореконструктивному вмешательству. Критериями исключения стали соматические заболевания тяжёлой степени; онкологические заболевания, в том числе в анамнезе; острые инфекционные заболевания (менее 6 мес в анамнезе). Стенозы ВСА были подтверждены с помощью дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий головы. Основные демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Всем пациентам по показаниям была проведена КАС ВСА. Средний период наблюдения составил 372 ± 28 дней (минимум — 328; максимум — 487). После проведения КАС все обследованные получали свою базовую терапию, в том числе с коррекцией гипогликемических и гипотензивных препаратов, а также в обязательном порядке двойную антиагрегантную и липидснижающую терапию.

Наряду с рутинными исследованиями, исходя из основной цели, у всех пациентов оценивали:

- параметры гемореологии и гемостаза (агрегация тромбоцитов, индуцированная адреналином и АДФ (АТ-адреналин, АТ-АДФ), фибриноген, дизентегрин-подобная металлопротеаза с мотивом тромбоспондина-1, член 13 (ADAMTS-13), t-РА, РАI-1;
- показатели жирового и липидного обмена (общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), атерогенная малая субъединица (sЛПНП), липопротеины высокой плотности, адипонектин, липопротеин А, эндогенный регулятор метаболизма липидов и глюкозы семейства фактора роста фибробластов, липидзависимая фосфолипаза А2;
- показатели дисфункции эндотелия, повреждения сосудистой стенки и патологического ангиогенеза (система оксида азота (NO, NO₂, NO₃), молекула межклеточной адгезии-1, фактор роста эндотелия (VEGF-A), растворимый тромбомодулин);
- маркеры деградации внеклеточного матрикса, воспаления и маркеры, ассоциированные с атерогенезом (ММР-1, ММР-9) ингибитор ММР-1, интерлейкин-1 и -6, асимметричный диметиларгинин, орозоумукоид, хромогранин А, остеопротегерин.

Оценка приверженности проведена с использованием стандартизованных отечественных опросников: Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности лечению и отечественный Опросник приверженности терапии. Подобные исследования выполня-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. General patients' characteristics

Параметры Parameters	Больные с цереброваскулярными заболеваниями Patients with cerebrovascular disease (n = 50)	
Возраст, лет Age, years	<i>M</i> ± <i>SD</i>	65,4 ± 6,4
Пол Sex		
женщины female	<i>n</i> (%)	25 (50)
мужчины male	<i>n</i> (%)	25 (50)
Отягощённый семейный анамнез по ССЗ Family history of cardiovascular disorders	<i>n</i> (%)	20 (40%)
Артериальная гипертония Arterial hypertension	<i>n</i> (%)	47 (94)
Ишемический инсульт в анамнезе History of ischemic stroke	<i>n</i> (%)	22 (44)
Симптомный каротидный стеноз Symptomatic carotid stenosis	<i>n</i> (%)	22 (44)
Асимптомный каротидный стеноз Asymptomatic carotid stenosis	<i>n</i> (%)	28 (56)
Ишемическая болезнь сердца Ischemic heart disease	<i>n</i> (%)	20 (40)
Коронарное стентирование Coronary stenting	<i>n</i> (%)	6 (12)
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	<i>n</i> (%)	1 (2)
Гипертрофия левого желудочка Left ventricular hypertrophy	<i>n</i> (%)	26 (52%)
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus	<i>n</i> (%)	15 (30,0)
Ожирение/избыточный вес Obesity/overweight	<i>n</i> (%)	16 (32)/20 (40)
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/sq. m	Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	28,59 [27,46; 29,73]
Курение Smoking	<i>n</i> (%)	20 (40,0)

лись дважды — до и через 1 год после проведённого ангио-реконструктивного вмешательства.

В этот же период проводили повторное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (для оценки экзогенности структуры атеросклеротической бляшки (АСБ) и динамического наблюдения за просветом оперированной и контрольной артерий после стентирования). За прогрессирование атеросклероза было принято считать нарастание степени стеноза на 20% и более за период не менее 6 мес от предыдущего исследования [18].

Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинской декларации 1964 г. и её последующих обновлениях и одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 9-5/20 от 25.11.2020).

Статистический анализ выполнен в программе «Statistica v. 12» («StatSoft Inc.») и на языке программирования R (версия 4.2.1) в программной оболочке «RStudio v. 2022.12.0» (подключаемые модули: «tidyverse», «Hmisc», «corr», «corrplot», «ggstatsplot»). Соответствие распределения количественных переменных нормальному закону оценивали с использованием теста Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, анализа эксцесса и асимметрии. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического (*M*) и стандартного отклонения (*SD*) либо в виде медианы (*Me*) и межквартильного интервала [Q₂₅; Q₇₅]. Различия между двумя группами оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента для зависимых групп, а также *W*-критерия Вилкоксона при ненормальном распределении. Категориальные переменные представлены

в виде абсолютных частот и относительных долей. Динамику в таблицах сопряжённости оценивали с помощью критерия Мак-Немара. Для оценки совместной изменчивости количественных и порядковых переменных использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Пороговым уровнем статистической значимости считали при *p* < 0,05.

Результаты

Наиболее частыми коморбидными состояниями у обследованных пациентов с верифицированным атеросклерозом являлись артериальная гипертония (94%), ишемическая болезнь сердца (40%), сахарный диабет (30%), избыточная масса тела и ожирение (72%).

Средний стаж артериальной гипертонии исходно составил 7,5 года. Средняя длительность сахарного диабета составляла 5,4 года. У 14 пациентов ишемическая болезнь сердца проявлялась стенокардией напряжения, у 6 пациентов в анамнезе наблюдался инфаркт миокарда.

Большая часть включённых в исследование пациентов постарались, согласно рекомендациям, уменьшить нагрузку факторов риска ССЗ. Так, средний индекс массы тела с $28,59 \pm 3,98$ кг/м² [27,46; 29,73] в среднем уменьшился за год на 1,82 единицы по сравнению с исходными значениями (*p* < 0,001); 16 (23%) пациентов отметили изменения образа жизни, в том числе 2 пациента полностью отказались от курения. При контрольном визите через 1 год пациенты в 2,25 раза чаще отмечали увеличение потребления фруктов и овощей (*p* = 0,023) и в 2,89 раза чаще — увеличение физической активности (*p* = 0,008).

Таблица 2. Ультразвуковые характеристики каротидной системы
Table 2. Ultrasound parameters of the carotid system

Показатель Parameter		Степень стеноза Stenosis type		p
		до КАС pre CAS	через 1 год после КАС 1 year post CAS	
Симптомный стеноз Symptomatic stenosis	(n = 22), Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	75,23 [66,25; 85]	0	
Асимптомный стеноз Asymptomatic stenosis	(n = 28), Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	77,5 [70; 81,25]	0	
Контралатеральный стеноз ВСА ICA contralateral stenosis	(n = 37), Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	52,6 [49,1; 56,0]	53,5 [50; 57,1]	> 0,05
Типы бляшек Plaque types				
однородная гипоэхогенная homogenous hypoechoic	n (%)	3 (6%)	0 (0%)	
гетерогенные, преимущественно гипоэхогенная heterogenous mostly hypoechoic	n (%)	16 (32%)	16 (32%)	0,368
гетерогенные, преимущественно гиперэхогенная heterogenous mostly hyperechoic	n (%)	26 (52%)	29 (58%)	
кальцинированная calcified	n (%)	5 (10%)	5 (10%)	

Чрезвычайно важным для определения тактики ведения пациента, в том числе с отягощённым семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям (а их в исследовании было 40%), является уточнение приверженности к лечению. Проведённое с помощью Российского универсального опросника количественной оценки приверженности лечению и отечественного Опросника приверженности терапии тестирование установило высокие показатели приверженности как в целом к лечению, так и медицинскому сопровождению, лекарственной терапии и модификации образа жизни — и на дооперационном этапе, и сохранившееся в период повторного визита. Так, показатель приверженности к лекарственной терапии составлял $76,3 \pm 8,1\%$, к медицинскому сопровождению — $87,2 \pm 9,2\%$, к модификации образа жизни — $81,8 \pm 8,9\%$. Итоговый интегральный показатель приверженности лечению, таким образом, составил $79,99 \pm 5,33\%$.

Ультразвуковое исследование сосудистой системы выявило различные характеристики каротидного атеросклероза (табл. 2). Наряду с исследованием заинтересованной стороны обнаружено наличие стеноза и в контралатеральной ВСА у 37 (74%) пациентов. Отмечено 30–49% сужение просвета контралатеральной ВСА у 16 (32%) пациентов, 50–70% — у 21 (42%) пациентов, стеноз более 70% в контралатеральной артерии не встречался. Сочетанное поражение каротидного и коронарного бассейнов отмечено у 17 (34%) пациентов.

При контрольном ультразвуковом исследовании каротидной системы через год не обнаружено развития рестеноза ни у одного из пациентов в стентированных артериях. Однако в 34 (74%) случаях отмечено без значимого изменения типа АСБ переформатирование её структуры в сторону преобладания гиперэхогенного компонента. Не обнаружено дополнительных случаев перехода АСБ на устьевые участки артерий. Исследование каротидных артерий на контралатеральной операции стороне также не выявило признаков прогрессирования каротидного стеноза.

Детальный и многосторонний сравнительный анализ изученных биомаркеров крови до и после операции выявил статистически значимое изменение ряда показателей.

Ангиореконструктивное вмешательство в отдалённом периоде было сопряжено с улучшением в целом по группе биомаркеров гемореологии и гемостаза (табл. 3). Отмечено статистически значимое снижение ($p < 0,001$) агрегационных параметров тромбоцитов (АТ-адреналин — на 5,9%, АТ-АДФ — на 10,3%), фибриногена — в среднем на 0,5 г/л, что свидетельствует об уменьшении тромбогенного потенциала крови. Это сочеталось с некоторой тенденцией к нормализации фибринолитического звена системы гемостаза (повышение t-РА и снижение PAI-1).

Другим важным пулом исследованных в динамике биомаркеров являлись показатели липидного обмена: «классические» (холестерин, ЛПНП и т.д.) и относительно новые (табл. 4). Обращает на себя внимание значимое снижение уровня показателей липидного профиля: общего холестерина — в среднем на 1,2 ммоль/л, триглицеридов — в среднем на 0,6 ммоль/л, ЛПНП — в среднем на 0,48 ммоль/л. Отдельного внимания заслуживает увеличение на 0,2 мкг/мл другого важного медиатора жировой ткани — адипонектина, предположительно выполняющего атеропротективную роль. Помимо этого маржинально значимым оказалось снижение в динамике такого маркера липидного обмена, как α -липопротеин (21,4 и 19,9; $p = 0,06$).

Показатели, отражающие активность сосудистой стенки, являются одними из главных в оценке процессов атерогенеза: это и маркеры эндотелиальной дисфункции (в первую очередь, система NO), повреждения эндотелия (VEGF-A), его активации (табл. 5). В динамике после КАС было отмечено значительное изменение паттерна системы NO в сторону его улучшения: увеличение NO₃ в среднем на 23,9 мкмоль/л ($p < 0,001$), NO₂ — в среднем на 14,6 мкмоль/л ($p = 0,002$), NO — в среднем на 9,4 мкмоль/л ($p < 0,001$). Помимо этого, статистически значимо снизились и такие

Таблица 3. Результаты показателей гемореологии и гемостаза, Ме [Q₂₅; Q₇₅]Table 3. Hemorheology and hemostasis markers, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель Parameter	До КАС Pre CAS	Через 1 год после КАС 1 year post CAS	<i>p</i>
АТ-адреналин Epinephrine-induced platelet aggregation	45 [40,6; 49,5]	39,2 [36; 42,3]	< 0,001
АТ-АДФ ADP-induced platelet aggregation	46,4 [43,7; 49,1]	36,1 [33,9; 38,3]	< 0,001
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	3,96 [3,73; 4,18]	3,45 [3,33; 3,57]	< 0,001
t-PA, нг/мл I ng/mL	2,23 [1,56; 7,35]	3,39 [2,3; 6,83]	0,367
PAI-1, ЕД/мл I U/mL	37,39 [33,71; 41,07]	34,85 [31,85; 37,84]	0,06
t-PA/PAI-1	8,89 [4,65; 18,97]	11,97 [6,61; 17,85]	0,144
ADAMTS-13, ЕД/мл I U/mL	1,3 [1,2; 1,4]	1,35 [1,14; 1,48]	0,39

Таблица 4. Результаты показателей липидного обмена, Ме [Q₂₅; Q₇₅]Table 4. Lipid metabolism markers, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель Parameter	До КАС Pre CAS	Через 1 год после КАС 1 year post CAS	<i>p</i>
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	5,67 [5,27; 6,08]	4,48 [4,28; 4,67]	< 0,001
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,89 [1,61; 2,17]	1,29 [1,17; 1,41]	< 0,001
Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/L	1,63 [1,5; 1,77]	1,59 [1,49; 1,69]	0,321
ЛПНП, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/L	1,89 [1,64; 2,14]	1,41 [1,3; 1,52]	< 0,001
Адионектин, мкг/мл Adiponectin, µg/mL	6,4 [3,8; 10,1]	6,6 [5,3; 9,4]	0,347
Фактор роста фибробластов, пг/мл Fibroblast growth factor, pg/mL	7,42 [6,88; 7,95]	7,99 [7,25; 8,72]	0,203
Липидзависимая фосфолипаза А2, нг/мл Lipoprotein-associated phospholipase A2, ng/mL	99,9 [64,8; 177]	97,8 [67,6; 197]	0,367
sЛПНП, мг/дл Small dense low-density lipoprotein, mg/dL	38,4 [33,9; 42,9]	37,1 [32,7; 41,5]	0,285
α-Лipoprotein, мг/дл α-Lipoprotein, mg/dL	21,43 [19,04; 23,82]	19,85 [17,49; 22,21]	0,06

маркеры повреждения сосудистой стенки, как молекула межклеточной адгезии-1 (482,4 и 468,9; $p < 0,001$) и фактор роста эндотелия (137,5 и 114,3; $p = 0,016$).

Результаты оценки биомаркеров воспаления и деградации внеклеточного матрикса в отдалённом послеоперационном периоде, в том числе относительно новых и мало изученных остеопротегерина и хромогранина А, продемонстрировали разнонаправленные изменения (табл. 6). Так, отмечено снижение значений остеопротегерина (на 0,308 пг/мл; $p = 0,009$) и повышение уровня хромогранина А (на 9,6 мкг/л; $p = 0,001$). При этом выявлено увеличение концентрации маркеров дестабилизации внеклеточного

матрикса и воспаления: MMP-1 — на 71 нг/мл ($p = 0,003$) и MMP-9 — на 60 нг/мл ($p = 0,027$).

Для выяснения возможных взаимосвязей гематологических и ультразвуковых биомаркеров в прогрессировании каротидного атеросклероза был проведён корреляционный анализ между ними. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий АСБ были морфологически разделены на 4 категории:

- однородные гипоэхогенные с наличием или без плотной покрышки;
- гетерогенные, преимущественно гипоэхогенные (менее 50% эхопозитивных включений);

Таблица 5. Результаты показателей дисфункции эндотелия, повреждения сосудистой стенки и патологического ангиогенеза, Ме [Q₂₅; Q₇₅]
Table 5. Markers of endothelial dysfunction, vascular wall damage, and abnormal angiogenesis, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель Parameter	До КАС Pre CAS	Через 1 год после КАС 1 year post CAS	<i>p</i>
NO ₃ , мкмоль/л μmol/L	130,13 [122,77; 137,49]	154,05 [142,27; 165,83]	< 0,001
NO ₂ , мкмоль/л μmol/L	101,26 [95,85; 106,66]	115,82 [105,54; 126,11]	0,002
NO, мкмоль/л μmol/L	28,87 [24,31; 33,44]	38,23 [32,95; 43,51]	< 0,001
Молекула межклеточной адгезии-1, нг/мл Intercellular adhesion molecule 1, ng/mL	482,4 [448,6; 505]	468,9 [447,3; 503,2]	0,0004135
VEGF-A, пг/мл pg/mL	137,5 [59,3; 280,1]	114,3 [68; 156,5]	0,016
Растворимый тромбомодулин, пг/мл Soluble thrombomodulin, pg/mL	5,15 [3,7; 7,2]	5,8 [4,79; 8,5]	0,725

Таблица 6. Результаты биомаркеров деградации внеклеточного матрикса, воспаления и ассоциированных с атерогенезом, Ме [Q₂₅; Q₇₅]
Table 6. Markers of extracellular matrix degradation, inflammation, and atherogenesis, Me [Q₂₅; Q₇₅]

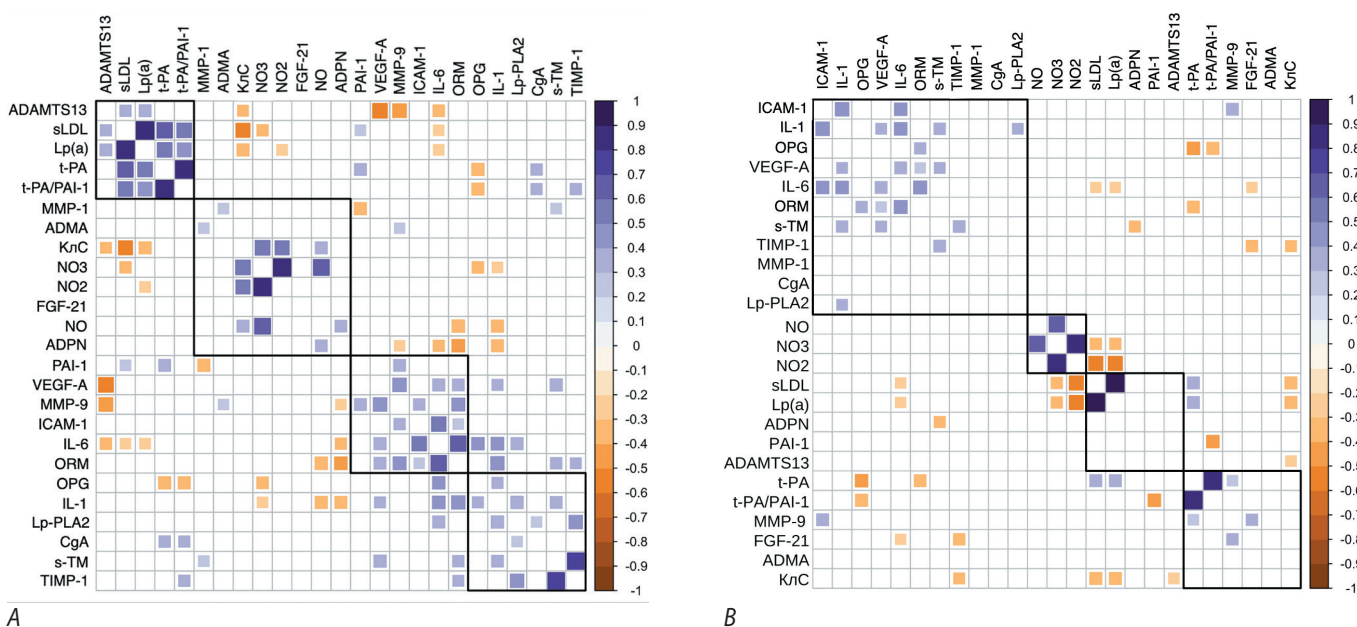
Показатель Parameter	До КАС Pre CAS	Через 1 год после КАС 1 year post CAS	<i>p</i>
MMP-1, нг/мл ng/mL	320,2 [284,8; 355,6]	391,2 [350; 432,3]	0,003
MMP-9, нг/мл ng/mL	458,7 [416,1; 501,4]	518,5 [477,4; 559,7]	0,027
Ингибитор MMP-1, нг/мл MMP-1 inhibitor, ng/mL	234,6 [212,8; 256,4]	241,8 [217,8; 265,6]	0,646
Интерлейкин-1, пг/мл Interleukin 1, pg/mL	0,06 [0,05; 0,203]	0,069 [0,05–0,108]	0,320
Интерлейкин-6, пг/мл Interleukin 6, pg/mL	1,157 [0,659; 3,301]	1,647 [0,738; 3,2]	0,478
Асимметричный диметиларгинин, мкмоль/л Asymmetric dimethylarginine, μmol/L	0,381 [0,329; 0,507]	0,421 [0,383; 0,479]	0,138
Хромогранин А, мкг/л Chromogranin A, μkg/L	21,7 [9,8; 42,6]	31,3 [13,9; 90,7]	0,001
Орозомукоид, мг/дл Orosomucoid, mg/dL	131,4 [116,9; 145,9]	123,2 [114,3; 132,1]	0,176
Остеопротегерин, пг/мл Osteoprotegerin, pg/mL	2,073 [1,842; 2,303]	1,765 [1,592; 1,937]	0,009

- гетерогенные, преимущественно гиперэхогенные (более 50% эхопозитивных включений);
- кальцинированные с интенсивной акустической тенью.

Установлено, что повышение уровня остеопротегерина ассоциировано с гетерогенными бляшками с преобладанием гиперэхогенного компонента и кальцинированными АСБ с акустической тенью ($r = 0,29$ и $r = 0,46$ соответственно; $p < 0,05$). В то же время при преобладании гипозоногенного компонента АСБ отмечена обратная корреляция с этим биомаркером ($r = -0,5$; $p < 0,05$). Помимо этого, выявлена прямая корреляционная связь остеопротегерина с MMP-1 ($r = 0,29$; $p < 0,05$) и обратная корреляция с интерлейкином-6. Отмечается прямая корреляция хромогранина А с t-РА и липидзависимой фосфолипазой А2. Остеопротегерин имеет обратную

корреляцию с t-РА, NO₃ и прямую корреляцию с интерлейкинами-1 и -6. Повышение уровня орозомукоида ассоциировано со снижением адипонектина ($r = -0,4$; $p < 0,05$); обнаружена также прямая сильная корреляция этого биомаркера с интерлейкинами-1 и -6 и MMP-9, растворимым тромбомодулином, обратная корреляция с NO. Выявлена прямая корреляция уровня орозомукоида с показателями общим холестерином и фибриногеном, что может указывать на проатерогенное действие. Отмечается прямая корреляция контрлатерального стеноза и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов ($r = 0,56$; $p < 0,05$).

Следующим этапом корреляционного анализа была оценка изменения паттерна биомаркеров в динамике после КАС. Обращает на себя внимание уменьшение числа значимых



Корреляции между биомаркерами у пациентов до (А) и через год после КАС (В). Показаны только корреляции с $p < 0,05$. Площадь квадратов пропорциональна модулю коэффициента корреляции, а цвет соответствует направлению взаимосвязи.

Biomarker correlation before (A) and one year after (B) CAS ($p < 0.05$). The square area is proportional to the correlation coefficient while their color depends on the relationship direction.

корреляций в долгосрочном послеоперационном периоде. Так, исходно (рисунок, А) у пациентов наблюдалась значительная ассоциация неблагоприятных маркеров липидного спектра (сЛПНП и α -липопротеин, $r = 0,83$; $p < 0,05$). Помимо этого определялись такие проатерогенные корреляции, как: ассоциация маркеров деградации внеклеточного матрикса и гемостаза — MMP-9 и PAI-1 ($r = 0,36$; $p < 0,05$); взаимосвязь MMP-9 и орозомукоида ($r = 0,43$; $p < 0,05$); прямая корреляция MMP-9 и VEGF-A ($r = 0,47$; $p < 0,05$). Достаточно показательна и корреляция такого значимого маркера воспаления, как интерлейкин-6, и орозомукоида ($r = 0,62$; $p < 0,05$).

Через 1 год после КАС картина корреляций была иной (рисунок, В): уменьшились или исчезли ранее выявлявшиеся ассоциации MMP-9 с другими биомаркерами; более чётко определялась взаимосвязь системы NO с уменьшением показателей липидного спектра — отрицательные корреляции NO₃ с сЛПНП ($r = -0,33$; $p < 0,05$), α -липопротеином ($r = -0,33$; $p < 0,05$), NO₂ ($r = -0,51$; $p < 0,05$). Отмечены появление прямой корреляции остеопротегерина с орозомукоидом и сохранение и усиление обратной корреляции с t-РА. Обращает на себя внимание отсутствие значимых корреляций у хромогранина А.

Обсуждение

Каротидный атеросклероз и его различные клинические проявления как значимой сосудисто-мозговой патологии являются предметом активного и всестороннего изучения. Важным этапом их превентивной диагностики и мониторинга служит определение биомаркеров: как ультразвуковых, так и лабораторных. Особый интерес представляет когорта пациентов, перенёсших ангиореконструктивные операции, состояние их оперированной/контралатеральной артерий, тромбогенного потенциала крови, возмож-

ности их детекции и воздействия с целью профилактики дальнейших клинических обострений цереброваскулярного заболевания. Подобные исследования крайне немногочисленны и охватывают небольшой период наблюдения [16], что не позволяет получить чёткие ориентиры тактики ведения этих пациентов, число которых прогрессивно увеличивается в связи с внедрением новых технологий.

Рассмотрение в динамике (интервал 1 год) основных биомаркеров атерогенеза у пациентов, перенёсших КАС по поводу значимого стеноза артерии, позволило получить ряд новых фактов о развитии цереброваскулярной патологии.

Эхогенность и возможность прогнозировать состав каротидной АСБ (а также состав эмболического материала после КАС [19]) является общепризнанным показателем уязвимости бляшки [20]. Известны прогностически неблагоприятные факторы, провоцирующие рестеноз стентированной ВСА: сахарный диабет, ожирение, курение, контралатеральный стеноз, артериальная гипертония и дислипидемия [21]. Описаны значительные факты биомаркерной сопряжённости и прогрессирования церебрального атеросклероза со стороны как показателей гемореологии и гемостаза, так и маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Известны гемореологические и гемостазиологические изменения при каротидном атеросклерозе [22], возможности их диагностики, а также подходов к коррекции [23]. Важный вклад в прогрессирование каротидного атеросклероза принадлежит воспалительному пулу биомаркеров. На поздних стадиях атеросклероза большое количество воспалительных цитокинов инфильтрируют стенку сосуда, разрушая коллагеновые волокна во внеклеточном матриксе бляшки, что приводит к разрыву бляшки, кровотечению и тромбозу [24].

Относительно новый и малоизученный в ангионеврологии биомаркер крови остеопротегерин представляет собой физиологически мощный ингибитор остеокластогенеза и кальцификации сосудов. Повышенная концентрация и корреляция с наличием кальцинированной АСБ может свидетельствовать о значимом влиянии на её обызвествление и использоваться как предиктор этого процесса. И наоборот, в случае снижения концентрации остеопротегерина можно говорить о менее стабильной бляшке и использовать как ориентир для выработки дальнейшей тактики ведения пациентов с вероятным решением вопроса о повышении дозы статинов для стабилизации и уменьшения прогрессирования атеросклероза [25].

Изменение морфологических признаков каротидного атеросклероза, коррелировавших с остеопротегерином, соотносится с единичными данными мировой литературы [16]. Интересен полученный нами факт, что через 1 год после ангиореконструктивного вмешательства и медикаментозного лечения концентрация остеопротегерина снизилась, причём кальцификация АСБ повысилась. Отчасти такое изменение концентрации можно объяснить проведением баллонной ангиопластики со стентированием. Распространённые и обширные АСБ действуют как постоянно продуцирующие источники медиаторов воспаления, поступающих прямо в кровоток и ускоряющих дальнейшую дестабилизацию других АСБ и прогрессирование атеросклероза [26]. Таким образом, стентирование сонных артерий не только снижает уровень протромбогенных и деструктивных биомаркеров за счёт разрушения АСБ на стороне вмешательства, но и стабилизирует прогрессирование контрлатерального стеноза ВСА, благодаря уменьшению их продукции и системной циркуляции.

Орозомукоид участвует в противовоспалительных, иммуномодулирующих и ангиогенных путях. Продуцируемый эндотелиальными клетками, он индуцирует ангиогенез и усиливает миграцию эндотелиальных клеток и образование капиллярных трубок. Повышение уровня орозомукоида в плазме крови связано с ишемической болезнью сердца, инсультом, атеросклерозом сонных артерий [27]. Выявленные в нашей работе корреляции орозомукоида с провоспалительными маркерами (в частности, интерлейкинами-1 и -6), а также его ассоциация со снижением значимого антиатерогенного фактора — адипонектина подтверждают ранее определённые клинико-лабораторные связи орозомукоида с атерогенезом.

В качестве одного из благоприятных признаков отсутствия прогрессирования атеросклероза можно считать выявленное в нашей работе снижение VEGF-A. При его значимом повышении принято говорить о неоваскулогенезе, который способствует дестабилизации и прогрессированию АСБ [28]. Отмеченное статистически значимое снижение уровня VEGF-A можно расценить как следствие увеличения гиперэкзогенности АСБ и отсутствия неоангиогенеза, который в свою очередь вызывает дестабилизацию бляшки и возникновение сосудистого события.

Снижение протромботического состояния крови за счёт уменьшения агрегации тромбоцитов и фибриногена, а также незначимого повышения t-PA — важного элемента антитромбогенной эндотелиальной активности, может являться в том числе результатом липидснижающей и двойной антиагрегантной терапии после ангиоремодели-

рующего лечения. При ингибировании фибринолиза и повышении концентрации PAI-1 значительно повышается риск тромбозов. В нашей работе отмечается незначительное снижение PAI-1, роль которого неоднократно продемонстрирована в работах по изучению прогрессирования атеросклероза. Снижение агрегации тромбоцитов, вероятно, обусловлено также повышением NO вследствие «активирующего» после стентирования действия сосудистой стенки [29].

NO является значимым сосудорасширяющим агентом и снижает не только агрегацию тромбоцитов. В спектр его действий входит и замедление адгезии моноцитов и лейкоцитов к эндотелию, и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток [30].

В полученных нами результатах интересно отметить повышение MMP-1 и -9, которые секретируются многими типами клеток, включая макрофаги [31]. Считается, что они опосредуют прогрессирование стабильных АСБ до нестабильного уровня. Имеются данные о значительном повышении MMP после хирургического вмешательства на сонных артериях, однако период наблюдения составлял менее 1 нед [16]. Повышенный уровень MMP, вероятно, сохраняется из-за воспаления в месте имплантации стента, что нельзя оставить без внимания и можно рассматривать как один из значимых предикторов прогрессирования атеросклероза.

Представитель циркулирующих секреторных белков хромогранин А, высвобождаемый нейроэндокринной системой, может регулировать тонус сосудов и ангиогенез. Является предшественником нескольких функциональных пептидов, включая катестатин, вазостатин-1, вазостатин-2, оказывающих ангиопротективное действие, и подавлять вазоконстрикцию сосуда. Этот биомаркер может модулировать адгезию гладкомышечных клеток и фибробластов, а также белков, участвующих во внеклеточном матриксе и межклеточной адгезии эндотелия [32, 33]. В то же время имеются данные и о его проатерогенной роли [34, 35], однако, учитывая, что в нашем исследовании у пациентов после КАС через 12 мес определялось статистически значимое повышение хромогранина А, можно считать (при отсутствии данных за прогрессирование атеросклероза за то же время) это косвенным подтверждением его атеропротективной роли.

К ограничениям данного исследования в первую очередь стоит отнести относительно небольшую выборку пациентов, невозможность учёта всех возможных факторов, которые могли повлиять как на изменение сосудистой стенки, так и на концентрацию биомаркеров в крови. Кроме того, учитывая коморбидность данных возрастных групп, необходимо чётко дифференцировать и исключать пациентов с возможным хроническим воспалением для исключения ложноположительного результата.

Заключение

Проспективное, в течение 1 года, наблюдение за пациентами после КАС по поводу симптомного/асимптомного гемодинамически значимого стеноза ВСА выявило в целом благоприятное изменение соотношения уровня биомаркеров атерогенеза (как ультразвуковых, так и показателей крови) в сторону атеропротективного спектра, что способ-

ствало отсутствию прогрессирования церебрального атеросклероза за этот период времени.

Подтверждены старые и обнаружены новые корреляции ряда биомаркеров крови с ультразвуковыми характеристиками, отражающими прогрессирование цереброваскулярного процесса. Так, отмечены значимые корреляции остеопротегерина и сдвига в морфологии АСБ, изменение концентрации хромогранина А, что позволяет предполо-

жить чувствительность и, соответственно, диагностическую ценность данных биомаркеров. Потенциал их использования в контексте оценки риска прогрессирования атеросклероза требует дальнейших когортных исследований.

Высокая приверженность к терапии (антиагрегантной, липидснижающей) является хорошим прогностическим признаком для снижения риска возникновения периоперационных осложнений и прогрессирования атеросклероза.

Список источников / References

- Zorowitz R.D., Chen E., Tong K.B., Laouri M. Costs and rehabilitation use of stroke survivors: a retrospective study of Medicare beneficiaries. *Top. Stroke Rehabil.* 2009;16(5):309–320. doi: 10.1310/tsr1605-309
- Танащян М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С. и др. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;7(4):4–9.
- Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Gulevskaya T.S. et al. Progressive cerebral atherosclerosis: clinical, biochemical, and morphological aspects. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2013;7(4):4–9. (In Russ.)
- Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая система, антиромботическая терапия. М.; 2005.
- Sushina Z.A., Tanashyan M.M., Ionova V.G. Ischemic stroke: blood, vascular system, antithrombotic therapy. Moscow; 2005. (In Russ.)
- Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидации. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017;62(1):52–59.
- Don E.S., Tarasov A.V., Epshtein O.I., Tarasov S.A. The biomarkers in medicine: search, choice, study and validation. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2017;62(1):52–59. (In Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59
- Евдокименко А.Н., Четечкин А.О., Друина Л.Д., Танащян М.М. Оценка неоваскуляризации атеросклеротической бляшки каротидного синуса с помощью контраст-усиленного УЗИ. *Вестник РГМУ.* 2019;(4):25–33.
- Evdokimenko A.N., Chechetkin A.O., Druina L.D., Tanashyan M.M. Evaluation of neovascularization of atherosclerotic plaque of the carotid sinus using contrast-enhanced ultrasound. *Bulletin of RSMU.* 2019;(4):25–33. (In Russ.) doi: 10.24075/vrgmu.2019.057
- Шербак С.Г., Лисовец Д.Г., Сарана А.М. и др. Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2019;1(2):60–76.
- Scherbak S.G., Lisovets D.G., Sarana A.M. et al. Biomarkers of cardiovascular disease. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation.* 2019;1(2):60–76. (In Russ.) doi: 10.36425/2658-6843-19190
- Naka K.K., Bechlioullis A., Marini A. Interleukin-1 genotypes modulate the long-term effect of lipoprotein(a) on cardiovascular events: The Ioannina Study. *J. Clin. Lipidol.* 2018;12(2):338–347. doi: 10.1016/j.jacl.2017.12.004
- Berntsson J., Östling G., Persson M. et al. Carotid plaque, and incidence of stroke. *Stroke.* 2016;47(7):1858–1863. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013374
- Kokkinos J., Tang S., Rye K.A., Ong K.L. The role of fibroblast growth factor 21 in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2017;257:259–265. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.033
- Cao Y., Cui C., Zhao H. et al. Plasma osteoprotegerin correlates with stroke severity and the occurrence of microembolic signals in patients with acute ischemic stroke. *Dis. Markers.* 2019;3090364. doi: 10.1155/2019/3090364
- Mahata S.K., Corti A. Chromogranin A and its fragments in cardiovascular, immunometabolic, and cancer regulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019;1455(1):34–58. doi: 10.1111/nyas.14249
- Wang J., Bai X., Wang T. et al. Carotid stenting versus endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2022;53(10):3047–3054. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038994
- Saw J. Carotid artery stenting for stroke prevention. *Can. J. Cardiol.* 2014;30(1):22–34. doi: 10.1016/j.cjca.2013.09.030
- Hwang S.J., Ballantyne C.M., Sharrett A.R. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation.* 1997;96(12):4219–4225. doi: 10.1161/01.cir.96.12.4219
- Wu Y.W., Yang W.S., Chen M.F. et al. High serum level of matrix metalloproteinase-1 and its rapid surge after intervention in patients with significant carotid atherosclerosis. *J. Formos. Med. Assoc.* 2008;107(1):93–98. doi: 10.1016/S0929-6646(08)60015-7
- Nagy B., Woth G., Mérei Á. Perioperative time course of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), its tissue inhibitor TIMP-1 & S100B protein in carotid surgery. *Indian J. Med. Res.* 2016;143(2):220–226. doi: 10.4103/0971-5916.180212
- Mérei Á., Nagy B., Woth G. et al. Comparison of the perioperative time courses of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitor (TIMP-1) during carotid artery stenting (CAS) and carotid endarterectomy (CEA). *BMC Neurol.* 2018;18(1):128. doi: 10.1186/s12883-018-1133-1
- Максюткина Л.Н. Цереброваскулярные заболевания и церебральный атеросклероз: биомаркеры воспаления: автореф. дис. ... к.м.н. М.; 2013. 28 с. Maksyutkina L.N. Cerebrovascular disease and cerebral atherosclerosis: biomarkers of inflammation: Abstract for the Thesis med. sci. degree. Moscow; 2013. 28 p. (In Russ.)
- Танащян М.М., Медведев Р.Б., Гемдзян Э.Г. и др. Патент РФ на изобретение № 2786477 «Способ прогнозирования состава эмболического материала в системе дистальной противоэмболической защиты мозга после транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием внутренней сонной артерии». 2022.
- Tanashyan M.M., Medvedev R.B., Gemdzyan E.G. et al. RF Patent No 2786477 for invention "A method for predicting the composition of embolic material in the system of distal anti-embolic protection of the brain after transluminal balloon angioplasty with stenting of the internal carotid artery." 2022 (In Russ.)
- Reiter M., Effenberger I., Sabeti S. et al. Increasing carotid plaque echolucency is predictive of cardiovascular events in high-risk patients. *Radiology.* 2008;248(3):1050–1055. doi: 10.1148/radiol.2483071817
- Bonati L.H., Gregson J., Dobson J. Restenosis and risk of stroke after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in the International Carotid Stenting Study (ICSS): secondary analysis of a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2018;17(7):587–596. doi: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30195-9
- Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Shabalina A.A., Tanashyan M.M. MicroRNA and hemostasis profile of carotid atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(18):10974. doi: 10.3390/ijms231810974
- Atiq F., van de Wouw J., Sorop O. et al. Endothelial dysfunction, atherosclerosis, and increase of von Willebrand Factor and Factor VIII: a randomized controlled trial in Swine. *Thromb. Haemost.* 2021;121(5):676–686. doi: 10.1055/s-0040-1722185
- Liu Y., Yu H., Zhang Y., Zhao Y. TLRs are important inflammatory factors in atherosclerosis and may be a therapeutic target. *Med. Hypotheses.* 2008;70(2):314–316. doi: 10.1016/j.mehy.2007.05.030
- Kwon A., Choi Y.S., Choi Y.W. et al. Serum osteoprotegerin is associated with calcified carotid plaque: a strobe-compliant observational study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(15):3381. doi: 10.1097/MD.00000000000003381
- Kadoglou N.P., Gerasimidis T., Kapelouzou A. et al. Beneficial changes of serum calcification markers and contralateral carotid plaques echogenicity after combined carotid artery stenting plus intensive lipid-lowering therapy in patients with bilateral carotid stenosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010;39(3):258–265. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.11.013
- Lindberg G., Råstam L., Nilsson-Ehle P. et al. Serum sialic acid and sialoglycoproteins in asymptomatic carotid artery atherosclerosis. ARIC Investigators. Atherosclerosis risk in communities. *Atherosclerosis.* 1999;146(1):65–69. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00130-6
- Евдокименко А.Н., Куличенкова К.Н., Гулевская Т.С., Танащян М.М. Особенности регуляции ангиогенеза в атеросклеротических бляшках каротидного синуса на поздних стадиях развития атеросклероза. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2022;108(5):649–666.
- Evdokimenko A.N., Kulichenkova K.N., Gulevskaya T.S., Tanashyan M.M. Defining characteristics of angiogenesis regulation in advanced human carotid plaques. *Russian Journal of Physiology.* 2022;108(5):649–666. (In Russ.) doi: 10.31857/S086981392205004
- Быковская М.А., Раскуражев А.А., Шабалина А.А. и др. Биомаркеры повреждения сосудистой стенки у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2021;(2):80–86.
- Bykovskaya M.A., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A. et al. Biomarkers of vascular wall damage in patients with cerebrovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2021;(2):80–86. (In Russ.) doi: 10.25555/THR.2021

30. 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):20–25.
- Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A., et al. Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015;9(3):20–25. (In Russ.). doi: 10.17816/psaic141
31. Zhu Y., Xian X., Wang Z. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation. *Biomolecules*. 2018;8(3):80. doi: 10.3390/biom8030080
32. Mazza R., Gattuso A., Mannarino C. et al. Catestatin (chromogranin A344-364) is a novel cardiosuppressive agent: inhibition of isoproterenol and endothelin

- signaling in the frog heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008;295(1):113–122. doi: 10.1152/ajpheart.00172.2008
33. Helle K.B., Corti A., Metz-Boutigue M.H., Tota B. The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties. *Cell Mol. Life Sci.* 2007;64(22):2863–2886. doi: 10.1007/s00018-007-7254-0
34. Watanabe T. The emerging roles of chromogranins and derived polypeptides in atherosclerosis, diabetes, and coronary heart disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):6118. doi: 10.3390/ijms22116118
35. Bachetti T., Ferrari Bardile A., Aloï T.L. et al. Plasma levels of vasostatin-1, a chromogranin A fragment, are associated with carotid artery maximum stenosis: a pilot study. *Int. J. Cardiol.* 2017;236:438–443. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.019

Информация об авторах

Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Анушкин Владислав Александрович — аспирант 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9120-2550>

Раскуражев Антон Алексеевич — к.м.н., врач-невролог, с.н.с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Лагода Ольга Викторовна — к.м.н., с.н.с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>

Шабалина Алла Анатольевна — д.м.н., в.н.с., рук. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

Медведев Роман Борисович — к.м.н., н.с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>

Щипакин Владимир Львович — к.м.н., рук. группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии, с.н.с. Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1428-2769>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Marine M. Tanashyan — D. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of RAS, Deputy Director for science, Head, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Vladislav A. Annushkin — postgraduate student, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9120-2550>

Anton A. Raskurazhev — Cand. Sci. (Med.), neurologist, researcher, 1st Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Olga V. Lagoda — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>

Alla A. Shabalina — D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics (with clinical laboratory diagnostics), Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

Roman B. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), researcher, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>

Vladimir L. Shchipakin — Cand. Sci. (Med.), Head, Group of vascular and endovascular surgery, senior researcher, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1428-2769>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.