

Цереброваскулярные заболевания: гемостаз и биомаркеры

М. М. Танащян¹, А. А. Раскуражев¹, А. А. Шабалина¹, Е. В. Ройтман²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», ²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Москва, Россия

Введение. Сосудистые заболевания головного мозга остаются одним из наиболее важных вызовов современному здравоохранению в связи с высокими показателями смертности и инвалидизации. Одним из ведущих этиопатогенетических моментов развития и прогрессирования ишемических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) являются нарушения гемореологии и гемостаза.

Цель исследования: оценка ряда параметров гемореологии и гемостаза, а также биомаркерного профиля у пациентов с ишемическими ЦВЗ.

Материалы и методы. В исследование включены 454 пациента (средний возраст — $66,3 \pm 8,1$ лет; мужчины — 56%) со стенозами внутренней сонной артерии (ВСА) не менее 50% от общего просвета. Наряду с общеклиническим и детальным неврологическим осмотром больным проводили дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий, МРТ головного мозга, взятие образцов крови как для рутинных клинического и биохимического анализов крови, гемореологических и коагулологических показателей, так и для определения плазменной концентрации и активности основных биомаркеров сосудистых заболеваний головного мозга.

Результаты. Продемонстрировано, что сам факт наличия атеросклеротического поражения в системе ВСА сопровождается значимыми изменениями систем гемореологии и гемостаза. На основании линейки биомаркеров была разработана шкала, отражающая риск прогрессирования атеросклероза, в соответствии с которой увеличение балла соответствует ухудшению течения ЦВЗ.

Заключение. Выявленные изменения показателей крови отражают сложность и многогранность патогенетических аспектов развития ЦВЗ. Вместе с тем исследованные биомаркеры могут быть использованы в качестве инструмента предикторной оценки риска прогрессирования сосудистой патологии головного мозга.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, гемостаз, биомаркеры, атеросклероз.

DOI: 10.25555/THR.2018.3.0850

Cerebrovascular diseases: hemostasis and biomarkers

Marine M. Tanashyan¹, Anton A. Raskurazhev¹, Alla A. Shabalina¹, Evgene V. Roitman²

¹Research Center of Neurology; ²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation; Moscow, Russia

Introduction. Cerebrovascular diseases (CVD) present a major concern for modern healthcare due to high mortality and disability rates. Hemorheological and hemocoagulation disturbances play one from main etiopathogenetic aspects in the development and progression of CVD.

Aim: to estimate some hemorheological and hemostasis parameters together with biomarker profile in patients with ischemic CVD.

Materials and methods. The study comprised 454 patients (mean age — 66.3 ± 8.1 years; men — 56%) with >50% internal carotid artery (ICA) stenosis. Along with a thorough clinical and neurological examination, the patients underwent carotid ultrasound, brain MRI, and blood analyses, including hemorheological and hemostasis parameters as well as biomarkers of CVD.

Results. It has been demonstrated that the presence of atherosclerotic lesions of the ICA is associated with profound changes in hemorheology and hemostasis. The biomarker profile allowed us to develop a risk scale of CVD progression — with the highest score corresponding to the greatest risk.

Conclusion. The found blood alterations represent the complexity of CVD pathogenesis. The studied biomarkers may be used as a predicting tool for evaluating the risk of CVD progression.

Key words: cerebrovascular diseases, hemostasis, biomarkers, atherosclerosis.

DOI: 10.25555/THR.2018.3.0850

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые заболевания головного мозга представляют собой один из основных социально-экономических вызовов здравоохранению в современном мире, причем

в Российской Федерации эта проблема является чрезвычайно актуальной. По данным *Global Burden of Disease Study*, в нашей стране уровень заболеваемости инсультом один из самых высоких в мире [1]. Несмотря на

огромные успехи в области фундаментальных нейронаук, все больше растет пропасть между ними и их непосредственной имплементацией в клинической практике («from bench to bedside»), о чем свидетельствует сохраняющееся положение цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в качестве одной из основных причин смертности и инвалидизации.

В этой связи огромное значение приобретает формирование целостного представления об этиологических факторах, патогенетической картине и путях интервенции при ЦВЗ для определения максимально адекватной тактики диагностики, профилактики и терапии данной группы нозологий. Работами нескольких последних десятилетий убедительно показано, что в основе всех гетерогенных по этиологии как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения (НМК) лежат единые патогенетические механизмы, связанные с нарушением систем гемореологии и гемостаза, причем в ряде случаев разнонаправленный характер этих изменений свидетельствует о компенсаторных реакциях, направленных на поддержание гомеостаза. Помимо этого, предшествующая декада стала свидетелем появления огромного числа «биомаркеров» (т.е. объективно измеряемых показателей, являющихся индикатором нормального биологического процесса, патологической реакции или фармакологического ответа на терапевтическое воздействие), используемых в качестве попытки спрогнозировать течение и исход ЦВЗ [2].

Целью настоящего исследования стала оценка ряда параметров гемореологии и гемостаза, а также биомаркерного профиля у пациентов с ишемическими ЦВЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С учетом наибольшей распространенности атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) и ведущей роли этой патологии в развитии ЦВЗ нами была выбрана группа из 454 пациентов (средний возраст — $66,3 \pm 8,1$ лет; несколько преобладали мужчины — 56%) со стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) не менее 50% от общего просвета. Наряду с общеклиническим и детальным неврологическим осмотром больным проводили дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий, МРТ головного мозга, взятие образцов крови как для рутинных клинического и биохимического анализов крови, гемореологических и коагулологических показателей, так и для определения плазменной концентрации и активности основных биомаркеров сосудистых заболеваний головного мозга. В качестве критерия ухудшения течения ЦВЗ в настоящем исследовании взято прогрессирование основного сосудистого заболевания, за которое было принято увеличение степени стеноза ВСА (по данным дуплексного сканирования) на не менее чем 10% за период наблюдения не менее 6 месяцев и/или развитие НМК. По этому признаку пациенты были разделены на 2 подгруппы: с прогрессированием атеросклероза ВСА ($n = 259$) и без прогрессирования атеросклероза ($n = 195$).

Одним из критериев включения в исследование стало подписание участником информированного согласия

(включая согласие на необходимые медицинские манипуляции) после ознакомления с информационным листком пациента.

Гемокоагуляционные показатели определены на автоматическом коагулометре ACL 9000 и ACL Elit Pro (ACL, США), исследование агрегации тромбоцитов выполнено на лазерном агрегометре Biola Ltd (Biola, Россия), оценка реологических свойств эритроцитов проведена в соответствии с правилами «Ярославского соглашения» [3] на лазерном агрегометре LORRCA (LORRCA, США).

В качестве исследуемых биомаркеров были выбраны следующие показатели: ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), тканевой активатор плазминогена (t-PA), адипонектин, оксид азота (NO), асимметричный диметиларгинин (ADMA), липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Lp-PLA2), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Исследование этой линейки биомаркеров проводили с использованием микропланшетного ридера Victor 2 (Perkin Elmer, США). При всех исследованиях использовали калибраторы фирм-производителей реагентов. Контроль исполнения анализов иммуноферментным методом проводили в дублях с использованием лиофилизированных контрольных сывороток/плазм с низким и высоким содержанием исследуемых параметров.

У части больных было проведено молекулярно-генетическое тестирование с определением однонуклеотидного полиморфизма A842G в гене циклооксигеназы-1 (COX-1) с применением методики полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерной программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США) на Intel-совместимом компьютере. Использовали методы описательной статистики; результаты представлены как медиана (Me) и межквартильный интервал [Q_1 ; Q_3]; различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Комплексное обследование пациентов выявило, что сам факт наличия атеросклеротического поражения в системе ВСА сопровождается значимыми изменениями систем гемореологии и гемостаза (рис. 1). При этом надо отметить, что у большей части обследованных при детализации клинической и неврологической симптоматики прогрессирование атеросклероза сопровождалось теми или иными проявлениями ЦВЗ (преходящие НМК, инсульты, ухудшение имевшейся гемодинамической ситуации). Вместе с тем у 43% больных верифицированное ультразвуковыми методами нарастание степени стеноза ВСА не проявлялось клинической симптоматикой («асимптомное течение»).

У всех пациентов отмечена характерная тенденция к изначально высоким показателям агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также худшие значения деформируемости эритроцитов, в том числе по сравнению с нормальными значениями [4]. Вместе с тем необходимо отметить, что большая часть обследованных находилась на соответствующей антиагрегантной терапии, что может

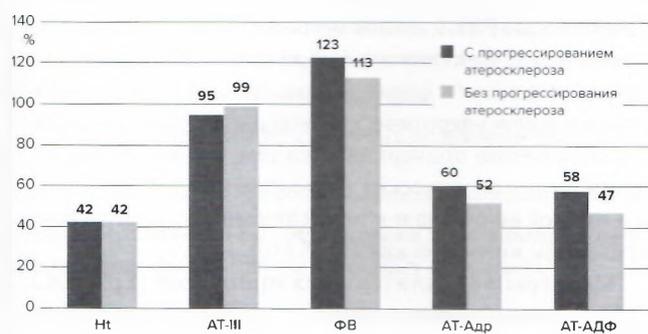


Рис. 1. Основные параметры гемостаза у пациентов с атеросклерозом сонных артерий.

Ht — гематокрит; AT-III — антитромбин III; ФВ — фактор Виллебранда; AT-Адр — адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов; AT-АДФ — АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов.

Fig. 1. The main hemostasis parameters in patients with atherosclerosis of carotid arteries.

Ht — hematocrit; AT-III — antithrombin III; ФВ — von Willebrand factor; AT-Адр — adrenaline-induced platelet aggregation; AT-АДФ — ADP-induced platelet aggregation.

свидетельствовать о развитии по крайней мере у части из них феномена аспиринорезистентности [5]. Подобное предположение было подтверждено проведенным молекулярно-генетическим тестированием. Было установлено, что у больных с прогрессирующим атеросклерозом сонных артерий частота встречаемости полимор-

физма A842G гена COX-1 (20%) была достоверно выше ($p=0,017$) по сравнению с пациентами без прогрессирующего атеросклероза (6%).

При оценке коагулологических показателей отмечена тенденция к повышению уровня фибриногена у пациентов с прогрессирующим ЦВЗ, а также значимо более высокий уровень Д-димера по сравнению с пациентами без прогрессирующего атеросклероза БЦА (табл. 1).

При анализе исследованных показателей крови как биомаркеров сосудистой патологии выявлено преимущественное повышение плазменных концентраций одних параметров и снижение других в группе с прогрессирующим атеросклерозом по сравнению с пациентами без прогрессирующего атеросклероза (табл. 2). Так, в группе с прогрессирующим атеросклерозом установлено повышение среднего уровня PAI-1 ($p=0,002$), усиление активности Lp-PLA2 ($p<0,01$) и TNF- α ($p<0,01$).

Помимо вышеуказанных изменений были отмечены и диаметрально противоположные факты: в группе пациентов без нарастания атеросклероза в БЦА установлено почти двукратное повышение средней плазменной концентрации адипонектина ($p=0,0002$), а также выявлено увеличение содержания t-PA и NO в сравнении с группой пациентов с прогрессирующим атеросклерозом.

Различия в уровнях исследованных биомаркеров могут, по всей видимости, свидетельствовать об их дифференцированной роли в развитии и прогрессировании

Таблица 1 / Table 1

Некоторые показатели гемостаза и гемореологии у обследованных пациентов Some parameters of hemostasis and hemorheology in examined patients

Показатель	Пациенты с прогрессирующим атеросклерозом (n = 259)	Пациенты без прогрессирующего атеросклероза (n = 195)
Фибриноген, г/л	4,25	3,9
Д-димер, мкг/л	1,43	1,09*
Вязкость крови, $210 \text{ с}^{-1} \text{ мПа} \times \text{с}$	4,0	3,8
Фибринолитическая активность, %	12,8	14,1
Деформируемость эритроцитов	0,42	0,51*
Формирование трехмерных агрегатов, с	24,3	18,6*

Примечание: * $p<0,05$ — статистическая значимость различий между группами.

Note: * $p<0,05$ — statistical significance of differences between groups.

Таблица 2 / Table 2

Биомаркерный профиль обследованных пациентов (Me [Q₁; Q₃]) Biomarker profile of examined patients (Me [Q₁; Q₃])

Показатель	Пациенты с прогрессирующим атеросклерозом (n = 259)	Пациенты без прогрессирующего атеросклероза (n = 195)
PAI-1, Ед/мл	4,95 [2,6; 6,23]	2,64 [2,18; 3,71]*
Lp-PLA2, нг/мл	274 [211; 321]	211 [184; 232]*
TNF- α , пг/мл	39,3 [30,1; 56,7]	16,5 [15; 22]*
Адипонектин, мкг/мл	8,2 [4,7; 14,3]	15,3 [8,3; 19,1]*
t-PA, нг/мл	1,95 [1,67; 2,74]	2,45 [2,0; 3,16]*
ADMA, мкмоль/л	0,36 [0,19; 0,51]	0,37 [0,24; 0,48]
NO, мкмоль/л	15,0 [8; 21]	25,8 [14,5; 29,5]*

Примечание: * $p<0,05$ — статистическая значимость различий между группами.

Note: * $p<0,05$ — statistical significance of differences between groups.

основного сосудистого процесса. На основании данной линейки биомаркеров была разработана шкала, отражающая риск прогрессирования атеросклероза, в соответствии с которой увеличение балла соответствует ухудшению течения ЦВЗ (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Атеросклероз — системный сосудистый процесс, в прогрессировании которого активно участвуют процессы, происходящие в крови [6]. Ранее нами была обнаружена взаимосвязь выраженности процессов гемостатической активации со степенью поражения магистральных артерий головы и тяжестью течения при различных по «остроте» ЦВЗ [7]. В проанализированной когорте пациентов с ишемическими ЦВЗ выявлены значительные сдвиги в системе гемореологии и гемостаза, отражающие формирование протромботического состояния. Несмотря на это, группа с ЦВЗ гетерогенна по степени прогрессирования основного сосудистого процесса — атеросклероза, что отражает разную степень вовлеченности рассматриваемых биомаркеров в патогенез заболевания. Так, у пациентов с ухудшением течения патологического процесса отмечены более выраженные изменения гемостаза, а также повышение активности ряда биомаркеров (РАI-1, Lp-PLA2, TNF- α). Последние в таком контексте следует, очевидно, рассматривать как проатерогенные, т. е. ассоциированные с прогрессированием основной сосудистой патологии. Причем данная ассоциация может проявляться как в русле этиологического фактора, так и в качестве отдельного звена в цепи патогенеза ишемических НМК.

Характеризуя фибринолитическое звено гемостаза, стоит отметить разнонаправленные изменения в содержании t-PA и РАI-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 РАI-1, являющегося, по своей сути, индикатором неэффективного фибринолиза [8]. Указанные нарушения ведут к образованию тромба [9] и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Важность указанных нарушений подчеркивается тем, что именно изменения гемореологических и гемостатических показателей играют ведущую и в ряде случаев решающую роль в развитии ишемических НМК [10].

Маркеры воспалительных процессов (Lp-PLA2, TNF- α) были ожидаемо выше у пациентов с прогрессированием сосудистой патологии головного мозга, что является свидетельством текущих деструктивных процессов при прогрессировании атеросклероза. Предикторная роль Lp-PLA2 показана ранее в отношении развития ишемических НМК вне зависимости от предшествующего цереброваскулярного анамнеза [11].

Отдельного упоминания заслуживает наличие ряда биомаркеров, снижение концентрации которых встречалось чаще у пациентов с прогрессированием атеросклероза магистральных артерий головы (NO, t-PA, адипонектин); их можно рассматривать как некий защитный фактор, что, по всей видимости, в дальнейшем может послужить основой для таргетной, персонализированной терапевтической коррекции. Так, оксид азота (NO), образующийся в эндотелии, 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. [12, 13]. Антитромботическое влияние NO может также быть связано с отрицательным воздействием на экспрессию РАI-1 — протромботического белка [14]. Снижение активности NO, наблюдаемое нами у пациентов с атеросклерозом, свидетельствует об истощении антиатерогенного потенциала сосудистой стенки.

Характерны и изменения другого многообещающего маркера с атеропротективными свойствами — адипонектина. Он ингибирует разнообразные механизмы, лежащие в основе атерогенеза: экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках [15], пролиферацию гладкомышечных клеток [16], *in vitro* образование пенных клеток [17]. В физиологических концентрациях адипонектин препятствует адгезии моноцитов к эндотелию, превращению макрофагов в пенные клетки и секреции последними фактора некроза опухоли [18]. Атеропротективные свойства адипонектина были показаны на животных моделях [19], а гипoadипонектинемия выявлялась у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, базируясь, в том числе, на данных вышеописанного исследования, в качестве основных процессов в системах гемореологии и гемостаза при ЦВЗ можно выделить:



Рис. 2. Распределение пациентов в группах в зависимости от биомаркерной шкалы.

Fig. 2. Distribution of patients in groups based on biomarker scale.

- нарушение нормального взаимодействия между эндотелием и системами гемореологии и гемостаза;
- развитие адаптивных реакций;
- истощение компенсаторных возможностей;
- становление других взаимосвязей между компонентами кровь-сосудистая стенка, обладающими меньшими потенциальными возможностями и меньшим защитным резервом к действию повреждающих факторов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2014; 383 (9913): 245–54. PMID: 24449944.
2. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69: 89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989. PMID: 11240971.
3. Ройтман Е. В. Биореология. Клиническая гемореология. Основные понятия, показатели, оборудование (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2001; 5: 25–32.
4. Муравьев А. В., Ройтман Е. В., Левин В. Н. и др. Изменение реологических свойств крови у лиц с церебральным атеросклерозом в условиях лекарственной терапии пентоксифиллином (тренталом). *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2010; 2: 28–33.
5. Tanashyan M. M., Domashenko M. A., Raskurazhev A. A. Aspirin resistance: Clinical and molecular genetic evaluation techniques. *Human Physiology*. 2017; 43 (8): 904–909. DOI: 10.1134/S0362119717080126.
6. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Говорин А. В. и др. Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы воспаления и цитокины у больных с различными формами ишемической болезни сердца. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2009; 1: 49–63.
7. Танащян М. М., Суслина З. А., Ионова В. Г. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом при различной степени поражения магистральных артерий головы. *Неврологический журнал*. 2001; 6 (6): 17–21.
8. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (23): 2129–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.009. PMID: 19942084.
9. 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; 21 (8): 1378–82. PMID: 11498469.
10. Орлов С. В., Домашенко М. А., Костырева М. В. и др. Гемореология и гемостаз у больных ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома. *Клиническая медицина*. 2007; 1 (85): 40–3.
11. Ballantyne C. M., Hoogeveen R. C., Bang H. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2479–84. DOI: 10.1161/01.CIR.0000116763.91992.F1. PMID: 14757686.
12. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res*. 2001; 88: 756–62. PMID: 11325866.

REFERENCES

1. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2014; 383 (9913): 245–54. PMID: 24449944.
2. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69: 89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989. PMID: 11240971.
3. Roitman E. V. Bioreology. Clinical hemorheology. Basic concepts, parameters, equipment (lecture). [Bioreologiya. Klinicheskaya gemoreologiya. Osnovnye ponyatiya, pokazateli, oborudovanie (lekciya)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2001; 5: 25–32 (in Russ).
4. Muraviev A. V., Roitman E. V., Levin V. N. et al. Changes of blood rheological properties in individuals with cerebral atherosclerosis under drug therapy with pentoxifylline (trental). [Izmenenie reologicheskikh svoystv krovi u lic s cerebral'nym aterosklerozom v usloviyakh lekarstvennoj terapii pentoksifillinom (trentalom)]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2010; 2: 28–33 (in Russ).
5. Tanashyan M. M., Domashenko M. A., Raskurazhev A. A. Aspirin resistance: Clinical and molecular genetic evaluation techniques. *Human Physiology*. 2017; 43 (8): 904–909. DOI: 10.1134/S0362119717080126.
6. Witkowski Yu. A., Kuznik B. I., Govorin A. V. et al. Hemostasis, leukocyte-platelet relationships, acute phase inflammation proteins and cytokines in patients with various forms of coronary heart disease. [Sistema gemostaza, lejkocitarno-trombocitarnye vzaimootnosheniya, belki ostroj fazy vospaleniya i citokiny u bol'nyh s razlichnymi formami ishemicheskoy bolezni serdca]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2009; 1: 49–63 (in Russ).
7. Tanashyan M. M., Suslina Z. A., Ionova V. G. et al. Hemorheology and hemostasis in patients with ischemic stroke with different lesion degrees of the main head arteries. [Gemoreologiya i gemostaz u bol'nyh s ishemicheskim insultom pri razlichnoj stepeni porazheniya magistral'nyh arterij golovy]. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2001; 6 (6): 17–21 (in Russ).
8. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (23): 2129–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.009. PMID: 19942084.
9. 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; 21 (8): 1378–82. PMID: 11498469.
10. Orlov S. V., Domashenko M. A., Kostyeva M. V. et al. Hemorheology and hemostasis in patients with ischemic strokes and metabolic syndrome. [Gemoreologiya i gemostaz u bol'nyh ishemicheskimi insultami na fone metabolicheskogo sindroma]. *Klinicheskaya medicina*. 2007; 1 (85): 40–3 (in Russ).
11. Ballantyne C. M., Hoogeveen R. C., Bang H. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2479–84. DOI: 10.1161/01.CIR.0000116763.91992.F1. PMID: 14757686.
12. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res*. 2001; 88: 756–62. PMID: 11325866.

13. Муравьев А. В., Ройтман Е. В., Тихомирова И. А. и др. Деформируемость эритроцитов: основные механизмы срочной адаптации. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013; 3: 4–17.
14. 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: 1771–9. PMID: 9812917.
15. 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: 1296–301. PMID: 10982546.
16. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common post-receptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002; 105: 2893–98. PMID: 12070119.
17. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001; 103: 1057–63.
18. 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. PMID: 10741683. DOI: 10.1055/s-2007-978586.
19. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2002; 106: 2767–70. PMID: 12451000.
20. Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S. et al. Association of hypo-adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 85–9. PMID: 12524229.
13. Muraviev A. V., Roitman E. V., Tikhomirova I. A. et al. Deformability of erythrocytes: the basic mechanisms of urgent adaptation. [Деформируемость эритроцитов: основные механизмы срочной адаптации]. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013; 3: 4–17 (in Russ).
14. 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: 1771–9. PMID: 9812917.
15. 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: 1296–301. PMID: 10982546.
16. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common post-receptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002; 105: 2893–98. PMID: 12070119.
17. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001; 103: 1057–63.
18. 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. PMID: 10741683. DOI: 10.1055/s-2007-978586.
19. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2002; 106: 2767–70. PMID: 12451000.
20. Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S. et al. Association of hypo-adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 85–9. PMID: 12524229.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Танашян М. М. — д. м. н., профессор, зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора по научной работе ФГБНУ «НЦН». Адрес: Волоколамское шоссе, 80, Москва, Россия, 125367.

Раскуражев Антон Алексеевич — к. м. н., врач-невролог 1-го неврологического отделения ФГБНУ «НЦН». Адрес: Волоколамское шоссе, 80, Москва, Россия, 125367. Тел.: +7(495)4902405. E-mail: rasckey@live.com.

Шабалина А. А. — к. м. н., руководитель лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ «НЦН». Адрес: Волоколамское шоссе, 80, Москва, 125367.

Ройтман Е. В. — д. б. н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, 1, Москва, Россия, 117997. ORCID: 0000-0002-3015-9317. Researcher ID: M-6541-2017.

Для цитирования: Танашян М. М., Раскуражев А. А., Шабалина А. А., Ройтман Е. В. Цереброваскулярные заболевания: гемостаз и биомаркеры. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2018; 3: 41–46.

Статья поступила: 25.05.2018, в доработанном виде: 27.07.2018; принята к печати: 24.08.2018.

ABOUT THE AUTHORS:

Marine M. Tanashyan — MD, Professor, Head of 1st Neurological Department, Deputy Director for Science RCN. Address: Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, Russia, 125367.

Anton A. Raskurazhev — PhD, Neurologist of 1st Neurological Department RCN. Address: Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, Russia, 125367. Tel.: +7(495)4902405. E-mail: rasckey@live.com.

Alla A. Shabalina — PhD, Head of Laboratory of Haemorheology, Hemostasis and Pharmacokinetics with Clinical Laboratory Diagnostics RCN. Address: Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, Russia, 125367.

Evgene V. Roitman — MD, Professor, Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, RNRMU n. a. N. I. Pirogov HM of RF. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

For citation: Tanashyan M. M., Raskurazhev A. A., Shabalina A. A., Roitman E. V. Cerebrovascular diseases: hemostasis and biomarkers. [Цереброваскулярные заболевания: гемостаз и биомаркеры]. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2018; 3: 41–46 (in Russ.).

Received: 25.05.2018; in the revised view: 27.07.2018; accepted: 24.08.2018.