

УДК 616-092

Патофизиологические аспекты развития атеросклероза церебральных сосудов

Гусейнова А.Т., Соловьева Н.В., Тихонова Е.В., Лебединцева Е.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Сосудистые заболевания головного мозга на сегодняшний день являются важнейшей медико-социальной проблемой. Одним из ведущих факторов развития данной патологии является атеросклеротическое поражение церебральных сосудов. Обзор посвящен патогенетической значимости биохимических маркеров при церебральном атеросклерозе. Рассмотрены современные данные о механизмах, лежащих в основе атеросклеротического поражения сосудов. Показано участие эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, воспаления и нарушений липидного обмена в патогенезе атеросклероза. Отмечена роль таких биохимических маркеров, как эндотелин-1, оксид азота, адипонектин, интерлейкин-6, интерлейкин-1β, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли-альфа в развитии атеросклероза и показана их взаимосвязь с клиническими проявлениями церебрального атеросклероза.

Ключевые слова: церебральный атеросклероз; дислипидемия; маркеры воспаления; окислительный стресс; эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Гусейнова А.Т., Соловьева Н.В., Тихонова Е.В., Лебединцева Е.А. Патофизиологические аспекты развития атеросклероза церебральных сосудов. *Патогенез*. 2022; 20(4): 27-34

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.04.27-34

Для корреспонденции: Гусейнова Айгюн Таджаддин кызы, e-mail: aygu.gusejnova2016@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 31.05.2022

Pathophysiological aspects of the development of cerebral atherosclerosis

Guseinova A.T., Solovieva N.V., Tikhonova E.V., Lebedintseva E.A.

Northern State Medical University,
Troitskiy Prospect 51, Arkhangelsk 163000, Russian Federation

Cerebrovascular disease is the most important current medical and social challenge. Cerebral atherosclerosis is one of the leading factors in the development of this pathology. This review focuses on the pathogenetic significance of biochemical markers for cerebral atherosclerosis. The modern view of the mechanisms underlying atherosclerotic lesions is addressed in detail. The review shows the involvement of endothelial dysfunction, oxidative stress, and lipid metabolic disorders in the pathogenesis of atherosclerosis. The authors highlighted the role of biochemical markers, such as endothelin-1, nitric oxide, adiponectin, interleukin-6, interleukin-1β, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha, in the development of atherosclerosis and underlined their relationship with clinical manifestations of cerebral atherosclerosis.

Keywords: cerebral atherosclerosis; dyslipidemia; inflammation markers; oxidative stress; endothelial dysfunction.

For citation: Guseinova A.T., Solovieva N.V., Tikhonova E.V., Lebedintseva E.A. [Pathophysiological aspects of the development of cerebral atherosclerosis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 20(4): 27-34 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.04.27-34

For correspondence: Guseinova Aigiun Tadjaddin kizi, e-mail: aygu.gusejnova2016@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 31.05.2022

Введение

Среди всех сосудистых заболеваний атеросклероз мозговых сосудов по распространенности занимает третье место после атеросклероза коронарных сосудов и аорты и считается самой распространенной формой сосудистой патологии головного мозга, являющейся основной причиной ишемических нарушений мозгового кровообращения [1]. Цереброваскулярная патология служит одной из ведущих причин развития когнитивных нарушений и деменции, частота встречаемости которых продолжает возрастать в связи с увеличением продолжительности жизни населения [2, 3].

Актуальность изучения патогенеза и роли основных биохимических маркеров в диагностике церебрального атеросклероза обусловлена и тем, что данное заболевание приводит к снижению работоспособности, ранней инвалидизации, смертности, ухудшению качества и полноценности жизни и к значительным социально-экономическим потерям [4, 5]. Острые и хронические цереброваскулярные заболевания могут быть связаны с поражением как магистральных артерий головы (сонные и позвоночные артерии), так и интракраниальных артерий [6]. Атеросклеротическое поражение каротидных артерий является причиной до 22% всех ишемических инсультов [7], при этом патологический про-

цесс длительное время может развиваться асимптомно и впервые дебютировать развитием острого цереброваскулярного события [8]. Поэтому поиск лабораторных маркёров-предикторов атеросклероза является важным звеном для постановки диагноза на субклинической стадии, когда еще нет появившихся симптомов заболевания или атеротромботических осложнений [9].

Общие патогенетические механизмы атеросклероза

Атеросклероз – это хроническое воспалительное заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, характеризующееся отложением и накоплением в интиме плазменных липопротеинов и холестерина, приводящих впоследствии к разрастанию соединительной ткани и образованию фиброзных бляшек в артериальной стенке [1, 10, 11]. В настоящее время атеросклероз относится к мультифакторным заболеваниям. Среди факторов риска выделяют немодифицируемые и модифицируемые. К немодифицируемым факторам относят: пол, возраст, генетическую предрасположенность, а также нарушение внутриутробного развития плода [12]. Значительное внимание уделяется модифицируемым факторам риска, таким как: низкая физическая активность, несбалансированное питание, курение, злоупотребление алкоголем [13–15]. Немаловажную роль в возникновении и развитии атеросклероза играет нарушение обменных процессов, в частности, при сахарном диабете (СД), ожирении, метаболическом синдроме (МС) [16, 17]. МС способствует нарастанию метаболических сдвигов в сосудистой стенке, эндотелиальной дисфункции и дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ) [18, 19]. Окислительный стресс (образование активных форм кислорода) вызывает образование окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые играют основную роль в развитии атеросклероза [20]. Кроме этого, важное значение имеет патология сосудистой стенки, как правило, воспалительного генеза, которые тесно взаимосвязаны между собой [21].

Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза

Эндотелий является не только органом-мишенью, но и эффектором при различной патологии. В нем вырабатывается ряд биологически активных веществ, как постоянно (оксид азота, простациклин), так и при его активации (фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, эндотелин-1 (ЭТ-1), молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (intercellular adhesion molecule 1 – ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (vascular cell adhesion molecule 1 – VCAM-1), Е-селектин и др) [22]. То есть, эндотелий принимает самое активное участие в поддержании сосудистого тонуса (вазоконстрикция и вазодилатация),

регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов, проявляет про- и антикоагулянтную, фибринолитическую активность, участвует в процессах воспаления [23].

В физиологических условиях существует баланс противоположно действующих факторов: вазоконстрикторов и вазодилататоров, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов [24].

Нарушение этого баланса и представляет собой эндотелиальную дисфункцию (ЭД) – его структурные и функциональные нарушения. ЭД является наиболее ранним фактором развития цереброваскулярной патологии, которая обнаруживается у всех больных с ишемическими нарушениями, независимо от возраста, длительности, характера и выраженности структурных изменений магистральных артерий головы [17].

К основным факторам, стимулирующим секреторную активность эндотелия, относятся: изменение скорости кровотока, циркулирующие медиаторы (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, гистамин и др), тромбоцитарные факторы (серотонин, тромбин) и гипоксия. К факторам риска повреждения эндотелия относятся: гиперхолестеринемия, дислипидемия, гипергомоцистеинемия, нарушение кровотока, повышенный уровень интерлейкинов-1 β (ИЛ-1) и интерлейкинов-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), повышение системного и внутрипочечного давления, усиление перекисного окисления липидов [25]. При длительном воздействии на эндотелий токсинов, иммунных комплексов, гипоксии происходит активация и повреждение эндотелиальных клеток [24], что в дальнейшем приводит к развитию воспаления.

Эндотелий может повреждаться в результате окислительного стресса, который провоцирует развитие воспаления, что, в свою очередь, приводит к увеличению продукции активированных кислородных метаболитов (АКМ). Чрезмерное производство АКМ вызывает окисление макромолекул, индуцирующих апоптоз клеток. Окислительный стресс повышает проницаемость сосудов, способствует адгезии лейкоцитов, вызывает изменения в эндотелиальной трансдукции сигнала и в процессах, регулируемых редокс-чувствительными факторами транскрипции [26]. Уменьшает образование и прогрессирование атеросклеротических бляшек эффективное удаление АКМ из клеток [27]. Известно, что АКМ, образующиеся при окислительном стрессе, повреждают все биомолекулы (липиды, сахара, белки и полинуклеотиды).

При развитии ЭД нарушается регуляция тонуса сосудов. Важнейшим из известных вазоконстрикторов считается ЭТ-1. Он способствует атеросклеротическому повреждению сосудов, развитию легочной и системной гипертензии, ишемическим повреждениям мозга. ЭТ-1 действует на рецепторы гладких мышц сосудов, вызывая их сокращение и рост, также на эндотелиальные клетки, вызывая продукцию оксида азота и проста-

циклина. При патологических состояниях, сопровождающихся повышением уровня ЭТ-1, наблюдается снижение активности этих рецепторов [28]. В исследованиях О.А. Левашовой с соавторами (2019 г) [8] было показано, что у пациентов с цереброваскулярной патологией с летальным исходом уровень ЭТ-1 в сыворотке крови был выше, чем у лиц с более благоприятным исходом.

Однако при развитии ЭД повышаются не только уровень вазоконстриктора ЭТ-1, но и снижается уровень вазодилатора – оксида азота (NO) [20]. Основными физиологическими эффектами NO являются: вазодилатация, ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов и тромбообразования, ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток, стимуляция ангиогенеза, а также препятствие окислению холестерина ЛПНП [6, 23, 29–31]. Снижение активности NO, наблюдаемое у пациентов с атеросклерозом, свидетельствует об истощении антиатерогенного потенциала сосудистой стенки [20]. Это подтверждается и компенсаторным увеличением содержания метаболитов NO – нитрата и нитрита, что можно рассматривать как адаптивный механизм в условиях нарастающей дисфункции эндотелия [32].

Ряд авторов рассматривает NO как эндогенную антиатеросклеротическую молекулу, а снижение его концентрации – как одну из основных причин ЭД [27, 33]. Снижение концентрации NO может рассматриваться как биомаркер прогрессирования церебрального атеросклероза и в соответствии с этим – прогностически неблагоприятный признак усиления недостаточности мозгового кровообращения [34].

Одной из возможных причин снижения активности NO является гиперпродукция асимметричного диметиларгинина (ADMA) – эндогенного ингибитора NO. Было показано, что высокие концентрации ADMA встречаются при следующей патологии: гипертриглицеридемия [35], СД [33], гипергомоцистенемия [19], а также продемонстрирована обратная взаимосвязь содержания ADMA и NO [33, 36], наиболее выраженная у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА).

Данные исследования могут отражать патогенетическую роль ADMA в запуске и дальнейшем развитии каскада реакций, приводящих к эндотелиальной дисфункции (посредством снижения плазменных уровней NO) и формированию АСБ.

Нарушения липидного обмена при атеросклерозе

Важным фактором патогенеза атеросклероза является нарушение липидного обмена [15]. Как правило, при атеросклерозе имеет место атерогенная дислипидемия, заключающаяся в повышении содержания ЛПНП, триглицеридов (ТГ) и низкой концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [21, 37]. Подтверждением этого является определение высокомолекулярного холестерина, ЛПНП и атерогенной дислипидемии у пациентов с коронарным и церебральным атеросклерозом [25, 37, 38].

демии у пациентов с коронарным и церебральным атеросклерозом [25, 37, 38].

Атеросклеротические бляшки формируются в субэндотелиальном пространстве. Этому предшествует повреждение эндотелия и активация молекул адгезии, что приводит к проникновению в интиму сосудов моноцитов, тромбоцитов. Моноциты, дифференцируясь в макрофаги, поглощают окисленные ЛПНП, формируя заполненные липидами пенистые клетки. В свою очередь, высокая концентрация ЛПНП в плазме, накопление их в стенке сосудов с последующим окислением приводят к активации эндотелия, повышению экспрессии молекул адгезии и притоку моноцитов в интиму сосудов. При поглощении модифицированных ЛПНП макрофаги активируются и начинают продуцировать цитокины, способствующие дальнейшему притоку и активации других провоспалительных клеток. Синтез молекул адгезии могут увеличивать цитокины. Так, ИЛ-1 и ФНО- α вызывают или усиливают синтез эндотелиальными клетками VCAM-1 и ICAM-1 [1].

Одновременно снижается способность макрофагов покинуть очаг воспаления, что приводит к накоплению их в АСБ. По мере накопления липидов в сердцевине бляшки происходит увеличение её размеров, в результате чего фиброзная покрывка бляшки под действием специфических энзимов истончается и при определенных условиях (повышение артериального давления, значительная физическая нагрузка) разрывается. Разрыв сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда [37].

Воспаление в патогенезе атеросклероза

Важную роль в развитии атеросклероза играет воспаление. Известно, что цитокины, образующиеся при воспалении, могут оказывать противоположные эффекты – проатерогенный или атеропротекторный. Баланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами является решающим для прогрессирования атеросклероза и свидетельствуют о его прогрессировании.

Провоспалительными (проатерогенными) считаются С-реактивный белок (СРБ), Е-селектин, эндотоксин, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18. Противовоспалительными (атеропротекторными) являются ИЛ-4, ИЛ-10 [21, 39]. СРБ – острофазный белок воспаления, помимо участия в активации большого количества цитокинов, оказывает ряд нежелательных эффектов, способствующих и усиливающих сосудистую дисфункцию [17]. Полученные данные о повышении концентрации СРБ у больных с ишемическим инсультом различной степени тяжести свидетельствует о выраженной воспалительной реакции [8].

Кроме того, доказана связь между приростом числа и количества атеросклеротических бляшек в каротидных артериях за 1 год и концентрацией СРБ. Отме-

чена связь между повышением уровня СРБ и значениями индекса интима-медиа брахиоцефальных артерий у женщин в Framingham Heart Study [17, 40].

К биомаркерам воспаления относят также: липопротеид-ассоциированную фосфолипазу А2 (Lp-PLA2), липопротеин А, металло-протеиназы, неоптерин, ФНО- α , фактор роста эндотелия, фактор роста фибробластов [19].

Особенности нарушений метаболизма у пациентов с бессимптомным атеросклерозом

В многочисленных исследованиях было определено, что для пациентов с бессимптомным атеросклерозом характерно достоверное повышение уровня ЭТ-1, ИЛ-1 β , ФНО- α [41]. В исследованиях М.М. Танашия с соавторами (2015) было отмечено, что у пациентов с церебральным атеросклерозом имеет место достоверное повышение уровня ФНО- α [33]. ФНО- α — один из основных медиаторов воспаления в организме, обладающий многофакторным влиянием на развитие сосудистой патологии [42]. Помимо повышения прокоагулянтного потенциала, ФНО- α вызывает гиперэкспрессию провоспалительных, проатерогенных и протромботических генов [43].

Среди биомаркеров воспалительной реакции, тесно ассоциированной с развитием атеросклероза, наибольшей специфичностью в отношении церебрального атеросклероза обладает липопротеид-ассоциированная фосфолипаза А2. Lp-PLA2 — биологическая молекула, синтезируемая макрофагами в атеросклеротической бляшке (особенно интенсивно в бляшках сонных артерий), которая через повреждения в покрышке атеромы затем проникает в общий кровоток, где связывается с циркулирующими в плазме атерогенными частицами ЛПНП. Установлена связь между повышением активности LpPLA2 и прогрессированием церебрального атеросклероза, в связи с чем LpPLA2 можно считать предиктором развития инсульта вне зависимости от предшествующего цереброваскулярного анамнеза [19, 23, 33].

В последнее десятилетие в развитии атеросклероза активно изучается роль гормонов жировой ткани, обладающих атеропротективной способностью [33]. В частности, гормон жировой ткани — адипонектин, который, с одной стороны, ингибирует разнообразные механизмы, лежащие в основе атерогенеза: экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках, пролиферацию гладкомышечных клеток, *in vitro* образование пенистых клеток [44], с другой — способствуют повышению содержания в крови ФНО- α и других провоспалительных субстанций, что ведет к развитию ЭД. Эта множественность эффектов позволяет рассматривать данную биологическую молекулу как важный посредник развития и прогрессирования церебрального атеросклероза и, соответственно, цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [34].

Атеропротективные свойства адипонектина были показаны на моделях экспериментальных животных

[33]. Установлено, что гипоадипонектинемия отмечалась у пациентов с СД 2 типа, ИБС [45]. В исследованиях М.М. Танашия с соавторами (2018) [23], а также J.-H. Yoon и соавторы (2013) было показано, что у пациентов с «асимптомными» стенозами внутренней сонной артерии концентрация адипонектина была значимо ниже нормы [33], то есть гипоадипонектинемия является независимым фактором риска развития атеросклероза в бассейне сонных артерий [46].

Жировая ткань содержит комплекс иммунокомпетентных клеток, включая альтернативно активированные макрофаги, инвариантные натуральные киллеры — Т-клетки, Т-регуляторные клетки [47–49]. При ожирении вследствие усиленной продукции адипоцитами и резидентными макрофагами провоспалительных маркеров (цитокинов), таких как СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и других, на фоне подавления продукции противовоспалительных цитокинов, в первую очередь адипонектина и антагониста рецептора ИЛ-1, развивается хроническое асептическое воспаление, в свою очередь усугубляющее нарушение липидного обмена [15, 50]. Получено большое количество доказательств, свидетельствующих о том, что воспаление в интима стенки является основным участником всех этапов атерогенеза [17, 51].

Ряд исследователей выявил высокий уровень содержания гомоцистеина у пациентов с атеросклерозом [52, 53]. Гомоцистеин — серосодержащая аминокислота, являющаяся продуктом переработки незаменимой аминокислоты метионина. Гомоцистеин повреждает стенки сосудов, вызывая ЭД и дальнейшее развитие атеросклероза.

По данным исследований А.Н. Сумина (2017) среди мужчин среднего возраста без клинических проявлений атеросклеротического поражения при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний преобладает мультифокальный субклинический атеросклероз, имеющий непосредственную связь с гипергомоцистеинемией и увеличением СРБ [9].

В исследованиях ряда авторов была показана значимая роль именно комплексного определения перечисленных биомаркеров, в частности: адипонектина, NO, АДМА, PAI-1 и t-PA. Проатерогенный сдвиг в активности всех указанных биологических молекул отмечен у «асимптомных» пациентов с выраженным церебральным атеросклерозом [34, 54, 55]. Следовательно, комплексная оценка биохимических параметров позволяет выявить атеросклероз на ранних стадиях, когда нет ещё клинической картины.

Заключение

Таким образом, при оценке индивидуального риска развития патологии мозговых сосудов атеросклеротического генеза у пациентов при отсутствии выраженных клинических симптомов значимую роль играют биохимические маркеры, отражающие основные

звенья патогенеза атеросклероза. К таковым относятся не только параметры липидного обмена, но биохимические (циркулирующие) маркёры эндотелиальной дисфункции, неспецифические маркёры системного воспаления. Выявление и определение биологических маркёров атеросклероза у бессимптомных пациентов, имеющих субклинический характер течения заболевания, могут способствовать своевременному проведению профилактических мероприятий и снижению риска развития острых церебральных событий.

Список литературы

- Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Неврологический синдром при церебральном атеросклерозе. *Медицинский алфавит*. 2015; 1(12): 18–22.
- Chen W.H., Jin W., Lyu P.Y., Liu Y., Li R., Hu M., Xiao X.J. Carotid atherosclerosis and cognitive impairment in nonstroke patients. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2017; 130(19): 2375–2379. DOI: 10.4103/0366-6999.215331
- Barbay M., Taillia H., Nedelec-Ciceri C., Arnoux A., Puy L., Wiener E., Canaple S., Lamy C., Godefroy O., Roussel M.; GRECOVASC Study Group. Vascular cognitive impairment: Advances and trends. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2017; 173(7–8): 473–480. DOI: 10.1016/j.neurol.2017.06.009
- Карпова Е.Н., Муравьев К.А., Муравьева В.Н., Карпов С.М., Шевченко П.П., Вышлова И.А., Долгова И.Н., Хатуева А.А. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 4: 441–441.
- Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины – роль в атерогенезе. *Патогенез*. 2014; 12(1): 21–35.
- Бакулин И.С., Танащян М.М., Раскуражев А.А. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при церебральном атеросклерозе и возможности их патогенетической коррекции. *Нервные болезни*. 2018; 2: 3–10. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12016
- Bogiatzi C., Wannarong T., McLeod A.I., Heisel M., Hackam D., Spence J.D. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), incorporating measurement of carotid plaque burden: a new validated tool for the classification of ischemic stroke subtypes. *Neuroepidemiology*. 2014; 42(4): 243–251. DOI: 10.1159/000362417
- Левашова О.А., Золкорняев И.Г. Оценка уровня эндотелина-1, С-реактивного белка и интенсивности десквамации эндотелия у больных ишемическим инсультом в остром периоде. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019; 13(4): 70–74. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16394
- Сумин А.Н. Субклинический мультифокальный атеросклероз: как его выявлять и надо ли? *Артериальная гипертензия*. 2017; 23(1): 69–73. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-69-73
- Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Ганюков В.И., Барбараш О.Л. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018; 7(3): 65–71. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71
- Москаленко С.А., Шувалова Ю.А., Каминный А.И. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 2(39): 5–11. DOI: 10.34687/2219–8202. JAD.2020.02.0001
- Robson R., Kundur A.R., Singh I. Oxidative stress biomarkers in type 2 diabetes mellitus for assessment of cardiovascular disease risk. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018; 12(3): 455–462. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.12.029
- Арабидзе Г.Г. Обзор материалов 88 Конгресса Европейского общества по атеросклерозу (EAS), проходившего 4-7 октября 2020 г. в online-формате. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 4(41): 44–46. DOI: 10.34687/2219–8202. JAD.2020.04.0006
- Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И., Симонян А.А. Факторы риска и субклинический каротидный атеросклероз в условиях арктической вахты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18(4): 86–91. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-86-91
- Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Воспаление при атеросклерозе: от теории к практике. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 6(10): 186–205. DOI: 10.33619/2414-2948/59/21
- Martino F., Magenta A., Pannarale G., Martino E., Zaroni C., Perla F. M., Puddu P. E., Barilla F. Epigenetics and cardiovascular risk in childhood. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2016; 17(8): 539–546. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000334
- Поспелова М.Л. Медикаментозные и фитотерапевтические методы коррекции дисфункции эндотелия и активности воспаления при атеросклерозе у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2011; 9(3): 88–97.
- Соколов П.Л., Неудахин Е.В. Ранние предикторы атеросклероза и патогенетические аспекты их формирования: обзор литературы. *Quantum Satis*. 2020; 3(1–4): 72–76.
- Танащян М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С., Максюткина Л.Н., Раскуражев А.А. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7(4): 4–9. DOI: 10.17816/psaic224
- Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы). *Медицина в Кузбассе*. 2020; 19(2): 34–41. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10015
- Обрезан А.Г., Данилова А.В. Гетерогенность атеросклероза. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2020; 8(1–2): 54–59. DOI: 10.24411/2309-1908-2020-11202
- Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 1: 37.
- Танащян М.М., Лагода О.В., Евдокименко А.Н., Шабалина А.А., Раскуражев А.А. Церебральный атеросклероз: биомаркерный профиль. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018; 118(5): 23–29. DOI 10.17116/jnevro20181185123
- Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(4): 659–665. DOI: 10.17750/kmj2015-659
- Шадманов А.К., Абдурахимов А.Х., Хегай Л.Н., Аскарлов О.О. Маркеры нарушений вазомоторной функции эндотелия. *Rehealth Journal*. 2021; 2(10): 130–133.
- Маггоссо I., Altieri F., Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 6501046. DOI: 10.1155/2017/6501046
- Волкова М.В., Рагино Ю.И. Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом иммуноферментного анализа. *Атеросклероз*. 2021; 17(4): 79–92. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-79-92
- Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В. Дисфункция эндотелия-ключевое звено в патогенезе атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 2: 84–91.
- Jensen H.A., Mehta J.L. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016; 14(9): 1021–1033. DOI: 10.1080/14779072.2016.1207527
- Gimbrone M.A.Jr., Garcia-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016; 118(4): 620–636. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
- Roquer J., Segura T., Serena J., Castillo J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the ARTICO study. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27 Suppl 1: 25–37. DOI: 10.1159/000200439
- Хорева М.А., Воробьев Р.И., Нечунаева Е.В. Диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадий. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2008; 5: 153–157.
- Танащян М.М., Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Лагода О.В., Гнедовская Е.В. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9(3): 20–25. DOI: 10.17816/psaic141
- Танащян М.М., Раскуражев А.А. Биомаркеры атеросклероза и цереброваскулярных заболеваний. *Medica mente. Лечим с умом*. 2016; 1: 13–17.
- Полунина Е.А., Кузьмичев К.Ю., Воронина Л.П., Полунина О.С. Взаимосвязи между уровнями асимметричного димети-

- ларгина, высокочувствительного с-реактивного белка, фракталкина и трансферрина у пациентов с острым коронарным синдромом. *Астраханский медицинский журнал*. 2020; 15(3): 71–78. DOI: 10.17021/2020.15.3.71.78
36. Yuyun M.F., Ng L.L., Ng G.A. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc. Res.* 2018; 119: 7–12. DOI: 10.1016/j.mvr.2018.03.012
 37. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011; 1: 48–56.
 38. Куранов А.А., Балеев М.С., Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. Влияние избыточной массы тела и дислипидемии как факторов риска развития атеросклероза у пациентов лечебно-профилактических учреждений Приволжского федерального округа. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2014; 4(32): 36–45.
 39. Черепакхин Д.И., Базылев В.В., Евтюшкин И.А., Сучков С.В., Богопольская О.М., Чарчян Э.Р., Белов Ю.В., Пальцев М.А. Современные маркеры в диагностике атеросклероза. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012; 5(3): 26–29.
 40. Wang T.J., Nam V.H., Wilson P.W., Wolf P.A., Levy D., Polak J.F., D'Agostino R.B., O'Donnell C.J. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22(10): 1662–1667. DOI: 10.1161/01.atv.0000034543.78801.69
 41. Тарасов А.А., Бабаева А.Р., Гордеева М.А., Резникова Е.А. Клиническое и прогностическое значение патогенетических маркеров поражения сосудистой стенки при бессимптомном атеросклерозе. *Медицинский алфавит*. 2017; 1(13): 28–34.
 42. Kleinbongard P., Heusch G., Schulz R. TNFalpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacol. Ther.* 2010; 127(3): 295–314. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.05.002
 43. Bergh N., Ulfhammer E., Glise K., Jern S., Karlsson L. Influence of TNF-alpha and biomechanical stress on endothelial anti- and prothrombotic genes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 385(3): 314–318. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.05.046
 44. Yoon J.H., Kim S.K., Choi H.J., Choi S.I., Cha S.Y., Koh S.B., Kang H.T., Ahn S.V. Adiponectin provides additional information to conventional cardiovascular risk factors for assessing the risk of atherosclerosis in both genders. *PLoS One*. 2013; 8(10): e75535. DOI: 10.1371/journal.pone.0075535
 45. Шевченко Е.А., Потемина Т.Е., Успенский А.Н. Роль адипонектина и лептина в развитии метаболического синдрома и связанных с ним ожирением и сахарным диабетом II типа. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2022; 12(1): 29–37. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3
 46. Takeuchi S., Wada K., Uozumi Y., Otani N., Osada H., Nagatani K., Mori K. Adiponectin receptor 1 expression is associated with carotid plaque stability. *Neurol. India*. 2013; 61(3): 249–253. DOI: 10.4103/0028-3886.115063
 47. Лимарева Л.В., Гинзбург М.М., Сазонова О.В., Галицкая А.В., Данильченко О.П., Богуш В.В., Якунова Е.М. Оценка взаимосвязи маркеров воспаления, адипокинов и параметров липидного обмена у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Вопросы питания*. 2017; 86(1): 41–47.
 48. Ghazarian M., Luck H., Revelo X.S., Winer S., Winer D.A. Immunopathology of Adipose Tissue during Metabolic Syndrome. *Turk. Patoloji. Derg.* 2015; 31 Suppl 1: 172–180. DOI: 10.5146/tjpath.2015.01323
 49. Majdoubi A, Kishta OA, Thibodeau J. Role of antigen presentation in the production of pro-inflammatory cytokines in obese adipose tissue. *Cytokine*. 2016; 82: 112–121. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.01.023
 50. Ахмедов В.А., Шевченко А.С., Исаева А.С. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 1(2): 57–62.
 51. Дутова С.В., Саранчина Ю.В., Карпова М.Р., Килина О.Ю., Польша Н.Г., Кулакова Т.С., Ханарин Н.В. Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17(4): 199–207. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-199-207
 52. Манахаев Б.К., Жуманазаров Н.А. Основные факторы риска сосудистых заболеваний в молодом возрасте (обзор). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2016; 2: 303–306.
 53. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Юсупов Ф.А., Реджапова Н.А. Гомоцистеин и риск нефроцереброваскулярных заболеваний. *The Scientific Heritage*. 2020; 50-2: 29–35.
 54. Воробьева О.В., Фатеева В.В. Связь маркеров эндотелиальной дисфункции с выраженностью депрессии у пациентов среднего возраста с церебральной микроангиопатией. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021; 121(4): 7–11. DOI:10.17116/jnevro20211210417
 55. Buyssechaert M., Dramais A.S., Wallemacq P.E., Hermans M.P. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2000; 23(12): 1816–1822. DOI: 10.2337/diacare.23.12.1816

References

1. Skvortsov V.V., Tumarenko A.V. [Neurological syndrome of cerebral atherosclerosis]. *Meditsinskii alfavit [Medical Alphabet]*. 2015; 1(12): 18–22. (in Russian)
2. Chen W.H., Jin W., Lyu P.Y., Liu Y., Li R., Hu M., Xiao X.J. Carotid atherosclerosis and cognitive impairment in nonstroke patients. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2017; 130(19): 2375–2379. DOI: 10.4103/0366-6999.215331
3. Barbay M., Taillia H., Nedelec-Ciceri C., Arnoux A., Puy L., Wiener E., Canape S., Lamy C., Godefroy O., Rousset M.; GRECOVASC Study Group. Vascular cognitive impairment: Advances and trends. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2017; 173(7–8): 473–480. DOI: 10.1016/j.neuro.2017.06.009
4. Karpova E.N., Muravyev K.A., Muravyeva V.N., Karpov S.M., Shevchenko P.P., Vishlova I.A., Dolgova I.N., Hatuaeva A.A. [Epidemiology and risk factors for ischemic stroke]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]*. 2015; 4: 441–441. (in Russian)
5. Karagodin V.P., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. [Inflammation, immunocompetent cells, cytokines – a role in atherogenesis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2014; 12(1): 21–35 (in Russian)
6. Bakulin I.S., Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A. [Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in Cerebral Atherosclerosis and Possibilities for Their Pathogenetic Correction]. *Nervnyye bolezni [The Journal of Nervous Diseases]*. 2018; 2: 3–10. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12016 (in Russian)
7. Bogiatzi C., Wannarong T., McLeod A.I., Heisel M., Hackam D., Spence J.D. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), incorporating measurement of carotid plaque burden: a new validated tool for the classification of ischemic stroke subtypes. *Neuroepidemiology*. 2014; 42(4): 243–251. DOI: 10.1159/000362417
8. Levashova O.A., Zolkornyaev I.G. [Assessment of the level of endothelin-1, c-reactive protein and intensity endothelium desquamation in patients with ischemic stroke in the sharp period]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoye izdaniye [Journal of New Medical Technologies. eEdition]*. 2019; 13(4): 70–74. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16394. (in Russian)
9. Sumin A.N. [Subclinical multifocal atherosclerosis: should it be detected?] *Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]*. 2017; 23(1): 69–73. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-69-73 (in Russian)
10. Kochergin N.A., Kochergina A.M., Ganjukov V.I., Barbarash O.L. [Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease]. *Kompleksnyye problemy serdечно-sudistykh zabolevaniy [Complex Issues of Cardiovascular Diseases]*. 2018; 7(3): 65–71. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71 (in Russian)
11. Moskalenko S.A., Shuvalova Y.A., Kaminniy A.I. [The role of the Interleukin-6 system in the development of atherosclerosis]. *Ateroskleroz i dislipidemii [The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias]*. 2020; 2(39): 5–11. DOI: 10.34687/2219–8202. JAD.2020.02.0001 (in Russian)
12. Robson R., Kundur A.R., Singh I. Oxidative stress biomarkers in type 2 diabetes mellitus for assessment of cardiovascular disease risk. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018; 12(3): 455–462. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.12.029
13. Arabidze G.G. Review based on the materials of the 88th Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS) held on October 04–07, 2020 in on-line format. *Ateroskleroz i dislipidemii [The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias]*. 2020; 4(41): 44–46. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0006 (in Russian)
14. Shurkevich N.P., Vetoshkin A.S., Gapon L.I., Simonyan A.A. [Risk factors and subclinical carotid atherosclerosis in rotating scheme conditions in the Arctic]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2019; 18(4): 86–91. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-86-91 (in Russian)

15. Chaulin A.M., Grigor'yeva Yu.V. [Inflammation in Atherosclerosis: From Theory to Practice]. *Byulleten' nauki i praktiki [Bulletin of Science and Practice]*. 2020; 6(10): 186–205. DOI: 10.33619/2414-2948/59/21 (in Russian)
16. Martino F., Magenta A., Pannarale G., Martino E., Zononi C., Perla F. M., Puddu P. E., Barilli F. Epigenetics and cardiovascular risk in childhood. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2016; 17(8): 539–546. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000334
17. Pospelova M.L. [Drug and phytotherapeutic methods of correction for endothelial dysfunction and inflammatory activity in atherosclerosis in patients with cerebrovascular diseases]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii [Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy]*. 2011; 9(3): 88–97. (in Russian)
18. Sokolov P.L., Neudakhin E.V. [Early predictors of atherosclerosis and pathogenetic aspects of their formation: literature review]. *Quantum Satis*. 2020; 1–4(3): 72–76. (in Russian)
19. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Gulevskaya T.S., Maksyutkina L.N., Raskurazhev A.A. [Progressing cerebral atherosclerosis: clinical, biochemical and morphological aspects]. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii [Annals of Clinical and Experimental Neurology]*. 2013; 7(4): 4–9. DOI: 10.17816/psaic224 (in Russian)
20. Chaulin A.M., Grigoryeva Yu.V., Duplyakov D.V. [Modern views about the pathophysiology of atherosclerosis. Part 1. The role of impaired lipid metabolism and endothelial dysfunction (literature review).] *Meditsina v Kuzbasse [Medicine in Kuzbass]*. 2020; 19(2): 34–41. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10015 (in Russian)
21. Obrezan A.G., Danilova A.V. [Heterogeneity of atherosclerosis]. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Cardiology: News, Opinions, Training]*. 2020; 8(1–2): 54–59. DOI: 10.24411/2309-1908-2020-11202 (in Russian)
22. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Popyhova E.B., Lagutina D.D. [Molecular markers of the endothelial dysfunction]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]*. 2019; 1: 37. (in Russian)
23. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Evdokimenko A.N., Shabalina A.A., Raskurazhev A.A. [Cerebral atherosclerosis: a biomarker profile]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2018; 118(5): 23–29. DOI: 10.17116/jnevro20181185123 (in Russian)
24. Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. [Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2015; 96(4): 659–665. DOI: 10.17750/KMJ2015-65 (in Russian)
25. Shadmanov A.K., Abdurahimov A.H., Hegaj L.N., Askarov O.O. [Markers of endothelial vasomotor function disorders. *[Re-health Journal]*. 2021; 2(10): 130–133. (in Russian)
26. Marrocco I., Altieri F., Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 6501046. DOI: 10.1155/2017/6501046
27. Volkova M.V., Ragino Yu.I. [Modern biomarkers of oxidative stress estimated by immunoenzymal analysis]. *Ateroskleroz [Atherosclerosis]*. 2021; 17(4): 79–92. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-79-9 (in Russian)
28. Vorobyeva E.N., Shumakher G.I., Khoreva M.A., Osipova I.V. [Endothelial dysfunction – a key factor in atherosclerosis pathogenesis]. *Rossiyskii kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2010; 2: 84–91. (in Russian)
29. Jensen H.A., Mehta J.L. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016; 14(9): 1021–1033. DOI: 10.1080/14779072.2016.1207527
30. Gimbrone M.A.Jr., Garcia-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016; 118(4): 620–636. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
31. Roquer J., Segura T., Serena J., Castillo J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the ARTICO study. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27 Suppl 1: 25–37. DOI: 10.1159/000200439
32. Khoreva M.A., Vorobyov R.I., Nechunaeva E.V. [Diagnostic value of evaluating endothelial dysfunction markers in patients with dyscirculatory encephalopathy I-II stages]. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal]*. 2008; 5: 153–157. (in Russian)
33. Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A., Gnedovskaja E.V. [Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk]. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii [Annals of Clinical and Experimental Neurology]*. 2015; 9(3): 20–25. DOI: 10.17816/psaic141 (in Russian)
34. Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A. [Biomarkers of atherosclerosis and cerebrovascular diseases]. *Medika mente. Lechim s umom. [Medica mente]*. 2016; 1: 13–17. (in Russian)
35. Polunina E.A., Kuz'michev K.Ju., Voronina L.P., Polunina O.S. [Analysis of correlations between the levels of asymmetric dimethylarginine, high-sensitivity c-reactive protein, fractalkine and transferrin in patients with acute coronary syndrome]. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*. 2020; 1(3): 71–78. DOI: 10.17021/2020.15.3.71.78 (in Russian)
36. Yuyun M.F., Ng L.L., Ng G.A. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc. Res.* 2018; 119: 7–12. DOI: 10.1016/j.mvr.2018.03.012
37. Aronov D.M., Lupanov V.P. [Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis]. *Ateroskleroz i dislipidemii [The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias]*. 2011; 1: 48–56. (in Russian)
38. Kuranov A.A., Baleev M.S., Mitrofanova N.N., Mel'nikov V.L. [The impact of overweight and dyslipidemia as a risk factor for atherosclerosis in patients of medioprofessional institutions of the volga federal district]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskiiye nauki [Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiiye nauki]*. 2014; 4(32): 36–45. (in Russian)
39. Cherepakhin D.I., Basylev V.V., Evtushkin I.A., Suchkov S.V., Bogopolskaia O.M., Charchian E.R., Belov Yu.V., Pal'tsev M.A. [Modern markers in diagnostics of atherosclerosis]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya [The Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery]*. 2012; 5(3): 26–29. (in Russian)
40. Wang T.J., Nam B.H., Wilson P.W., Wolf P.A., Levy D., Polak J.F., D'Agostino R.B., O'Donnell C.J. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22(10): 1662–1667. DOI: 10.1161/01.atv.0000034543.78801.69
41. Tarasov A.A., Babaeva A.R., Gordeeva M.A., Reznikov E.A. [Clinical and prognostic value of pathogenetic markers of vascular wall lesion in asymptomatic atherosclerosis]. *Meditsinskii alfavit [Medical Alphabet]*. 2017; 1(13): 28–34. (in Russian)
42. Kleinbongard P., Heusch G., Schulz R. TNFalpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacol. Ther.* 2010; 127(3): 295–314. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.05.002
43. Bergh N., Ulfhammer E., Glise K., Jern S., Karlsson L. Influence of TNF-alpha and biomechanical stress on endothelial anti- and prothrombotic genes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 385(3): 314–318. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.05.046
44. Yoon J.H., Kim S.K., Choi H.J., Choi S.I., Cha S.Y., Koh S.B., Kang H.T., Ahn S.V. Adiponectin provides additional information to conventional cardiovascular risk factors for assessing the risk of atherosclerosis in both genders. *PLoS One*. 2013; 8(10): e75535. DOI: 10.1371/journal.pone.0075535
45. Shevchenko E.A., Potemina T.E., Uspensky A.N. [Role of adiponektin and leptin in the development of metabolic syndrome and related obesity and type II diabetes mellitus]. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ». Rehabilitatsiya, Vrach i Zdorov'ye [Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ». Rehabilitation, Doctor and Health] Rehabilitation]*. 2022; 12(1): 29–37. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3
46. Takeuchi S., Wada K., Uozumi Y., Otani N., Osada H., Nagatani K., Mori K. Adiponectin receptor 1 expression is associated with carotid plaque stability. *Neurol. India.* 2013; 61(3): 249–253. DOI: 10.4103/0028-3886.115063
47. Salihova A.F., Farhutdinova L.M. [Immunologic features of aging and their relationship to disorders of carbohydrate and lipid metabolism]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2017; 86(1): 41–47. (in Russian)
48. Ghazarian M., Luck H., Revelo X.S., Winer S., Winer D.A. Immunopathology of Adipose Tissue during Metabolic Syndrome. *Turk. Patoloji. Derg.* 2015; 31 Suppl 1: 172–180. DOI: 10.5146/tj-path.2015.01323
49. Majdoubi A., Kishta OA, Thibodeau J. Role of antigen presentation in the production of pro-inflammatory cytokines in obese adipose tissue. *Cytokine*. 2016; 82: 112–121. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.01.023
50. Akhmedov V.A., Shevchenko A.S., Isaeva A.S. Current view on the atherosclerosis emergence and progression factors. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye [RMJ. Medical Review]*. 2019; 1(2): 57–62. (in Russian)
51. Dutova V.S., Saranchina J.V., Karpova M.R., Kilina O.Yu., Polshcha N.G., Kulakova T.S., Khanarin N.V. [Cytokines and atherosclerosis –

-
- new research directions]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine]*. 2018; 17(4): 199–208. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-199-207 (in Russian)
52. Manahan B.K., Jumanazarov N.A. [Major risk factors for vascular disease at a young age] *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of the Kazakh National Medical University]*. 2016; 2: 303–306. (in Russian)
53. Murkamilov I., Aitbaev K., Fomin V., Yusupov F., Redjapova N. [Homocystein and risk of nephrocerebrovascular diseases]. *The Scientific Heritage*. 2020; 50-2: 29–35. (in Russian)
54. Vorobieva O.V., Fateeva V.V. [Association of markers of endothelial dysfunction with depression in middle-aged patients with cerebral microangiopathy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2021; 121(4): 7–11. DOI: 10.17116/jnevro20211210417 (in Russian).
55. Buyschaert M., Dramais A.S., Wallemacq P.E., Hermans M.P. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2000; 23(12): 1816–1822. DOI: 10.2337/diacare.23.12.1816

Сведения об авторах:

Гусейнова Айгюн Таджаддин кызы — студентка 5-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-4750-441X>

Соловьёва Наталия Владиславовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-0664-4224>

Тихонова Елена Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-8792-5847>

Лебединцева Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-2220-3306>