

Лабораторные тесты и биопсихосоциальный подход при обследовании пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8
e-mail: milastukova@gmail.com*

Реферат

Статья представляет собой обзор литературы, посвященный актуальной теме увеличения эффективности использования лабораторных биомаркеров в контексте применения биопсихосоциального подхода у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий. Лабораторные маркеры являются ценным инструментом диагностики, оценки течения атеросклероза, контроля эффективности терапии. Однако рекомендованный для рутинного использования объем лабораторного обследования пациента с инсультом зачастую недостаточен и не удовлетворяет имеющиеся диагностические и лечебные потребности. Традиционные липидные факторы не всегда являются достаточно надежными прогностическими факторами риска развития инсульта, что определяет необходимость поиска биомаркеров, более значимо связанных с прогрессированием атеросклероза, дестабилизацией атеросклеротической бляшки и риском инсульта.

В настоящее время проводятся исследования по «новым» лабораторным маркерам атеросклероза: липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2, С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, липопротеин (а), ассоциированный с беременностью плазменный белок А, асимметричный диметиларгинин. Однако перечисленные биомаркеры не включены в рекомендации по диагностике инсульта в связи с отсутствием достаточной доказательной базы. Данные опубликованных исследований весьма противоречивы.

Предшествующие заболевания пациента, его индивидуальные особенности, образ жизни, психоэмоциональный фон, окружение могут оказывать существенное влияние на развитие атеросклероза, в том числе за счет вмешательства в молекулярные механизмы. Более широкое применение биопсихосоциального подхода, учитывающего данные особенности, позволит глубже разобраться в патобиохимических процессах при атеросклерозе и разработать потенциальные новые мишени медикаментозного и немедикаментозного воздействия. Это, в свою очередь, позволит получить гораздо более точные результаты и повысить эффективность использования лабораторных биомаркеров у пациентов с атеросклерозом и высоким риском инсульта на этапе диагностики и лечения.

Ключевые слова: атеросклероз, биомаркеры, инсульт, реабилитация, биопсихосоциальный подход, АДМА, СРБ, ЛП-ФЛА2, Lp(a), PAPPa

Введение

Не вызывает сомнения медико-социальная значимость атеросклероза как ведущей причины сердечно-сосудистых и cerebroваскулярных заболеваний [32], что определяет научный интерес к возможностям своевременной диагностики и профилактики инсульта у пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий [15, 35].

На государственном уровне в 2013 г., согласно распоряжению Правительства России о «Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г.», было признано, что персонализированная медицина является приоритетной областью научных знаний для России [14]. С позиции персонализированной медицины, инсульт рассматривается как гетерогенное состояние, а подбор вторичной профилактики инсульта должен быть основан на выявлении как наследственных, так и приобретенных причин инсульта [7].

В рамках реализации принципов персонализированной медицины лабораторные маркеры атеросклероза представляются ценным инструментом диагностики, прогнозирования серьезных осложнений (таких как инфаркт и инсульт), оценки течения атеросклероза, контроля эффективности терапии [2]. Однако, несмотря на актуальность проблемы атеросклероза и ассоциированных с ним cerebroваскулярных заболеваний, в настоящее время рекомендованный [13, 36, 75] для рутинного использования объем лабораторного обследования пациента с инсультом зачастую недостаточен и не удовлетворяет имеющиеся диагностические потребности. В частности, он не отражает нестабильность атеросклеротической бляшки, склонность стеноза к прогрессированию, риск первичных и повторных сосудистых событий у пациентов со стенозами брахиоцефальных артерий [15, 35].

Так, согласно современным рекомендациям [13, 36, 75], в комплекс диагностики при острых

нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) входит исследование крови на холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности. Однако, по результатам ряда эпидемиологических исследований, липопротеиды низкой плотности, холестерин и другие липидные факторы не всегда являются достаточно надежными прогностическими факторами риска развития инсульта [35, 55], что определяет необходимость поиска лабораторных маркеров атеросклероза, более значимо связанных с прогрессированием атеросклероза, дестабилизацией атеросклеротической бляшки и риском инсульта.

«Новые» биомаркеры атеросклероза

В настоящее время проводятся исследования по «новым» лабораторным маркерам атеросклероза: липопротеин (а) [3, 6, 15, 19–21, 34, 42, 45, 53, 57, 62, 64, 69, 74, 82, 89], С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вчСРБ) [4, 15, 28, 49, 60, 73, 93], липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛПА ФЛ А2) [15, 31, 35, 50], ассоциированный с беременностью плазменный белок А (РАРР-А) [15, 33, 41, 87, 92], асимметричный диметиларгинин (АДМА) [15, 25, 56, 63, 67, 91] и другие биомаркеры [11, 15, 17]. Однако перечисленные биомаркеры не включены в рекомендации по диагностике инсульта в связи с отсутствием достаточной научной доказательной базы. Данные опубликованных исследований весьма противоречивы [3, 4, 6, 11, 15, 17, 19–21, 25, 28, 31, 33–35, 41, 42, 45, 49, 50, 53, 56, 57, 60, 62–64, 67, 69, 73, 74, 82, 87, 89, 91–93].

В частности, признано, что высокий уровень липопротеина а (Лп(а)), в состав которого входит специфический апопротеин (а)-малое, который по своей химической структуре имеет родство с плазминогеном и, следовательно, может вмешиваться в процесс физиологического фибринолиза, подавляя его, ассоциируется не только с риском развития атеросклероза, но также с риском атеротромбоза [6]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что высокий уровень ЛП(а) – независимый фактор риска атерогенеза и тромбогенеза [3].

В подтверждение этого целый ряд авторов продемонстрировали достоверную связь высокой плазменной концентрации Лп(а) с повышенным риском cerebrovasкулярных заболеваний [3, 45, 53, 57, 82], в частности, то, что Лп(а) представляет собой независимый фактор риска как первого инсульта [89], так и раннего рецидива инсульта у больных с ишемическим инсультом в анамнезе [42]. Некоторые исследователи показали различные эффекты повышенной концентрации Лп(а) у мужчин и женщин. Так, А. А. Ariyo et al. показали, что Лп(а) является независимым предиктором инсульта у пожилых мужчин, но не предсказывает инсульт у пожилых женщин [21]. Анализ исходного уровня Лп(а) в исследовании Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC) продемонстрировал, что лица с концентрацией Лп(а) >300 мкг/мл имели повышенный на 79 % риск ишемического инсульта (с поправкой на возраст, пол, расу), чем лица с Лп(а) <100 мкг/мл. Была выявлена связь между концентрацией Лп(а) с ишемическим

инсультом у черных и белых женщин и у черных мужчин, но не у белых мужчин [64].

В то же время целый ряд исследований не смог подтвердить подобные результаты [20, 34, 62, 69, 74]. В недавнем исследовании ARIC проводилось измерение концентрации С-реактивного белка [19], липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 [19], тропонина Т [19], липопротеина (а) [19], цистатина С [19] и креатинина [19]. И хотя каждый из биомаркеров был в значительной степени связан с риском развития сосудистых событий в целом, исследователи не обнаружили никаких существенных различий при анализе связи биомаркеров со степенью атеросклероза при ишемической болезни сердца, инсульте и сердечно-сосудистых заболеваниях [19].

Аналогичные разногласия имеются и в исследованиях других маркеров атеросклероза. Так, показано, что С-реактивный белок (СРБ) играет ключевую роль как в атерогенезе, так и в атеротромбозе, и что повышение С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вчСРБ), представляет собой ключевое патологическое событие, ведущее к эндотелиальной дисфункции, тромбообразованию, инсулинорезистентности, нарушению функций лептина, адонектина и цитокинов [4]. Тем не менее, поскольку вчСРБ ассоциирован с ожирением и диабетом, остается неясным, не связан ли повышенный уровень вчСРБ только с наличием этих факторов. Кроме того, даже в популяциях, в которых СРБ является независимым предиктором сосудистых событий, остается неясным, улучшает ли предикторные свойства добавление вч СРБ к существующим моделям предсказания риска [55].

Был проведен целый ряд исследований, подтверждающих связь высоких концентраций вчСРБ не только с атеросклерозом, нестабильностью атеросклеротической бляшки [73] и ишемическим инсультом [4, 15, 28, 93], а также смертью от других причин [55], но и с развитием повторных сосудистых событий и неблагоприятным/худшим функциональным исходом [49].

Однако и эти данные не нашли подтверждения в целом ряде других исследований. Так, The Northern Manhattan Stroke Study показало, что хотя СРБ был ассоциирован с риском смертности, но не был хорошим предиктором риска инсульта [35]. А в исследовании Women's Health Initiative (WHI) и вовсе не было выявлено ассоциации между риском инсульта и повышенным уровнем СРБ [35].

С-реактивный белок, наряду с традиционными липидными маркерами, также рассматривался рядом авторов и в качестве мишени терапевтического воздействия. Так, в ряде исследований было показано, что статины снижают концентрации СРБ посредством механизмов, отличных от их воздействия на концентрации липидов [68]. Данный противовоспалительный ответ наблюдался в исследованиях с правастатином, аторвастатином, ловастатином, цериастатином, симвастатином и розувастатином, что указывает на то, что имеет место классовый эффект данных препаратов [71, 72]. Было показано, что не только терапия статинами, но и лечение ниазином

ОБЗОРЫ

или фибратами приводило к снижению концентрации вЧСРБ [65]. Однако польза включения вЧСРБ в качестве терапевтической мишени и в качестве параметра для мониторинга реакции на такие препараты, как статины, особенно в первичной профилактике, не была полностью установлена, и в настоящее время не рекомендуется измерять СРБ для этой цели (класс III, уровень доказательности C) [65]. Представляется, что измерение вЧСРБ может быть полезно, чтобы дополнить стратификацию сердечно-сосудистого риска у здоровой популяции с умеренным сердечно-сосудистым риском (10–20 % за 10 лет) (класс IIa, уровень доказательности B) [65]. Установленные пороговые значения составляют менее 1 мг/л (низкий ОР), 1–3 мг/л (промежуточный ОР) и более 3 мг/л (высокий ОР). Не рекомендуется неизбирательное применение для оценки сердечно-сосудистого риска (класс III, уровень доказательности C) [65].

Еще один широко исследуемый маркер атеросклероза, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (ЛпА ФЛ – A2), в основном продуцируется моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами и тучными клетками. В кровотоке две трети плазменной изоформы ЛПА ФЛ A2 циркулирует, в первую очередь, связанные с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), остальная треть распределяется между липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП). ЛПА ФЛ–A2 может катализировать процесс гидролиза фосфолипидов в ЛПНП, в недавних исследованиях подчеркиваются проатерогенные свойства этого фермента [60]. В ряде исследований (ARIC, Роттердамское исследование, The Northern Manhattan Stroke Study, Women's Health Initiative) ЛпА ФЛ–A2 продемонстрировала независимую от ЛПНП связь с риском инсульта и его прогнозом, а также риском повторного инсульта [4, 31, 35, 60]. Кроме того, было показано, что статины и фибраты снижают уровни ЛпА ФЛ–A2 в плазме [68].

Несмотря на это, роль ЛпА ФЛ–A2 в качестве терапевтической мишени была опровергнута в двух недавних крупных рандомизированных клинических испытаниях [50].

Весьма перспективным представлялось также исследование ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РАРР-А). РАРР-А обильно экспрессируется в эрозированных и разорванных коронарных и каротидных атеросклеротических бляшках, преимущественно в моноцитах/макрофагах бляшки, но его экспрессия в стабильных бляшках минимальна. РАРР-А является специфическим активатором инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), его действие проявляется в разрушении связывающих IGF белков-4 и -5, что позволяет активному IGF-1 связываться с рецепторами IGF 1-го типа на поверхности клеток. IGF-1 индуцирует пролиферацию, дифференцировку, миграцию клеток, активацию воспалительных клеток, захват холестерина ЛПНП и высвобождение провоспалительных цитокинов, тем самым способствуя прогрессированию и дестабилизации бляшки [60].

РАРРА не только имел положительный предсказательный характер в 68,8 % нестабильных атеро-

склеротических бляшек в исследовании P. Heider [41], но и был признан рядом исследователей маркером повышенного риска атеротромботических событий в целом [33]. На китайской популяции было показано, что вариация A>C rs7020782 может быть независимым фактором риска развития и кальцификации бляшки в сонных артериях [92]. В последующих работах было показано, что более высокие концентрации РАРР-А могут иметь предсказательное значение в отношении прогноза и тяжести цереброваскулярных событий [87]. Говоря о РАРРА как терапевтической мишени, в исследовании T. Stulc et al. не удалось показать влияния приема аторвастатина на концентрацию данного биомаркера [84]. Также непосредственную связь РАРР-А с инсультом не удалось показать в ряде других исследований [15], что также не позволяет рекомендовать данный биомаркер к рутинному использованию.

Все больше исследований изучают связь асимметричного диметиларгинина (ADMA) с инсультом. ADMA предложен как маркер эндотелиальной дисфункции и повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Действительно, снижение биодоступности NO вследствие тормозящего действия ADMA может привести к развитию атеросклероза за счет нарушения эндотелийзависимого расширения кровеносных сосудов, усиления агрегации и адгезии к эндотелию тромбоцитов и лейкоцитов, нарастания пролиферации гладкомышечных клеток и продукции экстрацеллюлярного матрикса. Кроме того, ADMA также обладает проапоптотическим эффектом и подавляет мобилизацию, дифференцировку и функционирование клеток-предшественников [60].

Был проведен ряд работ, на основании полученных данных исследователи сделали вывод о том, что ADMA может быть не только предиктором острого инсульта (наряду с уже известными факторами риска), но и маркером для оценки исхода инсульта в зависимости от лечения [67]. На китайской популяции было показано, что ADMA является важным фактором, способствующим развитию инсульта среди китайского населения [91]. Исследование Population Study of Women in Gothenburg показало, что плазменный уровень ADMA служил независимым маркером предсказания риска инфаркта миокарда и инсульта у женщин [25]. Также у лиц с повышенной концентрацией ADMA чаще выявлялись «молчащие» мозговые инфаркты [25]. В корейском исследовании у пожилых пациентов с инсультом в анамнезе были выявлены значимо более высокие уровни ADMA по сравнению с сопоставимыми по возрасту здоровыми лицами контрольной группы. Исследование также показало, что в подгруппе пациентов с повторными инсультами уровень ADMA был даже выше, чем у пациентов с первым инсультом [25]. На основании данных исследования ADMA среди японских женщин был сделан вывод о том, что повышенный уровень ADMA значимо ассоциирован с прогнозируемым риском инсульта [56]. Сопоставимые результаты были получены и в исследовании 2013 г. среди японских мужчин [63]. Однако небольшой размер выборки и преимущественно азиатская популяция

в данных исследованиях не позволяют напрямую экстраполировать полученные данные на европейскую популяцию (ввиду имеющихся генетических особенностей, особенностей диеты и образа жизни) и требуют дальнейшего исследования данного маркера.

Биопсихосоциальная модель реабилитации в обследовании пациента с атеросклерозом брахиоцефальных артерий

Хорошо известны традиционные факторы риска атеросклероза, в частности, включающие такие показатели, как возраст, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, отягощенная наследственность, абоминальное ожирение, семейная гиперлипидемия [2]. В большинстве исследований по связи лабораторных показателей с риском атеросклероза и инсульта при статистическом анализе проводилась поправка на пол, возраст, национальные особенности популяции, степень выраженности стеноза и другие показатели, однако даже полученные таким образом данные весьма противоречивы и не позволяют рекомендовать исследованные лабораторные биомаркеры для внедрения в рутинную практику. Также в современных исследованиях широко используются стратификации риска осложнений атеросклероза, сердечно-сосудистой смертности, в частности, с использованием шкалы SCORE [2]. Однако нередко встречаются ситуации, когда при формально нормальных липидных параметрах у пациента налицо признаки атеросклероза, что ставит врача в затруднение в оценке категории риска [2]. Становится понятным, что обследования пациента исключительно с точки зрения персонализированной медицины не вполне достаточно для получения достоверного результата. Что же может дополнить уже имеющиеся лабораторные данные и сделать полученные результаты более достоверными, а обследование пациентов более эффективным как на этапе диагностики, так и в ходе контроля эффективности терапии? Возможно, остаются за пределами исследований ряд факторов, оказывающих опосредованное, но немаловажное влияние не только на концентрацию биомаркеров, но и на прогноз и исход заболевания. В частности, известно, что среди факторов, обуславливающих здоровье человека, образ жизни составляет 49–53 % [1].

Данная позиция нашла свое отражение при использовании биопсихосоциальной модели заболевания, реализованной на практике в реабилитации. Не вызывает сомнений, что лабораторная диагностика не может быть оторвана от знаний о предшествующих заболеваниях и состояниях пациента, его индивидуальных особенностях, в частности, его образе жизни, жизненных активностях, психоэмоциональном фоне, профессиональном и личном окружении.

Говоря об образе жизни пациентов, важным аспектом представляется, в частности, учет их диетических предпочтения. Неслучайно соответствующий раздел клинических рекомендаций по предотвращению инсульта с высокой степенью доказательности демонстрирует необходимость ограничения употребления соли как одного из патогенетических

факторов в развитии артериальной гипертензии как важного фактора риска атеросклероза [36]. Также в рекомендациях подчеркивается увеличение количества употребляемых овощей и фруктов, а также уменьшение количества употребляемых с пищей насыщенных жиров как факторов снижения массы тела – еще одного из факторов риска атеросклероза [36]. Также известно, что соблюдение диеты с повышенным содержанием фолиевой кислоты и добавками витамина В, ежедневным употреблением фруктов и овощей, регулярные физические упражнения, воздержание от курения табака и употребления алкоголя потенциально важны в качестве превентивных стратегий гипергомоцистеинемии [39] как значимого фактора развития атеросклероза [20, 91]. Salas-Salvadó et al. провели исследование влияния диеты на концентрацию лабораторных биомаркеров среди пациентов высокого кардиоваскулярного риска (339 мужчин и 433 женщины в возрасте 55–80 лет) с сахарным диабетом и, как минимум, тремя традиционными факторами сердечно-сосудистого риска [77]. По результатам данной работы, после проведения поправки на возраст, пол, индекс массы тела, диабет, курение, использование статинов, нестероидных противовоспалительных препаратов и аспирина, более высокое употребление фруктов и злаков было связано с более низкими концентрациями интерлейкина-6 ($p=0,005$) [77]. У лиц, употребляющих в пищу большее количество орехов и оливкового масла, были выявлены самые низкие концентрации интерлейкина-6 и С-реактивного белка [77]. В исследовании 2009 г. на 482 женщинах в возрасте 40–60 лет было показано, что употребление красного мяса ассоциировано с повышением сывороточной концентрации СРБ [23]. Кроме того, В. Haring et al. в своей работе показали, что диета с высоким содержанием ненасыщенных жиров в меньшей степени, чем диета с повышенным содержанием углеводов и белков, приводила к увеличению концентрации Лп(а), при этом данная тенденция в большей степени касалась чернокожих пациентов [40]. Помимо этого, при исследовании возможностей коррекции индуцированной высокоактивной антиретровирусной терапией дислипидемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией была показана достоверная связь соблюдения диеты и выполнения аэробных упражнений и снижения уровня ЛпАФЛ – А2 [90]. Тем не менее ни в одном из проведенных исследований «новых» лабораторных маркеров атеросклероза и их связи с инсультом не проводились соответствующие поправки на диетические пристрастия пациентов.

Помимо диеты, активно исследуется связь концентрации биомаркеров атеросклероза и с физической активностью. Недостаток физической активности и связанная с ним избыточная масса тела признаны факторами риска как атеросклероза, так и его осложнений [6, 36]. Уже упоминалось об эффекте физических упражнений на снижение ЛпА-ФЛ – А2 [90] и гомоцистеина [36]. Сходным образом, в исследовании, проведенном G. Riccioni et al. был продемонстрирован положительный эффект физических упражнений на снижение концентрации ADMA [70].

При проведении исследований у спортсменов было выявлено, что интенсивная физическая активность может способствовать повышению концентрации СРБ. Высокий уровень СРБ после тренировки, по мнению авторов, может указывать на отсутствие адаптации или перетренированность и, возможно, реализуется на фоне активации окислительного стресса. Тем не менее при адаптации во время длительного курса физических нагрузок исследователи отметили снижение уровня СРБ по сравнению с исходным уровнем [66], что также было показано и в работе Т. А. Pearson [65].

Не менее важным аспектом является и связь атеросклероза с психическим стрессом, чье влияние на обмен липидов и функцию эндотелия обсуждается на протяжении многих десятилетий. По мнению экспертов ВОЗ, уже в 2030 г. депрессия станет самым частым заболеванием на планете [12].

В. Р. Мкртчян и др. по результатам анализа данных показали связь между показателями холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и расстройствами невротического и аффективного уровня с ведущим депрессивным синдромом. У больных с аффективными расстройствами было отмечено более высокое содержание в крови общего холестерина (ОХ) и ХС ЛПНП, а также тенденция к снижению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [12].

Помимо связи с традиционными липидными маркерами, по данным недавнего мета-анализа литературы, было установлено, что депрессия связана и с повышением уровня С-реактивного белка и интерлейкина-6 [37]. Также имеются сведения, что у пациентов с депрессией отмечается повышенный уровень таких цитокинов, как липопротеин а и интерлейкин-1 [43, 30]. Аналогичным образом в исследовании А. Baranyi et al. было показано, что сывороточные концентрации ADMA значимо выше у пациентов с депрессией [24]. При обследовании пациентов с болезнью Альцгеймера похожие закономерности о связи с депрессией были выявлены и для повышенного уровня PAPPА [22].

Помимо связи с традиционными липидными маркерами, было установлено, что депрессия связана и с повышением уровня цитокинов (в частности, С-реактивного белка, интерлейкина-1 и интерлейкина-6, плазменного липопротеина А) [43, 30]. Депрессия также была связана с нарушением функции эндотелия у здоровых пациентов, пациентом с риском сердечно-сосудистых заболеваний и с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В недавних работах было показано, что лечение депрессии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) приводит к улучшению эндотелиальной функции у данной категории пациентов [43].

Еще одним важным звеном в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются адгезия, активация и агрегация тромбоцитов. Целый ряд авторов показали взаимосвязь депрессии и высокого уровня бета-тромбоглобулина и фактора IV (факторы агрегации тромбоцитов) [47], а также

факторов коагуляции (факторы VII и Виллебранда) [58]. Также известно, что серотонин играет важную роль в биологии тромбоцитов путем его связывания с рецепторами 5-гидрокситриптамина (5-НТ) на тромбоцитах. В атеросклеротически измененных артериях серотонин приводит к агрегации тромбоцитов. СИОЗС, которые теоретически истощают запасы серотонина в тромбоцитах путем ингибирования поглощения серотонина тромбоцитами, также *in vitro* уменьшают агрегацию тромбоцитов и их активность [43].

При депрессии также имеется повышенная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая приводит к увеличению концентрации кортизола и, за счет этого, к ускоренному развитию атеросклероза и гиперактивации симпатической нервной системы. Гиперкортизолемиа при депрессии может быть связана с развитием и прогрессированием метаболического синдрома – состояния, характеризующегося дислипидемией, туловищным ожирением и резистентностью к инсулину, которые непосредственно связаны с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [43]. А симпатическая нервная система, в свою очередь, обуславливает вазоконстрикцию, активацию тромбоцитов, увеличение частоты сердечных сокращений [85].

Депрессия сильно и последовательно связана с низким уровнем нейротрофического фактора мозга (BDNF). Показано, что антидепрессанты из группы СИОЗС были связаны с повышением уровня BDNF и с нейрогенезом гиппокампа. BDNF экспрессируется эндотелиальными клетками и участвует в регуляции ангиогенеза, а также способствует выживанию эндотелиальных клеток (в первую очередь, за счет активации фосфатидилинозитол-3-киназы-Akt-пути) при повышенной экспрессией BDNF при гипоксии [43].

Помимо указанных биохимических механизмов, известно, что пациенты с депрессией имеют склонность к артериальной гипертензии [5] и развитию нарушений углеводного обмена как важным факторам риска атеросклероза и его осложнений [27]. Также пациенты данной категории менее склонны к укреплению здорового поведения, включая поддержание здорового питания, регулярные физические упражнения, регулярный прием лекарственных препаратов, снижение стресса и завершение программ реабилитации. Эти пациенты также имеют больше трудностей в снижении уровня холестерина после перенесенных сосудистых событий [43]. Тем не менее механизмы взаимосвязи метаболизма липидов и нелипидных биомаркеров и психобиологии стресса и настроения практически не учитываются при анализе исследованных лабораторных биомаркеров с атеросклерозом.

Не только депрессия может быть ассоциирована с атеросклерозом. Так, в недавнем южно-азиатском исследовании была произведена оценка трех многопараметрических моделей для уточнения связи между психосоциальными факторами и толщиной комплекса интима-медиа в каротидных артериях. Полученные результаты позволяют предположить,

что влияние психосоциальных факторов на развитие субклинического атеросклероза является различным у мужчин и женщин из Южной Азии. Для мужчин тревога и депрессия были связаны с атеросклерозом; в то время как для женщин стресс был связан с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии, независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, диеты и физической активности [80].

Лица с более выраженными симптомами тревоги и/или депрессии или диагнозами общего психического расстройства или генерализованного тревожного расстройства имели более высокие значения толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий по сравнению с сопоставимыми лицами того же возраста, пола и расы. Эти результаты указывают на связь между тревожными/депрессивными симптомами (в первую очередь, генерализованного тревожного расстройства) и ускоренным субклиническим атеросклерозом [78]. Данный факт представляется особенно актуальным ввиду того, что у лиц с атеросклерозом сонных артерий риск ишемического инсульта в 3 раза выше по сравнению с обследованными без атеросклеротического поражения сонных артерий [48].

Нельзя не учитывать и одиночество как фактор, ассоциированный не только с тревогой и депрессией, но и сосудистыми событиями. Так, данные N. K. Valtorta et al. свидетельствуют о том, что недостаток социальных взаимоотношений связан с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта [86]. О связи одиночества с артериальной гипертензией и нарушениями свидетельствуют и данные R. Mushtaq et al. [59].

Не вызывает сомнения значимость воспалительного компонента в развитии атеросклероза [8, 16]. В связи с этим активно проводились исследования связи одиночества и здоровья посредством активации воспалительных путей. Хотя многие исследования сообщили о значимой корреляции между одиночеством и маркерами воспаления [38, 61, 83], другие исследователи не смогли повторить этот вывод [51, 52, 81].

Возможно, связь между одиночеством и биологическими изменениями носит косвенный характер, и одиночество не влияет на биологические параметры непосредственно, а, скорее, усиливает эффекты других психосоциальных стресс-факторов (которые сами по себе были связаны с биологическими изменениями) [38, 44, 54]. По некоторым данным, одиночество связано с воспалительными маркерами более опосредованно за счет влияния на биологические реакции организма на острый стресс [38, 83]. Показано, что хронически повышенные уровни интерлейкина-6 были связаны с психическими расстройствами (особенно депрессией [46]), а изменения концентрации таких маркеров, как С-реактивный белок и кортизол, были связаны с одиночеством [76]. Кроме того, недавние исследования, изучающие экспрессию связанных с иммунитетом генов в лейкоцитах, предполагают, что одиночество связано с активацией ряда провоспалительных генов [26], и эти

виды измерений могут быть более чувствительными показателями биологических коррелятов психологических состояний, таких как одиночество [52, 29].

Приверженность терапии также во многом определяет прогрессирование атеросклероза. В этой связи представляется важным как достаточная информированность пациента о своем состоянии здоровья и необходимости адекватной вторичной профилактики (в частности, за счет того, что недостаток информации может опосредовать развитие депрессии у пациентов с инсультом) [10], так и состояние когнитивной сферы пациента как одной из определяющей эффективность реабилитации, в том числе и из-за нерегулярного приема препаратов [9].

В ходе 3-летнего наблюдения за приверженностью к приему антитромботической терапии M. Wawguch et al. выявили, что женский пол ассоциирован с нерегулярным приемом препаратов. К факторам, связанным с более низкой вероятностью некомплайентности, были возраст ≥ 75 лет, смена антитромбоцитарной терапии, сахарный диабет, деменция и эпилепсия [88]. По данным другого исследования, более высокий уровень приверженности терапии отмечался у пациентов старшей возрастной группы, пациентов с более тяжелым неврологическим дефицитом, а также пациентов с кардиоэмболическим инсультом [79]. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что особое внимание следует уделять более молодым пациентам с менее серьезным дефицитом, чтобы улучшить долгосрочное соблюдение ими принципов вторичной профилактики инсульта.

Заключение

Приведенные данные свидетельствуют о том, что внутренние процессы, ассоциированные с атеросклерозом и традиционными факторами риска его развития и прогрессирования, находятся в тесной связи с образом жизни пациента и его окружением, а значит, специалисту следует рассматривать пациента в концепции биопсихосоциальной модели заболеваний. Это значит, что такие факторы, как депрессия, тревога, социальный статус, одиночество, общественные и личные установки, образ жизни, приверженность к терапии и многие другие, могут влиять как на факторы риска атеросклероза, так и на его течение, а значит, и на показатели лабораторных тестов. Таким образом, при разработке дизайна исследований лабораторных маркеров атеросклероза представляется актуальным уделять данным факторам большее внимание, чем это имело место до настоящего времени. Предполагается, что данная стратегия может быть более эффективно реализована, в частности, за счет включения в команду специалистов, наряду с клиницистами и специалистами по лабораторной диагностике, таких специалистов как, например, клинический психолог и эрготерапевт. Выявление и анализ связей между показателями медицинской составляющей здоровья (такими как симптомы, тяжесть, форма, течение заболевания, наличие сопутствующих патологий и т. д.), лабораторными маркерами и образом жизни пациента дадут

ОБЗОРЫ

возможность реализовать индивидуализированный и пациент-центрированный подход в работе с больными с атеросклерозом, что, в свою очередь, позволит повысить эффективность обследования таких пациентов. Осознание данной реальности позволит внести коррективы в планирование клинических испытаний новых лабораторных тестов атеросклероза.

Авторы выражают благодарность д-ру мед. наук, профессору кафедры неврологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, главному внештатному специалисту по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Российской Федерации по Северо-Западному федеральному округу Мельниковой Елене Валентиновне, д-ру мед. наук, профессору, заведующему кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, директору Научно-образовательного Центра «Институт лабораторной медицины» ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Вице-президенту Российской Ассоциации медицинской лабораторной диагностики, Главному специалисту-эксперту по клинической лабораторной диагностике Росздравнадзора по Северо-Западному федеральному округу, академику Метрологической академии Эмануэль Владимиру Леонидовичу, канд. мед. наук, ассистенту кафедры неврологии, доценту кафедры физических методов лечения и спортивной медицины ФПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ревизору Санкт-Петербургского отделения Союза реабилитологов России Шмонину Алексею Андреевичу за идею.

Литература

1. Алексеев С. Н., Дробот Е. В. Профилактика заболеваний: учеб. пособие для студ. высших учеб. завед. М.: Академия естествознания, 2015. С. 245.
2. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. № 1. С. 46–54.
3. Вельков В. В. Липопротеин (а): новые перспективы для лабораторной диагностики // Клинико-лабораторный консилиум: науч.-практ. журн. 2012. № 4 (44). С. 37–48.
4. Вельков В. В. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков // Клинико-лабораторный консилиум: науч.-практ. журн. 2010. № 01 (32). С. 13–19.
5. Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В. и др. Гендерные особенности риска развития артериальной гипертензии у населения с депрессией в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-psycho-social») // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22. № 1. С. 61–72. URL: <http://dx.doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-1-61-72>.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр) // Росс. кардиолог. журн. 2012. Т. 4. № 96. Прил. 1. С. 2–32.
7. Дедов И. И., Тольпаков А. Н., Чехонин В. П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // Вестник Росс. акад. мед. наук. 2012. № 12. Т. 67. С. 4–12. doi:10.15690/vramn.v67i12.474.
8. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов // РМЖ. 2001. № 10. С. 418.
9. Краснов В. С., Шмонин А. А., Мальцева М. Н. и др. Когнитивные нарушения в медицинской реабилитации // Consilium Medicum. 2016. Т. 18. № 2. С. 34–39.
10. Мальцева М. Н., Мельникова Е. В., Шмонин А. А. и др. Влияние информированности пациента с острым нарушением мозгового кровообращения во время госпитализации о среде окружения на развитие постинсультной депрессии // Consilium Medicum. 2015. № 9. С. 63–65.
11. Мельникова Е. В., Кадинская М. И., Герасименко Д. В. и др. Патология гемостаза и системная воспалительная реакция у пациентов с ишемическим инсультом // Врач. 2011. № 14. С. 15–18.
12. Мкртчян В. Р., Бенделиани Н. Г., Кожокова Л. З. Тревога и депрессия в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2014. Т. 4. № 2. С. 10–16.
13. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга» / зарег. в Минюсте России 05. 03. 2013 N 27483 // Российская газета. Доп. выпуск № 6110 (134). С. 43.
14. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28.12.2012 г. № 2580-р. // Собрание законодательства Российской Федерации. 2013. № 2. С. 111.
15. Соловьева Л. Н., Шмонин А. А., Эмануэль Ю. В. и др. Клинико-лабораторные маркеры атеросклероза у пациентов с атеротромботическим инсультом // Клин. лаборатор. диагностика. 2015. № 10. С. 12–16.
16. Титов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Росс. кардиолог. журн. 1999. № 5. С. 48–56.
17. Шмонин А. А., Лазарева Н. М., Стукова Л. Н. и др. Исследование системы инсулиноподобного фактора роста у пациентов с атеросклеротическими стенозами сонных артерий // Клинико-лаборатор. консилиум. 2012. № 2–3 (46). С. 45–50.
18. Шмонин А. А., Мальцева М. Н., Мельникова Е. В., Иванова Г. Е. Биопсихосоциальная модель пациента с инсультом: роль факторов среды в реабилитации // Consilium Medicum. 2016. Т. 18. № 2. С. 14–20.
19. Agarwala A., Virani S., Couper D. et al. Biomarkers and degree of atherosclerosis are independently associated with incident atherosclerotic cardiovascular disease in a primary prevention cohort: The ARIC study // Atherosclerosis. 2016. Vol. 253. P. 156–163. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.028.
20. Alfthan G., Pekkanen J., Jauhiainen M. et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study // Atherosclerosis. 1994. Vol. 106. № 1. P. 9–19.
21. Ariyo A. A., Thach C., Tracy R. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. № 22. P. 2108–2115. doi: 10.1056/NEJMoa001066.
22. Arnold S. E., Xie S. X., Leung Y-Y. et al. Plasma biomarkers of depressive symptoms in older adults // Transl. Psychiatry. 2012. Vol. 2. № 1. P. e65. doi: 10.1038/tp.2011.63.
23. Azadbakht L., Esmailzadeh A. Red meat intake is associated with metabolic syndrome and the plasma C-reactive protein concentration in women // J. Nutr. 2009. Vol. 139. № 2. P. 335–339. doi: 10.3945/jn.108.096297.
24. Baranyi A., Amouzadeh-Ghadikolai O., Rothenhäusler H. B. et al. Nitric Oxide-Related Biological Pathways in Patients with Major Depression // PLoS One. 2015. Vol. 18. № 10 (11). P. e0143397. doi: 10.1371/journal.pone.0143397.

25. Chen S., Li N., Deb-Chatterji M. et al. Asymmetric Dimethylarginine as Marker and Mediator in Ischemic Stroke. Review // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 28. № 13 (12). P. 15983–6004. doi: 10.3390/ijms131215983.
26. Cole S. W., Hawkey L. C., Arevalo J. M. et al. Social regulation of gene expression in human leukocytes // *Genome Biol.* 2007. Vol. 8. № 9. P. 189. doi: 10.1186/gb-2007-8-9-r189.
27. Eaton W. W., Armenian H. A., Gallo J. Depression and risk for onset of type II diabetes: a prospective population-based study // *Diabetes Care.* 1996. Vol. 19. P. 1097–1102.
28. Elkind M. S. Inflammation, atherosclerosis, and stroke // *Neurologist.* 2006. Vol. 12. № 3. P. 140–148. doi: 10.1097/01.nrl.0000215789.70804.b0.
29. Elovainio M., Taipale T., Seppala I. et al. Activated immune-inflammatory pathways are associated with long-standing depressive symptoms: Evidence from gene-set enrichment analyses in the Young Finns Study // *J. Psychiatr. Res.* 2015. Vol. 71. P. 120–125. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.09.017.
30. Emanuele E., Carlin M. V., D'Angelo A. et al. Elevated plasma levels of lipoprotein(a) in psychiatric patients: a possible contribution to increased vascular risk // *Eur. Psychiatry.* 2006. Vol. 21. № 2. P. 129–133. doi: 10.1016/j.eurpsy.2004.10.002.
31. Esenwa C. C., Elkind M. S. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke // *Nat. Rev. Neurol.* 2016. Vol. 12. № 10. P. 594–604. doi: 10.1038/nrneurol.2016.125.
32. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics–2016 Update. A Report From the American Heart Association // *Circulation.* 2016. Vol. 133. P. 447–454. doi: org/10.1161/CIR.0000000000000366.
33. Fialová L., Pileuková N., Bauer J. et al. Pregnancy-associated Plasma Protein-A in Patients with Cerebrovascular Diseases – a Pilot Study // *Prague Medical Report.* 2006. Vol. 107. № 1. P. 37–45.
34. Glader C. A., Stegmayr B., Boman J. et al. Chlamydia pneumoniae antibodies and high lipoprotein(a) levels do not predict ischemic cerebral infarctions: results from a nested case-control study in Northern Sweden // *Stroke.* 1999. Vol. 30. № 10. P. 2013–2018.
35. Gorelick P. B. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke // *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 101. № 12A. P. 34–40. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.017.
36. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association // *Stroke.* 2013. Vol. 44. P. 870–947. Doi: org/10.1161/STR.0b013e318284056a.
37. Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K. P. et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder // *Brain Behav Immun.* 2015. Vol. 49. P. 206–215. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001.
38. Hackett R. A., Hamer M., Endrighi R. et al. Loneliness and stress-related inflammatory and neuroendocrine responses in older men and women // *Psychoneuroendocrinology.* 2012. Vol. 37. № 11. P. 1801–1809. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.016.
39. Han L., Liu Y., Wang C. et al. Determinants of hyperhomocysteinemia in healthy and hypertensive subjects: A population-based study and systematic review // *Clin. Nutr.* 2016. pii: S0261-5614(16)31327-9. doi: 10.1016/j.clnu.2016.11.011. [Epub ahead of print].
40. Haring B., Wyler M. C von Ballmoos, Appel L. J. et al. Healthy Dietary Interventions and Lipoprotein (a) Plasma Levels: Results from the Omni Heart Trial. *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 12. P. e114859. doi: 10.1371/journal.pone.0114859.
41. Heider P., Pfoffle N., Pelisek J. et al. Is serum pregnancy-associated plasma protein A really a potential marker of atherosclerotic carotid plaque stability? // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010. Vol. 39. № 6. P. 668–675. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.03.012.
42. Hong X. W., Wu D. M., Lu J. et al. Lipoprotein (a) as a Predictor of Early Stroke Recurrence in Acute Ischemic Stroke // *Mol. Neurobiol.* 2016. doi: 10.1007/s12035-016-0346-9. [Epub ahead of print].
43. Huffman J. C., Celano C. M., Beach S. R. et al. Depression and cardiac disease: epidemiology, mechanisms, and diagnosis // *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2013. Vol. 2013. ID 695925. P. 1–14. doi: 10.1155/2013/695925.
44. Jaremka L. M., Fagundes C. P., Peng J. et al. Loneliness promotes inflammation during acute stress // *Psychol. Sci.* 2013. Vol. 24. № 7. P. 1089–1097. doi: 10.1177/0956797612464059.
45. Jurgens G., Koltringer P. Lipoprotein(a) in ischemic cerebrovascular disease: a new approach to the assessment of risk for stroke // *Neurology.* 1987. Vol. 37. № 3. P. 513–515.
46. Kivimaki M., Shipley M. J., Batty G. D. et al. Long-term inflammation increases risk of common mental disorder: a cohort study // *Mol. Psychiatry.* 2014. Vol. 19. № 2. P. 149–50. doi: 10.1038/mp.2013.35.
47. Kuijpers P. M., Hamulyak K., Strik J. J. et al. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in post-myocardial infarction patients with major depression // *Psychiatry Res.* 2002. Vol. 109. P. 207–210.
48. Li C., Engström G., Berglund G. et al. Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study // *Cerebrovasc. Dis.* 2008. Vol. 26. № 3. P. 297–303. doi: 10.1159/000149577.
49. Li J., Zhao X., Meng X. et al. CHANCE Investigators. High-Sensitive C-Reactive Protein Predicts Recurrent Stroke and Poor Functional Outcome: Subanalysis of the Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Nondisabling Cerebrovascular Events Trial // *Stroke.* 2016. Vol. 47. № 8. P. 2025–2030. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012901.
50. Maiolino G., Bisogni V., Rossitto G., Rossi G. P. Lipoprotein-associated phospholipase A2 prognostic role in atherosclerotic complications // *World J. Cardiol.* 2015. Vol. 7. № 10. P. 609–620. doi: 10.4330/wjc.v7.i10.609.
51. McDade T. W., Hawkey L. C., Cacioppo J. T. Psychosocial and behavioral predictors of inflammation in middle-aged and older adults: the Chicago health, aging, and social relations study // *Psychosom. Med.* 2006. Vol. 68. № 3. P. 376–378. doi: 10.1097/01.psy.0000221371.43607.64.
52. Mezuk B., Choi M., DeSantis A. S. et al. Loneliness, Depression, and Inflammation: Evidence from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *PLoS One.* 2016. Vol. 1. № 11 (7). P. e0158056. doi: 10.1371/journal.pone.0158056.
53. Millionis H. J., Filippatos T. D., Loukas T. et al. Serum lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) isoform size and risk for first-ever acute ischaemic nonembolic stroke in elderly individuals // *Atherosclerosis.* 2006. Vol. 187. № 1. P. 170–176. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.08.036.
54. Miller G., Chen E., Cole S. W. Health psychology: developing biologically plausible models linking the social world and physical health // *Annu Rev. Psychol.* 2009. Vol. 60. P. 501–524. doi: 10.1146/annurev.psych.60.110707.163551.
55. Moussa I. D., Rundek T., Mohr J. P. Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Primer on Risk Stratification and Management // *Informa UK Ltd.* 2007. P. 141–148.
56. Muraga K., Nishiyama Y., Otsuka T. et al. The Asymmetric Dimethylarginine Level is Associated with the

Predicted Stroke Risk in Japanese Women // J. Atheroscler. Thromb. 2014. Vol. 21. № 7. P. 640–647.

57. Murai A., Miyahara T., Fujimoto N. et al. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction // *Atherosclerosis*. 1986. Vol. 59. № 2. P. 199–204.

58. Musselman D. L., Tomer A., Manatunga A. K. et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression // *Am. J. Psychiatry*. 1996. Vol. 153. P. 1313–1317.

59. Mushtaq R., Shoib S., Shah T., Mushtaq S. Relationship between loneliness, psychiatric disorders and physical health? A review on the psychological aspects of loneliness // *J. Clin. Diagn. Res.* 2014. Vol. 8. № 9. WE01-4. doi: 10.7860/JCDR/2014/10077.4828.

60. Naghavi M. *Asymptomatic Atherosclerosis: Pathophysiology, Detection and Treatment*. Humana Press. Springer Science + Business Media. LCC, 2010. P. 119–125.

61. Nausheen B., Carr N. J., Peveler R. C. et al. Relationship between loneliness and proangiogenic cytokines in newly diagnosed tumors of colon and rectum // *Psychosom. Med.* 2010. Vol. 72. № 9. P. 912–916. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181f0bc1c.

62. Nguyen T. T., Ellefson R. D., Hodge D. O. et al. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women // *Circulation*. 1997. Vol. 96. № 5. P. 1390–1397.

63. Nishiyama Y., Otsuka T., Ueda M. et al. Asymmetric dimethylarginine is related to the predicted stroke risk in middle-aged Japanese men // *J. Neurol. Sci.* 2014. Vol. 15. № 338 (1–2). P. 87–91. doi: 10.1016/j.jns.2013.12.021.

64. Ohira T., Schreiner P. J., Morrisett J. D. et al. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Stroke*. 2006. Vol. 37. № 6. P. 1407–1412. doi: 10.1161/01.STR.0000222666.21482.b6.

65. Pearson T. A., Mensah G. A., Alexander R. W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 499–511.

66. Pedersen B. K., Steensberg A., Fischer C. et al. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6 // *Exerc. Immunol. Rev.* 2001. Vol. 7. P. 18–31.

67. Petrova J. J., Manolov V. E., Vasilev V. G. et al. ADMA-A Possible Marker for Early Therapeutic Outcome in Acute Stroke // *Clin. Lab.* 2015. Vol. 61. № 11. P. 1653–1658.

68. Picyn P., Kaski J. C. Inflammation, Atherosclerosis and Cardiovascular Disease Risk: PAPP-A, Lp-PLA2 and Cystatin C. New Insights or Redundant Information? // *Rev. Esp. Cardiol.* 2006. Vol. 59. № 03. P. 247–258. DOI: 10.1016/S1885-5857(06)70028-7.

69. Price J. F., Lee A. J., Rumley A. et al. Lipoprotein (a) and development of intermittent claudication and major cardiovascular events in men and women: the Edinburgh Artery Study // *Atherosclerosis*. 2001. Vol. 157. № 1. P. 241–249.

70. Riccioni G., Scotti L., Guagnano M. T. et al. Physical exercise reduces synthesis of ADMA, SDMA, and L-Arg // *Front. Biosci (Elite Ed)*. 2015. Vol. 1. № 7. P. 417–422.

71. Ridker P. M. Connecting the role of C-reactive protein and statins in cardiovascular disease // *Clin. Cardiol.* 2003. Vol. 26. Suppl 3. P. 39–44.

72. Ridker P. M., Danielson E., Fonseca F. A. H. et al., for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 2195–2207. DOI: 10.1056/NEJMoA0807646.

73. Ridker P. M., Silvertown J. D. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis // *J. Periodontol.* 2008. Vol. 79 (8 Suppl). P. 1544–1551. doi: 10.1902/jop.2008.080249.

74. Ridker P. M., Stampfer M. J., Hennekens C. H. Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke // *JAMA*. 1995. Vol. 273. № 16. P. 1269–1273.

75. Ringleb P. A. et al. *Stroke: EFNS Guidelines on ischaemic stroke and transient ischaemic attack; European Handbook of Neurological Management* // Blackwell Publishing Ltd. 2011. Vol. 1, 2nd ed. P. 101–158.

76. Rueggeberg R., Wrosch C., Miller G. E., McDade T. W. Associations between health-related self-protection, diurnal cortisol, and C-reactive protein in lonely older adults // *Psychosom. Med.* 2012. Vol. 74. № 9. P. 937–44. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182732dc6.

77. Salas-Salvado J., Garcia-Arellano A., Estruch R. et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 62. № 5. P. 651–659. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602762.

78. Santos I. S., Goulart A. C., Brunoni A. R. et al. Anxiety and depressive symptoms are associated with higher carotid intima-media thickness. Cross-sectional analysis from ELISA-Brasil baseline data // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 240. № 2. P. 529–534. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.800.

79. Sappok T., Faulstich A., Stuckert E. et al. Compliance With Secondary Prevention of Ischemic Stroke. A Prospective Evaluation // *Stroke*. 2001. Vol. 32. P. 1884–1889.

80. Shah B. M., Shah S., Kandula N. R. et al. Psychosocial Factors Associated with Subclinical Atherosclerosis in South Asians: The MASALA Study // *J. Immigr. Minor Health*. 2016. Vol. 18. № 6. P. 1317–1327. doi: 10.1007/s10903-016-0367-5.

81. Shankar A., McMunn A., Banks J., Steptoe A. Loneliness, social isolation, and behavioral and biological health indicators in older adults // *Health Psychol.* 2011. Vol. 30. № 4. P. 377–385. doi: 10.1037/a0022826.

82. Sharobeem K. M., Patel J. V., Ritch A. E. et al. Elevated lipoprotein (a) and apolipoprotein B to AI ratio in South Asian patients with ischaemic stroke // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. Vol. 61. № 11. P. 1824–1828. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01521.x.

83. Steptoe A., Owen N., Kunz-Ebrecht S. R., Brydon L. Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middle-aged men and women // *Psychoneuroendocrinology*. 2004. Vol. 29. № 5. P. 593–611. doi: 10.1016/S0306-4530(03)00086-6.

84. Stulc T., Malbohan I., Malik J. et al. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein-A in patients with hypercholesterolemia: the effect of atorvastatin treatment // *Am. Heart J.* 2003. Vol. 146. № 6. P. E21. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00446-0.

85. Troxler R. G., Sprague E. A., Albanese R. A. et al. The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography // *Atherosclerosis*. 1977. Vol. 26. P. 151–162.

86. Valtorta N. K., Kanaan M., Gilbody S. et al. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies // *Heart*. 2016. Vol. 1. № 102 (13). P. 1009–10016. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308790.

87. Wang S., Jiang J., Qu C. et al. Predictive value of serum pregnancy-associated plasma protein A for patients with ischemic cerebrovascular disease // *J. Clin. Lab. Anal.* 2016. doi: 10.1002/jcla.22091. [Epub ahead of print].

88. Wawruch M., Zatko D., Wimmer G. Jr. et al. Factors Influencing Non-Persistence with Antiplatelet Medications

in Elderly Patients After Ischaemic Stroke // *Drugs Aging*. 2016. Vol. 33. № 5. P. 365–373. doi: 10.1007/s40266-016-0365-2.

89. Wiberg B., Sundstrom J., Arnlov J. et al. Metabolic risk factors for stroke and transient ischemic attacks in middle-aged men: a community-based study with long-term follow-up // *Stroke*. 2006. Vol. 37. № 12. P. 2898–2903. doi: 10.1161/01.STR.0000249056.24657.8b.

90. Wooten J. S., Nambi P., Gillard B. K. et al. Intensive lifestyle modification reduces Lp-PLA2 in dyslipidemic HIV/HAART patients // *Med. Sci Sports Exerc.* 2013. Vol. 45. № 6. P. 1043–1050. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182843961.

91. Zhang F., Li X., Dong Q. et al. Risk of acute cerebral infarction and plasma asymmetrical dimethylarginine and homocysteine levels: a clinical correlation analysis of Chinese population // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014. Vol. 23. № 9. P. 2225–2232. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.001.

92. Zhou S., Cui M., Yin Z. et al. Correlation of single nucleotide polymorphisms in the pregnancy-associated plasma protein-A gene with carotid plaques // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015. Vol. 15. P. 60. doi: 10.1186/s12872-015-0041-1.

93. Zhou Y., Han W., Gong D. et al. Hs-CRP in stroke: A meta-analysis // *Clin. Chim. Acta.* 2016. Vol. 453. P. 21–27. doi: 10.1016/j.cca.2015.11.027.

UDK 616.831-005.6, 616.831-005.7

Solovyeva L. N.

Laboratory tests and biopsychosocial approach in the examination of patients with brachiocephalic arteries atherosclerosis

*Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
197022, Russian Federation, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy street 6/8
e-mail: milastukova@gmail.com*

Abstract

This article is a literature review aimed at consideration of the ways to increase the effective use of laboratory biomarkers in the context of bio-psycho-social approach in patients with atherosclerosis of brachiocephalic arteries. Laboratory markers are a valuable diagnostic tool to evaluate atherosclerotic plaque progression and assess treatment effectiveness. However, according to up to date guidelines only few biomarkers are recommended to routine use in stroke patients. Hence, their analysis does not provide enough information to satisfy diagnostic and therapeutic needs. The parameters of general lipid profile can not serve as a reliable predictor of stroke risk, so we need to find biomarkers more significantly associated with progression of atherosclerosis, atherosclerotic plaque destabilization and stroke risk.

Many studies on novel laboratory markers of atherosclerosis (lipoprotein-associated phospholipase A2, high sensitive C reactive protein, lipoprotein (a), pregnancy-associated plasma protein A and asymmetric dimethylarginine) have been performed in the recent years. However, these biomarkers are not included in the guidelines for stroke evaluation due to the lack of sufficient evidence. The published data are very contradictory.

History of previous disease, individual characteristics of the patient, lifestyle, vitality, psycho-emotional background and social environment may all have a significant impact on atherosclerosis development and progression due to their influence on molecular mechanisms. Increased use of bio-psycho-social approach that takes into account these features will result in better understanding of biochemical processes in patients with atherosclerosis and will contribute to identification of new targets for drug and non-drug treatment. This will provide much more accurate results and more efficient use of laboratory biomarkers in patients with high risk of stroke during their diagnostic evaluation and treatment.

Keywords: atherosclerosis, biomarkers, stroke, rehabilitation, bio-psycho-social approach, ADMA, CRP, LP-PLA2, Lp (a), PAPPA

References

1. Alekseenko S.N., Drobot E.V. *Profilaktika zabolevanii: uchebnoe posobie dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedenii, obuchayushchikhsya po spetsial'nostyam: 060101 - «Lechebnoe delo»; 060103 - «Pediatriya»; 060105 - «Mediko-profilakticheskoe delo»* [Prevention of disease: a textbook for students of higher educational institutions for the specialties: 060101 - «Medical care»; 060103 «Pediatrics»; 060105 - «Medical-preventive care»] // Moscow: Izd. dom Akad. Estestvoznaniya [Moscow: Publisher Academy of natural history]. 2015. P. 245. [In Russian].

2. Aronov D.M., Lupanov V.P. *Nekotorye aspekty patogeneza ateroskleroza* [Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis] // *J Ateroskleroz i dislipidemii* [J Atherosclerosis and dyslipidemia]. 2011. № 1. P. 46 – 54. [In Russian].

3. Velkov V.V. *Lipoprotein (a): novye perspektivy dlya laboratornoi diagnostiki* [Lipoprotein (a): new perspectives for laboratory diagnosis] // *Nauchno-prakticheskii zhurnal «Kliniko-laboratornyi konsilium»* [Scientific and practical journal «Clinical laboratory concilium»]. 2012. № 4(44). P. 37-48. [In Russian].

4. Velkov V.V. *C-reaktivnyi belok i lipoprotein-assotsiirovannaya fosfolipaza A2: novye fakty i novye vozmozhnosti dlya diagnostiki i stratifikatsii serdechno-sosudistykh riskov* [C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2: new facts and possibilities for diagnostics and stratification of cardiovascular risks] // *Nauchno-prakticheskii zhurnal «Kliniko-laboratornyi konsilium»* [Scientific and practical journal «Clinical laboratory concilium»]. 2010. № 01(32). P. 13-19. [In Russian].

5. Gafarov V. V., Gromova E. A., Gagulin I. V. et al. *Genдерные особенности риска развития артериальной гипертонии*

u naseleniya s depressiei v Rossii/Sibiri (programma VOZ «MONICA-psychosocial») [Gender-related differences of hypertension risk in population with depression in Russia/Siberia (WHO program «MONICA-psychosocial»)] // *Arterial'naya Gipertenziya [Arterial Hypertension]*. 2016. Vol. 22. № 1. P. 61-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-1-61-72>. [In Russian].

6. Diagnostika i korektsiya narushenii lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii (V peresmotr) [Lipid metabolism disorders diagnostics and correction in order to prevent and to treat atherosclerosis. Russian guidelines (V revision)] // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal [Russian cardiology journal]*. 2012. Vol. 4. № 96. Appendix 1. P. 2-32. [In Russian].

7. Dedov I.I., Tyul'pakov A.N., Chekhonin V.P. et al. Personalizirovannaya meditsina: sovremennoe sostoyanie i perspektivy [Personalized medicine: State-of-the-art and prospects] // *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk [Journal of the Russian Academy of medical Sciences]*. 2012. № 12. Vol. 67. P. 4-12. doi:10.15690/vramn.v67i12.474. [In Russian].

8. Karpov Yu.A., Sorokin E.V. Ateroskleroz i faktory vospaleniya: nelipidnye mekhanizmy deistviya statinov [Atherosclerosis and inflammatory factors: lipid mechanisms of statins action] // *RMJ [Russian Medical Journal]*. 2001. №10. P. 418. [In Russian].

9. Krasnov V.S., Shmonin A.A., Maltseva M.N. et al. Kognitivnye narusheniya v meditsinskoi rehabilitatsii [Cognitive disorders in medical rehabilitation] // *Consilium Medicum [Consilium Medicum]*. 2016. Vol. 18. №2.1. P. 34-39. [In Russian].

10. Maltseva M.N., Melnikova E.V., Shmonin A.A. et al. Vliyanie informirovannosti patsienta s ostrym narusheniem mozgovogo krovoobrashcheniya vo vremya gositalizatsii o srede okruzheniya na razvitie postinsul'noi depressii [Influence of informing patients with stroke of environment during hospitalization for the disease post-stroke depression] // *Consilium Medicum [Consilium Medicum]*. 2015. № 9. P. 63-65. [In Russian].

11. Melnikova E.V., Kadinskaya M.I., Gerasimenko D.V. et al. Patologiya gemostaza i sistemnaya vospalitel'naya reaktivnaya u patsientov s ishemichestkim insul'tom [Hemostatic pathology and systemic inflammatory response in patients with ischemic stroke] // *J Vrach [J Doctor]*. 2011. № 14. P.15-18. [In Russian].

12. Mkrtchyan V.R., Bendeliani N.G., Kozhokova L.Z. Trevoga i depressiya v patogeneze ateroskleroza i ishemichestskoi bolezni serdtsa [Alarm and depression in pathogenesis of atherosclerosis and ischemic heart disease] // *Byulleten' NSPPCS im. A.N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistye zabolevaniya [Bulletin of the A.N. Bakulev's National Scientific-Practical center of cardiovascular surgery of the Russian Academy of Medical Sciences Cardiovascular disease]*. 2014. Vol. 4. № 2. P. 10-16. [In Russian].

13. Prikaz Minzdrava Rossii ot 29.12.2012 N 1740n «Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri infarkte mozga» (Zaregistrirovano v Minyuste Rossii 05.03.2013 N 27483) [The order of the MoH of Russia N 1740n «On approval of the standard of specialized medical care in the ischemic stroke» 29.12.2012 (Registered in Ministry of justice of Russia N 27483 05.03.2013) // *Rossiiskaya gazeta [The Russian newspaper]*. Additional issue № 6110 (134). P.43. [In Russian].

14. Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 28.12.2012 g. N 2580-r [The order of the government of the Russian Federation No. 2580-r 28.12.2012] // *Sobranie zakonodatel'stva Rossiiskoi Federatsii [Collected legislation of the Russian Federation]*. 14.01.2013. № 2. P. 111. [In Russian].

15. Solovyeva L.N., Shmonin A.A., Emanuel Yu.V. et al. Kliniko-laboratornye markery ateroskleroza u patsientov s ateroskleroticheskim insul'tom [The clinical laboratory markers of atherosclerosis in patients with athero-thrombotic stroke] // *J Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [J Clinical laboratory diagnostics]*. 2015. № 10. P. 12-16. [In Russian].

16. Titov V.N. Obshchnost' ateroskleroza i vospaleniya: spetsifichnost' ateroskleroza kak vospalitel'nogo protsessa [The generality of atherosclerosis and inflammation: the specificity of atherosclerosis as an inflammatory process] // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal [Russian cardiology journal]*. 1999. №5. P. 48-56. [In Russian].

17. Shmonin A.A., Lazareva N.M., Stukova L.N. et al. Issledovanie sistemy insulinopodobnogo faktora rosta u patsientov s ateroskleroticheskimi stenozami sonnykh arterii [Insulin-like growth factor system research in patients with atherosclerotic symptomatic and asymptomatic carotid stenosis] // *J Kliniko-laboratornyi konsilium [J Clinical laboratory consilium]*. 2012. № 2-3 (46). P. 45-50. [In Russian].

18. Shmonin A.A., Maltseva M.N., Melnikova E.V., Ivanova G.E. Biopsichosotsial'naya model' patsienta s insul'tom: rol' faktorov sredy v rehabilitatsii [The biopsychosocial model of the patient stroke: the role of environmental factors in rehabilitation] // *Consilium Medicum [Consilium Medicum]*. 2016. Vol. 18. №2.1. P. 14-20. [In Russian].

19. Agarwala A., Virani S., Couper D. et al. Biomarkers and degree of atherosclerosis are independently associated with incident atherosclerotic cardiovascular disease in a primary prevention cohort: The ARIC study // *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 253. P. 156-163. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.028.

20. Alfthan G., Pekkanen J., Jauhiainen M. et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study // *Atherosclerosis*. 1994. Vol. 106. № 1. P. 9-19.

21. Ariyo A.A., Thach C., Tracy R. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 22. P. 2108-2115. doi: 10.1056/NEJMoa001066.

22. Arnold S.E., Xie S.X., Leung Y-Y. et al. Plasma biomarkers of depressive symptoms in older adults // *Transl Psychiatry*. 2012. Vol. 2. № 1. e65. doi: 10.1038/tp.2011.63.

23. Azadbakht L., Esmailzadeh A. Red meat intake is associated with metabolic syndrome and the plasma C-reactive protein concentration in women // *J Nutr.* 2009. Vol. 139. № 2. P. 335-339. doi: 10.3945/jn.108.096297.

24. Baranyi A., Amouzadeh-Ghadikolai O., Rothenhäusler H.B. et al. Nitric Oxide-Related Biological Pathways in Patients with Major Depression // *PLoS One*. 2015. Vol. 18. № 10 (11). e0143397. doi: 10.1371/journal.pone.0143397.

25. Chen S., Li N., Deb-Chatterji M. et al. Asymmetric Dimethylarginine as Marker and Mediator in Ischemic Stroke. Review // *Int J Mol Sci*. 2012. Vol. 28. № 13(12). P. 15983-6004. doi: 10.3390/ijms131215983.

26. Cole S.W., Hawkey L.C., Arevalo J.M. et al. Social regulation of gene expression in human leukocytes // *Genome Biol.* 2007. Vol. 8. № 9. R. 189. doi: 10.1186/gb-2007-8-9-r189.

27. Eaton W. W., Armenian H. A., Gallo J. Depression and risk for onset of type II diabetes: a prospective population-based study // *Diabetes Care*. 1996. Vol. 19. P. 1097-1102.

28. Elkind M.S. Inflammation, atherosclerosis, and stroke // *Neurologist*. 2006. Vol. 12. № 3. P. 140-148. doi: 10.1097/01.nrl.0000215789.70804.b0.

29. Elovainio M., Taipale T., Seppala I. et al. Activated immune-inflammatory pathways are associated with long-standing depressive symptoms: Evidence from gene-set enrichment analyses in the Young Finns Study // *J Psychiatr Res*. 2015. Vol. 71. P. 120-125. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.09.017.

30. Emanuele E., Carlin M.V., D'Angelo A. et al. Elevated plasma levels of lipoprotein(a) in psychiatric patients: a possible contribution to increased vascular risk // *Eur Psychiatry*. 2006. Vol. 21. № 2. P. 129-133. doi: 10.1016/j.eurpsy. 2004. 10.002.
31. Esenwa C.C., Elkind M.S. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke // *NatRevNeurol*. 2016. Vol. 12. № 10. P. 594-604. doi: 10.1038/nrneurol.2016.125.
32. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics–2016 Update. A Report From the American Heart Association // *Circulation*. 2016. Vol. 133. P. 447-454. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000366.
33. Fialová L., Pilečková N., Bauer J. et al. Pregnancy-associated Plasma Protein-A in Patients with Cerebrovascular Diseases – a Pilot Study // *Prague Medical Report*. 2006. Vol. 107. № 1. P. 37–45.
34. Glader C.A., Stegmayr B., Boman J. et al. Chlamydia pneumoniae antibodies and high lipoprotein(a) levels do not predict ischemic cerebral infarctions: results from a nested case-control study in Northern Sweden // *Stroke*. 1999. Vol. 30. № 10. P. 2013-2018.
35. Gorelick P.B. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke // *Am J Cardiol*. 2008. Vol. 101. № 12A. P.34-40. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.017.
36. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013. Vol. 44. P.870-947. doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a.
37. Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P. et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder // *Brain Behav Immun*. 2015. Vol. 49. P. 206–215. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001.
38. Hackett R.A., Hamer M., Endrighi R. et al. Loneliness and stress-related inflammatory and neuroendocrine responses in older men and women // *Psychoneuroendocrinology*. 2012. Vol. 37. № 11. P. 1801-1809. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.016.
39. Han L., Liu Y., Wang C. et al. Determinants of hyperhomocysteinemia in healthy and hypertensive subjects: A population-based study and systematic review // *Clin Nutr*. 2016. pii: S0261-5614(16)31327-9. doi: 10.1016/j.clnu.2016.11.011. [Epub ahead of print].
40. Haring B., Wyler M. C von Ballmoos, Appel L. J. et al. Healthy Dietary Interventions and Lipoprotein (a) Plasma Levels: Results from the Omni Heart Trial. *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 12. e114859. doi: 10.1371/journal.pone.0114859.
41. Heider P., Pfäffle N., Pelisek J. et al. Is serum pregnancy-associated plasma protein A really a potential marker of atherosclerotic carotid plaque stability? // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010. Vol. 39. № 6. P. 668-675. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.03.012.
42. Hong X.W., Wu D.M., Lu J. et al. Lipoprotein (a) as a Predictor of Early Stroke Recurrence in Acute Ischemic Stroke // *Mol Neurobiol*. 2016. doi: 10.1007/s12035-016-0346-9. [Epub ahead of print].
43. Huffman J.C., Celano C.M., Beach S.R. et al. Depression and cardiac disease: epidemiology, mechanisms, and diagnosis // *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2013. Vol. 2013. ID 695925. P. 1-14. doi: 10.1155/2013/695925.
44. Jaremka L.M., Fagundes C.P., Peng J. et al. Loneliness promotes inflammation during acute stress // *Psychol Sci*. 2013. Vol. 24. № 7. P. 1089-1097. doi: 10.1177/0956797612464059.
45. Jurgens G., Koltringer P. Lipoprotein(a) in ischemic cerebrovascular disease: a new approach to the assessment of risk for stroke // *Neurology*. 1987. Vol. 37. № 3. P. 513-515.
46. Kivimaki M., Shipley M.J., Batty G.D. et al. Long-term inflammation increases risk of common mental disorder: a cohort study // *Mol Psychiatry*. 2014. Vol. 19. № 2. P. 149-50. doi: 10.1038/mp.2013.35.
47. Kuijpers P.M., Hamulyak K., Strik J.J. et al. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in post-myocardial infarction patients with major depression // *Psychiatry Res*. 2002. Vol. 109. P. 207-210.
48. Li C., Engström G., Berglund G. et al. Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study // *Cerebrovasc Dis*. 2008 Vol. 26. № 3. P. 297-303. doi: 10.1159/000149577.
49. Li J., Zhao X., Meng X. et al. CHANCE Investigators. High-Sensitive C-Reactive Protein Predicts Recurrent Stroke and Poor Functional Outcome: Subanalysis of the Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Nondisabling Cerebrovascular Events Trial // *Stroke*. 2016. Vol. 47. № 8. P. 2025-2030. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012901.
50. Maiolino G., Bisogni V., Rossitto G., Rossi G.P. Lipoprotein-associated phospholipase A2 prognostic role in atherosclerotic complications // *World J Cardiol*. 2015. Vol. 7. № 10. P. 609-620. doi: 10.4330/wjc.v7.i10.609.
51. McDade T.W., Hawkey L.C., Cacioppo J.T. Psychosocial and behavioral predictors of inflammation in middle-aged and older adults: the Chicago health, aging, and social relations study // *Psychosom Med*. 2006. Vol. 68. № 3. P. 376–378. doi: 10.1097/01.psy.0000221371.43607.64.
52. Mezuk B., Choi M., DeSantis A.S. et al. Loneliness, Depression, and Inflammation: Evidence from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *PLoS One*. 2016. Vol. 1. № 11(7). e0158056. doi: 10.1371/journal.pone.0158056.
53. Milionis H.J., Filippatos T.D., Loukas T. et al. Serum lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) isoform size and risk for first-ever acute ischaemic nonembolic stroke in elderly individuals // *Atherosclerosis*. 2006. Vol. 187. № 1. P. 170-176. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.08.036.
54. Miller G., Chen E., Cole S.W. Health psychology: developing biologically plausible models linking the social world and physical health // *Annu Rev Psychol*. 2009. Vol. 60. P. 501-24. doi: 10.1146/annurev.psych.60.110707.163551.
55. Moussa I.D., Rundek T., Mohr J.P. Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Primer on Risk Stratification and Management // *Informa UK Ltd*. 2007. P. 141-148.
56. Muraga K., Nishiyama Y., Otsuka T. et al. The Asymmetric Dimethylarginine Level is Associated with the Predicted Stroke Risk in Japanese Women // *J Atheroscler Thromb*. 2014. Vol. 21. № 7. P. 640-647.
57. Murai A., Miyahara T., Fujimoto N. et al. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction // *Atherosclerosis*. 1986. Vol. 59. № 2. P. 199-204.
58. Musselman D.L., Tomer A., Manatunga A.K. et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression // *Am J Psychiatry*. 1996. Vol. 153. P. 1313-1317.
59. Mushtaq R., Shoib S., Shah T., Mushtaq S. Relationship between loneliness, psychiatric disorders and physical health ? A review on the psychological aspects of loneliness // *J Clin Diagn Res*. 2014. Vol. 8. № 9. WE01-4. doi: 10.7860/JCDR/2014/10077.4828.
60. Naghavi M. Asymptomatic Atherosclerosis: Pathophysiology, Detection and Treatment // *Humana Press. Springer Science+Business Media. LCC*. 2010. P. 119-125.
61. Nausheen B., Carr N.J., Peveler R.C. et al. Relationship between loneliness and proangiogenic cytokines in newly diagnosed tumors of colon and rectum // *Psychosom Med*. 2010. Vol. 72. № 9. P. 912-916. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181f0bc1c.

62. Nguyen T.T., Ellefson R.D., Hodge D.O. et al. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women // *Circulation*. 1997. Vol. 96. № 5. P. 1390-1397.
63. Nishiyama Y., Otsuka T., Ueda M. et al. Asymmetric dimethylarginine is related to the predicted stroke risk in middle-aged Japanese men // *J NeurolSci*. 2014. Vol. 15. № 338(1-2). P. 87-91. doi: 10.1016/j.jns.2013.12.021.
64. Ohira T., Schreiner P.J., Morrisett J.D. et al. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Stroke*. 2006. Vol. 37. № 6. P. 1407-1412. doi: 10.1161/01.STR.0000222666.21482.b6.
65. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 499-511.
66. Pedersen B.K., Steensberg A., Fischer C. et al. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6 // *ExercImmuno Rev*. 2001. Vol. 7. P. 18-31.
67. Petrova J.J., Manolov V.E., Vasilev V.G. et al. ADMA - a Possible Marker for Early Therapeutic Outcome in Acute Stroke // *Clin Lab*. 2015. Vol. 61. № 11. P. 1653-1658.
68. Piñón P., Kaski J.C. Inflammation, Atherosclerosis and Cardiovascular Disease Risk: PAPP-A, Lp-PLA2 and Cystatin C. New Insights or Redundant Information? // *Rev EspCardiol*. 2006. Vol. 59. № 03. P. 247-258. DOI: 10.1016/S1885-5857(06)70028-7.
69. Price J.F., Lee A.J., Rumley A. et al. Lipoprotein (a) and development of intermittent claudication and major cardiovascular events in men and women: the Edinburgh Artery Study // *Atherosclerosis*. 2001. Vol. 157. № 1. P. 241-249.
70. Riccioni G., Scotti L., Guagnano M.T. et al. Physical exercise reduces synthesis of ADMA, SDMA, and L-Arg // *Front Biosci (Elite Ed)*. 2015. Vol. 1. № 7. P. 417-422.
71. Ridker P.M. Connecting the role of C-reactive protein and statins in cardiovascular disease // *ClinCardiol*. 2003. Vol. 26. Suppl 3: III39-44.
72. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al., for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 359. P. 2195-2207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646.
73. Ridker P.M., Silvertown J.D. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis // *J Periodontol*. 2008. Vol. 79 (8 Suppl). P. 1544-51. doi: 10.1902/jop.2008.080249.
74. Ridker P.M., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke // *JAMA*. 1995. Vol. 273. № 16. P. 1269-1273.
75. Ringleb P.A. et al. Stroke: EFNS Guidelines on ischaemic stroke and transient ischaemic attack; European Handbook of Neurological Management // Blackwell Publishing Ltd. 2011. Vol. 1, 2nd edition. P. 101-158.
76. Rueggeberg R., Wrosch C., Miller G.E., McDade T.W. Associations between health-related self-protection, diurnal cortisol, and C-reactive protein in lonely older adults // *Psychosom Med*. 2012. Vol. 74. № 9. P. 937-44. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182732dc6.
77. Salas-Salvadó J., Garcia-Arellano A., Estruch R. et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease // *Eur J Clin Nutr*. 2008. Vol. 62. № 5. P. 651-659. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602762.
78. Santos I.S., Goulart A.C., Brunoni A.R. et al. Anxiety and depressive symptoms are associated with higher carotid intima-media thickness. Cross-sectional analysis from ELSA-Brasil baseline data // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 240. № 2. P. 529-534. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.800.
79. Sappok T., Faulstich A., Stuckert E. et al. Compliance With Secondary Prevention of Ischemic Stroke. A Prospective Evaluation // *Stroke*. 2001. Vol. 32. P. 1884-1889.
80. Shah B.M., Shah S., Kandula N.R. et al. Psychosocial Factors Associated with Subclinical Atherosclerosis in South Asians: The MASALA Study // *J Immigr Minor Health*. 2016. Vol. 18. № 6. P. 1317-1327. doi: 10.1007/s10903-016-0367-5.
81. Shankar A., McMunn A., Banks J., Steptoe A. Loneliness, social isolation, and behavioral and biological health indicators in older adults // *HealthPsychol*. 2011. Vol. 30. № 4. P. 377-385. doi: 10.1037/a0022826.
82. Sharobeem K.M., Patel J.V., Ritch A.E. et al. Elevated lipoprotein (a) and apolipoprotein B to AI ratio in South Asian patients with ischaemic stroke // *Int. J. Clin. Pract*. 2007. Vol. 61. № 11. P. 1824-1828. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01521.x.
83. Steptoe A., Owen N., Kunz-Ebrecht S.R., Brydon L. Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middle-aged men and women // *Psychoneuroendocrinology*. 2004. Vol. 29. № 5. P. 593-611. doi: 10.1016/S0306-4530(03)00086-6.
84. Stulc T., Malbohan I., Malik J. et al. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein-A in patients with hypercholesterolemia: the effect of atorvastatin treatment // *Am Heart J*. 2003. Vol. 146. № 6. E21. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00446-0.
85. Troxler R.G., Sprague E.A., Albanese R.A. et al. The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography // *Atherosclerosis*. 1977. Vol. 26. P. 151-162.
86. Valtorta N.K., Kanaan M., Gilbody S. et al. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies // *Heart*. 2016. Vol. 1. № 102 (13). P. 1009-10016. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308790.
87. Wang S., Jiang J., Qu C. et al. Predictive value of serum pregnancy-associated plasma protein A for patients with ischemic cerebrovascular disease // *J Clin Lab Anal*. 2016. doi: 10.1002/jcla.22091. [Epub ahead of print].
88. Wawruch M., Zatko D., Wimmer G. Jr. et al. Factors Influencing Non-Persistence with Antiplatelet Medications in Elderly Patients After Ischaemic Stroke // *Drugs Aging*. 2016. Vol. 33. № 5. P. 365-373. doi: 10.1007/s40266-016-0365-2.
89. Wiberg B., Sundstrom J., Arnlov J. et al. Metabolic risk factors for stroke and transient ischemic attacks in middle-aged men: a community-based study with long-term follow-up // *Stroke*. 2006. Vol. 37. № 12. P. 2898-2903. doi: 10.1161/01.STR.0000249056.24657.8b.
90. Wooten JS, Nambi P, Gillard BK, Pownall HJ, Coraza I, Scott LW, Nambi V, Ballantyne CM, Balasubramanyam A. Intensive lifestyle modification reduces Lp-PLA2 in dyslipidemic HIV/HAART patients // *Med Sci Sports Exerc*. 2013. Vol. 45. № 6. P. 1043-1050. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182843961.
91. Zhang F., Li X., Dong Q. et al. Risk of acute cerebral infarction and plasma asymmetrical dimethylarginine and homocysteine levels: a clinical correlation analysis of Chinese population // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014. Vol. 23. № 9. P. 2225-2232. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.001.
92. Zhou S., Cui M., Yin Z. et al. Correlation of single nucleotide polymorphisms in the pregnancy-associated plasma protein-A gene with carotid plaques // *BMC CardiovascDisord*. 2015. Vol. 15. P. 60. doi: 10.1186/s12872-015-0041-1.
93. Zhou Y., Han W., Gong D. et al. Hs-CRP in stroke: A meta-analysis // *ClinChimActa*. 2016. Vol. 453. P. 21-27. doi: 10.1016/j.cca.2015.11.027.