

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА КУРЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

М.М. ТАНАШЯН¹, А.А. РАСКУРАЖЕВ¹, П.И. КУЗНЕЦОВА¹,
А.А. ШАБАЛИНА¹, И.А. СИНИЦЫН¹, Е.В. РОЙТМАН^{1,2}

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме. Введение. Курение является одним из ведущих модифицируемых факторов риска цереброваскулярной патологии (ЦВП). В реализации ишемической ЦВП важнейшую роль играют эндотелиальная дисфункция и изменения параметров гемостаза, ассоциация которых с курением до сих пор остается неясной. **Цель исследования:** уточнение характера изменений биомаркеров гемостаза и функции эндотелия в зависимости от фактора курения у здоровых лиц и у пациентов с ЦВП. **Материалы и методы.** В кросс-секционное исследование были включены 183 человека (136 мужчин и 47 женщин), средний возраст которых составил $54,10 \pm 1,53$ лет: 109 пациентов (72 мужчины и 37 женщин), перенесших ишемический инсульт (ИИ), и 74 условно здоровых лиц (64 мужчины и 10 женщин). В крови обследованных определяли уровень фибриногена, показатель гематокрита (Ht), вязкость крови (ВК), агрегацию тромбоцитов (АТ) с индукторами (адреналином и АДП), агрегацию эритроцитов (АЭ). Для оценки атромбогенного потенциала сосудистой стенки, а именно, ее антиагрегационной активности была использована манжеточная проба (МП). Среди курящих выделяли подгруппы «умеренных» (<20 сигарет в день) и «злостных» (≥ 20 сигарет в день) курильщиков. **Результаты.** При сравнении условно здоровых некурящих и «злостных» курильщиков у последних установлено повышение значений Ht, ВК, АТ с обоими индукторами, а также АЭ. У умеренных курильщиков уровни Ht, ВК и АТ были ниже не только, чем у злоупотребляющих курением, но и у некурящих. У пациентов, перенесших ИИ, выявлено значимое ухудшение практически по всем исследованным биомаркерам гемореологии и гемостаза; наибольшие различия продемонстрированы между группами некурящих (условно здоровых и перенесших ИИ) в отношении уровней фибриногена (2,43 г/л vs. 3,68 г/л) и адреналин-индуцированной АТ (39,37% vs. 45,64%) соответственно. **Заключение.** Продemonстрировано, что на фоне курения происходит значимое ухудшение биомаркеров гемореологии, гемостаза и функции эндотелия, причем эти изменения более выражены у пациентов, перенесших ИИ. Описанный нами относительный более благоприятный гемостазиологический профиль у умеренных курильщиков требует подтверждения в более крупных исследованиях.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, инсульт, курение, эндотелиальная дисфункция, гемостаз

Автор для корреспонденции: Раскуражев Антон Алексеевич, старший научный сотрудник, врач-невролог 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80. E-mail: rasckey@live.com

Статья поступила: 07.07.2022. В доработанном виде: 01.08.2022. Принята к печати: 02.09.2022.

Для цитирования: Танашян М.М., Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Шабалина А.А., Синицын И.А., Ройтман Е.В. Влияние фактора курения на показатели функции эндотелия у пациентов с цереброваскулярной патологией. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2022;(3):82–89.

THE IMPACT OF SMOKING ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN CEREBROVASCULAR PATHOLOGY

MARINE M. TANASHYAN¹, ANTON A. RASKURAZHEV¹, POLINA I. KUZNETSOVA¹,
ALLA A. SHABALINA¹, IVAN A. SINITSYN¹, EUGENE V. ROITMAN^{1,2}

¹Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia

Summary. Background. Smoking is one of the leading modifiable risk factors for cerebrovascular pathology (CVP). Endothelial dysfunction and changes in hemostasis parameters, the association of which with smoking is still unclear, play the most important role in the realization of ischemic CVP. **Objective:** to analyze hemostasis and endothelial function biomarkers and their association with smoking in healthy individuals and in patients with CVP. **Patients/Methods.** The cross-sectional study included 183 people (136 men and 47 women), whose average age was 54.10 ± 1.53 years: 109 patients (72 men and 37 women) with ischemic stroke (IS) in anamnesis, and 74 apparently healthy individuals (64 men and 10 women). Blood fibrinogen level, hematocrit (Ht), blood viscosity (BV), platelet aggregation (PA) with adrenaline and ADP (inductors), erythrocyte aggregation (EA) were determined in all examined persons. The cuff test (CT) was used to assess the athrombogenic potential of the vascular wall, namely, its antiaggregation activity. All smokers were divided into subgroups of “moderate” (<20 cigarettes per day) and “severe” (≥ 20 cigarettes per day) smokers. **Results.** In “severe” smokers, compared with apparently healthy non-smokers, increased values of Ht, BV, AT with both inductors, as well as EA were found. In “moderate” smokers, the levels of Ht, BV, and AT were lower not only than in “severe” smokers, but also in non-smokers. In patients with IS history a significant aggravation of almost all studied hemorheology and hemostasis

biomarkers was revealed. The greatest differences were demonstrated between non-smokers (apparently healthy persons and IS patients) in fibrinogen level (2.43 g/l vs. 3.68 g/l) and adrenaline-induced AT (39.37% vs. 45.64%) respectively. **Conclusions.** It was demonstrated that smoking causes a significant aggravation of hemorheology and hemostasis biomarkers, and endothelial function, and these changes were more expressed in patients with IS history. The relatively more favorable haemostatic profile in "moderate" smokers needs to be confirmed in larger studies.

Keywords: cerebrovascular pathology, stroke, smoking, endothelial dysfunction, hemostasis

Correspondence: Anton A. Raskurazhev, PhD, Neurologist, Senior Researcher, Neurological Department № 1, Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia. E-mail: rasckey@live.com

Received: 07.07.2022. **Revised:** 01.08.2022. **Accepted:** 02.09.2022.

For citation: Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Shabalina A.A., Sinitsyn I.A., Roitman E.V. The impact of smoking on endothelial function in cerebrovascular pathology. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2022;(3):82–89. (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является второй ведущей причиной смертности в современном мире и также находится в числе четырех основных неврологических заболеваний, приводящих к инвалидизации [1]. Согласно исследованию *Global Burden of Disease*, в 2019 г. от инсульта умерло более 6,5 млн человек, а совокупное «бремя болезни» (выражаемое в годах жизни, скорректированных по нетрудоспособности; англ. disability-adjusted life-years) составило 143 млн лет [2]. Ключевым элементом снижения социальных потерь в результате цереброваскулярных заболеваний является обновление стратегий превентивной терапии, в первую очередь, модификация факторов риска.

Ранее в крупном исследовании INTERSTROKE было продемонстрировано, что каждый восьмой (12,4%) случай инсульта мог быть связан с табакокурением [3]. Метаанализ 2022 г. в целом подтвердил эту значимую тенденцию: среди «когда-либо куривших» и «курящих в настоящее время» риски развития инсульта были в 1,45 и 1,90 раз выше, чем в группе никогда не куривших, соответственно [4]. Патогенетическое объяснение подобного вклада курения в прогрессирование цереброваскулярной патологии (ЦВП) является сложным и не до конца изученным; так, известно, что сигаретный дым состоит из более 7 тыс. различных соединений, которые могут приводить к эндотелиальной дисфункции, воспалению, дислипидемии, нарушению гемодинамического ответа, а также формированию протромботического состояния. У курильщиков отмечено уменьшение вазодилатационного потенциала и снижение биодоступности оксида азота — важнейшего медиатора сосудистой стенки [5].

Помимо этого, не совсем ясной представляется роль курения в патологии систем гемореологии и гемостаза, которые лежат в основе всех патогенетических подтипов ишемических нарушений мозгового кровообращения [6].

Цель исследования: уточнение характера изменений биомаркеров гемостаза и функции эндотелия в зависимости от фактора курения у здоровых лиц и у пациентов с ЦВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В кросс-секционное исследование были включены 183 человека (136 мужчин и 47 женщин), средний возраст которых составил $54,10 \pm 1,53$ лет: 109 пациентов (72 мужчины и 37 женщин), перенесших ишемический инсульт (ИИ), и 74 условно здоровых лиц (64 мужчины и 10 женщин), которые были обследованы с 2015 г. по 2022 г. на базе ФГБНУ НЦН.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН, протокол № 15/12 от 19.12.2012. Все обследованные дали письменное информированное согласие на участие в данном исследовании, проводимом в рамках диспансерного наблюдения.

Среди курящих выделяли подгруппы «умеренных» (< 20 сигарет в день) и «злостных» (≥ 20 сигарет в день) курильщиков (табл. 1).

В связи с отсутствием возможностей данные о стаже курения получены не были.

Взятие образцов крови для исследований проводили в утренние часы путем кубитальной венопункции с использованием вакуумных систем VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия). Выбор типа пробирки по цветовой кодировке и соответствующего наполнителя зависел от рекомендованного для каждого параметра метода, тест-системы и оборудования исследования биоматериала соответственно руководству по преаналитическому этапу лабораторных исследований.

Всем обследованным выполнили общий анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе Nihon Kohden MEK-7222 (Nihon Kohden, Япония).

Исследование агрегации тромбоцитов (АТ) проведено с помощью лазерного агрегометра Биола (ООО НПФ «Биола», Россия) при воздействии АДФ в конечной концентрации 2 мкмоль/л и адреналина в конечной концентрации 2 мкмоль/л, а также при помощи импедансного агрегометра Multiplate (Roche, Германия). Для исследований на агрегометре Биола использовали богатую тромбоцитами цитратную плазму, на агрегометре Multiplate — цельную кровь со стабилизатором 3,2% натрия цитрата в соотношении 9:1.

Агрегацию эритроцитов (АЭ) определяли фотометрически при индуцировании кинетики агрегации 10%-м раствором фибриногена в сравнении с 10%-м

Таблица 1 / Table 1

Распределение пациентов по группам исследования
Distribution of patients according to study groups

Группа	Некурящие	Курящие	
		< 20 сигарет в день	≥ 20 сигарет в день
Пациенты, перенесшие ИИ (n = 109)	48	24	37
Условно здоровые лица (n = 74)	39	14	21

раствором гамма-глобулина. Определение вязкости крови (ВК) проводили с помощью капиллярного вискозиметра.

Концентрация фибриногена измерена по методу Клауса на автоматическом коагулометре ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реагентов компании-производителя.

Для оценки атромбогенного потенциала сосудистой стенки, а именно, ее антиагрегационной активности были использована манжеточная проба (МП). МП основана на создании кратковременной (3–5 мин) локальной ишемии руки путем компрессии плеча испытуемого манжетой сфигмоманометра и созданием в ней давления, превышающего систолическое на 10 мм рт. ст. Реакцией на эту пробу у здоровых людей является дополнительное образование простациклина, анти-тромбина III, протеина С, тканевого активатора плазминогена (англ. tissue plasminogen activator, t-PA), что приводит к снижению агрегации тромбоцитов, увеличению в крови антитромбина III и протеина С и повышению фибринолитической активности крови. С помощью МП у всех больных оценивали антиагрегационную активность сосудистой стенки, которая рассчитывалась как отношение изменения показателей гемостаза (значения после МП минус значения до МП, т. е. разность между пробой II и I) к исходным (до МП).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием среды программирования R

(версия 4.0.3) в программной оболочке RStudio (версия 1.4.1717). Непрерывные величины представлены как среднее $\pm$ среднее квадратическое отклонение ($M \pm \sigma$), дискретные — как частота (%). Для сравнения групп по количественному признаку при неподтвержденных необходимых предпосылках для параметрического анализа использовали непараметрические тесты Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони. Для сравнения групп по качественным признакам применяли двусторонний точный критерий Фишера и тест χ^2 . Для оценки взаимосвязи количественных признаков между собой рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе работы были проанализированы некоторые биомаркеры гемостаза и гемореологии (значения фибриногена, Ht, ВК, АТ и АЭ) у здоровых добровольцев двух подгрупп — некурящих и курящих, последние были подразделены на подгруппы в зависимости от числа выкуренных сигарет в день (табл. 2).

При сравнении групп некурящих и «злостных» курильщиков (≥ 20 сигарет в день) у последних отмечали худшие показатели гемореологии и гемостаза. Так, у курящих более 20 сигарет в день по сравнению

Таблица 2 / Table 2

**Некоторые биомаркеры гемостаза и гемореологии
у обследованных некурящих и курящих условно здоровых лиц ($M \pm \sigma$)**
Some hemostasis and hemorheology biomarkers
in apparently healthy non-smokers and smokers examined ($M \pm \sigma$)

Показатель	Некурящие (n = 39)	Курящие (n = 35)	
		< 20 сигарет в день (n = 14)	≥ 20 сигарет в день (n = 21)
Фибриноген, г/л	$2,43 \pm 0,06$	$2,43 \pm 0,12$	$2,35 \pm 0,09$
Гематокрит, %	$43,83 \pm 0,73$	$41,69 \pm 6,66^*$	$45,00 \pm 1,27^{*#}$
Вязкость крови, отн. ед.	$4,09 \pm 0,40$	$3,95 \pm 0,14$	$4,31 \pm 0,22^{*#}$
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	$39,37 \pm 3,01$	$36,16 \pm 7,60^*$	$47,98 \pm 7,79^{*#}$
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	$41,13 \pm 2,81$	$39,00 \pm 7,89$	$52,86 \pm 6,72^{*#}$
Агрегация эритроцитов, %	$12,88 \pm 1,99$	$14,80 \pm 5,72$	$19,68 \pm 4,44^{*#}$

Примечание: * $p < 0,05$ — различия статистически значимы по сравнению с некурящими; # $p < 0,05$ — различия статистически значимы по сравнению с курящими < 20 сигарет в день.

Note: * $p < 0.05$ — statistically significant differences compared to non-smokers; # $p < 0.05$ — statistically significant differences compared to smokers < 20 cigarettes per day.

с некурящими были повышены значения Ht (45,0% vs. 43,83%), ВК (4,31 отн. ед. vs. 4,09 отн. ед.), АТ с обоими индукторами, а также АЭ. При этом отмечено незначительное снижение уровня фибриногена (2,35 г/л vs. 2,43 г/л). Менее ожидаемыми оказались относительно более благоприятные значения индикаторов патологии гемостаза и гемореологии у умеренных курильщиков (< 20 сигарет в день): у них значения Ht, ВК и АТ были ниже не только, чем у злоупотребляющих курением, но и у некурящих.

Сравнение исследованных показателей между пациентами, перенесшими ИИ, и условно здоровыми лицами с разбивкой по подгруппам в зависимости от курения графически представлено на **рисунке 1**.

В **таблице 3** представлены показатели гемостаза и гемореологии у пациентов с ИИ в зависимости от статуса курения.

Наиболее значимые различия выявлены между подгруппой курящих ≥ 20 сигарет в день и некурящими пациентами, перенесшими ИИ, причем (за исключением уровня фибриногена) прослеживается негативный характер изменений у «злостных» курильщиков по таким параметрам, как Ht, ВК, АТ с индуктором АДФ. Внутри подгрупп курящих пациентов с ИИ было продемонстрировано повышение ВК и уровня АТ с АДФ у лиц, выкуривавших ≥ 20 сигарет в день.

В целом, при сопоставлении с условно здоровыми лицами (**табл. 2, 3**) у пациентов, перенесших ИИ, выявлено значимое ухудшение практически

по всем исследованным биомаркерам гемореологии и гемостаза. Наибольшие различия продемонстрированы между группами некурящих (условно здоровых и перенесших ИИ) в отношении уровней фибриногена (2,43 г/л vs. 3,68 г/л) и адреналин-индуцированной АТ (39,37% vs. 45,64%) соответственно.

Хорошо изученным и адекватным методом изучения эндотелиальной дисфункции является МП [7]. Установлено, что в ответ на её проведение у здоровых лиц отмечается снижение АТ (**табл. 4**).

Детальное исследование агрегационной (а именно, антиагрегационной ее составляющей) активности сосудистой стенки на фоне курения с использованием МП представлено в **таблице 5**. Сравнение показателей АТ (адреналин- и АДФ-индуцированной) до и после МП продемонстрировало, что у курящих пациентов отмечается патологическое нарастание функциональной активности тромбоцитов, в то время как у некурящих больных выявлено снижение агрегации, что можно рассматривать как нормальный ответ на МП (**рис. 2**).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 заставила по-новому взглянуть на функционирование сосудистой стенки, эндотелиальную дисфункцию и взаимодействия в системах гемореологии и гемостаза. Ранее уже было убедительно продемонстрировано

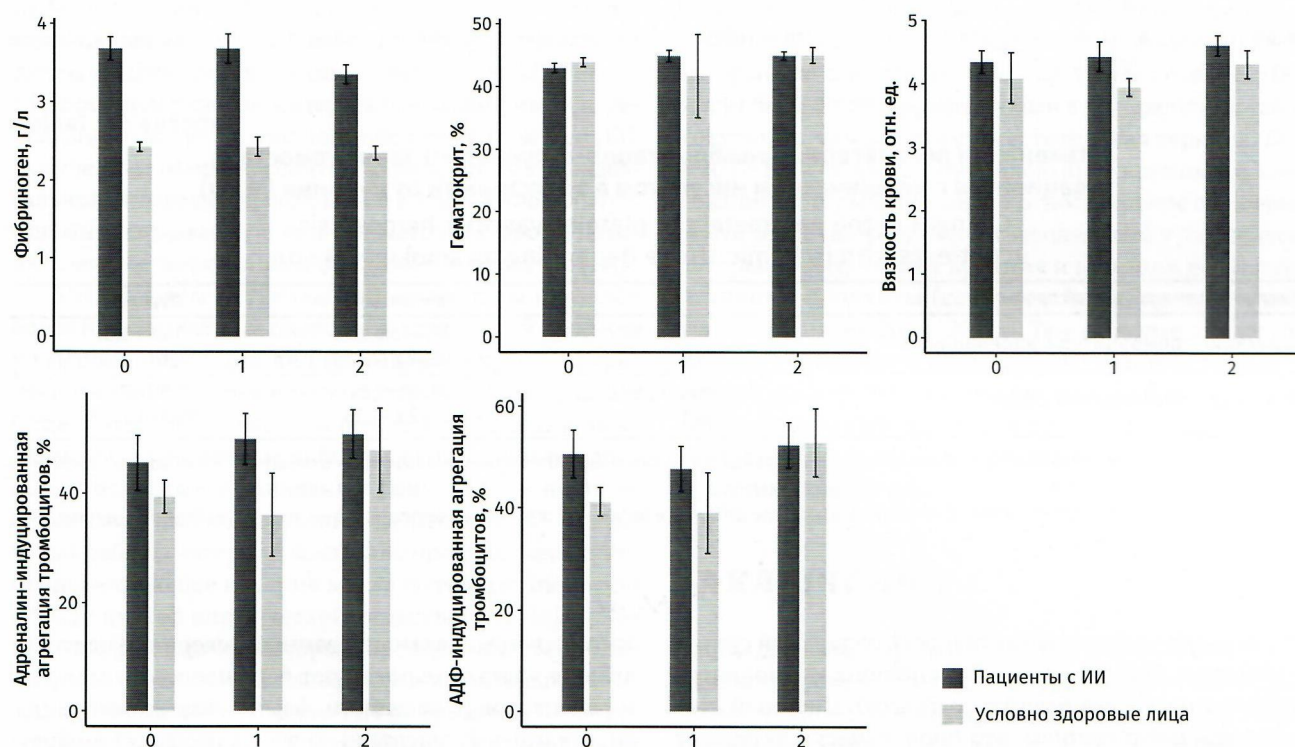


Рис. 1. Показатели гемореологии и гемостаза у обследованных в зависимости от статуса курения.

Примечание: «0» — некурящие; «1» — курящие < 20 сигарет в день; «2» — курящие ≥ 20 сигарет в день; ИИ — ишемический инсульт.

Fig. 1. Parameters of hemoreology and hemostasis in examined individuals according smoking status.

Note: «0» — non-smokers; «1» — smokers < 20 cigarettes per day; «2» — smokers ≥ 20 cigarettes per day; ИИ — ischemic stroke.

Таблица 3 / Table 3

**Некоторые биомаркеры гемостаза и гемореологии
у обследованных некурящих и курящих пациентов, перенесших ишемический инсульт ($M \pm \sigma$)**
Some hemostasis and hemorheology biomarkers
in examined non-smokers and smokers after ischemic stroke ($M \pm \sigma$)

Показатель	Некурящие (n = 48)	Курящие (n = 61)	
		< 20 сигарет в день (n = 24)	≥ 20 сигарет в день (n = 37)
Фибриноген, г/л	3,68 ± 0,15	3,68 ± 0,19	3,35 ± 0,12*#
Гематокрит, %	42,90 ± 0,75	44,83 ± 0,93*	44,92 ± 0,63*
Вязкость крови, отн. ед.	4,34 ± 0,18	4,43 ± 0,23	4,61 ± 0,16*#
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	45,64 ± 5,09	50,04 ± 4,74*	51,00 ± 4,13*
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	50,54 ± 4,75	47,66 ± 4,47*	52,37 ± 4,46#

Примечание: *p < 0,05 — различия статистически значимы по сравнению с некурящими; #p < 0,05 — различия статистически значимы по сравнению с курящими < 20 сигарет в день.
Note: *p < 0.05 — statistically significant differences compared to non-smokers; #p < 0.05 — statistically significant differences compared to smokers < 20 cigarettes per day.

Таблица 4 / Table 4

**Изменения показателей тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза
у условно здоровых лиц в зависимости от курения ($M \pm \sigma$)**
Changes in the parameters of platelet-vascular hemostasis
in apparently healthy individuals depending on smoking ($M \pm \sigma$)

Результаты «манжеточной пробы»		Некурящие	Курящие
Агрегация тромбоцитов с адреналином	абс. Δ, %	-17,62 ± 5,02	-5,0 ± 3,80
	%Δ	-30,14 ± 9,49	-26,0 ± 13,38
Агрегация тромбоцитов с АДФ	абс. Δ, %	-14,75 ± 5,19	-1,46 ± 6,05
	%Δ	-19,0 ± 7,27	-5,82 ± 13,39

Примечание: Δ — изменение (приращение) величин, равное разности между II и I измерениями; %Δ — отношение Δ к исходной величине агрегации.
Note: Δ — change (increment) of values equal to the difference between II and I measurements; %Δ — ratio of Δ to the initial aggregation value.

Таблица 5 / Table 5

**Изменения показателей тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза
у пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от курения ($M \pm \sigma$)**
Changes in the parameters of platelet-vascular hemostasis
in patients with ischemic stroke depending on smoking ($M \pm \sigma$)

Результаты «манжеточной пробы»		Некурящие	Курящие
Агрегация тромбоцитов с адреналином	абс. Δ, %	-18,46 ± 8,29	3,85 ± 5,61
	%Δ	-18,52 ± 12,23	50,61 ± 21,60
Агрегация тромбоцитов с АДФ	абс. Δ, %	-25,09 ± 7,65	5,59 ± 5,37
	%Δ	-23,72 ± 14,35	45,54 ± 23,46

Примечание: Δ — изменение (приращение) величин, равное разности между II и I измерениями; %Δ — отношение Δ к исходной величине агрегации.
Note: Δ — change (increment) of values equal to the difference between II and I measurements; %Δ — ratio of Δ to the initial aggregation value.

значение атромбогенной активности сосудистой стенки в развитии ЦВП [8]. Один из важнейших компонентов этой активности, а именно, антиагрегационный связан с тем наблюдением, что биологически активные вещества, выделяемые поврежденным эндотелием, могут влиять на агрегацию тромбоцитов. В то время как в нормальных условиях выделяемые эндотелием оксид азота и простагландин I_2 ингибируют адгезию

тромбоцитов, в активированных условиях эндотелиальные клетки секретируют большое число молекул и рецепторов (в частности, фактор фон Виллебранда, эндотелин-1, Р-селектин), которые приводят к обратной реакции [9].

Эндотелиальная дисфункция является одним из главных посредников, формирующим патологический субстрат для действия основных этиологических

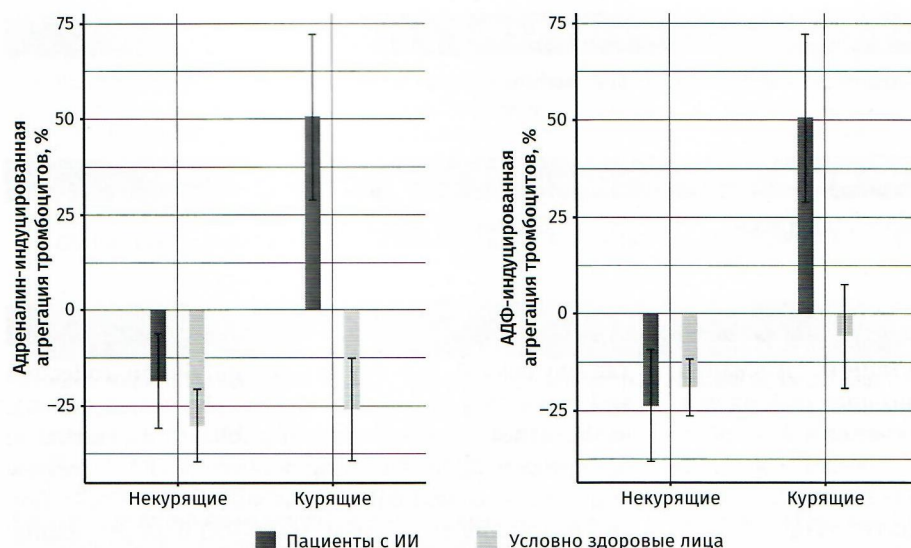


Рис. 2. Атромбогенная активность сосудистой стенки по результатам манжеточной пробы у обследованных в зависимости от статуса курения.

Примечание: ИИ — ишемический инсульт.

Fig. 2. Athrombogenic activity of the vascular wall according to the results of the cuff test in persons examined depending on the smoking status.

Note: ИИ — ischemic stroke.

факторов нарушений мозгового кровообращения: сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз и т. д. [10]. Через нарушение атромбогенной активности сосудистой стенки, вероятно, реализуется и действие других факторов риска сосудистой патологии головного мозга, в частности, курения [11].

В нашем исследовании было проанализировано воздействие такого негативного фактора, как курение на функцию эндотелия и гемостаз. На наш взгляд, достаточно убедительно продемонстрировано значимое ухудшение биомаркеров гемореологии и гемостаза на фоне курения. Это согласуется с результатами наших зарубежных коллег: так, выявлено, что табачные продукты модулируют функцию тромбоцитов [12] и в купе с ускоренным развитием атеросклероза (например, церебрального) могуткратно повышать риск тромбоза [13]. Полученные нами результаты у курильщиков о парадоксальной активации тромбоцитов в ответ на локальную ишемию, создаваемую при манжеточной пробе, находят свое подтверждение и в мировой литературе [14].

Вместе с тем несколько неожиданным оказался более благоприятный гемостазиологический профиль у умеренно курящих лиц (как здоровых, так и перенесших ИИ) при сравнении их с группой некурящих. Отдельные эпидемиологические наблюдения выявили, что курение могло быть связано с более хорошими исходами в раннем постинсультном периоде и более низкими показателями смертности [15]. В некоторых работах авторами высказано предположение, что предшествующее курение могло быть ассоциировано с более низкой клинической тяжестью ИИ [16]. Более того, у курильщиков, которым проводилась тромболитическая терапия, отмечалось более значительное снижение показателей тяжести ИИ по сравнению с некурящими [17]. Могут ли полученные нами результаты о меньшей нагрузке систем гемореологии и гемостаза у умеренных курильщиков хотя бы частично объяснять вышеуказанные факты, смогут показать только крупные проспективные исследования.

Остается открытым и вопрос о конкретных химических соединениях, которые наиболее значимо влияют на функцию эндотелия: помимо непосредственно никотина, роль которого в аспекте тромбогемостатических факторов, таких как тромбоциты, фибриноген, t-PA или ингибитор активации плазминогена первого типа (англ. plasminogen activation inhibitor type 1, PAI-1), является небольшой [18], в табачном дыме присутствует огромное число веществ, потенциально в гораздо большей степени воздействующих на сосудистую стенку. Интересным представляется наличие современных возможностей по доставке никотина без большинства компонентов табака — в виде электронных сигарет, которые, по свидетельствам F.L.J. Visseren с соавт. [19], могут быть более эффективными в прекращении табакокурения, чем никотинзаместительная терапия. Так, в 2021–2022 гг. были опубликованы 2 крупных исследования, которые описывают относительное снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, которые отказались от курения и перешли на альтернативные продукты (которое оставалось выше, чем у некурящих вообще) [20, 21]. Тем не менее снижение кардиоваскулярного риска в этой группе курильщиков (по сравнению с использующими обычные сигареты) требует уточнения, как и влияние электронных сигарет на показатели гемореологии, гемостаза и дисфункцию эндотелия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведенном исследовании было продемонстрировано, что на фоне курения происходит значимое ухудшение биомаркеров гемореологии, гемостаза и функции эндотелия, причем эти изменения более выражены при ИИ. Описанный нами относительно более благоприятный гемостазиологический профиль у умеренных курильщиков требует подтверждения в более крупных исследованиях.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ / CONFLICT OF INTERESTS

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

ФИНАНСИРОВАНИЕ / FUNDING

Исследование не имело спонсорской поддержки.

The study was not sponsored.

ВКЛАД АВТОРОВ / AUTHOR'S CONTRIBUTION

Танашян М.М. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, редактирование текста; Раскуражев А.А. — обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка материала, написание текста; Кузнецова П.И. — обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста; Шабалина А.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка материала; Синицын И.А. — обзор публикаций по теме статьи, обработка материала, написание текста; Ройтман Е.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

Tanashyan M.M. — study concept and design, collection and processing of material, data analysis, text editing; Raskurazhev A.A. — review of publications, statistical data processing, text writing; Kuznetsova P.I. — review of publications, text editing; Shabalina A.A. — collection and processing of material, statistical data processing; Sinitsyn I.A. — review of publications, processing of material, text writing; Roitman E.V. — study concept and design, text editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Johnson C.O., Nguyen M., Roth G.A. et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):439–58. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- O'Donnell M.J., Chin S.L., Rangarajan S. et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;388(10046):761–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
- Luo J., Tang X., Li F. et al. Cigarette smoking and risk of different pathologic types of stroke: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Front Neurol.* 2022;12:772373. DOI: 10.3389/fneur.2021.772373.
- Ramotowski B., Gurbel P.A., Tantry U., Budaj A. Smoking and cardiovascular diseases: paradox greater than expected? *Pol Arch Intern Med.* 2019;129(10):700–6. DOI: 10.20452/pamw.14931.
- Танашян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2007;1(2):29–33. Tanashyan M.M. Hemostasis, hemoreology and athrombogenic activity of the vascular wall in angioneurology. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii.* 2007;1(2):29–33. (In Russ.).
- Суслина З.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. и др. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2008;2(1):4–11. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. et al. Endothelial dysfunction in ischemic disorders of cerebral circulation. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii.* 2008;2(1):4–11. (In Russ.).
- Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005. 248 с. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Ionova V.G. Ischemic stroke: blood, vascular wall, antithrombotic therapy. Moscow: Medicinskaya kniga, 2005. 248 pp. (In Russ.).
- Yau J.W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:130. DOI: 10.1186/s12872-015-0124-z.
- Быковская М.А., Раскуражев А.А., Шабалина А.А. и др. Биомаркеры повреждения сосудистой стенки у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2021;(2):80–6. DOI: 10.25555/THR.2021.2.0977. Bykovskaya M.A., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A. et al. Biomarkers of vascular wall damage in patients with cerebrovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2021;(2):80–6. (In Russ.). DOI: 10.25555/THR.2021.2.0977.
- Ройтман Е.В., Раскуражев А.А., Лагода О.В. и др. Эндотелиальная дисфункция, агрегация тромбоцитов и реологические свойства крови у курильщиков. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2022;(2):13–22. DOI: 10.25555/THR.2022.2.1015. Roitman E.V., Raskurazhev A.A., Lagoda O.V. et al. Endothelial dysfunction, platelet aggregation and blood rheological properties in tobacco smokers. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2022;(2):13–22. DOI: 10.25555/THR.2022.2.1015.
- Ghahremanfard F., Semnani V., Ghorbani R. et al. Effects of cigarette smoking on morphological features of platelets in healthy men. *Saudi Med J.* 2015;36(7):847–50. DOI: 10.15537/smj.2015.7.11026.
- Barua R.S., Ambrose J.A. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(7):1460–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300154.
- Alarabi A.B., Karim Z.A., Ramirez J.E.M. et al. Short-term exposure to waterpipe/hookah smoke triggers a hyperactive platelet activation state increases the risk of thrombogenesis arteriosclerosis thrombosis. *Vasc Biol.* 2020;40(2):335–49. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313435.
- Doll R., Peto R., Boreham J., Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004;328(7455):1519. DOI: 10.1136/bmj.38142.554479.AE.
- Bejot Y., Jacquin A., Daubail B. et al. Smoking status and severity of ischemic stroke. A population-based study. *Eur Neurol.* 2014;71(1–2):59–64. DOI: 10.1159/000355021.
- Ovbiagele B., Saver J.L. The smoking-thrombolysis paradox

- and acute ischemic stroke. *Neurology*. 2005;65(2):293–5. DOI: 10.1212/01.WNL.0000168163.72351.f3.
18. Barua R.S., Ambrose J.A. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(7):1460–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300154.
 19. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
 20. Choi S., Lee K., Park S.M. Combined associations of changes in noncombustible nicotine or tobacco product and combustible cigarette use habits with subsequent short-term cardiovascular disease risk among South Korean Men: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2021;144(19):1528–38. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054967.
 21. Berlowitz J.B., Xie W., Harlow A.F. et al. E-cigarette use and risk of cardiovascular disease: a longitudinal analysis of the PATH Study (2013–2019). *Circulation*. 2022;145(20):1557–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057369.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

- Танашян Маринэ Мовсесовна** — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора ФГБНУ НЦН по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>. Scopus Author ID: 6506228066. Researcher ID: F-8483-2014.
- Раскуражев Антон Алексеевич** — к.м.н., старший научный сотрудник, врач-невролог 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. E-mail: rasckey@live.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>. Researcher ID: K-7636-2012.
- Кузнецова Полина Игоревна** — к.м.н., научный сотрудник, врач-невролог 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>.
- Шабалина Алла Анатольевна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>. Researcher ID: B-2504-2018.
- Синицын Иван Андреевич** — врач, эндоваскулярный хирург группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6862-6980>. Author ID: 818639.
- Ройтман Евгений Витальевич** — д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ НЦН; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>. Scopus Author ID: 7004167632. Researcher ID: M-6541-2017.
- Marine M. Tanashyan** — MD, Professor, Corresponding Member of RAS, Deputy Director for Science, Head of the Neurological Department № 1, Research Center of Neurology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>. Scopus Author ID: 6506228066. Researcher ID: F-8483-2014.
- Anton A. Raskurazhev** — PhD, Senior Researcher, Neurologist, Neurological Department № 1, Research Center of Neurology. E-mail: rasckey@live.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>. Researcher ID: K-7636-2012.
- Polina I. Kuznetsova** — PhD, Researcher, Neurologist, Neurological Department № 1, Research Center of Neurology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>.
- Alla A. Shabalina** — MD, Leading Researcher, Head of Diagnostics Laboratory, Research Center of Neurology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>. Researcher ID: B-2504-2018.
- Ivan A. Sinitsyn** — Endovascular Surgeon, Group of Vascular and Endovascular Surgery, Research Center of Neurology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6862-6980>. Author ID: 818639.
- Eugene V. Roitman** — D. Biol, Leading Researcher, Research Center of Neurology; Professor, Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>. Scopus Author ID: 7004167632. Researcher ID: M-6541-2017.