Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №10, с. 82–87
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210182

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 10, pp. 82–87
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210182

Трансформирующий фактор роста бета у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий

© Л.А. КАЛАШНИКОВА, М.С. ДАНИЛОВА, А.А. ШАБАЛИНА, М.В. ГУБАНОВА, К.В. ШАМТИЕВА, М.В. ДРЕВАЛЬ, Л.А. ДОБРЫНИНА

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) у больных, перенесших диссекцию внутренней сонной и позвоночной артерий (ВСА и ПА).

Материал и методы. Исследование TGF-β (иммуноферментный метод) было проведено у 74 из 336 пациентов с диссекцией ВСА/ПА, наблюдавшихся в НЦ неврологии с 2000 по 2021 год. Средний возраст — 41,6±9,8 года; доля женщин — 51%, мужчин — 49%. Исследование TGF-β проводилось на первом месяце заболевания (*n*=9), в течение 2—3 мес (*n*=12), в поздние сроки (ср. — 4,3±5,03 года) (*n*=53). Контрольную группу составили 20 здоровых, сопоставимых по полу и возрасту. Диссекция локализовалась во ВСА (*n*=42), ПА (*n*=29), ВСА+ПА (*n*=3) и вовлекала 1 артерию (*n*=58) или 2—3 артерии (*n*=16). Клинически она проявилась ишемическим инсультом (*n*=49), изолированной шейно-головной болью (*n*=23), поражением каудальной группы черепных нервов (*n*=2). Патологическая извитость ВСА/ПА при ангиографии была выявлена у 13, а расслаивающая аневризма — у 15 пациентов.

Результаты. TGF-β1 и TGF-β2 были повышены у больных с диссекцией ВСА/ПА по сравнению с контролем: TGF-β1 — 4990 [3950; 7900] пг/мл против 3645 [3230; 4250] пг/мл, *p*=0,001; TGF-β2 — 6120 [4680; 7900] пг/мл против 3155 [2605; 4605] пг/мл, *p*=0,001. Максимальное повышение TGF-β1 и TGF-β2 отмечалось на 2—3 мес заболевания. Корреляция между уровнем TGF-β и различными клинико-ангиографическими параметрами отсутствовала.

Заключение. Повышение TGF-β у больных с диссекцией ВСА/ПА подтверждает наличие у них патологии соединительной ткани, как основу слабости стенки ВСА/ПА. Более высокий уровень TGF-β на 2—3 мес заболевания, по-видимому, связан с происходящим в ней после диссекции активным репаративным процессом. TGF-β может использоваться как биомаркер дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией ВСА/ПА.

Ключевые слова: *TGF-β, дисплазия соединительной ткани, диссекция, ишемический инсульт, молодой возраст.*

Информация об авторах:
Калашникова Л.А. — https://orcid.org/0000-0003-1142-0548
Данилова М.С. — https://orcid.org/0000-0001-6410-1079
Шабалина А.А. — https://orcid.org/0000-0001-9604-7775
Губанова М.В. — https://orcid.org/0000-0002-9893-712X
Шамтиева К.В. — https://orcid.org/0000-0002-6995-1352
Древаль М.В. — https://orcid.org/0000-0002-7554-9052
Добрынина Л.А. — https://orcid.org/0000-0001-9929-2725
Автор, ответственный за переписку: Калашникова Л.А. — e-mail: kalashnikovancn@yandex.ru

Как цитировать:
Калашникова Л.А., Данилова М.С., Шабалина А.А., Губанова М.В., Шамтиева К.В., Древаль М.В., Добрынина Л.А. Трансформирующий фактор роста бета у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):82–87. https://doi.org/10.17116/jnevro202212210182

Transforming growth factor beta in patients with cervical artery dissection

© L.A. KALASHNIKOVA, M.S. DANILOVA, A.A. SHABALINA, M.V. GUBANOVA, K.V. SHAMTIEVA, M.V. DREVAL, L.A. DOBRYNINA

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate transforming growth factor beta (TGF-β) in patients with cervical artery dissection (CeAD).

Material and methods. TGF-β was studied by enzyme immunoassay in 74 of 336 patients with CeAD observed at the Research Center of Neurology (Moscow) from 2000 to 2021. The average patient's age at the time of TGF-β study was 41.6±9.8 years; the proportion of women was 51%. TGF-β was studied in the first month of the disease (*n*=9), for 2—3 months (*n*=12) and at a later period (mean — 4.3±5.03 years) (*n*=53). The control group consisted of 20 healthy volunteers, matched for age and sex. Dissection occurred in internal carotid artery (ICA) (*n*=42), vertebral artery (VA) (*n*=29), ICA+VA (*n*=3) and involved 1 artery (*n*=58) or 2—3 arteries (*n*=16). Clinical manifestations included ischemic stroke (IS) (*n*=49), isolated cervical-cephalic headache (*n*=23), lower cranial nerve palsy (*n*=2). Pathological CeAD tortuosity was detected by angiography in 13 patients, and a dissecting aneurysm in 15 patients.

Results. TGF-β1 and TGF-β2 were elevated in patients with CeAD patients compared with the control: TGF-β1 — 4990 [3950; 7900] pg/ml vs. 3645 [3230; 4250] pg/ml, *p*=0.001; TGF-β2 — 6120 [4680; 7900] pg/ml vs. 3155 [2605; 4605] pg/ml, *p*=0.001. The highest TGF-β1 and TGF-β2 levels were noted at 2—3 months of the disease. There was no correlation between the TGF-β level and various clinical and angiographic parameters.
Conclusion. Increased TGF-β level confirms that CeAD patients have connective tissue disorder that underlies the arterial wall weakness. A higher TGF-β level at 2—3 months of CeAD seems to be connected with an active reparative process in arterial wall after dissection. TGF-β can be used as a biomarker of connective tissue dysplasia in patients with CeAD.

Keywords: *TGF-β, connective tissue dysplasia, dissection, ischemic stroke, young age.*

Information about the authors:
Kalashnikova L.A. — https://orcid.org/0000-0003-1142-0548
Danilova M.S. — https://orcid.org/0000-0001-6410-1079
Shabalina A.A. — https://orcid.org/0000-0001-9604-7775
Gubanova M.V. — https://orcid.org/0000-0002-9893-712X
Shamtieva K.V. — https://orcid.org/0000-0002-6995-1352
Dreval M.V. — https://orcid.org/0000-0002-7554-9052
Dobrynina L.A. — https://orcid.org/0000-0001-9929-2725
Corresponding author: Kalashnikova L.A. — e-mail: kalashnikovancn@yandex.ru

To cite this article:
Kalashnikova LA, Danilova MS, Shabalina AA, Gubanova MV, Shamtieva KV, Dreval MV, Dobrynina LA. Transforming growth factor beta in patients with cervical artery dissection. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):82–87. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212210182

Диссекция (расслоение) внутренних сонных (ВСА) и позвоночных (ПА) артерий является основной причиной ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте [1—7]. Она представляет собой проникновение крови через разрыв интимы из просвета в стенку артерии с образованием интрамуральной гематомы, реже — двойного просвета или расслаивающей аневризмы. Причиной диссекции служит слабость сосудистой стенки [7—9]. По данным наших морфологических исследований, слабость стенки артерий, кровоснабжающих головной мозг, обусловлена дисплазией соединительной ткани, сходной с таковой при фибромышечной дисплазии (ФМД) [10—13]. Диспластические изменения у больных с диссекцией ВСА/ПА касаются не только артериальной стенки, а являются распространенными. На это указывают патологические изменения соединительной ткани кожи, обнаруженные при электронной микроскопии [14], а также наличие у больных различных клинических признаков слабости соединительной ткани [15, 16]. Вместе с тем наследственные заболевания соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса—Данло, Лойса—Дидца, несовершенный остеогенез) являются очень редкой причиной диссекции ВСА/ПА [17], что позволяет рассматривать дисплазию соединительной ткани (ДСТ) у больных с диссекцией ВСА/ПА как недифференцированную. Согласно нашей гипотезе, основанной на гистохимическом и электронно-микроскопическом исследовании мышечных и кожных биоптатов у больных с диссекцией ВСА/ПА, причиной ДСТ может служить митохондриальная цитопатия [18—20]. При митохондриальной патологии хорошо известно поражение небольших артерий, тогда как поражение крупных артерий практически не изучено. Впервые внимание к этому вопросу было привлечено S. Tay и соавт. [21]. В 2006 г. они описали разрыв аорты у больной 15 лет с MELAS и мутацией A3243G, загрузка которой в стенке аорты была очень высокой (85%). Гистологическое исследование аорты выявило разрывы миоцитов и эластических волокон, а иммуногистохимическое — изменения, типичные для митохондриальной патологии.

Верификация ДСТ у больных с диссекцией ВСА/ПА с помощью биопсии кожи в клинической практике малодоступна, а биопсия артерий шеи невозможна, что ставит вопрос о поиске лабораторных маркеров ДСТ. Ранее нами было выявлено повышение уровней металлопротеиназы 9 и сульфатированных гликозаминогликанов у больных с диссекцией ВСА/ПА, что указывало на повреждение соединительной ткани [22]. Потенциальным маркером ДСТ у таких больных может быть трансформирующий фактор роста (transforming growth factor beta — TGF-β). Он представляет многофункциональный цитокин, который во взрослом организме регулирует гомеостаз различных тканей: пролиферацию, дифференцировку, адгезию, миграцию и гибель клеток разного типа, а также стадии развития и состояние тканей [23, 24]. В артериальной стенке TGF-β регулирует различные клеточные функции, модулирует продукцию внеклеточного матрикса, играя в конечном счете существенную роль в ремоделировании артерий [25]. В связи с многофункциональностью сигнального пути TGF-β его нарушение вовлечено в патогенез различных заболеваний, в первую очередь заболеваний соединительной ткани и костной системы, а также в контроль клеточного иммунитета, процесс заживления ран и развитие фиброза [26, 27]. Повышение TGF-β выявляется у пациентов с наследственными заболеваниями соединительной ткани [28—32] и при ФМД [33]. У больных с ФМД наряду с повышением TGF-β имеются различные клинические признаки дисплазии соединительной ткани, что позволило S. Ganesh и соавт. [32] предположить, что ФМД является системным заболеванием с измененной экспрессией TGF и признаками поражения соединительной ткани.

При диссекции ВСА/ПА уровень TGF-β в крови не изучался. A. Pezzini и соавт. [33] исследовали мутации в гене рецептора TGF-β у 56 больных с диссекцией ВСА/ПА. Мутация TGF-β2 была найдена у 2 (3,6%) пациентов, что позволило авторам предположить ее патогенетическое значение.

Наличие у больных с диссекцией ВСА/ПА морфологических и клинических признаков ДСТ, а также повышение TGF-β при наследственных заболеваниях соединительной ткани и при ФМД является обоснованием для исследования TGF-β при диссекции ВСА/ПА. Аналогичные исследования ранее ни в нашей стране, ни за рубежом не проводились.

Цель работы — исследование TGF-β1 и TGF-β2 в периферической крови и определение их клинической значимости у больных, перенесших диссекцию ВСА/ПА.

Материал и методы

Обследованы 74 пациента (средний возраст 41,6±9,8 года; 51% женщин, 49% мужчин), перенесшие диссекцию ВСА/ПА и наблюдавшиеся в ФГБНУ НЦН (Москва) в период с 2000 по 2021 г. У всех больных диссекция была верифицирована с помощью нейровизуализации: КТ-ангиографии, МР-ангиографии, МРТ артерий шеи в режиме T1-fat-sat. Локализация диссекции была следующей: ВСА (n=42), ПА (n=29), ВСА+ПА (n=3). Клинически диссекция проявлялась ИИ (n=49, 66%), изолированной цервико-цефалгической болью (n=23, 31%), поражением каудальной группы нервов (n=2, 3%). У 10 (22%) из 45 больных с диссекцией ВСА выявлялся синдром Горнера. Диссекция 1 артерии имелась у 58 пациентов (78%), 2—3 артерий — у 16 (22%). Патологическая извитость ВСА или ПА отмечена у 13 (17,5%) пациентов, расслаивающая аневризма — у 15 (20%). У всех больных оценивались 48 признаков ДСТ, выбранные из диагностических критериев синдрома Элерса—Данло сосудистого типа (Вилльфраншские критерии), синдрома Марфана (Гентские критерии), гипермобильности суставов (Бейтонские критерии) и критериев Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике ДСТ. Каждый признак оценивался как положительный (1 балл) или отрицательный (0 баллов). Признаки ДСТ были обнаружены у 40 (54%) больных: <8 баллов — у 23, >8 баллов — у 17.

Исследование TGF-β в крови проводилось в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН. Использовались наборы реагентов R&D Systems (США) для иммуноферментного анализа (ELISA). Определение проводилось в дублях на микропланшетном фотометре-ридере РеалБест (Россия). Сотрудники лаборатории не имели информации о клинических и нейровизуализационных данных больных с диссекцией ВСА/ПА.

В 1-й месяц заболевания были обследованы 9 больных, в течение 2—3 мес — 12, после 3 мес — 53. Контрольную группу составили 20 здоровых, сопоставимых полу и возрасту (средний возраст 38,3±11,6 года; 52% женщин, 48% мужчин).

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 25.0 («IBM»). Количественные переменные были представлены в виде медианы и квартилей, качественные и порядковые переменные — абсолютной частоты и доли в процентах. Во всех случаях использовались двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при p<0,05. Нормальность распределения изучаемых количественных признаков оценивалась по критерию Шапиро—Уилка, а также визуально по гистограммам.

При типе распределения изучаемых количественных показателей, отличном от нормального, использовались критерии Манна—Уитни и Краскела—Уоллиса, апостериорные попарные сравнения проводились с помощью критерия Манна—Уитни с поправкой Бонферрони на множественность сравнений. Для проверки гипотез о различии использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

Все пациенты и здоровые контрольной группы дали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Результаты

TGF-β1 и TGF-β2 были повышены у больных по сравнению с контролем: TGF-β1 — 4990 [3950; 7900] пг/мл против 3645 [3230; 4250] пг/мл, p=0,001; TGF-β2 — 6120 [4680; 7900] пг/мл против 3155 [2605; 4605] пг/мл, p=0,001. Максимальное повышение TGF-β1 (6835 [5240; 8760] пг/мл) и TGF-β2 (7950 [5325; 9965] пг/мл) отмечалось в течение 2—3 мес заболевания. В более поздние сроки (ср. — 4,3±5,03 года) их уровень был ниже, но оставался повышенным по сравнению с контролем, причем более значимо для TGF-β2 (5635 [4325; 7750] пг/мл, p=0,001), чем для TGF-β1 (4755 [3915; 7390] пг/мл, p=0,01). В течение 1-го месяца после развития диссекции уровни TGF-β также были повышены, однако статистически значимые отличия касались только TGF-β2 (6120 [5250; 6300] пг/мл, p=0,019), но не TGF-β1 (4700 [3870; 5410] пг/мл, p>0,05) **(см. таблицу)**.

Попарное сравнение уровня TGF-β с отдельными клиническими (нарушение мозгового кровообращения или неишемические симптомы как проявления диссекции, анамнестическая головная боль, клинические признаки ДСТ) и ангиографическими (одиночная или множественные диссекции, патологическая извитость ВСА/ПА, расслаивающие аневризмы) параметрами, проведенное с помощью однофакторного дисперсионного анализа, не обнаружило какой-либо корреляции.

Уровень TGF-β в разные сроки от развития диссекции и в контроле (критерий Краскела—Уоллиса, p<0,05)
The level of TGF β at different periods from the CeAD development and in control (Kruskal—Wallis criterion, p<0.05)

Уровень TGF-β	1 1 мес n=9	2 2—3 мес n=12	3 >3 мес* n=53	4 Контроль n=20	p	Апостериорные попарные сравнения (post-hoc)
TGF-β1, пг/мл Me [Q25%, Q75%]	4700 [3870; 5410]	6835 [5240; 8760]	4755 [3915; 7390]	3645 [3230; 4250]	0,001	P_{2-4}=0,001, P_{3-4}=0,010, $P_{1-3,\ 1-2,\ 3-2,\ 4-1}$ >0,05
TGF-β2, пг/мл Me [Q25%, Q75%]	6120 [5250; 6300]	7950 [5325; 9965]	5635 [4325; 7750]	3155 [2605; 4605]	0,001	P_{1-4}=0,019, P_{2-4}=0,001, P_{3-4}=0,001, $P_{1-2,\ 1-3,\ 3-2}$ >0,05

Примечание. * — от 4 мес до 20,5 года, в среднем 4,3±5,03 года.
Note. * — 4 months — 20.5 years, mean — 4.3±5.03 years.

Обсуждение

Впервые проведенное нами исследование TGF-β у больных с диссекцией ВСА/ПА выявило его повышение. TGF-β — многофункциональный цитокин, который во взрослом организме регулирует гомеостаз различных тканей, включая артериальную стенку, где он контролирует пролиферацию, дифференцировку клеток, их взаимоотношение с внеклеточным матриксом [23—25]. Повышение TGF-β может рассматриваться как биомаркер ДСТ, в первую очередь в артериальной стенке у больных с диссекцией ВСА/ПА. Это предположение основывается на повышении TGF-β при наследственных заболеваниях соединительной ткани и при ФМД, одним из проявлений которых является диссекция различных артерий, включая артерии шеи, и аорты [28—32]. Использование TGF-β как маркера ДСТ при диссекции ВСА/ПА тем более важно, что морфологическое исследование артериальной стенки доступно только в случаях с летальным исходом, который при диссекции ВСА/ПА очень редок [1]. По мнению большинства авторов, диссекция является мультифакториальным заболеванием, приводящим к слабости артериальной стенки, разрыв которой может быть спровоцирован различными факторами [7, 34, 35]. Согласно нашим морфологическим исследованиям, причиной слабости артериальной стенки у больных с диссекцией ВСА/ПА является ее дисплазия. Она была обнаружена во всех 4 случаях с летальным исходом и в 1 случае при исследовании фрагмента ВСА, удаленного при операции по устранению патологической извитости ВСА, которая осложнилась ее диссекцией. Во всех случаях диспластические изменения были распространенными и обнаруживались не только в расслоенной ВСА, но и в противоположной, а также в обеих ПА и их ветвях [10—13].

Причина повышения TGF-β при наследственных заболеваниях соединительной ткани окончательно не установлена. Предполагается, что при синдроме Марфана оно является компенсаторным, связанным с тем, что TGF-β не может связываться с фибриллином, структура которого изменена в связи с мутацией в кодирующем его гене [28]. Во внеклеточном матриксе аорты TGF-β может активировать провоспалительные цитокины, повышенную экспрессию матриксных металлопротеиназ, накопление активных форм кислорода, что усиливает деградацию генетически неполноценных эластичных волокон [29]. В отличие от этого Z. Mallat и соавт. [30] считают, что повышенный уровень TGF-β не имеет патогенетического значения в повреждении стенки аорты при синдроме Марфана и других наследственных заболеваниях, для которых характерно развитие аневризм и диссекции. У больных с диссекцией ВСА/ПА повышение TGF-β, по нашему мнению, носит компенсаторный характер и связано с нарушением его связывания с миоцитами и фибробластами артериальной стенки, что приводит к вторичному изменению экстраклеточного матрикса. Причиной нарушенного связывания TGF-β с клеточными элементами артериальной стенки, согласно нашей гипотезе, основанной на гистохимическом и электронномикроскопическом исследовании биоптатов кожи и мышц у больных с диссекцией ВСА/ПА, является митохондриальная цитопатия [12, 18—20].

Повышение TGF-β у больных с диссекцией ВСА/ПА, как показало проведенное исследование, имеет стойкий характер и выявляется как в первые месяцы заболевания, так и через несколько лет. Это указывает на то, что артериопатия, приводящая к диссекции, не является преходящей, хотя ее рецидивы по истечении 1—2 мес встречаются очень редко [36—38]. На перманентное, а не преходящее поражение стенки ВСА/ПА указывает и морфологическое исследование, которое обнаруживает как зоны некроза миоцитов, так и участки фиброза, неправильной ориентировки миоцитов, уменьшение количества эластических волокон, изменение внутренней эластической мембраны [11—13]. Наиболее высокий уровень TGF-β на 2—3-м месяце заболевания, по-видимому, связан с тем, что именно в этот период наиболее активно происходит репаративный процесс, тогда как в течение 1-го месяца преобладают воспалительные изменения в ответ на разрыв артериальной стенки и образование гематомы, а также ее лизис. Сходная последовательность событий наблюдается при заживлении ран [39]. Повышение TGF-β касалось его обеих изоформ (TGF-β1 и TGF-β2), однако статистически более значимым было повышение TGF-β2, который, по-видимому, играет ведущую роль в регуляции взаимодействия клеток и экстраклеточного матрикса в артериальной стенке. В связи с этим интересно отметить, что мутация в гене TGF-β, выявленная A. Pezzini и соавт. [33] у 3,6% больных с диссекцией ВСА/ПА, касалась именно TGF-β2.

Повышение TGF-β у больных с ФМД, клинические и морфологические проявления которой сходны с таковыми при диссекции ВСА/ПА [33, 40], поднимает вопрос о близости этих заболеваний. Нельзя исключить, что артериопатия при ФМД и артериопатия, лежащая в основе диссекции ВСА/ПА, представляют одну и ту же патологию, связанную с недифференцированной ДСТ, степень выраженности которой и преимущественная локализация в пределах артериального русла имеют отличия. Тесная биологическая связь между ФМД и диссекцией ВСА/ПА недавно обсуждалась в работе S. Bonacina и соавт. [40]. Авторы предложили гипотезу, что в основе диссекции ВСА/ПА лежит специфичная неатеросклеротическая невоспалительная артериопатия, которую следует рассматривать как отдельную нозологическую единицу. Согласно нашей гипотезе, в основе артериопатии, приводящей к слабости стенки ВСА/ПА, лежит недифференцированная ДСТ, связанная, как мы предполагаем, с митохондриальной цитопатией.

Заключение

Выявленное повышение уровня TGF-β у больных с диссекцией ВСА/ПА является подтверждением того, что в основе слабости артериальной стенки, предрасполагающей к диссекции ВСА/ПА, лежит недифференцированная ДСТ. Повышенный уровень TGF-β может быть ее биомаркером у больных с диссекцией ВСА/ПА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. *Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления*. М.: Изд-во «Вако»; 2013:208.
   Kalashnikova LA, Dobrynina LA. *Dissection of brain arteries: ischemic stroke and other clinical manifestations*. M.: Izd-vo «Vako»; 2013:208. (In Russ.).
2. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(3):4-8.
   Dobrynina LA, Kalashnikova LA, Pavlova LN. Causes of ischemic stroke in young adults. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(3):4-8. (In Russ.).
3. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8):3-12.
   Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Ischemic stroke in young adults. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(8):3-12. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2017117823-12
4. Lee VH, Brown RD Jr, Mandrekar JN, et al. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1809-1812.
   https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71
5. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195-1203.
   https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.529883
6. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):668-678.
   https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70084-5
7. Debette S. Pathophysiology and risk factors of cervical artery dissection: what have we learnt from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol*. 2014;27(1):20-28.
   https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000056
8. de Bray JM, Marc G, Pautot V, et al. Fibromuscular dysplasia may herald symptomatic recurrence of cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5-6):448-452.
   https://doi.org/10.1159/000101470
9. Arnold M, Camus-Jacqmin M, Stapf C, et al. Postpartum cervicocephalic artery dissection. *Stroke*. 2008;39(8):2377-9237.
   https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.510107
10. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Коновалов Р.Н. и др. Поражение каудальной группы черепных нервов при диссекции (расслоении) внутренней сонной артерии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;1:22-27.
    Kalashnikova LA, Gulevskaya TS, Konovalov RN, et al. Lower cranial nerve palsias in the internal carotid artery dissection. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2008;1:22-27. (In Russ.).
11. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расслоением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009;3(1):18-24.
    Kalashnikova LA, Gulevskaya TS, Anufriev PL, et al. Ischemic stroke in young age due to dissection of intracranial carotid artery and its branches (clinical and morphological study). *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2009;3(1):18-24. (In Russ.).
12. Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Добрынина Л.А. и др. Диссекция внутренней сонной артерии как причина тяжелого ишемического инсульта с летальным исходом (клинико-патоморфологическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115:12:34-38.
    Kalashnikova LA, Chajkovskaya RP, Dobrynina LA, et al. Dissection of the internal carotid artery as a cause of severe ischemic stroke with a fatal outcome (clinical and pathomorphological study). *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115:12:34-38. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201511512219-25
13. Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Гулевская Т.С. и др. Разрыв интимы при дисплазии стенки средней мозговой артерии, осложнившийся тромбозом и развитием тяжелого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(3-2):9-14.
    Kalashnikova LA, Chaĭkovskaia RP, Gulevskaia TS, et al. Intimal rupture of the displastic middle cerebral artery wall complicated by thrombosis and fatal ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(3-2):9-14. (In Russ.).
    https://doi.org/10.17116/jnevro2018118329-14
14. Brandt T, Orberk E, Weber R, et al. Pathogenesis of cervical artery dissections: Association with connective tissue abnormalities. *Neurology*. 2001;57:24-30.
    https://doi.org/10.1212/WNL.57.1.24
15. Giossi A, Ritelli M, Costa P, et al. Connective tissue anomalies in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Neurology*. 2014;83(22):2032-2037.
    https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001030
16. Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. и др. Маркеры дисплазии соединительной ткани при диссекции магистральных артерий головы и провоцирующие факторы диссекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(4):19-28.
    Gubanova MV, Kalashnikova LA, Dobrynina LA, et al. Markers of connective tissue dysplasia in dissection of the main arteries of the head and provoking factors of dissection. *Annaly klinicheskoj i jeksperimental'noj nevrologii*. 2017;11(4):19-28. (In Russ.).
    https://doi.org/10.18454/ACEN.2017.4.2.
17. Debette S, Goeggel Simonetti B, Schilling S, et al. CADISP-plus consortium. Familial occurrence and heritable connective tissue disorders in cervical artery dissection. *Neurology*. 2014 Nov 25;83(22):2023-2031.
    https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001027
18. Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А. и др. Митохондриальная артериопатия — причина спонтанной диссекции церебральных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(4-2):3-11.
    Kalashnikova LA, Sakharova AV, Dobrynina LA, et al. Mitochondrial arteriopathy as a cause of spontaneous dissection of cerebral arteries. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(4 Suppl 2):3-11. (In Russ.).
19. Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А. и др. Ультраструктурные изменения артерий кожи у больных со спонтанной диссекцией церебральных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(7):54-60.
    Kalashnikova LA, Sakharova AV, Dobrynina LA, et al. Ultrastructural changes of skin arteries in patients with spontaneous cerebral artery dissection. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(7):54-60. (In Russ.).
20. Сахарова А.В., Калашникова Л.А., Чайковская Р.П. и др. Морфологические признаки митохондриальной цитопатии в скелетных мышцах и стенках микрососудов у пациента с диссекцией церебральных артерий, ассоциированной с синдромом MELAS. *Архив патологии*. 2012;74(2):51-56.
    Sakharova AV, Kalashnikova LA, Chaykovskaya RP, et al. Morphological signs of mitochondrial cytopathy in skeletal muscles and micro-vessels in a patient with cerebral artery dissection associated with MELAS syndrome. *Arkhiv patologii*. 2010;74(2):51-56. (In Russ.).
21. Tay SH, Nordli DR Jr, Bonilla E, et al. Aortic rupture in mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Arch Neurol*. 2006;63(2):281-283.
    https://doi.org/10.1001/archneur.63.2.281
22. Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. и др. Биомаркеры дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий. В сб.: Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119:395.
    Gubanova MV, Kalashnikova LA, Dobrynina LA, et al. Biomarkers of connective tissue dysplasia in patients with the dissection of carotid and vertebral arteries. In: Materials of the XI All-Russian Congress of Neurologists and IV Congress of the National Associations Against Stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119:395. (In Russ.).
23. McEntee CP, Gunaltay S, Travis MA. Regulation of barrier immunity and homeostasis by integrin-mediated transforming growth factor β activation. *Immunology*. 2020;160(2):139-148.
    https://doi.org/10.1111/imm.13162
24. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF-β Signaling. *Biomolecules*. 2020;10(3):487.
    https://doi.org/10.3390/biom10030487
25. Nabel EG, Shum L, Pompili VJ, et al. Direct transfer of transforming growth factor beta 1 gene into arteries stimulates fibrocellular hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(22):10759-10763.
    https://doi.org/10.1073/pnas.90.22.10759
26. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF-β and the TGF-β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(5):a021873.
    https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021873

27. Lichtman MK, Otero-Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF-β) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Repair Regen*. 2016;24(2):215-222. https://doi.org/10.1111/wrr.12398
28. Benke K, Ágg B, Szilveszter B, et al. Loeys-Dietz syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2014;802:95-105. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_7
29. Wagner AH, Zaradzki M, Arif R, et al. Marfan syndrome: A therapeutic challenge for long-term care. *Biochem Pharmacol.* 2019 Jun;164:53-63. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.03.034
30. Mallat Z, Ait-Oufella H, Tedgui A. The Pathogenic Transforming Growth Factor-β Overdrive Hypothesis in Aortic Aneurysms and Dissections: A Mirage? *Circ Res.* 2017;120(11):1718-1720. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310371
31. Zeigler SM, Sloan B, Jones JA. Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1348:185-206. https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9_8
32. Ganesh SK, Morissette R, Xu Z, et al. Clinical and biochemical profiles suggest fibromuscular dysplasia is a systemic disease with altered TGF-β expression and connective tissue features. *FASEB J.* 2014;28(8):3313-3324. https://doi.org/10.1096/fj.14-251207
33. Pezzini A, Drera B, Del Zotto E, et al. Mutations in TGFBR2 gene cause spontaneous cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(12):1372-1374. https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.231902
34. Robertson JJ, Koyfman A. Cervical Artery Dissections: A Review. *J Emerg Med*. 2016;51(5):508-518. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.10.044
35. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Сахарова А.В. и др. Диссекция внутренней сонной и позвоночной артерий: морфология, патофизиология, провоцирующие факторы. *Вестник РГМУ.* 2019;(5):78-85. Kalashnikova LA, Gulevskaya TS, Sakharova AV, et al. Internal carotid and vertebral artery dissection: morphology, pathophysiology and provoking factors. *Bulletin of RSMU.* 2019;(5):78-85. (In Russ.). https://doi.org/10.24075/brsmu.2019.064
36. Kloss M, Grond-Ginsbach C, Ringleb P, et al. Recurrence of cervical artery dissection: An underestimated risk. *Neurology.* 2018;90(16):e1372-e1378. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005324
37. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Максимова М.Ю. и др. Диссекция внутренней сонной и позвоночной артерий: тактика ведения пациентов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(1):5-12. Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Maksimova MYu, et al. Internal carotid and vertebral artery dissection: an approach to patient management. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2021;15(1):5-12. (In Russ.). https://doi.org/10.25692/ACEN.2021.1.1
38. Pakyari M, Farrokhi A, Maharlooei MK, Ghahary A. Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(5):215-224. https://doi.org/10.1089/wound.2012.0406
39. Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Фибромышечная дисплазия и ее неврологические проявления. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(11):116-123. Gubanova MV, Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Fibromuscular dysplasia and its neurological manifestations. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(11):116-123. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2020120111116
40. Bonacina S, Locatelli M, Mazzoleni V, et al. Spontaneous cervical artery dissection and fibromuscular dysplasia: Epidemiologic and biologic evidence of a mutual relationship. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32(2):103-109. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.01.006

Поступила 20.04.2022
Received 20.04.2022
Принята к печати 08.07.2022
Accepted 08.07.2022