

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ФИЗИЧЕСКОЙ И РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ

БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

УДК 616.127

Щербак С.Г.^{1,2}, Лисовец Д.Г.², Сарана А.М.^{1,2}, Камилова Т.А.², Глотов О.С.^{1,2}, Анисенкова А.Ю.², Апалько С.В.², Уразов С.П.²

¹Кафедра последипломного медицинского образования Медицинского факультета СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург, Россия

BIOMARKERS OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Scherbak S.G.^{1,2}, Lisovets D.G.², Sarana A.M.^{1,2}, Kamilova T.A.², Glotov O.S.^{1,2}, Anisenkova A.Yu.², Apalko S.V.², Urazov S.P.²

¹Department of postgraduate medical education, Faculty of Medicine, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg City hospital №40, St. Petersburg, Russia

Биомаркеры атеросклероза

Атеросклероз – основной патофизиологический процесс сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Важную роль в патофизиологии атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома (ОКС), каротидного склероза (КС) и ишемического инсульта (ИИ) играют процессы воспаления и иммунного ответа. Про- и противовоспалительные цитокины являются модуляторами воспалительных явлений на всех этапах атерогенеза, играют важную роль в формировании предрасположенности к ССЗ и обладают значительной дискриминационной способностью в прогнозировании риска развития атеросклероза коронарных и периферических артерий и раннего начала ССЗ в возрасте до 40 лет. К основным провоспалительным цитокинам, роль которых в патогенезе ИБС установлена, относятся интерлейкины **IL(interleukin)-1 β** и **IL-6**, фактор некроза опухолей **TNF α** (tumor necrosis factor α) [5, 98].

Развитие атеросклероза связано с накоплением холестериновых отложений в субэндотелиальных пенистых клетках макрофагального происхождения, прилипанием и проникновением лейкоцитов в артериальную стенку, миграцией сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) в интиму, активацией и агрегацией тромбоцитов, эндотелиальной дисфункцией и продукцией всеми этими клетками воспалительных цитокинов [83]. Атеросклеротиче-

ские бляшки с тонкой волокнистой крышкой подвержены разрыву, что может привести к тромбоэмболии и последующим ССЗ, тогда как бляшки с толстым колпачком более стабильны и имеют более низкий уровень осложнений. Макромолекулы внеклеточного матрикса (ВКМ), в частности, коллагены Coll(α 1) и ColIII(α 1), являются основными компонентами атеросклеротических бляшек и обеспечивают прочность волокнистой крышки бляшки на растяжение. Истончение и ослабление фиброзной крышки из-за уменьшения количества коллагена, основной несущей молекулы сосудистого ВКМ, является механизмом, который делает атерому склонной к разрыву. Ремоделирование и риск разрыва бляшек частично опосредованы матриксными металлопротеиназами (matrix metalloproteinase, MMP). Коллагеназы семейства MMP, в частности **MMP-1**, деградируют коллагены, что приводит к потере устойчивости к механическим нагрузкам и уязвимости к разрыву колпачка бляшки. Разрыв атеросклеротической бляшки – решающий фактор в развитии ИМ и ИИ. MMP участвуют в патогенных механизмах острого ИИ, включая нарушение ГЭБ, отек головного мозга и обратное течение церебральной ишемической травмы [106].

Расщепленные коллагеназами фрагменты интерстициальных коллагенов становятся доступными для других **MMP**, включая **MMP9**. Присутствие интерстициальных коллагеназ увеличено в атероматозных (нестабильных) по сравнению с волокнистыми (стабильными) бляшка-

ми. Атеросклероз является локальным проявлением системного заболевания, влияющего на артерии среднего и крупного размера, в котором важную роль играют атерогенные и ангиогенные ростовые факторы, включая **EGF** (epidermal growth factor), **VEGF** (vascular endothelial growth factor), **PDGF** (platelet-derived growth factor), **TGF- β** (transforming growth factor β), **bFGF** (basic fibroblast growth factor), **HGF** (hepatocyte growth factor), которые участвуют в клеточной пролиферации, миграции и апоптозе и могут регулировать активность и экспрессию MMP и их тканевых ингибиторов (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, **TIMP**) в атеросклеротической бляшке. Раннее распознавание атеросклеротических поражений, подверженных разрыву, является важной клинической задачей для предотвращения осложнений. Различные патофизиологические механизмы ответственны за прогрессирование и нестабильность бляшек, такие как деградация компонентов ВКМ, воспаление и неоваскуляризация. Поэтому MMP и воспалительные факторы могут служить в качестве маркеров у пациентов с нестабильными бляшками. Активация тирозинкиназного рецептора **EGFR** (epidermal growth factor receptor) связана с физиологией и патофизиологией сердечно-сосудистой системы, повышение уровня EGF индуцирует гипертрофическое ремоделирование артерии. Металлопротеиназы MMP1 и MMP9, индуцированные активацией EGFR, деградируют интерстициальные коллагены, что приводит к нестабильности бляшек. Ингибиторы EGFR подавляют EGF-индуцированную экспрессию и активируют продукцию коллагенов бляшки. Избирательная блокада как EGFR, так и MMP – потенциальная терапевтическая стратегия стабилизации уязвимых к разрыву бляшек и лечения ряда ССЗ [106].

Основные и дополнительные биомаркеры ССЗ, изучаемые в клинических исследованиях, представлены в таблицах 1 и 2.

Биомаркеры воспаления

Известно, что циркулирующие биомаркеры воспаления, включая **С-реактивный белок (СРБ)**, **IL-1**, **IL-6** и **TNF α** , надежно предсказывают основные сердечно-сосудистые события, включая ИМ [6]. Одной из наиболее изучаемых воспалительных молекул является СРБ, который активирует продукцию хемокинов, таких как **MCP-1** (monocyte chemoattractant protein-1)/**CCL2**, привлекающих иммунновоспалительные клетки к артериальной стенке. Повышенный сывороточный уровень СРБ отражает тенденцию к разрыву бляшки и высокую атеросклеротическую нагрузку и является независимым предиктором ИБС [94]. Уязвимые к разрыву бляшки (30%) коррелируют с высокими уровнями СРБ и ангиогенного фактора VEGF [38]. Уровни СРБ и IL-6 являются предикторами прогрессирования атеросклероза внутричерепной сонной артерии, ишемического (но не геморрагического) инсульта и смертности после ИИ. Экспрессия гена **CRP** (C-reactive protein) регулируется цитокинами IL-1, IL-6 и TNF α . В диапазоне 0,5–10 мг/л тест на СРБ используется для определения низких, но постоянных уровней субклинического воспаления. Обнаружена положительная взаимосвязь между интенсивностью воспаления атеросклеротических поражений и уровнями циркулирующего СРБ [105]. Атерогенная роль СРБ показана у пациентов с мерцательной аритмией [60], острой эмболией лёгочной артерии [118], коронарным атеросклерозом [85] и ИИ [141]. У пациентов с изъязвленными бляшками (признак разрыва бляшки) уровни СРБ и MMP9 коррелируют со

степенью стеноза и вовлечены в патогенез острого ИИ [121]. Авторы предлагают использовать MMP9 и СРБ в качестве мишени адьювантной терапии каротидного склероза (КС) на молекулярном уровне.

В большинстве клинических исследований основное внимание уделено взаимосвязи между биомаркерами и субклиническим атеросклерозом (увеличением толщины интимо-медиального слоя **ТИМС** артериальной стенки), который представляет собой раннюю стадию заболевания. Мета-анализ 20 исследований (49097 пациентов) показал значимую связь между ТИМС и сывороточными уровнями СРБ [140].

Провоспалительное действие СРБ может увеличивать вторичное повреждение головного мозга после острого ИИ. Повышенный уровень СРБ в сыворотке крови в острой и подострой фазах ИИ (0–15 дней) связан со смертностью или рецидивом инсульта. Однако неспецифическое воспаление является важным ограничением полезности СРБ в качестве биомаркера острого ИИ [20].

Активированные макрофаги, локализованные в сосудистой стенке, являются источником провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1, TNF α [65]. Плейотропный интерлейкин **IL-6** сильно ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, атерогенезом и тромбозом, транскрипционно контролирует экспрессию СРБ [118]. Подтверждено значение воспаления в этиологии ИБС и IL-6 как цитокина, наиболее сильно ассоциированного с риском ИБС [21], развитием и дестабилизацией атеросклеротической бляшки, а также с риском ИМ [132]. Обнаружена корреляция между уровнями IL-6 и дисфункцией левого желудочка у пациентов без известного ССЗ [132].

Семейство **IL-1** представляет собой группу цитокинов, основными членами которого являются IL-1 α , IL-1 β и IL-1Ra. IL-1 α и IL-1 β связываются с одним и тем же рецептором и обладают сходными функциональными характеристиками как сильные провоспалительные цитокины, инициируют и/или поддерживают воспалительный ответ, а IL-Ra действует как эндогенный ингибитор, блокирующий связывание IL-1 α и IL-1 β с рецептором и конкурентный ингибирующий IL-1 α - и IL-1 β -индуцированный воспалительный каскад. Показана роль IL-1 в патогенезе атеросклероза, ИМ, аневризме, ИИ и других ССЗ [103, 132].

Окисленные липопротеины низкой плотности (ЛНП), основной иммуногенный фактор атеросклеротической бляшки, способствуют усиленной экспрессии IL-1 α и IL-1 β в атероме. Некроз и апоптоз, которые являются частыми явлениями атеросклеротических поражений, также приводят к активации IL1 α и IL-1 β [103]. Некротические кардиомиоциты и сердечные фибробласты секретируют IL-1 α и IL-1 β , которые стимулируют синтез хемокинов и MMP, инфильтрацию лейкоцитов в инфарктированный миокард, провоспалительный и матрикс-деградирующий фенотип и неблагоприятное ремоделирование инфарктированной ткани миокарда [56].

Ингибитор IL-1 анакинра (торговое наименование Кинерет), аналог белка IL-1Ra, назначаемый после ИМ, значительно улучшает ремоделирование сердца посредством ослабления апоптоза кардиомиоцитов. При этом происходит резкое снижение уровней и других воспалительных маркеров, включая СРБ. Моноклональное анти-IL-1 β антитело IgG1 Canakinumab значительно уменьшает частоту ИМ, ИИ и сердечно-сосудистой смерти у постинфарктных пациентов с постоянно повышенным СРБ, а также частоту госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и необходимость реваскуляризации. Эти препараты действуют независимо от снижения липидов,

подавляя воспаление и уменьшая этим риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [132]. Как показал мета-анализ 6 популяционных когортных исследований (20600 случаев), повышение сывороточного уровня IL-1RA увеличивает риск ССЗ; ассоциация между IL-1RA и риском ССЗ по крайней мере отчасти отражает ответ на триггеры, индуцирующие субклиническое воспаление, окислительный стресс, активацию эндотелия и клеточную адгезию [53].

Уменьшение кровотока и подачи кислорода в результате тромбоэмболии мозговых артерий при ИИ вызывает системные процессы, которые могут еще больше увеличить повреждение головного мозга. Окклюзия мозговых артерий и возникающая при этом гипоксия при остром ИИ приводят к появлению некротических клеток и воспалению. В течение первых 4 часов в ипсилатеральном и контралатеральном полушариях обнаружены повышенные уровни IL-1 α . Внутривенное применение ингибитора IL-1 анакины положительно влияет на клинический исход острого ИИ. Таким образом, у семейства цитокинов IL-1 большой терапевтический потенциал при ССЗ, однако необходимо помнить, что они участвуют в иммунной защите хозяина, которая не должна оказаться скомпрометированной длительной антагонистической терапией [103].

Противовоспалительный цитокин **IL-10**, секретлируемый Th2-лимфоцитами и макрофагами, участвует в атерогенезе и экспрессируется в атеросклеротических бляшках. IL-10 связан с гуморальным иммунным ответом и действует путем ограничения местной воспалительной реакции, обеспечивая стабильность атеросклеротического поражения, оказывает сильное дезактивирующее влияние на макрофаги и Т-клетки. Негативный модулирующий эффект IL-10 на воспалительную реакцию обусловлен ингибированием синтеза провоспалительных цитокинов. Низкие уровни IL-10 в плазме крови патогенетически связаны с повышенным риском развития артериальных тромботических заболеваний, в частности ОКС и ИИ. ~75% индивидуальных различий в секреции IL-10 определяются генетическими факторами и контролируются на уровне транскрипции гена. В промоторной области гена *IL10* идентифицирован полиморфизм -1082G/A (rs1800896), влияющий на экспрессию гена. Носительство А-аллеля (генотипы GA и AA) связано с повышенным риском ИБС, особенно в европейской популяции. Полиморфизмы -1082G/A, -819T/C и -592A/C в промоторе гена *IL10* ассоциированы с транскрипционной активностью гена, уровнями IL-10 в плазме и повышенным риском ССЗ у носителей аллеля риска. Мета-анализ 24 исследований, проведенных у 9736 пациентов с ИБС и 8606 здоровых контрольных лиц, выявил значительное увеличение риска ИБС у носителей С-аллеля полиморфизма *IL10* -819T/C и А-аллеля полиморфизма *IL10* -1082G/A в азиатских популяциях [133]. Мета-анализ 12 исследований полиморфизма -819T/C, выполненных в различных этнических группах, подтвердил статистически значимое влияние полиморфизма *IL10* -819T/C на риск ССЗ. Анализ в подгруппах пациентов, стратифицированных по типам заболевания, установил ассоциацию аллеля -819C со снижением продукции IL-10 и повышенным риском ИБС [143].

Фактор некроза опухоли α (**TNF α**) – это воспалительный цитокин, продуцируемый иммунной системой, который участвует в широком спектре физиологических и патологических реакций и является ключевым показателем воспаления. TNF α продуцируется в основном макрофагами, эндотелиальными клетками и ГМК атеросклеротических артерий. TNF α индуцирует отрицатель-

ный инотропный эффект в сердце и может влиять на атеросклеротический процесс, индуцируя экспрессию адгезионных молекул лейкоцитов, хемокинов, цитокинов и ростовых факторов, а также стимулируя образование внутрибляшечных неососудов и развитие атеромы. Повышенные уровни TNF α в плазме зарегистрированы у пациентов с коронарным атеросклерозом [85], ИБС, острым ИМ, заболеванием периферических артерий [119] и прогрессирующей застойной сердечной недостаточностью [37]. Многомерный анализ с поправкой на основные кардиологические факторы риска показал, что сывороточный уровень TNF α является значимым независимым биомаркером тяжести раннего атеросклероза, наиболее высокие уровни обнаружены у пациентов с максимальной степенью (86–100%) стеноза [5]. TNF α ассоциирован с ИБС независимо от других биомаркеров и улучшает переклассификацию пациентов при добавлении к модели, включающей в себя классические факторы риска (систолическое и диастолическое артериальное давление, холестерин-ЛВП, общий холестерин, диабет и курение) [120].

Большинство исследователей, изучавших цитокиновый статус больных ССЗ, отмечают прогностическое значение не только абсолютных, но и относительных уровней про- и противовоспалительных цитокинов. В воспалительном каскаде действуют уравнивающие факторы, которые поддерживают хрупкий баланс про- и противовоспалительных молекул, регулирующих сосудистый гомеостаз и поддерживающих целостность сосудистой стенки. Про- и противовоспалительные цитокины, которые участвуют в патогенезе ИБС, вызывают перекрывающиеся антагонистические эффекты. Дисбаланс между IL-18 и TNF α с одной стороны и IL-10 с другой приводит к разрушению атеросклеротической бляшки и рецидивирующим сердечно-сосудистым осложнениям, что делает соотношения IL-18/IL-10 и TNF α /IL-10 независимыми предикторами неблагоприятных событий у госпитализированных пациентов с ИБС [7]. Атеросклеротические бляшки содержат Т-хелперы 1 типа (Th1), продуцирующие IL-18 и TNF α , что указывает на их роль в атерогенезе. Т-регуляторы и Т-хелперы 2 типа (Th2) имеют антиатерогенные свойства благодаря продукции цитокинов IL-10 и IL-4, соответственно. Цитокиновый дисбаланс (высокое значение соотношения IL-18/IL-10) имеет критически важное значение в патогенезе ранней ИБС [98]. Соотношение IL-18/IL-10 значимо коррелирует со степенью коронарного стеноза [7].

Провоспалительный фактор **FGF23** (fibroblast growth factor 23) ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, сосудистой кальцификацией, артериальной жесткостью и атеросклеротическим риском в целом. У пациентов с осложненными бляшками (наличием разрывов или трещин, изъязвления или эрозии, атероматозной микроэмболии, тромбоза и геморрагии в атероме) наблюдается более высокая внутрибляшечная и сывороточная экспрессия FGF23 и больший макрофагальный инфильтрат, чем у пациентов с неосложненной бляшкой. FGF23 активизирует секрецию медиаторов воспаления IL-6 и IL-8/CXCL8. Фактор FGF23, в отличие от других провоспалительных макрофагальных цитокинов, действует на поздних стадиях атеросклеротического заболевания и может использоваться как маркер осложненной бляшки [28]. Повышенные плазменные концентрации FGF23 ассоциированы с фиброзом миокарда, рецидивом тяжелых сердечно-сосудистых событий и смертностью от всех причин у пациентов с ОКС [10].

Протеомный анализ позволил идентифицировать повышенные уровни белка **SAA** (serum amyloid A) во всех фракциях липопротеинов у пациентов с тяжелым атеросклерозом [42]. SAA накапливается в субэндотелиальном пространстве стенки артерии и может оказывать токсичное действие. Сывороточный амилоид А принадлежит к семейству острофазовых белков, синтезируемых главным образом в печени и циркулирующих в основном в ассоциации с ЛВП. Количество SAA увеличено у пациентов с атеросклерозом коронарных и периферических артерий. Показаны атерогенные эффекты SAA, такие как активация моноцитов и образование пенистых макрофагов, хемотаксис нейтрофилов, усиление секреции провоспалительных цитокинов моноцитами-макрофагами и лимфоцитами, индукция эндотелиальной дисфункции. ЛНП-ассоциированный SAA представляет собой маркер внутрисосудистого воспаления у пациентов с ОКС, более чувствительный, чем СРБ и свободный SAA. Продемонстрирована сильная независимая связь между SAA и будущими сердечно-сосудистыми событиями [73].

Белок **NGAL** (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – член семейства малых внеклеточных белков липокалинов, экспрессируется активированными нейтрофилами и является провоспалительным участником атеросклеротического процесса. Значимая корреляция наблюдается между сывороточными уровнями NGAL и показателем тяжести ИБС по шкале SYNTAX (Synergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery). Мультивариантный анализ подтвердил значение повышенной сывороточной концентрации NGAL как независимого фактора риска ИБС высокой степени тяжести. NGAL вовлечен в создание локальной и системной провоспалительной среды, характерной для атеросклероза [33] и обладает способностью увеличивать активность MMP9 путем образования комплекса NGAL/MMP9, защищая таким образом MMP9 от протеолитической деградации. У всех пациентов с разрывами артериальных аневризм выявлены повышенные плазматические уровни MMP9 и NGAL, которые играют роль в развитии аневризм и могут служить молекулярными маркерами для профилактики разрыва аневризм. NGAL также активирует лейкоциты, чем усиливает воспаление при прогрессировании аневризм до разрыва [113].

Фактор **GDF15** (growth differentiation factor 15), член семейства цитокинов TGF- β , усиленно экспрессируется макрофагами во время острофазовых ответов, стимулированных цитокинами IL-1, TNF α и TGF- β . Повышенный сывороточный уровень GDF15 является фактором риска ССЗ и смертности у пациентов с почечной недостаточностью [129], смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности у здоровых лиц без ССЗ [45]. В панели с sST2 и Gal-3 помогает дифференцировать подтипы сердечной недостаточности [81]. Высокие уровни GDF15 увеличивают 2-летнюю смертность при острой сердечной недостаточности [11]. Добавление плазматического уровня GDF15 к клинической модели, включающей в себя СРБ и NTproBNP (N-terminal probrain natriuretic peptide), увеличивает прогностическое значение IDI (integrated discrimination improvement index) у женщин [45]. GDF15 – один из маркеров эндотелиальной дисфункции, ухудшения эхокардиографической систолической функции левого желудочка [117] и заболевания периферических артерий [26, 62]. GDF15 защищает сердце от повреждения и является биомаркером, отражающим воспаление и окислительный стресс, но не фактором патогенеза ССЗ. Плазменные уровни GDF15 сильно зависят от динамиче-

ского вклада несердечных тканей и отражают риск сердечной недостаточности как следствие других основных заболеваний, таких как метаболический синдром [30].

Среди иммунных клеток, инфильтрирующих атеросклеротические поражения, полиморфноядерные нейтрофильные лейкоциты (ПМН) идентифицированы как важный фактор хронического неспецифического воспаления, возникающего на ранних стадиях атерогенеза. Рост числа циркулирующих нейтрофилов и усиленная продукция ими **IL-8/CXCL8** у здоровых людей являются индикатором риска будущего развития ССЗ. Терапия статинами способна отменить, по крайней мере, частично, повышенную активность ПМН. Инфильтрация ПМН происходит в хронически воспаленных артериях, а истощение пула ПМН уменьшает образование бляшек. У пациентов с каротидными бляшками как циркулирующие (цПМН), так и внутрибляшечные (бПМН) нейтрофилы продуцируют хемокин IL-8/CXCL8, ангиогенный фактор VEGF и протеолитический фермент эластазу, способствующую деградации матрикса, ослаблению стенки сосуда и разрыву бляшки. Плотность ПМН в каротидной бляшке коррелирует с плотностью микрососудов в ней и локальной продукцией ферментов, деградирующих матрикс (эластазы и MMP). В каротидных бляшках ПМН локализованы в участках максимального стеноза вблизи новообразованных сосудов (неососудов), их число сильно ассоциировано со склонностью бляшек к разрыву, что указывает на роль ПМН в дестабилизации бляшек. Таким образом, и цПМН, и бПМН – важный источник эластазы, VEGF и IL-8, который способствует образованию и прогрессированию бляшек ангиогенными эффектами и хемотаксической активностью в отношении воспалительных клеток, таких как моноциты/макрофагов и сами ПМН. Эти данные объясняют корреляцию между количеством ПМН и сердечно-сосудистой смертностью при каротидном атеросклерозе. Авторы предполагают, что большее число циркулирующих ПМН увеличивает пул клеток, потенциально доступных для миграции в сосудистую стенку. Число цПМН является независимым предиктором смертности от всех причин и от ССЗ у пациентов с каротидным атеросклерозом [83]. IL-8/CXCL8 содержится во внеклеточных везикулах, которые обеспечивают межклеточную коммуникацию между моноцитами и эндотелиальными клетками и играют роль провоспалительных медиаторов в воспалении сосудов и формировании атеросклеротической бляшки при ССЗ [55].

Сывороточный уровень провоспалительного и ангиогенного гликопротеина **YKL-40/CHI3L1** ([Y (tyrosine), K (lysine), and L (leucine) 40-kDa]/chitinase-3-like protein 1) связан с замедленным коронарным кровотоком [142] и является прогностическим маркером острого нарушения мозгового кровообращения на фоне атеросклероза крупных артерий [17]. Уровень YKL-40 значительно повышен в сыворотке пациентов после каротидной эндартерэктомии (КЭА) по сравнению с уровнями до операции ($p=0,0004$). Установлена достоверная связь между уровнем YKL-40 в сыворотке и возрастом пациентов. Вероятно, это связано с тем, что атеросклероз прогрессирует с увеличением возраста пациентов. Белок YKL-40, продуцируемый стволовыми клетками, нейтрофилами, макрофагами, реактивными астроцитами и клетками злокачественных опухолей, стимулирует продукцию VEGF, играет роль в ангиогенезе, воспалении, пролиферации и дифференцировке клеток. YKL-40 также является фактором риска повторных острых нарушений мозгового кровообращения в раннем послеоперационном перио-

де после каротидной эндартерэктомии и биомаркером повреждения головного мозга при различных неврологических заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера, менингит, черепно-мозговую травму и глиому головного мозга. Это означает, что YKL-40 может быть ценным неинвазивным маркером повреждения головного мозга после КЭА [59].

В качестве эндокринного органа жировая ткань секретирует широкий спектр медиаторов (адипоцитокинов), которые участвуют в атеросклеротическом процессе. Баланс про- и противовоспалительных адипоцитокинов играет роль в определении риска ССЗ. Среди них **лептин** ассоциирован с прогрессированием атеросклероза и худшим клиническим исходом, особенно у пациентов с ожирением, а **адипонектин** является сильным протективным фактором. Уровни адипонектина ассоциированы с эссенциальной гипертензией [82], риском развития ССЗ [19] и функцией сердца при бессимптомном диабете 2 типа [16]. Метаболическое воспаление может быть связано с изменением профиля циркулирующих адипокинов [131]. Метаболические аномалии (такие как ожирение и диабет) резко влияют на уровни адипоцитокинов в циркуляции, поэтому адипоцитокины могут быть более точными биомаркерами ССЗ у некоторых категорий пациентов, чем в общей популяции. Сывороточные уровни адипонектина отрицательно коррелируют с гликемией, инсулином, С-пептидом (фрагмент молекулы проинсулина), системным воспалением (циркулирующими лейкоцитами, нейтрофилами, моноцитами), концентрациями триглицеридов, MMP9 и IL-6 и риском ОКС и положительно – с уровнями Х-ЛВП. Считается, что соотношение сывороточных уровней лептина и адипонектина – более эффективный параметр для оценки риска ССЗ, чем отдельные молекулы [76]. Адипонектин коррелирует с меньшим риском развития ИБС, вероятно, путем ингибирования действия TNF α в эндотелиальных клетках, в то время как повышенная концентрация лептина связана с ССЗ [120].

Циркулирующие хемокины **IP-10/CXCL10** (interferon gamma-induced protein 10/chemokine [C-X-C motif] ligand), **MIP-1 α** (macrophage inflammatory protein-1 alpha) и **CD40L** (cluster of differentiation 40 ligand) являются лучшими показателями для дифференциации здоровых и людей с сердечной недостаточностью. Хемокин IP-10/CXCL10 участвует в воспалительном ответе в качестве хемоаттрактанта для клеток Th1, моноцитов/макрофагов, NK- и дендритных клеток и в качестве промотора адгезии Т-клеток к эндотелиальным клеткам. Сывороточные уровни CXCL10 повышены у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, согласно классификации NYHA (New York Heart Association). MIP-1 α /CCL3 участвует в привлечении и активации полиморфноядерных лейкоцитов в остром воспалительном состоянии. CD40L связан с сосудистой дисфункцией/воспалением и ИБС. Наличие IP-10/CXCL10, MIP-1 α и CD40L в циркуляции является доминирующим признаком прогрессирующей сердечной недостаточности и ИМ [3]. Данные об уровнях растворимого CD40L (sCD40L) в плазме венозной крови в комбинации с сердечными тропонинами могут помочь в диагностике пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, ОКС, КС, острым ИМ [77], эндотелиальной дисфункцией [116], мерцательной аритмией [60].

Чрезмерное, продолжительное и дисрегулируемое воспаление связано с патогенезом осложненных после ИМ. Индукция провоспалительных цитокинов является отличительным признаком воспалительной реак-

ции после инфаркта. После ИМ циркулирующие В-клетки продуцируют хемокин **MCP-3**(monocyte-chemoattractant protein-3)/CCL7, который мобилизует воспалительные моноциты из костного мозга в кровь, а затем в поврежденное сердце. Корреляция повышенных уровней циркулирующего MCP-3/CCL7 с повышенным риском рецидива ИМ и смерти позволяет использовать данный хемокин как биомаркер для выявления пациентов высокого риска [68].

Биомаркеры нестабильности атеросклеротических поражений

Трансформация покоящегося атеросклеротического поражения в нестабильную бляшку, уязвимую для разрыва и тромбоза, является причиной развития ССЗ. Увеличенное число микрососудов в нестабильных бляшках может быть источником активированных эндотелиальных клеток, которые важны для адгезии и активации лейкоцитов. Инфильтрация лейкоцитов и других воспалительных клеток приводит к высвобождению матриксных металлопротеиназ, которые вызывают разрушение бляшек. Морфологическая природа «незрелых» неососудов может облегчить разрыв, что усугубляет провоспалительную микросреду. Идентификация биомаркеров, связанных с атерогенезом, прогрессированием заболевания и признаками нестабильности бляшек, такими как воспаление или неоваскуляризация атеросклеротической каротидной бляшки, может дать новые инструменты для стратификации гетерогенной популяции пациентов на группы риска.

Атеросклеротические бляшки повышенного риска острого атеротромботического или атероэмболического события, включая ИИ и острый ИМ, то есть нестабильные бляшки, имеют более тонкую фиброзную крышку. Установлена ассоциация между гистологическими признаками нестабильности бляшки и сывороточными уровнями циркулирующих MMP. Деградация ВКМ играет ключевую роль в ремоделировании сосудов при ССЗ, а также в процессе дестабилизации бляшек [6]. Уровни экспрессии протеиназ MMP, TIMP1, рецептора EGFR (epidermal growth factor receptor), эндоглина (CD105, рецептор TGF- β) влияют на стабильность атеросклеротических бляшек.

MMP1 представляет собой интерстициальную коллагеназу, основной фермент, ответственный за деградацию коллагена и разрушение сосудистого ВКМ. Плазменные уровни MMP1 – независимый предиктор 5-летней смертности от всех причин пациентов с ИБС ($p < 0,0001$) в многофакторных моделях, которые включают в себя широкий спектр биомаркеров с установленной прогностической эффективностью (например, ST2, GDF15, СРБ, миелопероксидаза, NT-proBNP, TIMP1, адипонектин, эритропоэтин). Аналогичные результаты получены, когда анализ ограничен субпопуляцией пациентов с ОКС. Повышенные уровни MMP-1 связаны с повышенной отдаленной смертностью от всех причин у пациентов с ИБС независимо от клинических, ангиографических и лабораторных переменных, относящихся к различным патофизиологическим процессам. Кроме того, MMP1 способна активировать тромбоциты. Таким образом, при атеросклерозе и его осложнениях MMP1 играет патогенную роль через два разных, но дополняющих друг друга механизма – деградация матрикса сосудистой стенки и активация тромбоцитов, индуцирующая прокоагулянтное состояние [15].

Повышенные циркулирующие уровни **MMP2** – один из основных биомаркеров тяжелой сердечной недостаточности [91] и ремоделирования миокарда при сердеч-

ной недостаточности с уменьшенной фракцией выброса [111], а также повышенного атеросклеротического риска при хронической почечной недостаточности [43]. Уровни MMP2, MMP9 и отношения MMP2/TIMP1 и MMP9/TIMP1 значительно выше у пациентов с ишемической кардиомиопатией, чем у пациентов с неишемической кардиомиопатией. Патогенез сердечной недостаточности включает в себя фиброз миокарда и дисрегулируемый ангиогенез. Уровни биомаркеров фиброза MMP2, MMP9, TIMP1 и ангиогенеза VEGF и sFlt1 (soluble Fms-like tyrosine kinase 1) повышены при сердечной недостаточности, тогда как отношение VEGF/sFlt1 уменьшено. Коэффициенты MMP9/TIMP1 и VEGF/sFlt1 оказались самыми низкими у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [91].

MMP9 играет ключевую роль в ремоделировании миокардиального матрикса, индуцированном ишемией-реперфузией. По сравнению с людьми с нормальным синусовым ритмом у пациентов с фибрилляцией предсердий более высокие уровни активной формы MMP9 в ткани предсердий, тогда как по уровням MMP-1 и MMP-2 эти группы не отличаются. Повышенные уровни MMP9 ассоциируются с увеличением риска ССЗ, включая ОКС, цереброваскулярные заболевания, атеросклероз (воспалительные изменения и уязвимость атеросклеротической бляшки к разрыву) и аневризму брюшной аорты. Биомаркеры ремоделирования ВКМ связаны с фибрилляцией предсердий, но только повышение плазменной концентрации MMP9 увеличивает риск развития мерцательной аритмии независимо от других ССЗ [57]. Высокие уровни MMP9 в крови ассоциированы с повышенным риском паренхиматозной гематомы, отеком головного мозга после острого ИИ и смертностью. Протеиназы MMP2 и MMP9 расщепляют коллаген типа I, компонент артериального ВКМ, с образованием C1M-фрагментов. У пациентов с атеросклерозом высокий уровень C1M предсказывает сердечно-сосудистые события, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от всех причин [54].

Системные уровни **TIMP1** коррелируют с тяжестью сердечной недостаточности на основании клинических признаков (класс NYHA) и связаны с сердечной функцией (например, фракцией выброса), ремоделированием сердца и давлением наполнения левого желудочка сердца. Плазменные уровни биомаркера TIMP1 сильно зависят от динамического вклада несердечных тканей и отражают сердечную недостаточность как следствие других основных заболеваний, таких как метаболический синдром. Авторы постулировали, что повышенные уровни этих биомаркеров у пациентов с сердечной недостаточностью свидетельствуют, скорее всего, о наличии сопутствующих заболеваний и вовлечении других органов, но повышенные уровни TIMP1 в крови коронарного синуса указывают на его сердечное происхождение [30]. Метаболические пути, регулирующие гомеостаз ВКМ и фиброгенные процессы, являются патологически релевантными и прогностически важными. TIMP1 – более сильный предиктор 10-летней смертности от всех причин, чем курение, сахарный диабет и общий холестерин [72].

Циркулирующие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛНП) и холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛВП) относятся к наиболее важным факторам риска развития атеросклеротических бляшек и ССЗ [96, 108]. Фармакологическое снижение воспаления сосудов повышает стабильность бляшек за счет снижения уровней Х-ЛНП [96]. Рецептор липопротеинов низкой плотности **LDLR** (LDL receptor) регулирует

клиренс ЛНП [108]. Большинство случаев семейной гиперхолестеринемии, распространенного наследственного расстройства, характеризующегося аномально повышенным сывороточным уровнем Х-ЛНП и приводящего к развитию ССЗ, вызвано мутациями в гене *LDLR* [27]. Сывороточные концентрации LDLR ассоциированы с ОКС [14] и аневризмой брюшной аорты [25].

Аполипопротеин ApoB – основной структурный аполипопротеин липопротеиновых комплексов низкой (ЛНП) и очень низкой (ЛОНП) плотности. Избирательное удерживание циркулирующих **ApoB100**-содержащих липопротеиновых комплексов в субэндотелиальном пространстве является ведущим событием в атерогенезе. Хотя хорошо известно, что высокие уровни Х-ЛНП и низкие уровни Х-ЛВП (липопротеин высокой плотности) связаны с повышенным риском развития ССЗ, клинические исследования показывают, что лучшими предикторами являются уровни apoB100 и apoA1 [73]. Аполипопротеин ApoAII – также фактор атерогенеза [67]. У пациентов, перенесших КЭА по поводу тяжелого стеноза внутренней каротидной артерии, соотношение уровней атерогенных аполипопротеинов ApoAII/ApoB показало самую сильную ассоциацию с исходом по сравнению с другими липидными показателями риска, что значительно улучшило прогностическую модель, основанную на факторах сердечно-сосудистого риска, включая ЛНП, ЛВП и триглицериды [31]. Соотношение ApoB/apoA1 отражает риск развития ИБС точнее других липидных предикторов [125] и значительно улучшает прогноз общей выживаемости после КЭА [31]. Следовательно, эти соотношения могут обеспечить эффективный диагностический инструмент и терапевтическую мишень для методов снижения липидов.

Аполипопротеины **ApoA1** и **ApoE** ассоциированы с риском ИБС [70]. Полиморфный ген *APOE* (apolipoprotein E), кодирующий липопротеин – переносчик холестерина, существует в трех изоформах $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$. Аллель $\epsilon 4$ обладает самой низкой антиоксидантной активностью и повышает чувствительность нейтронов к повреждению и окислительному стрессу, способствует стойким, продолжительным вредным процессам или хронической нейродегенерации. У пациентов с инсультом *APOE* $\epsilon 4$ ассоциирован с более слабым восстановлением после инсульта [22, 46].

К маркерам стабильности бляшек и риска ССЗ относится липопротеин-ассоциированная фосфолипаза Lp-PLA2 (lipoprotein-associated phospholipase A2), которую кодирует ген **PLA2G7**. PLA2 гидролизует окисленные фосфолипиды, образующиеся при окислении ЛНП и связанные с провоспалительными процессами при атеросклерозе [52, 64].

Хотя уровни MMP и TIMP1 в сыворотке значительно увеличены у пациентов с нестабильными бляшками и надежно отражают риск развития инсульта, из-за неоднородности атеросклеротических поражений какого-либо одного из этих маркеров недостаточно для прогнозирования развития ИИ, предпочтительнее использование панели биомаркеров [61].

Факторы ангиогенеза

Важным компонентом атерогенеза является образование новых микрососудов внутри стенки большого сосуда, процесс, известный как неоваскуляризация. Прогрессирование атеросклеротического заболевания приводит к внутрибляшечной гипоксии, которая вызывает локальное воспаление и локальную неоваскуляризацию. Большин-

ство атеросклеротических поражений васкуляризируется, плохо интегрированные с ГМК, незрелые, негерметичные новообразованные кровеносные сосуды (неососуды) в атеросклеротических поражениях способствуют росту и уязвимости бляшек к разрыву, облегчая инфильтрацию воспалительных клеток и развитие геморрагических осложнений. Неоваскуляризация атеросклеротического поражения считается критерием бляшек высокого риска и маркером нестабильности бляшек [4].

В нестабильных поражениях и крови пациентов с нестабильными бляшками уровень **VEGF** повышен по сравнению со стабильными [100]. VEGF является основным ангиогенным фактором, регулирующим рост, функцию и гомеостаз, проницаемость и вазодилатацию сосудов. Нормальный ангиогенез восстанавливает нормоксию стенки сосуда и способствует разрешению воспаления, а патологический усиливает прогрессирование атеросклероза. В частности, неоангиогенез бляшек способствует их прогрессированию к разрыву. ГМК, расположенные под ранними атероматозными поражениями, стимулированные накоплением липидов в артериальной стенке, приобретая ангиогенный фенотип, становятся источником VEGF. Инфильтрирующие ПМН также вносят вклад в локальную продукцию VEGF [41]. Уровни циркулирующего VEGFA при этом не отражают усиление ангиогенного ответа внутри бляшки на гипоксию [6].

Паракринные эффекты ангиогенных факторов VEGF и HGF являются механизмом улучшения сердечной функции и ослабляют избыточное образование фиброзной ткани после ИМ [84]. Однако в атеросклеротических поражениях HGF стимулирует инвазивность моноцитов и привлечение их в бляшку. Взаимодействие ГМК с моноцитами приводит к продукции HGF клетками обоих типов и поддерживает воспалительную реакцию. Ангиогенез и миграция эндотелиальных клеток через ВКМ требуют его деградации матриксными металлопротеиназами, экспрессию которых индуцирует HGF. HGF может использоваться в качестве терапевтической мишени для таргетирования неоваскуляризации. Продемонстрированы повышенные сывороточные уровни HGF и бóльшая плотность неососудов в бляшках пациентов с усиленной экспрессией фактора HGF [92]. Разработан и валидирован алгоритм оценки риска ИБС и ИМ на основе панели (**HGF, Eotaxin, MCP3/CCL7, sFas, Fas Ligand, CTACK, IL-16**) [95].

Эндоглин (CD105, ENDGLN) является биомаркером хрупких микрососудов в бляшках [39] и прогрессирования ССЗ, связанных с эндотелиальной дисфункцией и гиперхолестеринемией [107]. Растворимая форма эндоглина (**sEng**) представляет собой посттрансляционный продукт расщепления полноразмерного эндоглина, мембраносвязанного корцептора TGF- β . Циркулирующий sEng выходит в системную циркуляцию в различных условиях, связанных с повреждением, активацией, воспалением и старением эндотелия [107], и выступает в качестве антиангиогенного рецептора-ловушки, который связывает и нейтрализует действие TGF- β [51]. Гиперхолестеринемия является одним из наиболее изученных факторов риска, приводящих к эндотелиальной дисфункции и атеросклерозу. Повышение сывороточного уровня sEng, связанное с общим уровнем холестерина, но не с другими маркерами повреждения или дисфункции эндотелия, обнаружено у пациентов с атеросклерозом. Уровни sEng повышаются на ранних стадиях атеросклероза из-за повреждения эндотелиальных клеток и снижаются на более поздних стадиях из-за образования комплексов CD105/TGF- β 1. sEng квалифицирован как маркер, коррелирую-

щий с уровнем общего холестерина у пациентов с гиперхолестеринемией. Кроме гиперхолестеринемии другие факторы риска ССЗ могут влиять на уровни растворимого эндоглина. Показана корреляция сывороточных уровней с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка и дисфункцией эндотелия. Расщепление мембраносвязанного эндоглина отражает повреждение сосудов у пациентов с ИБС. Повышение уровней sEng также связано с морфологией атеросклеротических бляшек и коррелирует с нестабильной стенокардией, острым ИМ и ремоделированием сердца после инфаркта. Уровни sEng у пациентов с острым ИМ ниже по сравнению со здоровыми людьми, предположительно в связи с нарушенной функцией эндотелия. В контексте острого ИМ снижение уровней sEng у пациентов с самым плохим прогнозом может быть связано с уменьшением экспрессии тканевого эндоглина, что указывает на некоторое сбалансированное соотношение между мембранной и растворимой формами [107].

SFlt1 представляет собой альтернативно сплайсированный усеченный транскрипт полноразмерного рецептора VEGFR1, лишенный трансмембранного и внутриклеточного тирозинкиназного домена, который образуется в условиях гипоксии. Растворимая форма рецептора VEGFR1 – sFlt-1 является мощным эндогенным антагонистом факторов VEGF и PlGF. Циркулирующий sFlt1, как и sEng, играет роль антиангиогенного рецептора-ловушки, который связывает и ослабляет действие VEGF и PlGF. Повышение сывороточного уровня sFlt1 в 1-й день после аневризматического субарахноидального кровоизлияния ассоциировано с риском тяжелого ангиографического вазоспазма [51].

PlGF (placental growth factor) является членом семейства ангиогенных факторов VEGF и одним из лигандов рецептора VEGFR1, который индуцирует пролиферацию ГМК сосудов, хемотаксис моноцитов, воспаление и нестабильность атеросклеротических бляшек, опосредует ангиогенез и эндотелиальную дисфункцию. Впервые он был обнаружен в плаценте, однако позднее локализован в других тканях, включая сердце и легкие. Экспрессия PlGF повышается в атеросклеротических поражениях как на ранних, так и на поздних стадиях и связана с воспалением сосудов, образованием тромбов и дестабилизацией бляшек. Плазматические уровни PlGF и sFlt-1 повышаются у пациентов с нестабильной ИБС, включая нестабильную стенокардию и острый ИМ, ассоциированы с высоким риском ИМ, а также с долгосрочным риском рецидивов сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС, независимо от других факторов риска, и являются предикторами неблагоприятного исхода. PlGF предлагается в качестве новой терапевтической мишени для ангиогенных нарушений [134].

Циркулирующие биомаркеры, секретируемые воспалительными клетками и непосредственно участвующие в атерогенезе, такие как растворимая форма **CD163** (мембранный рецептор моноцитов крови и тканевых макрофагов), указывают на уязвимость бляшек к разрыву. Повышение уровня sCD163 в плазме в результате расщепления CD163 эластазой – признак активации макрофагов и нейтрофилов и биомаркер ИБС, ОКС и тромбоза артерии, поражённой атеросклерозом [90]. Уровни sCD163 в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости коррелируют с риском расширения гематомы и перигематомного отека при геморрагическом инсульте [109].

Циркулирующий **D-димер** является конечным продуктом фибринолиза. Истончение фиброзной крышки

бляшки активированными MMP и образование незрелых неососудов в некротическом ядре бляшки приводят к внутрибляшечному кровотоку и повышению уровней D-димера у пациентов со стабильной ИБС. Уровень D-димера очень чувствителен к внутрисосудистым тромбам и может значительно повышаться при диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, остром расщеплении аорты и легочной эмболии. Из-за своей высокой чувствительности тест на D-димер полезен для исключения венозной тромбоземболии, но его использование ограничено возрастом до 80 лет. Повышенный уровень D-димера после антикоагулянтной терапии указывает на повышенный риск рецидива тромбоза. D-димер связан с возникновением атеросклероза и инфаркта головного мозга. Уровни D-димера отрицательно коррелируют с уровнями ЛВП и положительно – с уровнями триглицеридов, ЛНП и фибриногена. Он накапливается в стенке кровеносного сосуда, что способствует адгезии тромбоцитов, атеросклерозу и образованию тромба. Уровень D-димера значительно возрастает при нарушении коагуляции и фибринолиза у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Пациенты с повышенным уровнем D-димера нуждаются в лечении [74]. Уровни D-димера позитивно ассоциированы с окисленными фосфолипидами аром-содержащих липопротеинов, некрозом, эрозией и разрывом каротидной бляшки [69], риском инсульта при острой сердечной недостаточности [18], мерцательной аритмией [136], тромбозом глубоких вен [88], риском венозного тромбоземболизма у пациентов с злокачественными заболеваниями системы крови [110]. D-димер – показатель генерации тромбина и адекватности антикоагулянтной терапии [87].

Члены семейства FGF (fibroblast growth factor) повышают скорость метаболизма, уменьшают ожирение и восстанавливают гомеостаз глюкозы, что свидетельствует о множественной метаболической роли. Сывороточные уровни FGF коррелируют с факторами сердечно-сосудистого риска, а также с выраженностью ИБС и сердечно-сосудистой смертностью. В частности, член семейства **FGF21** известен как эндокринный ангиогенный фактор и мощный метаболический регулятор с множественными положительными эффектами в условиях, которые считаются факторами сердечно-сосудистого риска, такими как гиперлипидемия, ожирение и диабет. Кардиокин FGF21 играет защитную роль против образования атеросклеротических бляшек, улучшая профиль липопротеинов (снижение содержания ЛНП и триглицеридов и повышение ЛВП) и функцию эндотелия, полезен в качестве маркера сердечно-сосудистого риска и может служить терапевтическим агентом при ССЗ. Кардиопротективные эффекты FGF21 связаны с метаболическими эффектами, такими как поглощение холестерина в печени и индукция антиатеросклеротической молекулы адипонектина в жировой ткани. Кроме того, FGF21 модулирует окислительный стресс, который играет роль в патогенезе сердечной недостаточности. Сывороточные уровни FGF21 повышены у пациентов с ИБС, особенно с сопутствующими заболеваниями, такими как диабет и гипертония, положительно коррелируют с триглицеридами и аполипотеином В100, отрицательно – с холестерином-ЛВП и аполипотеином А1. У пациентов с диабетом 2 типа сывороточные уровни FGF21 связаны с развитием каротидного атеросклероза. Повышенные сывороточные уровни FGF21 также связаны с накоплением перикардального жира и фибрилляцией предсердий [29]. Помимо протективной роли циркулирующего FGF21 на сердце,

местная секреция кардиомиоцитами оказывает эндогенное аутокринное кардиопротективное действие. Таким образом, FGF21 является перспективным биомаркером ССЗ (атеросклероза, ИБС, ИМ, КС и мерцательной аритмии), но не фактором патогенеза [104].

Биомаркеры фиброза

Фиброз является результатом дисбаланса между чрезмерно усиленным синтезом и неизменной или сниженной деградацией коллагена и вторым важнейшим патогенетическим механизмом развития ССЗ. Фиброз миокарда развивается в результате избыточного накопления фибриллярных коллагенов ВКМ и является ключевой особенностью различных кардиомиопатий с нарушением систолической и диастолической деятельности сердца [124]. Фиброз миокарда может предшествовать клиническому диагнозу сердечной недостаточности. Диагностика фиброза обычно требует либо инвазивных процедур, либо сложных методов визуализации. Однако показано, что некоторые биомаркеры плазмы точно определяют изменения гемодинамической нагрузки и фиброз миокарда. Например, MMP, тканевые ингибиторы MMP (TIMP) и коллагеновые пептиды показывают изменения в гомеостазе коллагена и переход от продромальных состояний, таких как гипертония, к клинически симптоматической сердечной недостаточности, а GDF15, галектин-3 (β -galactosidase-binding lectin, galectin-3) и sST2 (soluble source of tumorigenicity 2) отражают степень фиброза и тяжесть сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и являются хорошими биомаркерами ранней стадии развития сердечной недостаточности, обусловленной фиброзом [89].

Повышенные уровни растворимого **ST2/IL1RL1**, члена семейства рецепторов IL-1, увеличивают риск долгосрочной смертности и нефатальных неблагоприятных сердечных событий у пациентов со стабильной ИБС [113], а также развития ССЗ и смертности (в панели с GDF-15 и галектином-3) у пациентов с почечной недостаточностью [129]. Растворимая форма фактора sST2 является рецептором-ловушкой для IL-33 (члена семейства IL-1) и, благодаря способности блокировать взаимодействие IL-33 с мембраносвязанным ST2 и ингибировать кардиопротективные эффекты IL-33, ассоциируется с неблагоприятным сердечным ремоделированием, включая гипертрофию, фиброз миокарда и дисфункцию желудочков [86]. Маркер ремоделирования ВКМ sST2 включен в руководство American Heart Association (AHA) 2013 г. по сердечной недостаточности как биомаркер фиброза несердечного происхождения [144], в обновление руководства 2017 г. – как инструмент скрининга для профилактики сердечной недостаточности [23].

ST2, галектин-3 и NT-proBNP представляют собой панель биомаркеров фиброза миокарда с частично перекрывающимися патофизиологическими механизмами действия. Повышение уровней NT-proBNP, galectin-3 и ST2 в сыворотке крови у амбулаторных больных с хронической сердечной недостаточностью в стабильном клиническом состоянии идентифицирует пациентов с самым высоким риском прогрессирования сердечной недостаточности [49]. Концентрации циркулирующего sST2 коррелируют с более тяжелым фенотипом заболевания, включая неблагоприятное ремоделирование и фиброз, сердечную дисфункцию, нарушение гемодинамики и более высокий риск прогрессирования ССЗ. У пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью концентрации sST2 предсказывают смерть, независимо

от фракции выброса левого желудочка. sST2 сохраняет прогностическую информативность при остром ИМ, прогнозирует риск развития сердечной недостаточности и сердечно-сосудистую смерть этих пациентов [99]. Уровни sST2 и других биомаркеров сердечной недостаточности (Nt-proBNP, GDF15 и Gal-3) повышены у пациентов с редуцированной фракцией выброса по сравнению с пациентами с сохраненной фракцией выброса [81].

Атеросклеротические бляшки и кальцификация коронарной артерии у спортсменов встречаются чаще по сравнению с возрастным контролем. У ветеранов-спортсменов преобладают кальцинированные бляшки, тогда как в общей популяции пациентов более распространены смешанные бляшки. Длительные тренировки связаны с ускоренным атеросклерозом коронарной артерии. Сопутствующее повышение уровней СРБ указывает на то, что индуцированное тренировками воспаление может способствовать ускоренному прогрессированию бляшки. У спортсменов после тренировки на выносливость наблюдается повышение уровней таких сердечных биомаркеров как тропонин, маркер повреждения кардиомиоцитов, и натрийуретический пептид В-типа (BNP), маркер миокардиального стресса. Концентрации маркера ремоделирования ВКМ и фиброза sST2 значительно увеличиваются после марафона, причем у 86% спортсменов выше верхнего контрольного предела. Полная нормализация уровней sST2 происходит в течение 48 часов. Повышение сердечных биомаркеров является умеренным и временным, но длительные тренировки/соревнования с повторным воздействием длительных энергичных упражнений могут увеличить сердечный фиброз. Признаки фиброза миокарда обнаружены у 5,9% обследованных спортсменов. Наличие фиброза миокарда сильно ассоциировано с суммарной физической нагрузкой. Степень ремоделирования сердца коррелирует с количеством тренировок, большее количество тренировок приводит к более диффузному фиброзу миокарда. Клинические последствия фиброза миокарда у спортсменов почти не изучены. Коронарная реваскуляризация чаще встречается у спортсменов с фиброзом, чем без фиброза (25% vs 1%) [32].

В нормальных условиях матриксные металлопротеиназы (ММП) и ингибиторы металлопротеиназ (TIMP) активно участвуют в регуляции и ремоделировании ВКМ. Дисбаланс или дисрегуляция TIMP и ММП активируют фиброзный процесс. Сывороточный уровень TIMP1 – самый сильный после возраста предиктор ССЗ и 10-летней смерти от ССЗ и инсульта. Поскольку уровни TIMP1 и ММП измеряются в сыворотке, они могут обнаружить субклиническое заболевание и помочь в стратификации риска. Избыточный уровень TIMP1 ингибирует ММП и приводит к отложению ВКМ и образованию фиброзного рубца [72]. Соотношение ММП1:TIMP1 является биохимическим маркером равновесия между отложением и деградацией коллагена в миокарде, нарушение этого равновесия в пользу деградации приводит к фиброзу миокарда [71].

Экспрессия TIMP1 стабильно активирована при фиброзе миокарда и используется в качестве маркера фиброза. Анализ фибробластов сердца и фиброзного миокарда у пациентов с дилатационной кардиомиопатией показал, что дефицит TIMP1 значительно уменьшает фиброз миокарда при кардиомиопатии. Механизм действия TIMP1 состоит в том, что он не только ингибирует ММП, но и активнует сигнальный путь синтеза коллагена. Кроме того, после долговременной перегрузки давления дефицит TIMP1 уменьшает фиброз миокарда и

улучшает диастолическую дисфункцию, поэтому таргетинг TIMP1 может оказаться эффективной антифиброзной терапией [124].

Биомаркеры геморрагического инсульта

Отсроченная церебральная ишемия при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии, чаще всего связанная с церебральным вазоспазмом, встречается у ~30% пациентов между 4 и 8 днями после кровоизлияния и характеризуется очень сложной патофизиологией. Биомаркерами служат медиаторы воспалительного ответа. Повышенный уровень TNF α в СМЖ в первые 24 ч после разрыва аорты ассоциирован с плохим исходом геморрагического инсульта. Повышенное количество лейкоцитов или нейтрофилов, а также уровень СРБ связаны с ухудшением исхода и увеличением смертности от геморрагического инсульта. Повышенные уровни TNF α ассоциированы с отеком окружающих гематому тканей и смертностью от геморрагического инсульта. Ранние послеоперационные уровни СРБ выше 4 мг/дл независимо предсказывают симптоматический вазоспазм и плохой исход. Уровни IL-6 значительно выше в сыворотке и СМЖ у пациентов с худшими результатами при выписке после геморрагического инсульта и у тех, у которых развивается вазоспазм [2]. Повышенные сывороточные уровни СРБ коррелируют с объемом гематом и повышенной смертностью. Уровень D-димера ассоциирован с объемом кровоизлияния и внутрижелудочковым или субарахноидальным распространением, ранним неврологическим ухудшением и смертью в течение первой недели [34]. Сравнение транскриптомов крови пациентов с ИИ и ГИ выявило различия в экспрессии ряда факторов. Например, интерлейкины IL-1 и IL-17A, TGF α , HGF и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор G-CSF активируются при ГИ, но не при ИИ [115]. Повышенный сывороточный уровень MMP9 может быть точным биомаркером для прогнозирования возникновения церебрального вазоспазма после субарахноидального кровоизлияния [1].

Биомаркеры рестеноза

Риск клинически значимого рестеноза в течение года после КЭА составляет 2,5%. При прогрессировании каротидного рестеноза может потребоваться повторное вмешательство. Ранний (в течение 24 месяцев) рестеноз связан с миоинтимальной пролиферацией. Фактор PDGF является основным фактором, ответственным за пролиферацию сосудистых ГМК. Выраженное повышение уровней VEGF и PDGF прогнозирует рестеноз, особенно у пациентов, гомозиготных по нормальному аллелю гена маннозосвязывающего лектина MBL2 по сравнению с пациентами – носителями мутантных вариантов полиморфного гена MBL2 (pR52C, cC/T, rs5030737; pG54D, cG/A, rs1800450; pG57E, cG/A, rs1800451). Каждый вариант уменьшает количество функциональных субъединиц MBL у гетерозиготных лиц в 5–10 раз, а у гомозигот присутствуют только малые количества дисфункционального MBL. Через год после операции клинически значимый (>70%) рестеноз наблюдался у 5% пациентов. Анализ соотношения между значениями Δ VEGF и Δ PDGF и рестенозом обнаружил высокозначимую корреляцию у пациентов с нормальным генотипом по MBL. Напротив, корреляция не обнаружена у пациентов с любыми другими вариантами гена MBL2 [122]. Таким образом, высвобождение ростовых факторов VEGF и PDGF приводит к развитию рестеноза.

При острых гипоксических состояниях экспрессия PDGF и VEGF повышается и опосредует инициируемый

гипоксией ангиогенез. Результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений однозначно указывают на роль PDGF в миоинтимальной пролиферации, ответственной за рестеноз каротидных артерий. Ингибирование рецепторов PDGF антителами, антисмысловыми олигонуклеотидами или низкомолекулярным таргетным ингибитором иматинибом, введенными до экспериментальной артериальной травмы, значительно уменьшает последующую неоинтимальную пролиферацию. Ингибирование рецепторов PDGF трапидилом (триазолопиримидином) успешно использовалось у пациентов для профилактики рестеноза

после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики. Подобные, хотя и несколько противоречивые, результаты получены о связи между VEGF и рестенозом. VEGF как сильный митоген эндотелиальных клеток может вызвать пролиферацию эндотелиальных клеток и неоваскуляризацию гладкомышечных тканей. Таким образом, ранний каротидный рестеноз (>50%) после КЭА с высокой вероятностью встречается у пациентов, гомозиготных по нормальному аллелю MBL2, и ассоциирован с выраженным повышением сывороточных уровней VEGF и/или PDGF после операции [122].

Таблица 1. Основные биомаркеры, влияющие на риск развития ССЗ

ССЗ	Биомаркер	Источник
Атеросклероз	IL-1 β , IL-6, TNF α , MMP, EGF, VEGF, PDGF, TGF- β	[5], [85], [103], [132]
	MMP9	[57]
	bFGF, HGF, TIMP, EGFR, VEGF FGF23 IL-10 D-димер	[106] [28] [133] [74]
	IL-1	[103], [132]
	СРБ, IL-6, MCP-1	[6], [94], [105], [140]
	IL-6, IL-1, TNF α SAA NGAL IL-8/ CXCL8 MMP1 X-ЛНП apoAI, ApoB100 ApoAII Lp-PLA2 (PLA2G7) FGF21 PIGF	[65] [42] [33] [55], [83] [15], [96] [96] [73] [67] [52], [64] [104] [134]
Каротидный стеноз	СРБ, VEGF VEGF VEGF, PDGF SAA YKL-40/CHI3L1 ApoAII/ApoB, ApoB/apoAI Эндоглин (CD105) D-димер sCD40L FGF21	[38] [41] [122] [73] [59] [31] [39] [69] [77] [29], [104]
	TNF α , IL-8/CXCL8 IL-12p40	[78] [147]
Факторы риска ОКС и ИМ во время и после КЭА	Отношение apoA-II/ApoB, ЛНП/ЛВП и триглицериды, липопротеин (a) [Lp(a)]	[31]
ИМ	IL-6 IL-1 α и IL-1 β TNF α IP-10/CXCL10 sCD40L FGF21 PIGF	[132] [56] [119] [3] [77] [104] [134]
	HGF, Eotaxin, MCP3/CCL7, sFas, Fas Ligand, CTACK, IL-16	[95]
	MCP3/CCL7	[68]

ОКС	FGF23 SAA MMP1 MMP-2 MMP9 LDLR CD163 sCD40L IL-10 PIGF	[10] [73] [15] [113] [57] [14] [109] [77] [133] [134]
ИИ	IL-1 СРБ СРБ и MMP9 АРОЕ TIMP1 IL-10 MMP9	[103], [132] [141] [121] [22], [46] [72] [133] [54]
ИБС	MMP1	[15]
	СРБ, IL-1, IL-6, TNFα	[21], [94], [105], [119], [120]
	IL-10 IL-10, TNFα, TNFα/IL-10 Адипонектин:лептин АpoB/АpoA1 АpoA1, АpoE	[[98], 133], [143] [7] [76], [120] [125] [70]
	HGF, Eotaxin, MCP3/CCL7, sFas, Fas Ligand, CTACK, IL-16	[95]
	MCP3/CCL7 IL-10 FGF21	[68] [133] [29], [104]
	CD163 ST2/IL1RL1 PIGF	[109] [113] [134]
Сердечная недостаточность	TNFα GDF15 IP-10/CXCL10 MIP-1α sCD40L PIGF	[37] [11] [3] [3] [3] [134]
	MMP2, MMP9, TIMP1, VEGF, sFlt1, VEGF/sFlt1	[91]
	MMP2 TIMP1	[91], [111] [30]
	D-димер ST2	[18]
	ST2/IL1RL1	[23], [49], [89]
	Геморрагический инсульт	sFlt1 TNFα, СРБ, IL-6 СРБ, D-димер
IL-1, IL-17A, TGFα, HGF, G-CSF, MMP9		[115]
Заболевание периферических артерий	TNFα GDF15	[119] [26], [62]
	VEGF, IL-1, IL-1ra, IL-2R, IL-4, IL-6, IL-10, IFN-γ, GM-CSF, IL-2, IL-7, IL-12, IL-13, IL-17, bFGF, MMP1	[113]
Аневризма	NGAL MMP9 LDLR	[113] [57] [25]
Мерцательная аритмия	СРБ sCD40L D-димер FGF21 ST2 MMP9	[60] [60] [136] [104] [111] [57]
Тромбоз артерий	IL-6, IL-1, TNFα CD163	[118] [109]
ТЭЛА	СРБ	[118]
Хроническая венозная болезнь	VEGF, MMP2, MMP1, MMP9, TIMP-1, TIMP-2, NGAL	[113]

Венозная тромбоземболия	GDF15, D-димер (венозный тромбоз), MMP9, NGAL (ТЭЛА), MMP1 (тромбоз глубоких вен)	[113]
	D-димер (тромбоз глубоких вен)	[88]
Варикозное расширение вен	MMP1, TIMP-1, TIMP-2	[113]
Фиброз миокарда	FGF23 VEGF, HGF sST2	[10] [84] [32], [86]
	TIMP1	[124]
	MMP1:TIMP1	[71]
	MMP2, MMP2/TIMP1 MMP9, MMP9/TIMP1	[91] [91]
Эндотелиальная дисфункция	IL-6	[118]
	GDF15	[117]
	sCD40L	[116]
	Эндоглин (CD105)	[39], [107]
Рестеноз коронарного стента	MMP9, IL-10	[80]
	IL-6, VEGF	[65]
	MCP-1	[9]
	sCD40L, PDGF	[123]

Таблица 2. *Дополнительные системные биомаркеры, ассоциированные с сердечно-сосудистой патологией*

Биомаркер	ССЗ	Источник
PAI-1	мерцательная аритмия	[60]
	острая эмболия лёгочной артерии	[118]
	коронарный атеросклероз	[85]
IL-5	ИБС	[21]
MMP9	рестеноз стента	[80]
IL-6	рестеноз стента	[65]
IL-9	каротидный и коронарный атеросклероз	[50]
IL-10	рестеноз стента	[80]
IL-15	эндотелиальная дисфункция как ранняя стадия ИБС	[102]
	ответ на клеточную терапию при ИМ	[63]
MCP-1	рестеноз стента	[9]
PDGF	рестеноз стента	[123]
VEGF	рестеноз стента	[65]
MCP-3	инфаркт миокарда, нестабильная ИБС	[68]
EGF	инфаркт средней мозговой артерии	[146]
MR-ProADM	ИБС, хроническая сердечная недостаточность, инсульт	[79]
	инфаркт	[36]
PEDF	ИБС	[75]
	ишемия/реперфузия	[145]
CA125 (MUC16)	ССЗ	[35]
TRAIL	Инсульт	[130]
	ИМ	[126]
	риск ССЗ при диабете 2 типа	[97]
SCF	ССЗ	[13]
	маркер и терапевтическая мишень при ССЗ	[138]
	лакунарный инсульт	[112]
TIMP2	атеросклеротический риск при хронической почечной недостаточности	[43]
NCAM (CD56)	инфаркт средней мозговой артерии	[146]
PDGF-AA	инфаркт средней мозговой артерии	[146]
FABP5	риск ССЗ при сахарном диабете 2 типа	[8]
SFAS	ИБС	[95]
ET1	мерцательная аритмия	[101]
	сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса	[48]
LEPR	ИИ	[141]
PTGDS	ССЗ	[127], [137]

SYND4	сердечная недостаточность стеноз аорты	[12] [114]
SAP	атеросклероз периферических артерий ССЗ ишемический инсульт	[58] [135] [47]
FGF-1	гипертензия	[128]
Follistatin	сердечная недостаточность	[117]
MPO	ССЗ заболевание периферических артерий острая эмболия лёгочной артерии	[66] [139] [118]
Chromogranin A (CHGA/CGA)	ССЗ	[44]
FABP5	атеросклероз	[40]
Osteopontin (OPN)	тромбоз глубоких вен	[88]
H-FABP (heart-type FABP)	высокий риск ИБС	[113]
NT-proBNP	сердечная недостаточность с редуцированной фракцией выброса	[49], [81], [111]
	сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса	[93]
	ССЗ	[24]

Заключение

Многие циркулирующие биомаркеры вовлечены в различные механизмы патогенеза ССЗ и ассоциированы с атеросклерозом, фиброзом и тромбозом. Поскольку отдельные биомаркеры редко обладают достаточной дискриминирующей способностью, чтобы влиять на принятие клинических решений, предложен «многомаркерный подход», способный предоставить клинически полезную информацию. Проблема биомаркеров заключается в том, что они часто влияют друг на друга. Так, если уровень одного из них повышается, другие

биомаркеры того же самого патогенетического процесса тоже повышаются. Сочетание таких биомаркеров не обязательно приводит к повышению прогностического значения отдельных факторов. Чтобы создать аналитическую панель биомаркеров для повышения общей чувствительности и особенно специфичности и более надежного прогноза развития и исхода заболевания, необходимы независимые маркеры. Для этой цели может потребоваться комбинация сывороточных биомаркеров, обеспечивающая более эффективный прогностический индекс.

Список литературы:

1. Akpinar A, Ucler N, Erdogan U et al. Measuring serum matrix metalloproteinase-9 levels in peripheral blood after subarachnoid hemorrhage to predict cerebral vasospasm. Springerplus. 2016;5(1):1153. doi: 10.1186/s40064-016-2837-6.
2. Al-Mufti F, Amuluru K, Smith B et al. Emerging markers of early brain injury and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg. 2017;107:148-159. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.114.
3. Altara R, Manca M, Hessel MH et al. CXCL10 is a circulating inflammatory marker in patients with advanced heart failure: a pilot study. J Cardiovasc Transl Res. 2016;9(4):302-314. doi: 10.1007/s12265-016-9703-3.
4. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M et al. Circulating CD14+ and CD-14highCD16- classical monocytes are reduced in patients with signs of plaque neovascularization in the carotid artery. Atherosclerosis. 2016;255:171-178. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.004.
5. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, Camici PG. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis. Clin Exp Immunol. 2015;179(2):173-187. doi: 10.1111/cei.12477.
6. Ammirati E, Moroni F, Norata GD et al. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. Mediators Inflamm. 2015;2015:718329. doi: 10.1155/2015/718329.
7. Ansari WM, Humphries SE, Naveed AK, et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on proinflammatory/anti-inflammatory cytokine imbalance in premature coronary artery disease. Postgrad Med J. 2017;93(1098):209-214. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134167.
8. Bagheri R, Qasim AN, Mehta NN et al. Relation of plasma fatty acid binding proteins 4 and 5 with the metabolic syndrome, inflammation and coronary calcium in patients with type-2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2010;106(8):1118-1123. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.06.028.
9. Bai X.Y., Li S., Wang M., et al. Association of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)-2518A>G polymorphism with susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. Ann. Hum. Genet. 2015;79(3):173-187. doi: 10.1111/ahg.12105.
10. Bergmark BA, Udell JA, Morrow DA et al. Association of Fibroblast Growth Factor 23 with recurrent cardiovascular events in patients after an acute coronary syndrome: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2018;3(6):473-480. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0653.
11. Bettencourt P, Coimbra J, Rodrigues P et al. Towards a multi-marker prognostic strategy in acute heart failure: a role for GDF-15. ESC Heart Fail. 2018 Aug 24. doi: 10.1002/ehf2.12301.
12. Bielecka-Dabrowa A, Sakowicz A, Misztal M et al. Differences in biochemical and genetic biomarkers in patients with heart failure of various etiologies. Int J Cardiol. 2016;221:1073-1080. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.150.
13. Björkbacka H, Yao Mattisson I, Wigren M et al. Plasma stem cell factor levels are associated with risk of cardiovascular disease and death. J Intern Med. 2017;282(6):508-521. doi: 10.1111/joim.12675.
14. Burchardt P, Rzeźniczak J, Dudziak J et al. Evaluation of plasma PCSK9 concentrations, transcript of LDL, as well as the total number of monocyte LDL receptors in acute coronary syndrome patients. Cardiol J. 2016;23(6):604-609. doi: 10.5603/CJ.a2016.0068.
15. Cavusoglu E, Marmur JD, Hegde S et al. Relation of baseline plasma MMP-1 levels to long-term all-cause mortality in patients with known or suspected coronary artery disease referred for coronary angiography. Atherosclerosis. 2015;239(1):268-275. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.003.
16. Chen WJ, Rijzewijk LJ, van der Meer RW et al. Association of plasma osteoprotegerin and adiponectin with arterial function, cardiac function and metabolism in asymptomatic type 2 diabetic men. Cardiovasc Diabetol. 2011;10:67. doi: 10.1186/1475-2840-10-67.
17. Chen XL, Li Q, Huang WS et al. Serum YKL-40, a prognostic marker in patients with large-artery atherosclerotic stroke. Acta Neurol Scand. 2017;136(2):97-102. doi: 10.1111/ane.12688.
18. Chi G, Januzzi JL, Korjian S et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and the risk of stroke among patients hospitalized with acute heart failure: an APEX trial substudy. J Thromb Thrombolysis. 2017;44(4):457-465. doi: 10.1007/s11239-017-1552-7.

19. Chiara TD, Argano C, Scaglione A. Circulating adiponectin: a cardiometabolic marker associated with global cardiovascular risk. *Acta Cardiol.* 2015;70(1):33–40.
20. Chou SH, Robertson CS; Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Multimodality Monitoring. Monitoring biomarkers of cellular injury and death in acute brain injury. *Neurocrit. Care.* 2014;21(Suppl. 2):S187–214. doi: 10.1007/s12028-014-0039-z.
21. Clarke R, Valdes-Marquez E1, Hill M et al. Plasma cytokines and risk of coronary heart disease in the PROCARDIS study. *Open Heart.* 2018;5(1):e000807. doi: 10.1136/openhrt-2018-000807.
22. Cramer SC, Procaccio V, Americas G. GAIN International Study Investigators Correlation between genetic polymorphisms and stroke recovery: analysis of the GAIN Americas and GAIN International Studies. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):718–724. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03615.x.
23. Cypen J, Ahmad T, Testani JM, DeVore AD. Novel biomarkers for the risk stratification of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(5):434–443. doi: 10.1007/s11897-017-0358-4.
24. Cyrille NB, Villablanca PA, Ramakrishna H. Soluble urokinase plasminogen activation receptor—An emerging new biomarker of cardiovascular disease and critical illness. *Ann Card Anaesth.* 2016;19(2):214–216. doi: 10.4103/0971-9784.179588.
25. Davis FM, Rateri DL, Daugherty A. Abdominal aortic aneurysm: novel mechanisms and therapies. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(6):566–573. doi: 10.1097/HCO.0000000000000216.
26. De Haan JJ, Haitjema S, den Ruijter HM et al. Growth Differentiation Factor 15 is associated with major amputation and mortality in patients with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9):pii: e006225. doi: 10.1161/JAHA.117.006225.
27. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M et al. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Dec 7;3:17093. doi: 10.1038/nrdp.2017.93.
28. Del Porto F, Proietta M, di Gioia C et al. FGF-23 levels in patients with critical carotid artery stenosis. *Intern Emerg Med.* 2015;10(4):437–444. doi: 10.1007/s11739-014-1183-3.
29. Domouzoglou, E.M., Naka, K.K., Vlahos, et al. Fibroblast growth factors in cardiovascular disease: The emerging role of FGF21. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(6):H1029–1038. doi: 10.1152/ajp-heart.00527.2015.
30. Du W, Piek A, Schouten EM et al. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Thrombosis.* 2018;8(15):4155–4169. doi: 10.7150/thno.26055.
31. Duschek N, Stojakovic T, Ghai S et al. Ratio of apolipoprotein A-II/B improves risk prediction of postoperative survival after carotid endarterectomy. *Stroke.* 2015;46(6):1700–1703. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009663.
32. Eijssvogels TMH, Thompson PD, Franklin BA. The “Extreme Exercise Hypothesis”: recent findings and cardiovascular health implications. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(10):84. doi: 10.1007/s11936-018-0674-3.
33. Eilenberg W, Stojkovic S, Piechota-Polanczyk A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with symptomatic carotid atherosclerosis and drives pro-inflammatory state in vitro. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(5):623–631. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.01.009.
34. Emiru T, Bershad EM, Zantek ND et al. Intracerebral hemorrhage: a review of coagulation function. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;19(6):652–662. doi: 10.1177/1076029612454938.
35. Falcão F, de Oliveira FRA, da Silva MCF, Sobral Filho DC. Carbohydrate antigen 125: a promising tool for risk stratification in heart diseases. *Biomark Med.* 2018;12(4):367–381. doi: 10.2217/bmm-2017-0452.
36. Falkentoft AC, Rørth R, Iversen K et al. MR-proADM as a prognostic marker in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction-DANAMI-3 (a Danish Study of Optimal Acute Treatment of Patients With STEMI) Substudy. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11):pii: e008123. doi: 10.1161/JAHA.117.008123.
37. Farzin L, Shamsipur M, Samandari L, Sheibani S. Recent advances in designing nanomaterial based biointerfaces for electrochemical biosensing cardiovascular biomarkers. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;161:344–376. doi: 10.1016/j.jpba.2018.08.060.
38. Fittipaldi S, Pini R, Pasquinelli G et al. High sensitivity C-reactive protein and vascular endothelial growth factor as indicators of carotid plaque vulnerability. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2016;57(6):861–871.
39. Fukumitsu R, Takagi Y, Yoshida K, Miyamoto S. Endoglin (CD105) is a more appropriate marker than CD31 for detecting microvessels in carotid artery plaques. *Surg Neurol Int.* 2013;4:132. doi: 10.4103/2152-7806.119081.
40. Furuhashi M, Ogura M, Matsumoto M et al. Serum FABP5 concentration is a potential biomarker for residual risk of atherosclerosis in relation to cholesterol efflux from macrophages. *Sci Rep.* 2017;7(1):217. doi: 10.1038/s41598-017-00177-w.
41. Gabriele SA, Antonangelo L, Capelozzi VR et al. Analysis of the acute systemic and tissue inflammatory response following carotid endarterectomy. *Int Angiol.* 2016;35(2):148–156.
42. Getz GS, Krishack PA, Reardon CA. Serum amyloid A and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27(5):531–535. doi: 10.1097/MOL.0000000000000331.
43. Gluba-Brzózka A, Michalska-Kasiczak M, Franczyk B et al. Markers of increased atherosclerotic risk in patients with chronic kidney disease: a preliminary study. *Lipids Health Dis.* 2016;15:22. doi: 10.1186/s12944-016-0191-x.
44. Goetze JP, Alehagen U, Flyvbjerg A, Rehfeld JF. Chromogranin A as a biomarker in cardiovascular disease. *Biomark Med.* 2014;8(1):133–140. doi: 10.2217/bmm.13.102.
45. Gohar A, Gonçalves I, Vrijenhoek J et al. Circulating GDF-15 levels predict future secondary manifestations of cardiovascular disease explicitly in women but not men with atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2017;241:430–436. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.101.
46. Goldberg A, Curtis CL, Kleim JA. Linking genes to neurological clinical practice: the genomic basis for neurorehabilitation. *J Neurol Phys Ther.* 2015;39(1):52–61. doi: 10.1097/NPT.0000000000000066.
47. Gori AM, Giusti B, Piccardi B et al. Inflammatory and metalloproteinase profiles predict three-month poor outcomes in ischemic stroke treated with thrombolysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(9):3253–3261. doi: 10.1177/0271678X17695572.
48. Gottlieb SS, Harris K, Todd J et al. Prognostic significance of active and modified forms of endothelin 1 in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Biochem.* 2015;48(4–5):292–296. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.12.012.
49. Grande D, Leone M, Rizzo C et al. A multiparametric approach based on NT-proBNP, ST2, and Galectin3 for stratifying one year prognosis of chronic heart failure outpatients. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2017;4(3):pii: E0009. doi: 10.3390/jcdd4030009.
50. Gregersen I, Skjelland M, Holm S. et al. Increased systemic and local interleukin 9 levels in patients with carotid and coronary atherosclerosis. *PLoS One.* 2013;8(8):e72769. doi: 10.1371/journal.pone.0072769.
51. Griessenauer CJ, Chua MH, Hanafy KA et al. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and risk of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2017;108:84–89. doi: 10.1016/j.wneu.2017.08.128.
52. Hassan M. STABILITY and SOLID-TIMI 52: Lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a biomarker or risk factor for cardiovascular diseases. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2015;2015:6. doi: 10.5339/gcsp.2015.6.
53. Herder C, de Las Heras Gala T, Carstensen-Kirberg M et al. Circulating levels of interleukin 1-receptor antagonist and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of six population-based cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(6):1222–1227. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309307.
54. Holm Nielsen S, Tengryd C, Edsfieldt A et al. A biomarker of collagen type I degradation is associated with cardiovascular events and mortality in patients with atherosclerosis. *J Intern Med.* 2018 Aug 28. doi: 10.1111/joim.12819.
55. Hosseinkhani B, Kuypers S, van den Akker NMS et al. Extracellular vesicles work as a functional inflammatory mediator between vascular endothelial cells and immune cells. *Front Immunol.* 2018 Aug 6;9:1789. doi: 10.3389/fimmu.2018.01789.
56. Huang S, Frangogiannis NG. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges. *Br J Pharmacol.* 2018;175(9):1377–1400. doi: 10.1111/bph.14155.
57. Huxley RR, Lopez FL, MacLehose RF et al. Novel association between plasma matrix metalloproteinase-9 and risk of incident atrial fibrillation in a case-cohort study: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *PLoS One.* 2013;8(3):e59052. doi: 10.1371/journal.pone.0059052.
58. Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Inoue Y. Relationship of inflammatory biomarkers with severity of peripheral arterial disease. *Int J Vasc Med.* 2016;2016:6015701. doi: 10.1155/2016/6015701.
59. Ilžecki M, Ilžecka J, Przywara S et al. Effect of carotid endarterectomy on brain damage markers. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(3):352–359. doi: 10.1111/ane.12607.
60. Jabati S, Fareed J, Liles J et al. Biomarkers of inflammation, thrombogenesis, and collagen turnover in patients with atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(5):718–723. doi: 10.1177/1076029618761006.
61. Jaroslav P, Christian R, Stefan O, et al. Evaluation of serum biomarkers for patients at increased risk of stroke. *Int J Vasc Med.* 2012;2012:906954. doi: 10.1155/2012/906954.
62. Jirak P, Mirna M, Wernly B et al. Analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with peripheral artery disease (PAD). *Minerva Med.* 2018 Apr 12. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05628-8.

63. Jøkerst JV1, Cauwenberghs N2, Kuznetsova T. et al. Circulating biomarkers to identify responders in cardiac cell therapy. *Sci Rep.* 2017;7(1):4419. doi: 10.1038/s41598-017-04801-7.
64. Karabina S, Ninio E. Plasma PAFAH/PLA2G7 genetic variability, cardiovascular disease, and clinical trials. *Enzymes.* 2015;38:145–155. doi: 10.1016/bs.enz.2015.09.002.
65. Kazmierczak E., Grajek S., Kowal J., et al. Prognostic usefulness of IL-6 and VEGF for the occurrence of changes in coronary arteries of patients with stable angina and implanted stents. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014;18(15):2169–2175.
66. Khine HW, Teiber JF, Haley RW et al. Association of the serum myeloperoxidase/high-density lipoprotein particle ratio and incident cardiovascular events in a multi-ethnic population: Observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis.* 2017;263:156–162. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.007.
67. Kido T, Kondo K, Kurata H et al. ApoA-I/A-II-HDL positively associates with apoB-lipoproteins as a potential atherogenic indicator. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):225. doi: 10.1186/s12944-017-0619-y.
68. Kim ND, Luster AD. To B or not to B—that is the question for myocardial infarction. *Nat Med.* 2013;19(10):1208–1210. doi: 10.1038/nm.3367.
69. Kothari H, Nguyen AT, Yang X et al. Association of D-dimer with plaque characteristics and plasma biomarkers of oxidation-specific epitopes in stable subjects with coronary artery disease. *J Cardiovasc Transl Res.* 2018;11(3):221–229. doi: 10.1007/s12265-018-9790-4.
70. Krishnan S, Huang J, Lee H. et al. Combined high-density lipoprotein proteomic and glycomic profiles in patients at risk for coronary artery disease. *J Proteome Res.* 2015;14(12):5109–5118. doi: 10.1021/acs.jproteome.5b00730.
71. Ladouceur M, Baron S, Nivet-Antoine V et al. Role of myocardial collagen degradation and fibrosis in right ventricle dysfunction in transposition of the great arteries after atrial switch. *Int J Cardiol.* 2018;258:76–82. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.100.
72. LaRocca G, Aspelund T, Greve AM et al. Fibrosis as measured by the biomarker, tissue inhibitor metalloproteinase-1, predicts mortality in Age Gene Environment Susceptibility-Reykjavik (AGES-Reykjavik) Study. *Eur Heart J.* 2017;38(46):3423–3430. doi: 10.1093/eurheartj/ehx510.
73. Lepedda AJ, Nieddu G, Zinellu E et al. Proteomic analysis of plasma-purified VLDL, LDL, and HDL fractions from atherosclerotic patients undergoing carotid endarterectomy: identification of serum amyloid A as a potential marker. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:385214. doi: 10.1155/2013/385214.
74. Li J, Gu C, Li D et al. Effects of serum N-terminal pro B-type natriuretic peptide and D-dimer levels on patients with acute ischemic stroke. *Pak J Med Sci.* 2018;34(4):994–998. doi: 10.12669/pjms.344.15432.
75. Li M, Wang S, Zhang Y, Ma S, Zhu P. Correlation between pigment epithelium-derived factor (PEDF) level and degree of coronary angiography and severity of coronary artery disease in a chinese population. *Med Sci Monit.* 2018;24:1751–1758. PMID: 29574467. PMCID: PMC5881452.
76. Liberale L, Carbone F, Bertolotto M et al. Serum adiponectin levels predict acute coronary syndrome (ACS) in patients with severe carotid stenosis. *Vascul Pharmacol.* 2018;102:37–43. doi: 10.1016/j.vph.2017.12.066.
77. Liebetrau C, Hoffmann J, Dörr O et al. Release kinetics of inflammatory biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Circ Res.* 2015;116(5):867–875. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304653.
78. Lin C, Tang X, Shi Z et al. Serum tumor necrosis factor α levels are associated with new ischemic brain lesions after carotid artery stenting. *J Vasc Surg.* 2018;68(3):771–778. doi: 10.1016/j.jvs.2017.11.085.
79. Lippi G, Schena F, Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Guidi GC. Serum co-peptin and midregion proadrenomedullin (MR-proADM) after an ultramarathon. *J Clin Lab Anal.* 2015;29(1):15–20. doi: 10.1002/jcla.21720.
80. Liu W, Liu Y, Jiang H et al. Plasma levels of interleukin 18, interleukin 10, and matrix metalloproteinase-9 and -137G/C polymorphism of interleukin 18 are associated with incidence of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Inflammation.* 2013;36(5):1129–1135. doi: 10.1007/s10753-013-9647-6.
81. Magnusson C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med.* 2018;283(6):530–543. doi: 10.1111/joim.12756.
82. Mallamaci F, Leonardi D, Pizzini P et al. Procalcitonin and the inflammatory response to salt in essential hypertension: a randomized cross-over clinical trial. *J Hypertens.* 2013;31(7):1424–1430; discussion 1430. doi: 10.1097/HJH.0b013e328360ddd5.
83. Marino F, Tozzi M, Schembri L et al. Production of IL-8, VEGF and elastase by circulating and intraplaque neutrophils in patients with carotid atherosclerosis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124565. doi: 10.1371/journal.pone.0124565.
84. Matsuura, K. et al. Transplantation of cardiac progenitor cells ameliorates cardiac dysfunction after myocardial infarction in mice. *J. clin. invest.* 2009;119(8):2204–2217. doi: 10.1172/JCI37456.
85. Maurovich-Horvat P, Kallianos K, Engel LC et al. Relationship of thoracic fat depots with coronary atherosclerosis and circulating inflammatory biomarkers. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(6):1178–1184. doi: 10.1002/oby.21080.
86. McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Soluble ST2 in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):41–48. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.005.
87. McFarland CP, Lind SE. Thrombin generation biomarkers decline with parenteral anticoagulation—an overlooked means of anticoagulation monitoring? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(5):708–717. doi: 10.1177/1076029617746506.
88. Memon AA, Sundquist K, PirouziFard M Identification of novel diagnostic biomarkers for deep venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2018;181(3):378–385. doi: 10.1111/bjh.15206.
89. Michalska-Kasiczak M, Bielecka-Dabrowa A, von Haehling S et al. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview. *Arch Med Sci.* 2018;14(4):890–909. doi: 10.5114/aoms.2018.76279.
90. Moreno JA, Ortega-Gomez A, Delbosc S, et al. In vitro and in vivo evidence for the role of elastase shedding of CD163 in human atherothrombosis. *Eur. heart j.* 2012;33(2):252–263. doi: 10.1093/eurheartj/ehr123.
91. Morine KJ, Paruchuri V, Qiao X et al. Circulating multimarker profile of patients with symptomatic heart failure supports enhanced fibrotic degradation and decreased angiogenesis. *Biomarkers.* 2016;21(1):91–97. doi: 10.3109/1354750X.2015.1118539.
92. Musialek P, Tracz W, Tekieli L et al. Multimarker approach in discriminating patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid artery stenosis. *J Clin Neurol.* 2013;9(3):165–175. doi: 10.3988/jcn.2013.9.3.165.
93. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL et al. Association of natriuretic peptides with cardiovascular prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: secondary analysis of the TOPCAT randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2018 Aug 22. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2568.
94. Naka KK, Bechlioullis A, Marini A et al. Interleukin-1 genotypes modulate the long-term effect of lipoprotein(a) on cardiovascular events: The Ioannina Study. *J Clin Lipidol.* 2018;12(2):338–347. doi: 10.1016/j.jacl.2017.12.004.
95. Nolan N, Tee L, Vijayakumar S et al. Analytical performance validation of a coronary heart disease risk assessment multi-analyte proteomic test. *Expert Opin Med Diagn.* 2013;7(2):127–36. doi: 10.1517/17530059.2013.753055.
96. Norata G., Ballantyne C., Catapano A. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. *Eur. Heart J.* 2013;34(24):1783–1789. doi: 10.1093/eurheartj/ehs088.
97. Nowak C, Carlsson AC, Östgren CJ et al. Multiplex proteomics for prediction of major cardiovascular events in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2018;61(8):1748–1757. doi: 10.1007/s00125-018-4641-z.
98. Omer W, Naveed AK, Khan OJ, Khan DA. Role of cytokine gene score in risk prediction of premature coronary artery disease. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2016;20(11):685–691. doi: 10.1089/gtmb.2016.0108
99. Pascual-Figal DA, Lax A, Perez-Martinez MT. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(1):29–35. doi: 10.1515/cclm-2015-0074.
100. Pelisek J, Well G, Reeps C, et al. Neovascularization and angiogenic factors in advanced human carotid artery stenosis. *Circ J.* 2012;76(5):1274–1282.
101. Peller M, Lodziński P, Ozierański K et al. The influence of the atrial fibrillation episode duration on the endothelial function in patients treated with pulmonary veins isolation. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(1):109–113. doi: 10.17219/acem/66995.
102. Persic V, Bastiancic AL, Rosovic I et al. Correlation between immunological-inflammatory markers and endothelial dysfunction in the early stage of coronary heart disease. *Med Hypotheses.* 2018;115:72–76. doi: 10.1016/j.mehy.2018.04.001.
103. Pfeiler S, Winkels H, Kelm M, Gerdes N. IL-1 family cytokines in cardiovascular disease. *Cytokine.* 2017 Nov 30. pii: S1043-4666(17)30351-4. doi: 10.1016/j.cyto.2017.11.009.
104. Planavila A, Fernández-Solà J, Villarroya F. Cardiokines as modulators of stress-induced cardiac disorders. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2017;108:227–256. doi: 10.1016/bs.apcsb.2017.01.002.
105. Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, et al. Patients with an inflamed atherosclerotic plaque have increased levels of circulating inflammatory markers. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(1):39–46. doi: 10.5551/jat.34884.
106. Rao VH, Kansal V, Stoupa S, Agrawal DK. MMP-1 and MMP-9 regulate epidermal growth factor-dependent collagen loss in human carotid plaque smooth muscle cells. *Physiol Rep.* 2014;2(2):e00224. doi: 10.1002/phy2.224.

107. Rathouska J, Jezkova K, Nemeckova I, Nachtigal P. Soluble endoglin, hypercholesterolemia and endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):383–388. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.003.
108. Rotllan N, Price N, Pati P et al. microRNAs in lipoprotein metabolism and cardiometabolic disorders. *Atherosclerosis*. 2016;246:352–360. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.025.
109. Roy-O'Reilly M, Zhu L, Atadja L et al. Soluble CD163 in intracerebral hemorrhage: biomarker for perihematomal edema. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(11):793–800. doi: 10.1002/acn3.485.
110. Samuelson Bannow BT, Konkle BA. Laboratory biomarkers for venous thromboembolism risk in patients with hematologic malignancies: A review. *Thromb Res*. 2018;163:138–145. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.037.
111. Santema BT, Kloosterman M, Van Gelder IC et al. Comparing biomarker profiles of patients with heart failure: atrial fibrillation vs. sinus rhythm and reduced vs. preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018 Aug 22. doi: 10.1093/eurheartj/ehy421.
112. Sarchielli P, Nardi K, Chiasserini D et al. Immunological profile of silent brain infarction and lacunar stroke. *PLoS One*. 2013;8(7):e68428. doi: 10.1371/journal.pone.0068428.
113. Serra R, Ielapi N, Barbetta A et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk. *Biomark Med*. 2018;12(9):1015–1024. doi: 10.2217/bmm-2018-0056.
114. Singh A, Chan DCS, Greenwood JP et al. Symptom onset in aortic stenosis: relation to sex differences in left ventricular remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 8. pii: S1936–878X(17)30987–7. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.09.019.
115. Stamova B, Ander BP, Jickling G et al. The intracerebral hemorrhage blood transcriptome in humans differs from the ischemic stroke and vascular risk factor control blood transcriptomes. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Apr 13;271678X18769513. doi: 10.1177/0271678X18769513.
116. Staszewski J, Piusińska-Macoch R, Brodacki B et al. IL-6, PF-4, sCD40 L, and homocysteine are associated with the radiological progression of cerebral small-vessel disease: a 2-year follow-up study. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1135–1141. doi: 10.2147/CIA.S166773.
117. Stenemo M, Nowak C, Byberg L et al. Circulating proteins as predictors of incident heart failure in the elderly. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):55–62. doi: 10.1002/ehf.980.
118. Stewart LK, Nordenholz KE, Courtney M et al. Comparison of acute and convalescent biomarkers of inflammation in patients with acute pulmonary embolism treated with systemic fibrinolysis vs. placebo. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(8):675–680. doi: 10.1097/MBC.0000000000000669.
119. Stoner L, Lucero AA, Palmer BR et al. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1353–1371. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.070.
120. Subirana I, Fitó M, Diaz O et al. Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism. *Sci Rep*. 2018;8(1):3191. doi: 10.1038/s41598–018–21482-y.
121. Sun R, Wang L, Guan C et al. Carotid atherosclerotic plaque features in patients with acute ischemic stroke. *World Neurosurg*. 2018;112:e223–e228. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.026.
122. Szabo P, Lantos J, Nagy L et al. L-Arginine pathway metabolites predict need for intra-operative shunt during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52(6):721–728. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.10.008.
123. Szük T, Fejes Z, Debreceni IB et al. Integrity® bare-metal coronary stent-induced platelet and endothelial cell activation results in a higher risk of restenosis compared to Xience® everolimus-eluting stents in stable angina patients. *Platelets*. 2016;27(5):410–419. doi: 10.3109/09537104.2015.1112368.
124. Takawale A, Zhang P, Patel VB, et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 promotes myocardial fibrosis by mediating CD63-integrin $\beta 1$ interaction. *Hypertension*. 2017;69(6):1092–1103. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09045.
125. Tamang HK, Timilsina U, Singh KP. ApoB/Apo A-I ratio is statistically a better predictor of cardiovascular disease (CVD) than conventional lipid profile: a study from Kathmandu Valley, Nepal. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(2):34–36. doi: 10.7860/JCDR/2014/7588.4000.
126. Teringova E, Tousek P. Apoptosis in ischemic heart disease. *J Transl Med*. 2017;15(1):87. doi: 10.1186/s12967–017–1191-y.
127. Tin A, Astor BC, Boerwinkle E et al. Genome-wide significant locus of beta-trace protein, a novel kidney function biomarker, identified in European and African Americans. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(6):1497–1504. doi: 10.1093/ndt/gfs591.
128. Tomaszewski M, Eales J, Denniff M et al. Renal mechanisms of association between fibroblast growth factor 1 and blood pressure. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):3151–3160. doi: 10.1681/ASN.2014121211.
129. Tuegel C, Katz R, Alam M, et al. GDF-15, galectin 3, soluble ST2, and risk of mortality and cardiovascular events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018 Jun 1. pii: S0272–6386(18)30636-X. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.025.
130. Tufekci KU, Vurgun U, Yigitaslan O et al. Follow-up analysis of serum TNF-related apoptosis-inducing ligand protein and mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with ischemic stroke. *Front Neurol*. 2018;9:102. doi: 10.3389/fneur.2018.00102.
131. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwre K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metab. Clin. Exp*. 2013;62(11):1513–1521. doi: 10.1016/j.metabol.2013.06.004.
132. Van Taunay JS, Albelda MT, Frias JC, Lipinski MJ. Biologics and Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;72(2):77–85. doi: 10.1097/FJC.0000000000000595.
133. Wang BJ, Liu J, Geng J, Zhang Q, Hu TT, Xu B. Association between three interleukin-10 gene polymorphisms and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2015;8(10):17842–17855. PMID: 26770379.
134. Wang X, Lian Y, Wen X et al. Expression of miR-126 and its potential function in coronary artery disease. *Afr Health Sci*. 2017;17(2):474–480. doi: 10.4314/ahs.v17i2.22.
135. Wasiak S, Gilham D, Tsujikawa LM et al. Downregulation of the complement cascade in vitro, in mice and in patients with cardiovascular disease by the BET protein inhibitor apabetalone (RVX-208). *J Cardiovasc Transl Res*. 2017;10(4):337–347. doi: 10.1007/s12265–017–9755-z.
136. Weymann A, Sabashnikov A, Ali-Hasan-Al-Saegh S et al. Predictive role of coagulation, fibrinolytic, and endothelial markers in patients with atrial fibrillation, stroke, and thromboembolism: a meta-analysis, meta-regression, and systematic review. *Med Sci Monit Basic Res*. 2017;23:97–140. doi: 10.12659/MSMBR.902558.
137. White CA, Ghazan-Shahi S, Adams MA. β -Trace protein: a marker of GFR and other biological pathways. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(1):131–146. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.038.
138. Wigren M, Rattik S, Hultman K et al. Decreased levels of stem cell factor in subjects with incident coronary events. *J Intern Med*. 2016;279(2):180–191. doi: 10.1111/joim.12443.
139. Wildgruber M, Aschenbrenner T, Wendorff H et al. The “Intermediate” CD14++CD16+ monocyte subset increases in severe peripheral artery disease in humans. *Sci Rep*. 2016;6:39483. doi: 10.1038/srep39483.
140. Willeit P, Thompson S.G., Agewall S. et al. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT Collaboration // *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2016;23(2):194–205. doi: 10.1177/2047487314560664.
141. Williams SR, Hsu FC, Keene KL et al. Shared genetic susceptibility of vascular-related biomarkers with ischemic and recurrent stroke. *Neurology*. 2016;86(4):351–359. doi: 10.1212/WNL.0000000000002319.
142. Xu Y, Meng HL, Su YM et al. Serum YKL-40 is increased in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis*. 2015;26(2):121–125. doi: 10.1097/MCA.0000000000000191.
143. Xuan Y, Wang L, Zhi H, Li X, Wei P. Association between 3 IL-10 gene polymorphisms and cardiovascular disease risk: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2846. doi: 10.1097/MD.00000000000002846.
144. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2017;23:628–651. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014.
145. Zhao Q, Liu Z, Huang B, et al. PEDF improves cardiac function in rats subjected to myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting ROS generation via PEDF-R. *Int J Mol Med*. 2018;41(6):3243–3252. doi: 10.3892/ijmm.2018.3552.
146. Zhou Z, Zhang J, Li X et al. Protein microarray analysis identifies key cytokines associated with malignant middle cerebral artery infarction. *Brain Behav*. 2017;7(8):e00746. doi: 10.1002/brb3.746.
147. Zuniga MC, Tran TB, Baughman BD et al. A prospective evaluation of systemic biomarkers and cognitive function associated with carotid revascularization. *Ann Surg*. 2016;264(4):659–665. doi: 10.1097/SLA.0000000000001853.

РЕЗЮМЕ

Воспаление, ремоделирование сердца и фиброз являются потенциально важными путями в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Осложнения атеросклероза являются одной из ведущих причин смерти в мире. Эффективная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний путем адекватного контроля основных факторов риска может обеспечить существенные достижения общественного здравоохранения. Однако выявление и контроль основных факторов риска по-прежнему является серьезной проблемой из-за слабой осведомленности об индивидуальном статусе человека. Решение этой проблемы важно для ранней идентификации и соответствующей коррекции факторов риска. Развитие атеросклеротической бляшки рассматривается как хронический воспалительный процесс, который включает в себя взаимодействие между липидами, иммунными клетками и стенкой артерии. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что воспаление играет важную роль на всех стадиях атеросклеротического процесса. Исследование ассоциаций воспалительных биомаркеров привело к представлению о том, что панель воспалительных биомаркеров может идентифицировать людей с высоким риском развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, когда противовоспалительное лечение может предотвратить дальнейшие неблагоприятные события. Наиболее распространенные формы сердечно-сосудистых заболеваний вызваны атеросклерозом, прогрессирующим истончением кровеносных сосудов из-за накопления липидов в артериальной стенке. Факторами риска и медиаторами атеросклеротической болезни являются циркулирующие уровни холестерина и липопротеиновых комплексов. Ключевые регуляторы метаболизма липидов и/или развития атеросклероза имеют диагностический, прогностический и терапевтический потенциал для сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, воспаление, ремоделирование сердца, фиброз, фактор риска, атеросклеротическая бляшка, биомаркер, липопротеиновые комплексы.

ABSTRACT

Inflammation, cardiac remodeling, and fibrosis are potentially important pathways in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Complications of atherosclerosis are one of the leading causes of death in the world. Effective prevention of cardiovascular disease by adequate control of major cardiovascular risk factors can provide substantial public health gains. However, detection and control of major cardiovascular risk factors continues to be a major challenge because of poor awareness of an individual's status. A solution to this problem is important for an early identification and appropriate correction of cardiovascular risk factors. Atherosclerotic plaque development is regarded as a chronic inflammatory process which involves interactions between lipids, immune cells and the artery wall. Numerous evidence suggests that inflammation plays an important role in all stages of the atherosclerotic process. The study of associations of inflammatory biomarkers has led to the idea that the panel of inflammatory biomarkers can identify people at high risk of developing atherosclerosis and cardiovascular diseases when anti-inflammatory treatment can prevent further unfavorable events. The most common forms of cardiovascular diseases are caused by atherosclerosis, the progressive thinning of blood vessels due to accumulation of lipids within the arterial wall. While many factors are known to influence the development and progression of atherosclerosis, circulating levels of cholesterol and lipoprotein complexes are the most important risk factors and mediators of atherosclerotic disease. Key regulators of lipid metabolism and/or the development of atherosclerosis have diagnostic, prognostic and therapeutic potential for cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular diseases, atherosclerosis, inflammation, cardiac remodeling, fibrosis, risk factor, atherosclerotic plaque, biomarker, lipoprotein complexes.

Контакты:

Щербак Сергей Григорьевич. E-mail: kreml74@mail.ru