

УДК 616.12-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ76043>

АНАЛИЗ МЕТАБОЛОМНЫХ И ГЕНОМНЫХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

З.В. Жаркова¹, А.Л. Ясенявская¹, И.Б. Никитина², И.В. Горетова², И.В. Федосеев², О.А. Башкина¹, М.А. Сомотруева¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия;

² Федеральный институт промышленной собственности, Москва, Россия

Как цитировать: Жаркова З.В., Ясенявская А.Л., Никитина И.Б., Горетова И.В., Федосеев И.В., Башкина О.А., Сомотруева М.А. Анализ метаболомных и геномных маркеров для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21. № 3. С. 29–37. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ76043>

Поступила: 14.07.2021

Одобрена: 18.08.2021

Принята: 06.09.2021

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности среди населения. К сожалению, сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними риски часто трудно диагностировать из-за многих факторов, связанных с возрастом, и других сопутствующих заболеваний, которые приводят к значительной неопределенности в диагностической классификации и принятии терапевтических решений. Следовательно, существует большая потребность в поиске новых биомаркеров для более точной диагностики, оценки риска и составления рекомендаций по лечению как острых, так и хронических сердечно-сосудистых заболеваний. В данной статье представлен анализ метаболомных и геномных маркеров, используемых для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение метаболома в сочетании с геномом и протеомом может дать важную информацию о патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и предоставить возможность поиска и идентификации новых биомаркеров этого состояния. Наряду с фундаментальными данными о новых биомаркерах сердечно-сосудистых заболеваний, остро стоит вопрос о необходимости дальнейших исследований, подтверждающих их большой потенциал для практического здравоохранения.

Ключевые слова: метаболомные маркеры; геномные маркеры; сердечно-сосудистые заболевания.

ANALYSIS OF METABOLOMIC AND GENOMIC MARKERS FOR DIAGNOSING CARDIOVASCULAR DISEASES

Zinaida V. Zharkova¹, Anna L. Yasenyavskaya¹, Irina B. Nikitina², Irina V. Goretova², Igor V. Fedoseev², Olga A. Bashkina¹, Marina A. Somotrueva¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

² Federal Institute of Industrial Property, Moscow, Russia

To cite this article: Zharkova ZV, Yasenyavskaya AL, Nikitina IB, Goretova IV, Fedoseev IV, Bashkina OA, Somotrueva MA. Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with Bruton's tyrosine kinase inhibitors. *Medical Academic Journal*. 2021;21(3):29–37. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ76043>

Received: 14.07.2021

Revised: 18.08.2021

Accepted: 06.09.2021

Cardiovascular disease is the leading cause of death in the population. Unfortunately, cardiovascular disease and its associated risks are often difficult to diagnose due to the many factors associated with age and other comorbidities that lead to significant uncertainty in diagnostic classification and therapeutic decision making. Therefore, there is a great need to find new biomarkers for more accurate diagnosis, risk assessment and treatment recommendations for both acute and chronic cardiovascular disease. This article presents an analysis of metabolomic and genomic markers used for the diagnosis of cardiovascular disease. The study of the metabolome in combination with the genome and proteome can provide important information about both the pathogenesis of cardiovascular disease and the ability to search for and identify new cardiovascular disease biomarkers. Along with the fundamental data on new cardiovascular disease biomarkers, there is an urgent need for further research confirming their great potential for practical health care.

Keywords: metabolomic markers; genomic markers; cardiovascular diseases.

Согласно современным представлениям поиск новых маркеров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является предметом интенсивного изучения и обсуждения

в научной литературе. К решению проблемы качественной диагностики ССЗ, рассматриваемых на сегодняшний день как основная причина смертности и инвалидности населения,

Список сокращений

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ANP — предсердный натрийуретический пептид; eNOs — эндотелиальная синтаза оксида азота; IL — интерлейкин; MMP — матриксная металлопротеиназа; NT-proBNP — N-концевой пронатрийуретический пептид типа B; TIMP-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ-1; VCAM-1 — васкулярная молекула клеточной адгезии.

привлекаются специалисты различных отраслей и направлений, а также используются современные молекулярные технологии. Метаболомика и геномика — это одни из основных на данный момент «омных» наук и логическое завершение в системном исследовании биологических объектов.

Поиск патентной документации был проведен с использованием поисковой системы PatSearch в массивах опубликованных патентных документов патентных ведомств стран, входящих в IP-5, а также РФ, стран СНГ и международных патентных ведомств — Всемирной организации интеллектуальной собственности (ВОИС) и Евразийского патентного ведомства (ЕАПВ) [1]. Поиск научной литературы осуществлен в таких базах данных, как PubMed, CyberLeninka, Web of Science, PatentDB, Science Direct Open Access, Scopus, eLibrary и др.

Метаболомные маркеры патофизиологических процессов при ССЗ условно можно разделить на несколько групп:

I группа — маркеры функции левого желудочка и нейроэндокринной активации, включающие натрийуретический пептид типа В (BNP)/N-концевой пронатрийуретический пептид типа В (NT-proBNP), предсердный натрийуретический пептид (ANP), сердечные тропонины hs-cTnT/hscTnI, копептин, адренomedуллин, эндотелин-1, мелатонин и др.;

II группа — воспалительные маркеры, такие как молекула межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), васкулярная молекула клеточной адгезии 1 (VCAM-1), E-селектин (ELAM-1), интерлейкины (1 α , 1 β , 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 33 и др.), фактор некроза опухолей (TNF α), YKL-40, C-реактивный белок, растворимый лиганд CD40 (sCD40L), трансмембранный белок NOTCH1, фактор роста GDF15, стимулирующий фактор роста ST-2, интерферон-гамма, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Лп-ФЛА2), церулоплазмин, миелопероксидаза и др.;

III группа — маркеры системы гемостаза (факторы коагуляции), включающие фибриноген, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена t-PA, фибриноген, гомоцистеин, фактор фон Виллебранда, эндотелин, тромбомодулин и др.;

IV группа — маркеры-предикторы нарушений липидного обмена, такие как общий холестерин, липопротеины высокой плотности и липопротеины низкой плотности, апо-липопротеин А1 (Апо А1), апо-липопротеин В (Апо В), липопротеин (а), триглицериды, липопротеины очень низкой плотности, ретинолсвязывающий белок 4-го типа, лептин, гомоцистеин, параоксоназы (PON) и др.;

V группа — маркеры фиброза миокарда, к данной группе могут быть отнесены галектин-3, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1), тканевой ингибитор металлопротеиназ-2 (TIMP-2), карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (PICP), матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9), матриксная металлопротеиназа 3 (MMP-3), стимулирующий фактор роста ST-2, NT-proBNP, общий холестерин, липопротеины низкой плотности и липопротеины высокой плотности, триглицериды, жирные кислоты, коллаген IV типа и др.;

VI группа — маркеры некроза миокарда, такие как креатинфосфокиназа и ее MB-фракция, а также тропонин;

VII группа — маркеры эндотелиальной дисфункции, включающие гомоцистеин, асимметричный диметиларгинин (АДМА), эндотелин-1, растворимую васкулярную молекулу клеточной адгезии 1 (sVCAM-1), ICAM-1, sICAM-1, васкулярную молекулу клеточной адгезии 1 (VCAM-1), эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOs) и др.

Одновременное определение и анализ нескольких маркеров дают полную картину патогенеза ССЗ, поскольку отражают различные патофизиологические аспекты. Во многих исследованиях подтверждается большое значение мультимаркерной стратегии. Так, например, был определен одновременно уровень маркеров, отражающих реакцию острой фазы, провоспалительные пути, активацию эндотелиальных клеток и сосудистую функцию в сравнении с классическими факторами риска [2, 3]. Воспалительные маркеры С-реактивный белок и IL-6 обладали ограниченной прогностической значимостью как факторы риска сердечно-сосудистых событий (хотя отдельно каждый из них значимо был связан с риском), тогда как включение NT-proBNP повышало качество прогностической модели [4–6].

Другие важные маркеры ССЗ — это церулоплазмин, миелопероксидаза и параоксоназа [7]. Показана обратная зависимость между концентрацией церулоплазмينا и развитием окислительного стресса при остром коронарном синдроме [7, 8]. При развитии острого коронарного синдрома повышенные концентрации миелопероксидазы ассоциированы с высоким риском повторных событий и неблагоприятным исходом [9–11]. Параоксоназа, участвуя в защите от окисления липопротеинов высокой и низкой плотности, снижает риск развития атеросклеротических повреждений. Следует отметить, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, понижен уровень PON1 в плазме крови [12].

Несмотря на многообразие предлагаемых к использованию биомаркеров в диагности-

ке ССЗ, высокая диагностическая эффективность показана не для всех, и не все биомаркеры еще доступны для широкого применения в клинической практике в связи с отсутствием тест-систем, имеющих регистрационное удостоверение на территории Российской Федерации, позволяющих лабораториям выдавать точные и достоверные результаты в максимально короткие сроки [13].

Многие опубликованные за последние 10 лет патентные документы охватывают одновременно несколько метаболомных маркеров, выраженных в виде альтернатив или вариантов и относящихся к нескольким разным группам метаболомных маркеров. Полученные данные были проанализированы на основе определения процентного отношения каждой группы маркеров из указанных семи групп к общей выборке документов, относящихся к маркерам ССЗ (рис. 1).

Наибольшее число патентных документов в области метаболомных маркеров ССЗ относится к маркерам фиброза миокарда — 31 %, и воспалительным маркерам — 26,71 % найденных документов. Наименьшее число — маркеры эндотелиальной дисфункции — 4,06 % найденных документов, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения основных компонентов сердечно-сосудистого континуума с использованием метаболомного профилирования и подтверждением диагностической значимости.

Использование современных молекулярно-биологических методов в генетической кардиологии сделало возможным изучение геномных компонентов ССЗ, что позволило более точно определить молекулярные механизмы, лежащие в их основе [14].

Ключевую роль в развитии ССЗ играют микроРибонуклеиновые кислоты (miRNA), которые инициируют деградацию мРНК либо репрессию трансляции на посттранскрипционном уровне. Определено, что miR-26a-5p способствует активации аутофагии миокардиальных клеток и гипертрофии сердца, регулируя *GSK3β*. miR26a-5p стимулирует *LC3II* и снижает экспрессию *p62* при PE-индуцированной гипертрофии сердца в присутствии или в отсутствие лизосомального ингибитора [15]. Была выявлена отрицательная корреляция miRNA 126 с индуцированными чрескожным коронарным вмешательством маркерами воспаления, такими как hs-CRP и VCAM1 [16]. Циркулирующая miR-1 служит независимым предиктором ремоделирования левого желудочка через 6 мес. после инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST* [17]. S.K. Gupta и соавт. [18] идентифицировали miR-22 как

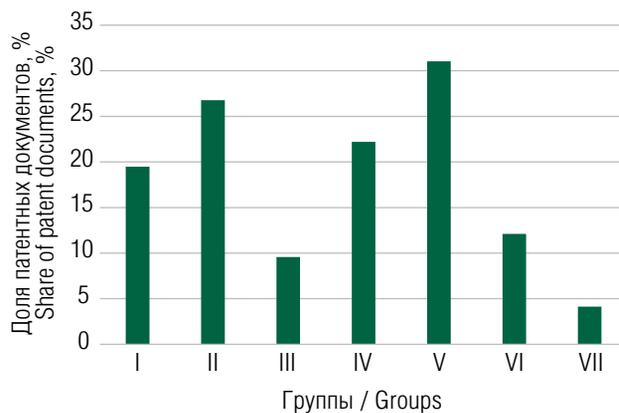


Рис. 1. Доля патентных документов определенной группы маркеров в общей выборке. Здесь и на рис. 3: группа I — маркеры функции левого желудочка и нейроэндокринной активации; группа II — воспалительные маркеры; группа III — маркеры системы гемостаза (факторы коагуляции); группа IV — маркеры-предикторы нарушений липидного обмена; группа V — маркеры фиброза миокарда; группа VI — маркеры некроза миокарда; группа VII — маркеры эндотелиальной дисфункции

Fig. 1. The share of patent documents of a certain group of markers in the total sample. Here and in Fig. 3: group I — markers of left ventricular function and neuroendocrine activation; group II — inflammatory markers; group III — markers of the hemostasis system (factors of coagulation); group IV — markers predictors of impairment lipid metabolism; group V — markers of fibrosis for the myocardium; group VI — markers of myocardial necrosis; group VII — markers of endothelial dysfunction

обильный и сильный ингибитор процесса сердечной аутофагии.

Е.В. Привалова и соавт. [19] показали необходимость определения маркеров MMP-3 и TIMP-1 в крови для оценки степени фиброобразования, которое в значительной степени определяет клинический вариант течения гипертрофической кардиомиопатии. Обнаруженная ассоциация полиморфизма MMP-3-1171 с маркером TIMP-1 указывает на генетически опосредованное усиление протеолитических процессов у больных гипертрофической кардиомиопатией.

Основные факторы, влияющие на синтез и секрецию ANP и BNP, тождественны. Сходны также и кардиоваскулярные эффекты. Экспрессия гена *ANP* обнаружена главным образом в предсердиях, тогда как основное место синтеза BNP — это миокард желудочков [20].

Наследственная отягощенность по артериальной гипертензии была ассоциирована с «мутантным» аллелем гена *AG* (полиморфизм *M268T*) и аллелем A1666C гена *AGTR1*. «Мутантные» аллели гена ангиотензиногена (*AGT*) полиморфизма *M268T* и «мутантный»

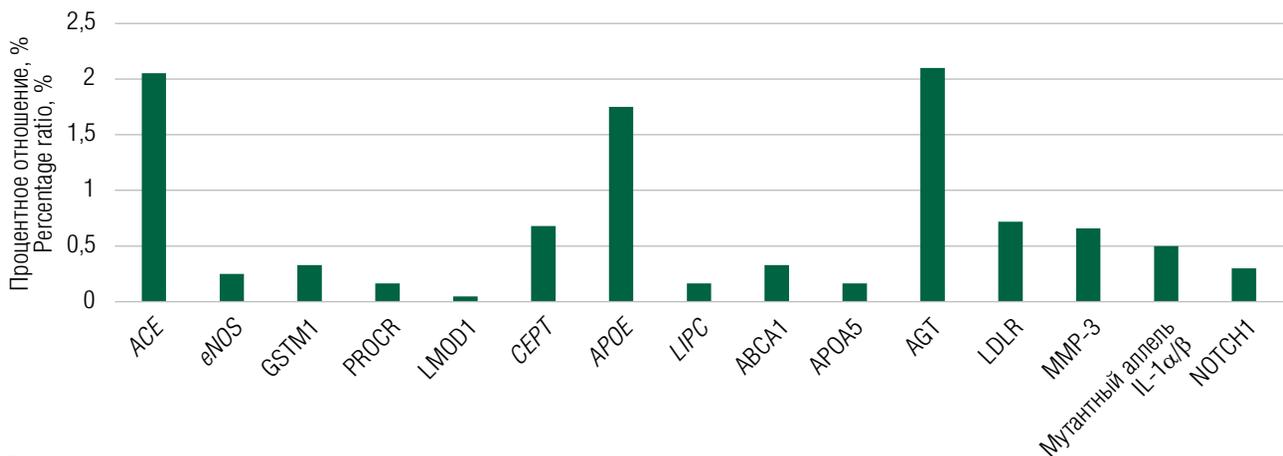


Рис. 2. Геномные маркеры

Fig. 2. Genomic markers

аллель A1666C гена рецептора ангиотензиногена (*AGTR1*) выявлены у 50 % молодых лиц с маскированной артериальной гипертензией и у 50 % молодых лиц со стабильной артериальной гипертензией [21].

Генетическая изменчивость липидных регуляторных генов, особенно *APOE*, значительно влияет на риск ишемической болезни сердца. Наличие аллеля *APOE4* является значительным фактором риска развития тяжелого коронарного стеноза (>70 %) [22, 23].

Во многих физиологических регуляторных функциях сердечно-сосудистой системы участвует эндотелиальная синтаза оксида азота eNOS, например в синтезе оксида азота. Значительно более высокая доля аллеля eNOS T894 была обнаружена у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению с контролем ($p = 0,006$) и пациентами со стабильной стенокардией ($p = 0,005$) [24]. Полиморфизм rs1799983 eNOS Glu298Asp у пациентов с хро-

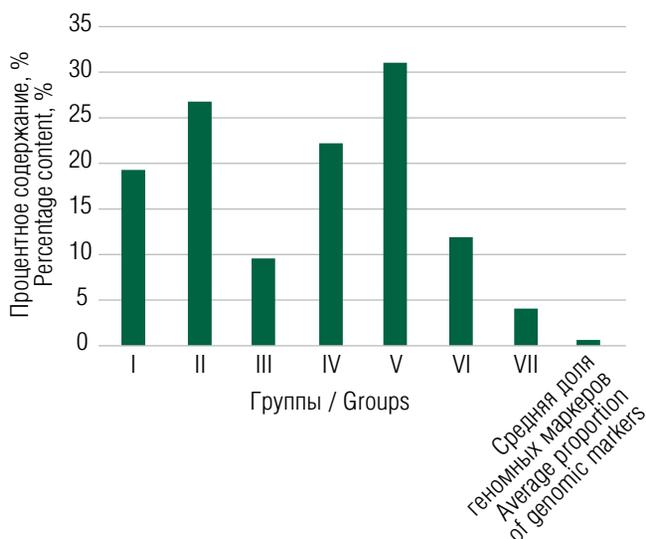


Рис. 3. Сравнение метаболомных и геномных маркеров

Fig. 3. Comparison of metabolomic and genomic markers

нической болезнью почек связан с релевантным субклиническим ремоделированием сердца [25].

Как и в случае с метаболомными маркерами, анализ полученных данных был проведен в виде определения процентного отношения каждого геномного маркера к общей выборке документов, относящихся к маркерам ССЗ.

При этом в использованной выборке не были обнаружены документы, относящиеся к генам *14q23-q24*, *PECAM1*, *SREBFs*, *USF1*, *ANP* и *BNP*.

Процентное отношение каждого геномного маркера к общей выборке документов, относящихся к маркерам ССЗ, представлено на рис. 2.

Как уже было отмечено при обсуждении метаболомных маркеров, определенные мутантные варианты *IL-1α*, *IL-1β* и *NOTCH1* применяют также в качестве геномных маркеров ССЗ, что показано на рис. 2.

Наибольшее число патентных документов относится к использованию генов *AGT* (2,11 %), *ACE* (2,05 %) и *APOE* (1,76 %) в качестве геномных маркеров ССЗ, наименьшее число — к использованию *LMOD1* (0,01 %), *APOA5* (0,14 %) и *LIPC* (0,15 %).

Сравнение процентной доли семи групп метаболомных маркеров в общей выборке документов, относящихся к маркерам ССЗ, со средней процентной долей для геномных маркеров представлено на рис. 3.

Согласно приведенным данным изобретатели проявляют заметно больший интерес к метаболомным маркерам ССЗ, чем к геномным, что видно по большей процентной доле метаболомных маркеров относительно геномных в выборке патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ.

Анализ патентной активности за последние 10 лет в области изобретений, относящихся к метаболомным и геномным маркерам ССЗ, показал стабильную динамику роста публикаций

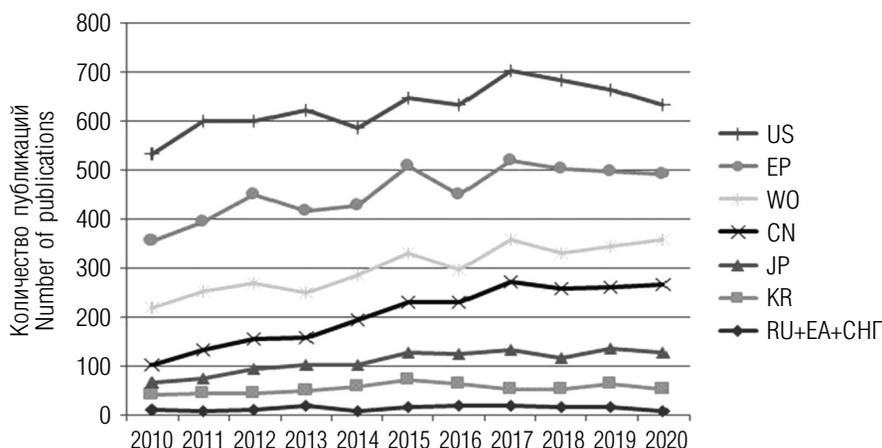


Рис. 4. Динамика публикаций патентных документов на маркеры сердечно-сосудистых заболеваний за 2010–2020 гг. по странам. US — Соединенные Штаты Америки; EP (ЕПВ) — Европейское патентное ведомство; WO (ВОИС) — Всемирная организация интеллектуальной собственности; CN — Китай; JP — Япония; KR — Южная Корея; RU+EA+CHG — Россия + Евразийское патентное ведомство + Содружество Независимых Государств

Fig. 4. Dynamics of publications of patent documents for markers of cardiovascular diseases in 2010–2020 by country. US — United States of America; EP (EPO) — European Patent Office; WO (WIPO) — World Intellectual Property Organization; CN — China; JP — Japan; KR — South Korea; RU+EA+CIS — Russia + Eurasian Patent Office + Commonwealth of Independent States

патентных документов практически на всем протяжении исследуемого периода (рис. 4).

В период с 2010 по 2017 г. по всем массивам наблюдался стабильный рост публикаций патентных документов, касающихся метаболомных и геномных маркеров ССЗ. Начиная с 2017 г. фиксируется незначительный спад патентной активности в данной области в большинстве патентных ведомств, за исключением Японии, КНР и ВОИС.

Анализ соотношения публикаций патентных документов, относящихся к изобретениям в области метаболомных и геномных маркеров ССЗ, в начале и конце исследуемого

периода позволил выявить распределение изобретательской активности по странам за последнее десятилетие (рис. 5).

Наиболее активны изобретатели США и Европы, также вызывает интерес изобретателей подача международных заявок по системе РСТ, как одна из наиболее удобных возможностей подачи заявок в национальные ведомства интересующих стран. К 2020 г. Китай по числу опубликованных патентных документов в данной области вышел практически на один уровень с США и Европой. Относительно небольшой сегмент составляют патентные документы, обозначенные на рисунках как «RU+EA+CHG»,

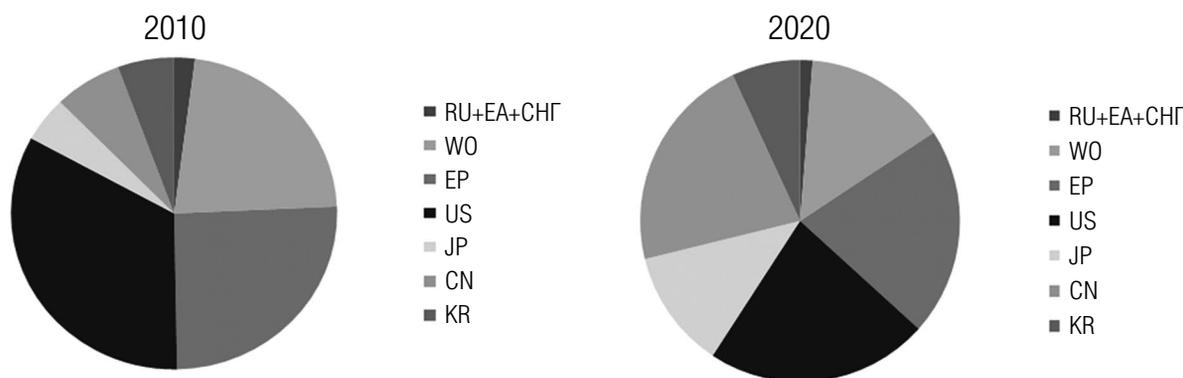


Рис. 5. Соотношение публикаций патентных документов на маркеры сердечно-сосудистых заболеваний по странам за 2010 и 2020 гг. RU+EA+CHG — Россия + Евразийское патентное ведомство + Содружество Независимых Государств; WO (ВОИС) — Всемирная организация интеллектуальной собственности; EP (ЕПВ) — Европейское патентное ведомство; US — Соединенные Штаты Америки; JP — Япония; CN — Китай; KR — Южная Корея

Fig. 5. Ratio of publications of patent documents for markers of cardiovascular diseases by country for 2010 and 2020. RU+EA+CIS — Russia + Eurasian Patent Office + Commonwealth of Independent States; WO (WIPO) — World Intellectual Property Organization; EP (EPO) — European Patent Office; US — United States of America; JP — Japan; CN — China; KR — South Korea

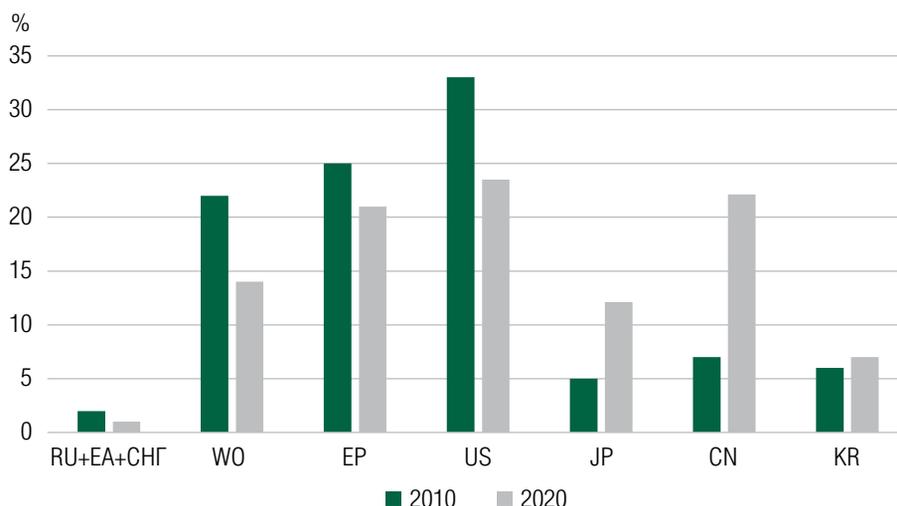


Рис. 6. Публикационная активность в области маркеров сердечно-сосудистых заболеваний по странам в 2010 и 2020 гг. RU+EA+CHG — Россия + Евразийское патентное ведомство + Содружество Независимых Государств; WO (ВОИС) — Всемирная организация интеллектуальной собственности; EP (ЕПВ) — Европейское патентное ведомство; US — Соединенные Штаты Америки; JP — Япония; CN — Китай; KR — Южная Корея

Fig. 6. Publication activity in the field of markers of cardiovascular diseases by country in 2010 and 2020. RU+EA+CIS — Russia + Eurasian Patent Office + Commonwealth of Independent States; WO (WIPO) — World Intellectual Property Organization; EP (EPO) — European Patent Office; US — United States of America; JP — Japan; CN — China; KR — South Korea

которые включают массивы патентной документации Евразийского патентного ведомства (ЕАПВ) и стран СНГ, в том числе РФ, что свидетельствует о развивающемся рынке технологий.

Следует обратить внимание на изменение публикационной активности в 2010 и 2020 гг. в процентах к общему числу публикаций патентных документов по выбранным для анализа странам (рис. 6).

Можно отметить, что у ряда наиболее активных в патентовании метаболомных и геномных маркеров ССЗ стран несколько снизился интерес к данной области: в США уменьшилась активность с 33 % в 2010 г. до 23 % в 2020 г., в Европе с 25 до 21 %, число международных заявок также снизилось — с 22 до 14 %. В два раза сократилось число публикаций патентных документов по данной тематике в странах СНГ согласно анализу публикационной активности патентных ведомств СНГ, включая РФ, а также в ЕАПВ. Однако резко возросла активность в КНР — с 7 % в 2010 г. до 22 % в 2020 г., в Японии — с 5 до 12 %, также увеличилось число публикаций в Республике Корея — с 6 до 7 %.

Таким образом, исследование метаболомных и геномных маркеров ССЗ имеет высокую практическую значимость. Интеграция данных метабомики с другими ортогональными технологиями, такими как геномика и протеомика, обеспечит еще более глубокое понимание основных биологических путей и механиз-

мов развития заболеваний, в частности ССЗ. Анализ массива патентной документации за последние 10 лет позволяет сделать вывод о достаточно стабильной ситуации с патентованием изобретений в области диагностики ССЗ, касающихся выявления новых метаболомных и геномных маркеров указанных патологий. Повышение патентной активности со стороны стран Востока свидетельствует о явном интересе изобретателей КНР, Республики Корея и Японии к указанной области и стабильном финансировании исследований в данной сфере, поэтому указанную область можно отнести к инвестиционно-привлекательным в условиях развивающегося рынка технологий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Шаншуров Г.А. Патентные исследования при создании новой техники. Патентно-информационные ресурсы: учебно-методическое пособие. Новосибирск, 2014.
2. Ramallal R., Toledo E., Martinez-González M.A. et al. Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the SUN Cohort // PLoS One. 2015. Vol. 10, No. 9. P. e0135221. DOI: 10.1371/journal.pone.0135221
3. Максюков С.Ю., Мороз П.В., Щепляков Д.С. и др. Системные воспалительные маркеры как инструмент оценки общих факторов риска неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирующего течения хронического генерализованного пародонтита // Сборники конференций НИЦ Социосфера. 2016. № 56. С. 429–432.

4. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 5–2. С. 4–646. DOI: 10.17116/jnevro201911905S
5. Грудянов А.И., Ткачева О.Н., Аврамова Т.В., Хватова Н.Т. Системные воспалительные маркеры как факторы прогрессирующего течения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний // Пародонтология. 2015. Т. 20, № 3(76). С. 37–41.
6. Дылева Ю.А., Груздева О.В., Учасова Е.Г., Кузьмина А.А. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Лечащий врач. 2019. № 2. С. 16.
7. Samygin V.R., Sokolov A.V., Bourenkov G. et al. Ceruloplasmin: macromolecular assemblies with iron-containing acute phase proteins // PLoS One. 2013. Vol. 8, No. 7. P. e67145. DOI: 10.1371/journal.pone.0067145
8. Григорьева Д.В., Горудко И.В., Костевич В.А. и др. Активность миелопероксидазы в плазме крови как критерий эффективности лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Биомедицинская химия. 2016. Т. 62, № 3. С. 318–324. DOI: 10.18097/PBMC20166203318
9. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1. С. 37.
10. Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Новикова Д.С. Проатерогенные нарушения обмена липидов и липопротеидов крови у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55, № 3. С. 311–320. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-311-320
11. Getz G.S., Reardon C.A. Myeloperoxidase-mediated dysfunctional high-density lipoprotein // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2014. Vol. 34, No. 4. P. 695–696. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303282
12. Kowalska K., Socha E., Milnerowicz H. Review: The role of paraoxonase in cardiovascular diseases // Ann. Clin. Lab. Sci. 2015. Vol. 45, No. 2. P. 226–233.
13. Дымова О.В. Современные биомаркеры в кардиологии // Медицинский совет. 2018. № 16. С. 118–123. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-16-118-123
14. Фомченко Н.Е., Воропаев Е.В., Саливончик С.П. Молекулярно-генетические аспекты в изучении сердечно-сосудистой патологии // Проблемы здоровья и экологии. 2009. № 2(20). С. 42–48.
15. Tang L., Xie J., Yu X., Zheng Y. MiR-26a-5p inhibits GSK3 β expression and promotes cardiac hypertrophy *in vitro* // Peer J. 2020. Vol. 8. P. e10371. DOI: 10.7717/peerj.10371
16. Wang J.N., Yan Y.Y., Guo Z.Y. et al. Negative association of circulating microRNA-126 with high-sensitive C-reactive protein and vascular cell adhesion molecule-1 in patients with coronary artery disease following percutaneous coronary intervention // Chin. Med. J. (Engl). 2016. Vol. 129, No. 23. P. 2786–2791. DOI: 10.4103/0366-6999.194645
17. Ma Q., Ma Y., Wang X. et al. Circulating miR-1 as a potential predictor of left ventricular remodeling following acute ST-segment myocardial infarction using cardiac magnetic resonance // Quant. Imaging Med. Surg. 2020. Vol. 10, No. 7. P. 1490–1503. DOI: 10.21037/qims-19-829
18. Gupta S.K., Foinquinos A., Thum S. et al. Preclinical development of a microRNA-based therapy for elderly patients with myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. 2016. Vol. 68, No. 14. P. 1557–1571. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.739
19. Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В. и др. Матриксные металлопротеиназы и гипертрофическая кардиомиопатия // Кардиология. 2014. Т. 54, № 5. С. 4–7. DOI: 10.18565/cardio.2014.5.4-7
20. Малинова Л.И., Подболотов Р.А., Поварова Т.В., Плетнева Г.Ф. Натрийуретические пептиды и галектин-3 у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса // Саратовский научно-медицинский журнал. 2015. Т. 11, № 1. С. 41–46.
21. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н. и др. Полиморфизм генов *AGT*, *AGTR1* и выраженность кардиоваскулярных факторов риска в молодом возрасте при маскированной и стабильной формах артериальной гипертонии // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4. С. 19.
22. Cheema A.N., Bhatti A., Wang X. et al. APOE gene polymorphism and risk of coronary stenosis in Pakistani population // Biomed. Res. Int. 2015. Vol. 2015. P. 587465. DOI: 10.1155/2015/587465
23. Сусеков А.В. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и ремнантный холестерин не ЛВП: нужна ли рокировка для оценки сердечно-сосудистого риска? // Медицинский совет. 2013. № 9. С. 50–55. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-9-50-55
24. Mokretar K., Velinov H., Postadzhian A., Apostolova M. Association of polymorphisms in endothelial nitric oxide synthesis and renin-angiotensin-aldosterone system with developing of coronary artery disease in Bulgarian patients // Genet. Test. Mol. Biomarkers. 2016. Vol. 20, No. 2. P. 67–73. DOI: 10.1089/gtmb.2015.0195
25. Chand S., Chue C.D., Edwards N.C. et al. Endothelial nitric oxide synthase single nucleotide polymorphism and left ventricular function in early chronic kidney disease // PLoS One. 2015. Vol. 10, No. 1. P. e0116160. DOI: 10.1371/journal.pone.0116160

References

1. Shanshurov GA. Patentnye issledovaniya pri sozdanii noi tekhniki. Patentno-informatsionnye resursy: uchebno-metodicheskoe posobie. Novosibirsk; 2014. (In Russ.)
2. Ramallal R, Toledo E, Martnez-Gonzlez MA, et al. Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the SUN Cohort. *PLoS One*. 2015;10(9):e0135221. DOI: 10.1371/journal.pone.0135221
3. Maksjukov SJu, Moroz PV, Shhepljakov DS, et al. Systemic inflammatory markers as a tool for assessing general risk factors for the unfavorable course of cardiovascular diseases and the progressive course of chronic generalized periodontitis. *Conferences SIC Sociosphere*. 2016;56:429–432. (In Russ.)
4. Proceedings of the XI Russian Congress of Neurologists and IV Congress of the National Stroke Association. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(5–2):4–464. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201911905S

5. Grudjanov AI, Tkacheva ON, Avramova TV, Hvatova NT. Systemic inflammatory markers as factors of the progressive course of chronic generalized periodontitis in patients with a high risk of cardiovascular diseases. *Parodontologiya*. 2015;20(3(76)):37–41. (In Russ.)
6. Dyleva JuA, Gruzdeva OV, Uchasova EG, Kuzmina AA. New approaches in the diagnosis of cardiovascular diseases. *Lechaschi Vrach Journal*. 2019;(2):16. (In Russ.)
7. Samygin VR, Sokolov AV, Bourenkov G, et al. Ceruloplasmin: macromolecular assemblies with iron-containing acute phase proteins. *PLoS One*. 2013;8(7):e67145. DOI: 10.1371/journal.pone.0067145
8. Grigor'eva DV, Gorudko IV, Kostevich VA, et al. Plasma myeloperoxidase activity as a criterion for the effectiveness of treatment in patients with cardiovascular diseases. *Biomedical Chemistry*. 2016;62(3):318–324. (In Russ.) DOI: 10.18097/PBMC20166203318
9. Stepanova TV, Ivanov AN, Popyhova JeB, Lagutina DD. Molecular markers of endothelial dysfunction. *Modern Problems of Science and Education*. 2019(1):37. (In Russ.)
10. Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS. Proatherogenic metabolic disorders of blood lipids and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Scientific and Practice*. 2017;55(3):311–320. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2017-311-320
11. Getz GS, Reardon CA. Myeloperoxidase-mediated dysfunctional high-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(4):695–696. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303282
12. Kowalska K, Socha E, Milnerowicz H. Review: The role of paraoxonase in cardiovascular diseases. *Ann Clin Lab Sci*. 2015;45(2):226–233.
13. Dymova OV. Modern biomarkers in cardiology. *Medical Council*. 2018;(16):118–123. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2018-16-118-123
14. Fomchenko NE, Voropaev EV, Salivonchik SP. Molecular genetic aspects in the study of cardiovascular pathology. *Problems of Health and Ecology*. 2009;(2(20)):42–48. (In Russ.)
15. Tang L, Xie J, Yu X, Zheng Y. MiR-26a-5p inhibits GSK3 β expression and promotes cardiac hypertrophy *in vitro*. *Peer J*. 2020;8:e10371. DOI: 10.7717/peerj.10371
16. Wang JN, Yan YY, Guo ZY, et al. Negative association of circulating microRNA-126 with high-sensitive C-reactive protein and vascular cell adhesion molecule-1 in patients with coronary artery disease following percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(23):2786–2791. DOI: 10.4103/0366-6999.194645
17. Ma Q, Ma Y, Wang X, et al. Circulating miR-1 as a potential predictor of left ventricular remodeling following acute ST-segment myocardial infarction using cardiac magnetic resonance. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(7):1490–1503. DOI: 10.21037/qims-19-829
18. Gupta SK, Foinquinos A, Thum S, et al. Preclinical development of a microRNA-based therapy for elderly patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(14):1557–1571. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.739
19. Privalova EV, Kaplunova Vlu, Kozhevnikova MV, et al. Matrix metalloproteinases and hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologiya*. 2014;54(5):4–7. (In Russ.) DOI: 10.18565/cardio.2014.5.4-7
20. Malinova LI, Podbolotov RA, Povarova TV, Pletneva GF. Natriuretic peptides and galectin-3 in elderly patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015;11(1):41–46. (In Russ.)
21. Ljamina NP, Nalivaeva AV, Senchihin VN, et al. Polymorphism of the AGT, AGTR1 genes and the severity of cardiovascular risk factors at a young age with masked and stable forms of arterial hypertension. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(4):19. (In Russ.)
22. Cheema AN, Bhatti A, Wang X, et al. APOE gene polymorphism and risk of coronary stenosis in Pakistani population. *Biomed Res Int*. 2015;2015:587465. DOI: 10.1155/2015/587465
23. Susekov AV. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and remnant non-HDL cholesterol: is casting necessary to assess cardiovascular risk? *Medical Council*. 2013;(9):50–55. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2013-9-50-55
24. Mokretar K, Velinov H, Postadzhivan A, Apostolova M. Association of polymorphisms in endothelial nitric oxide synthesis and renin-angiotensin-aldosterone system with developing of coronary artery disease in Bulgarian patients. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016;20(2):67–73. DOI: 10.1089/gtmb.2015.0195
25. Chand S, Chue CD, Edwards NC, et al. Endothelial nitric oxide synthase single nucleotide polymorphism and left ventricular function in early chronic kidney disease. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116160. DOI: 10.1371/journal.pone.0116160

Информация об авторах / Information about the authors

Зинаида Владимировна Жаркова — научный сотрудник научно-исследовательского центра. ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0852-8574>; eLibrary SPIN: 7010-9650; e-mail: morikova21@mail.ru

Анна Леонидовна Ясенявская — канд. мед. наук, доцент, руководитель Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии. ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-2864>; eLibrary SPIN: 5809-5856; e-mail: yasen_9@mail.ru

Zinaida V. Zharkova — Researcher, Research Center. Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0852-8574>; eLibrary SPIN: 7010-9650; e-mail: morikova21@mail.ru

Anna L. Yasyenyavskaya — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Research Center, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology. Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-2864>; eLibrary SPIN: 5809-5856; e-mail: yasen_9@mail.ru

Ирина Борисовна Никитина — заведующая отделом биотехнологии, сельского хозяйства и пищевой промышленности. ФГБОУ «Федеральный институт промышленной собственности» Федеральной службы по интеллектуальной собственности, Москва, Россия. eLibrary SPIN: 2955-4998; e-mail: inikitina@rupto.ru

Ирина Вячеславовна Горетова — главный государственный эксперт по интеллектуальной собственности отдела биотехнологии, сельского хозяйства и пищевой промышленности. ФГБОУ «Федеральный институт промышленной собственности» Федеральной службы по интеллектуальной собственности, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9783-0833>; eLibrary SPIN: 6925-2340; e-mail: otd1334@rupto.ru

Игорь Вячеславович Федосеев — государственный эксперт по интеллектуальной собственности отдела биотехнологии, хозяйства и пищевой промышленности. ФГБОУ «Федеральный институт промышленной собственности» Федеральной службы по интеллектуальной собственности, Москва, Россия. E-mail: otd1013@rupto.ru

Ольга Александровна Башкина — д-р мед. наук, профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>; eLibrary SPIN: 3620-0724; e-mail: bashkina1@mail.ru

Марина Александровна Самотруева — д-р мед. наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии. ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5336-4455>; eLibrary SPIN: 5918-1341; e-mail: ms1506@mail.ru

Irina B. Nikitina — Head of the Department of Biotechnology, Agriculture and Food Industry. Federal Institute of Industrial Property Federal Service for Intellectual Property, Moscow, Russia. eLibrary SPIN: 2955-4998; e-mail: inikitina@rupto.ru

Irina V. Goretova — Chief State Expert on Intellectual Property of the Department of Biotechnology, Agriculture and Food Industry. Federal Institute of Industrial Property Federal Service for Intellectual Property, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9783-0833>; eLibrary SPIN: 6925-2340; e-mail: otd1334@rupto.ru

Igor V. Fedoseev — State Expert on Intellectual Property of the Department of Biotechnology, Economy and Food Industry. Federal Institute of Industrial Property Federal Service for Intellectual Property, Moscow, Russia. E-mail: otd1013@rupto.ru

Olga A. Bashkina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>; eLibrary SPIN: 3620-0724; e-mail: bashkina1@mail.ru

Marina A. Samotrueva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology. Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5336-4455>; eLibrary SPIN: 5918-1341; e-mail: ms1506@mail.ru

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Зинаида Владимировна Жаркова / Zinaida V. Zharkova
E-mail: morikova21@mail.ru