

## БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ. ЧАСТЬ 2 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.М. Чаулин<sup>1,2</sup>, Д.В. Дупляков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

<sup>2</sup> Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Российская Федерация

Во второй части обзора мы продолжаем начатое ранее обсуждение биомаркеров, имеющих диагностическое и прогностическое значение при остром инфаркте миокарда (ОИМ). Изучение патогенетических механизмов ОИМ путем экспериментальных и клинических исследований способствует открытию новых регуляторных молекул, которые будут использоваться в качестве эффективных биомаркеров для диагностики и прогнозирования ОИМ. В частности, подробно рассматривается диагностическая и прогностическая ценность известных воспалительных биомаркеров — С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, миелопероксидазы, матриксных металлопротеиназ, растворимой формы лиганда CD40, прокальцитонина, плацентарного фактора роста, а также ряда недавно открытых биомаркеров ОИМ — кардиоселективных микроРНК; галектина-3; стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2; ростового фактора дифференцировки 15; пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9.

**Ключевые слова:** лабораторная диагностика, острый инфаркт миокарда, ОИМ, биомаркеры, С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, миелопероксидаза, матриксные металлопротеиназы, прокальцитонин, микроРНК, галектин-3, пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

**(Для цитирования:** Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 2 (обзор литературы). *Клиническая практика*. 2020;11(4):70–82. doi: 10.17816/clinpract48893)

## BIOMARKERS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE. PART 2 (LITERATURE REVIEW)

A.M. Chaulin<sup>1,2</sup>, D.V. Duplyakov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation

<sup>2</sup> Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

In the second part of the review, we continue the discussion of biomarkers that have a diagnostic and prognostic significance in acute myocardial infarction (AMI). The study of the AMI pathophysiology through the experimental and clinical research contributes to the discovery of new regulatory molecules and pathogenetic mechanisms underlying AMI. At the same time, many molecules involved in the pathogenesis of AMI can be used as effective biomarkers for the diagnosis and prediction of AMI. This article discusses in detail the diagnostic and prognostic value of inflammatory biomarkers of AMI (C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, myeloperoxidase, matrix metalloproteinases, soluble form of CD40 ligand, procalcitonin, placental growth factor) and a number of recently discovered new biomarkers of AMI (microribonucleic acids, galectin-3, stimulating growth factor expressed by gene 2, growth differentiation factor 15, proprotein convertase of subtilisin-kexin type 9).

**Keywords:** laboratory diagnostics, acute myocardial infarction, AMI, biomarkers, C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, myeloperoxidase, matrix metalloproteinases, procalcitonin, microribonucleic acids, galectin-3, proprotein convertase subtilisin-Kexin type 9.

**(For citation:** Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 2 (Literature Review). *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(4):70–82. doi: 10.17816/clinpract48893)

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНА — American Heart Association  
 CDC — Centers for Disease Control and Prevention  
 MACE — (major adverse cardiovascular events) — основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события  
 PGF (placental growth factor) — плацентарный фактор роста  
 PCSK9 (proprotein convertase of subtilisin-kexin type 9) — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9  
 TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha) — фактор некроза опухоли альфа  
 GDF-15 — growth differentiation factor-15, Ростовый фактор дифференцировки-15

CD40L — CD40 ligand, растворимая форма лиганда CD40  
 IL6 — interleukin 6 (интерлейкин-6)  
 ST2 — growth stimulation expressed gene 2, Стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2  
 ММП/ММРs — матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases)  
 ЛПНП — липопротеины низкой плотности  
 МПО/МРО — миелопероксидаза (myeloperoxidase)  
 ОИМ — острый инфаркт миокарда  
 ОКС — острый коронарный синдром  
 ПКТ — прокальцитонин  
 СРБ — С-реактивный белок  
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

## ВВЕДЕНИЕ

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе острого инфаркта миокарда (ОИМ), весьма многообразны и включают некроз, апоптоз, воспаление, окислительный стресс, нейроэндокринные нарушения, фиброзирование, ремоделирование миокарда и др. [1]. Многие задействованные в данных процессах регуляторные молекулы рассматриваются исследователями в качестве перспективных биомаркеров и мишеней для терапевтического воздействия. Отмечается тесная взаимосвязь между отдельными механизмами при ОИМ. Так, например, обусловленный окклюзией венечных сосудов недостаток кислорода и питательных (энергетических) субстратов приводит к некрозу сердечной мышечной ткани, после чего запускается воспалительная реакция. В первые часы от момента возникновения ишемии и некроза кардиомиоцитов в очаг воспаления привлекаются нейтрофилы (полиморфноядерные гранулоциты), которые генерируют большое количество активных форм кислорода и ферментов (миелопероксидазы, протеазы), вызывающих местное повреждение тканей и сосудов, усугубляя тем самым течение ОИМ. Впоследствии область повреждения сердечной мышцы инфильтрируется макрофагами, которые уничтожают разрушенные остатки сердечной мышечной ткани и активируют репаративные пути, необходимые для образования рубцов (фиброзирования) [2, 3]. Учитывая важную роль воспаления в патогенезе ОИМ, многие участники воспалительных процессов могут использоваться в качестве биомаркеров. Диагностическая ценность воспалительных биомаркеров при ОИМ, как правило, невысока, поскольку имеет низкую специфичность, к тому же данные агенты повышаются при всех воспалительных процессах, не связанных с ОИМ. Однако активность воспалительно-

го процесса при ОИМ, определяемая по уровню/степени повышения основных воспалительных биомаркеров (С-реактивный белок, интерлейкин-6 и ряд других) в сыворотке крови, имеет высокую прогностическую ценность, часто определяя дальнейший прогноз пациентов [2–4].

В соответствии с ранее обозначенной классификацией основные биомаркеры, используемые для лабораторной диагностики и прогнозирования ОИМ, условно можно подразделить на 4 группы. Диагностическая и прогностическая ценность первых двух групп кардиомаркеров описана в первой части обзора [5].

К основным воспалительным биомаркерам ОИМ относятся С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, миелопероксидаза, матриксные металлопротеиназы, растворимая форма лиганда CD40, прокальцитонин, плацентарный фактор роста. Кроме того, в процессе изучения патофизиологии ОИМ при помощи экспериментальных и клинических исследований были открыты новые патогенетические механизмы и новые регуляторные соединения, в частности галектин-3, микрорибонуклеиновые кислоты, пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, которые можно выделить в отдельную группу биомаркеров ОИМ [5]. Эти молекулы также могут представлять интерес в качестве агентов для улучшения лабораторной диагностики и прогнозирования ОИМ и в настоящее время активно изучаются.

## ОСНОВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

### III. Воспалительные биомаркеры ОИМ

#### **С-реактивный белок (C-reactive protein, CRP)**

В связи с тем, что воспаление играет важную роль в патогенезе атеротромбоза и ОИМ, основ-

ные участники воспалительных процессов могут рассматриваться в качестве биомаркеров и мишеней для терапевтического воздействия. С-реактивный белок (СРБ) является биомаркером воспалительного ответа острой фазы, продуцируемым гепатоцитами при стимуляции воспалительными цитокинами, в первую очередь интерлейкином-6 (IL6). Показано, что IL6 и СРБ связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с установленным атеросклерозом [6, 7]. В нескольких исследованиях сообщалось, что повышенная концентрация СРБ является независимым прогностическим маркером повторного нефатального ОИМ или сердечной смерти. Уровень СРБ также отражает степень повреждения миокарда при ОИМ [7, 8]. Исследователи J. Wang и соавт. [9] обнаружили, что уровень СРБ в сыворотке крови был повышен у пациентов с ОИМ по сравнению с контрольными пациентами ( $20,96 \pm 1,64$  против  $0,00$  нг/мл,  $p < 0,001$ ), а это позволяет предположить, что циркулирующий СРБ является потенциальным диагностическим биомаркером. Кроме того, у умерших от ОИМ пациентов концентрация СРБ была значительно выше, чем у выживших ( $36,70 \pm 10,26$  против  $19,41 \pm 1,43$  нг/мл,  $p = 0,002$ ), что свидетельствует о высокой прогностической ценности этого биомаркера [9]. Тем не менее, несмотря на ряд согласованных данных о повышении СРБ при ОИМ, повышение данного маркера наблюдается при многих воспалительных процессах, поэтому он не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью для использования в качестве единственного надежного диагностического маркера ОИМ [10, 11].

Следует отметить, что методы определения СРБ были улучшены в сторону повышения чувствительности, что повысило его клинико-диагностическую ценность. Для сравнения, традиционные умеренно чувствительные иммуноанализы могли выявлять СРБ в пределах от 5 до 20 мг/л, тогда как высокочувствительные методы детекции обнаруживают даже незначительные уровни СРБ в плазме крови ( $0,5\text{--}1$  мг/л). Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) и Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association, AHA) рекомендуют использовать высокочувствительный СРБ в качестве биомаркера для выявления риска развития ССЗ, в том числе для пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) или стабильной коронарной болезнью [12]. Необходимо

придерживаться следующих диапазонов СРБ для прогнозирования риска ССЗ:  $< 1,0$  мг/л — низкий риск,  $1,0\text{--}3,0$  мг/л — средний риск,  $> 3,0$  мг/л — высокий риск в будущем. В ряде исследований демонстрируется эффективность обозначенных диапазонов для оценки риска развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE). Так, A. Lukin с соавт. [8] обнаружили, что даже умеренно повышенный уровень СРБ (от 1 до 3 мг/л) в плазме крови предсказывает неблагоприятные события со стороны сердца у пациентов с ОКС в течение 2-летнего периода наблюдения. Данные крупного мета-анализа также подтверждают, что более высокий уровень СРБ ( $\geq 3$  мг/л) связан с повышенным долгосрочным риском повторных сердечно-сосудистых событий или смерти у пациентов, перенесших ОИМ [13]. Концентрация высокочувствительного СРБ в сыворотке крови является чувствительным индикатором воспаления, которое тесно связано с образованием атеросклеротических бляшек и является независимым прогностическим маркером у пациентов с ОКС. Именно поэтому значения высокочувствительного СРБ рекомендовали использовать для принятия решений о выборе тактики лечения пациентов — использовании ранней инвазивной стратегии, антитромботической терапии [14, 15]. В то же время в нескольких других исследованиях показано, что повышение СРБ не связано с возникновением ОИМ, и что только концентрация сердечных тропонинов, но не СРБ, информативна для выявления пациентов с ОИМ, которым показана инвазивная стратегия или антитромботическое лечение [16, 17].

### **Интерлейкин-6 (interleukin-6, IL6)**

IL6 — один из основных провоспалительных маркеров — участвует в активации и рекрутинге воспалительных клеток и стимулирует печень к выработке белков острой фазы, таких как СРБ. Кроме того, IL6 оказывает отрицательный инотропный эффект напрямую, либо опосредованно через синтазы оксида азота (nitric oxide synthase, NOS). X. Wang с соавт. [18] обнаружили, что IL6 имеет высокое прогностическое значение у пациентов с ОКС. Согласно результатам исследования, сывороточные концентрации IL6 у пациентов с ОИМ ( $32,50 \pm 9,32$  пг/мл) и нестабильной стенокардией ( $24,41 \pm 8,68$  пг/мл) были значительно выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией ( $10,70 \pm 8,10$ ) и у здоровых пациентов ( $8,15 \pm 6,39$ ). Концентрация СРБ показала сходную

с IL6 тенденцию в данных группах пациентов. Уровни IL6 тесно коррелировали с СРБ ( $r = 0,836$ ) у пациентов с ОКС. Учитывая патофизиологическую роль IL6 при ССЗ, исследователи пришли к тому выводу, что сывороточные уровни IL6 могут использоваться для определения стабильности атеросклеротической бляшки, что имеет важное значение для оценки прогноза пациентов с ОКС [18, 19].

В другом исследовании изучалась прогностическая ценность воспалительных цитокинов, включая IL6, IL18, в сыворотке крови и моче у пациентов с ОКС. Обнаружено, что средние значения IL6 в сыворотке крови были значительно повышены у умерших (медиана 10,3 [2,3–19,4] пг/мл) по сравнению с выжившими пациентами (медиана 1,52 [0,55–5,3] пг/мл),  $p = 0,007$ . Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что только сывороточный IL6 является независимым фактором риска смертности у пациентов с ОКС (отношение рисков 61,7; 95% доверительный интервал, ДИ, 2,1–1851,0;  $p = 0,018$ ) [14]. Согласно данным проспективного исследования, умершие пациенты имели более высокий уровень IL6 (8,58 [5,13–20,95] нг/л) по сравнению с выжившими пациентами (6,12 [4,16–9,14] нг/л,  $p = 0,043$ ). При этом даже у тропонинотрицательных пациентов с повышенным уровнем IL6 также сохранялся высокий риск неблагоприятных событий. По данным многофакторного анализа, только повышенный уровень IL6 ( $> 12,40$  нг/л) был независимым предиктором неблагоприятных исходов (отношение рисков 3,62; 95% ДИ 1,69–7,75;  $p = 0,001$ ) [20].

Таким образом, концентрация IL6 в сыворотке крови может использоваться для прогнозирования риска смерти у пациентов с ОКС и выявления тех пациентов, которым поможет целенаправленная интервенционная или интенсивная терапия.

#### **Фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )**

TNF- $\alpha$  является важным воспалительным фактором с широким спектром биологических эффектов, включая участие в воспалительных реакциях, репарации миокарда, регуляции апоптоза клеток сердечной мышцы и других процессах [21]. В экспериментальных исследованиях показано, что TNF- $\alpha$  участвует в регуляции апоптоза кардиомиоцитов, опосредует ремоделирование желудочков и оказывает значимое влияние на морфофункциональные особенности сердца [21–23]. TNF- $\alpha$  активно продуцируется в нескольких тканях,

включая эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и макрофаги. По аналогии с IL6 TNF- $\alpha$  обладает способностью снижать сократимость сердца либо напрямую, либо посредством индукции NOS. Несмотря на незначительную диагностическую ценность при ОИМ, обусловленную низкой специфичностью, повышенные уровни TNF- $\alpha$  у пациентов с ОКС имеют высокое прогностическое значение. Так, в исследовании показано, что при уровне TNF- $\alpha > 9$  пг/мл, измеренном в первые 24 ч у пациентов с ОКС, значительно возрастает риск МАСЕ в долгосрочной перспективе (относительный риск 5,0;  $p = 0,02$ ) [24]. В другом исследовании также сообщалось, что воспалительные цитокины, включая TNF- $\alpha$  и СРБ, могут предсказывать 6-месячную выживаемость у поступивших с ОКС пациентов [25].

#### **Прокальцитонин (procalcitonin, PCT)**

Прокальцитонин (ПКТ) — пептидный предшественник гормона кальцитонина, который участвует в гомеостазе кальция. Основными состояниями, вызывающими повышение прокальцитонина в сыворотке крови, являются тяжелые бактериальные инфекции, сепсис, обширные хирургические операции и ожоги, множественная травма, кардиогенный шок и кардиохирургические операции. N. Kafkas и соавт. [26] обнаружили повышение ПКТ в сыворотке крови у всех пациентов с ОИМ. Средняя концентрация ПКТ у пациентов с ОИМ при поступлении была 1,3 нг/мл (95% ДИ 0,89–1,80), а через 24 ч повысилась до 3,57 нг/мл (95% ДИ 2,89–4,55). К седьмому дню значения ПКТ упали до референтного уровня ( $< 0,5$  нг/мл). Тем самым кинетика значений ПКТ при ОИМ была аналогична кинетике концентрации креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и сердечного тропонина I. Концентрации ПКТ положительно коррелировали с уровнями IL6 ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,001$ ) и СРБ ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,001$ ). На основании полученных результатов исследователи рассматривают ПКТ как чувствительный индикатор повреждения миокарда. Механизм повышения ПКТ, вероятно, обусловлен развитием воспалительного процесса при ОИМ [26].

Вместе с тем, по данным других исследователей, диагностическая ценность ПКТ при ОИМ является гораздо менее значимой, чем у КФК-МВ и сердечного тропонина I [27–29]. Так, по данным T. Buratti и соавт. [27], концентрация ПКТ не повышается в сыворотке крови у пациентов с неосложненным ОИМ. К аналогичному выводу также пришли исследователи M. Remskar и соавт. [28]. В проведенном



ими исследовании повышение ПКТ наблюдалось только у тех пациентов с ОИМ, у которых развивалась тяжелая левожелудочковая сердечная недостаточность; произошла остановка сердца, и потребовались реанимационные мероприятия, а также при наличии у пациентов сопутствующих бактериальных инфекций. D. Kelly и соавт. [29] изучали связь между ПКТ и MACE, функцией левого желудочка и ремоделированием левого желудочка у пациентов с ОИМ ( $n = 977$ ). По данным одно- и многофакторного анализа, ПКТ ассоциировался с MACE, дисфункцией левого желудочка и ремоделированием после ОИМ. По данным другого рандомизированного контролируемого исследования, более высокие уровни ПКТ в течение 48 ч после госпитализации по поводу ОИМ могут отражать воспалительное состояние, связанное с повышенной ранней и шестимесячной смертностью [30].

#### **Миелопероксидаза (*myeloperoxidase, MPO*)**

Миелопероксидаза (МПО) — гемсодержащий фермент, сконцентрированный в азурофильных гранулах нейтрофилов и лизосомах моноцитов. МПО играет решающую роль в воспалительных процессах и окислительном стрессе на клеточном уровне [31]. Согласно клиническим исследованиям, диагностическая ценность МПО значительно меньше, чем у ряда других биомаркеров ОИМ (сердечных тропонинов, КФК, сердечного белка, связывающего жирные кислоты, копептина и др.) [32–34]. Однако, несмотря на довольно невысокую диагностическую ценность, повышенные уровни МПО могут независимо предсказывать будущий риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда как у пациентов с ОКС, так и у здоровых людей [35]. Так, по данным клинического исследования, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подтвержденной ангиографически, уровень МПО (медиана 74,5 [52,5–135,3] мкг/л) достоверно выше, чем в контрольной группе (61,2 [44,6–80,9] мкг/л). При прогрессировании ИБС концентрация МПО у пациентов с ОКС (129,5 [72,2–216,0] мкг/л) достоверно превышала таковую у пациентов со стабильной ИБС (99,2 [62,2–154,9] мкг/л). Кроме того, было показано, что среди пациентов с ОКС исходный уровень МПО является независимым предиктором неблагоприятных сердечных событий [36].

Таким образом, МПО имеет прогностическую ценность и может представлять интерес в качестве маркера для оценки степени тяжести ИБС. М. От-

ган и соавт. [37] также обнаружили, что использование базовых уровней трех биомаркеров в комбинации (МПО, КФК-МВ и сердечный тропонин I) может повысить точность ранней диагностики ОИМ.

#### **Матриксные металлопротеиназы (*matrix metalloproteinases, MMPs*)**

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство цинксодержащих эндопротеиназ, главная функция которых заключается в расщеплении компонентов внеклеточного матрикса. ММП играют важную роль в развитии, физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. Матриксные металлопротеиназы также играют ключевую роль в неблагоприятном ремоделировании сердечно-сосудистой системы, образовании атеросклеротических бляшек и их дестабилизации (повышая вероятность разрыва), миграции гладкомышечных клеток сосудов и рестенозе, что приводит к ИБС, инфаркту миокарда и прогрессирующей сердечной недостаточности. Кроме того, функции ММП можно регулировать при помощи фармакологических препаратов, что открывает новые возможности для лечения ССЗ. Изучение функций ММП при помощи методов моделирования на животных помогло установить важную роль ММП в патогенезе ССЗ у людей. Повышенное содержание ММП-2 ( $685 \pm 271$  нг/мл) и ММП-9 ( $15 \pm 21$  нг/мл) в периферической крови при ОКС может быть полезным тестом для выявления уязвимости атеросклеротических бляшек. Повышенные уровни ММП-9 коррелировали с ухудшением функции левого желудочка (падением фракции выброса левого желудочка) в долгосрочной перспективе [38, 39]. Показано, что ММП, в частности ММП-9, играют важную роль в распаде коллагена и структурных изменениях, связанных с ремоделированием желудочков после ОИМ, и являются ценными биомаркерами воспаления [40]. Кроме того, весьма интересной является возможность исследования уровней ММП в ротовой жидкости при ИБС и инфаркте миокарда [41, 42], что может в перспективе стать ценным дополнительным неинвазивным диагностическим подходом для пациентов с ССЗ [43].

#### **Растворимая форма лиганда CD40 (*CD40 ligand, CD40L*)**

Связывание растворимой формы лиганда CD40 (CD40L) с белком CD40 стимулирует воспалительные процессы в атеросклеротической бляшке, в том числе высвобождение провоспалительных

цитокинов и экспрессию молекул адгезии, вызывая привлечение в очаг воспаления дополнительных лейкоцитов, что подразумевает важную роль CD40L в развитии и прогрессировании атеросклероза. У пациентов с гиперхолестеринемией, нестабильной стенокардией или ОИМ наблюдается повышенный уровень CD40L ( $> 1,5$  нг/мл) в сыворотке. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что повышенные уровни растворимого CD40L ( $> 1,5$  нг/мл) не только представляют собой фактор риска ССЗ, но также предсказывают будущие нежелательные явления, особенно у пациентов с ОКС [44, 45]. В исследовании J. Yap и соавт. [46] уровни растворимого лиганда CD40 определялись у 128 пациентов с ОКС и 68 пациентов, поступивших с острой болью в груди. По результатам анализа уровни CD40L были увеличены ( $> 8,0$  нг/мл) у 57,8% пациентов с ОКС и у 35% пациентов с острой болью в груди. Концентрация растворимого лиганда CD40 незначительно коррелировала с измеренными уровнями сердечного тропонина Т ( $r = 0,21$ ;  $p < 0,05$ ), а повышенные уровни растворимого CD40L ( $> 8,0$  нг/мл) были связаны с более высоким риском ОИМ, внезапной смерти и повторного ОИМ впоследствии. При этом пациенты с повышенным содержанием CD40L и сердечного тропонина Т в сыворотке крови имели значительный риск серьезных сердечно-сосудистых событий (включая ОИМ, внезапную смерть и рецидив стенокардии) в двух группах в течение 30 дней и 6 мес наблюдения [46]. В других клинических исследованиях также показано, что повышенные уровни CD40L имеют высокую прогностическую ценность и позволяют идентифицировать пациентов с ОКС с повышенным риском повторного ОИМ и смерти независимо от других прогностических биомаркеров, включая сердечные тропонины и СРБ [47, 48].

Таким образом, у пациентов с нестабильной ИБС повышение уровня растворимого CD40L в сыворотке крови указывает на независимый повышенный риск MACE.

#### **Плацентарный фактор роста (placental growth factor, PGF)**

PGF является членом семейства факторов роста эндотелия сосудов, действует через рецептор flt-1, способствует активации эндотелия и рекрутированию макрофагов в очаг атеросклеротического поражения. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что PGF вызывает дестабилизацию атеросклеротической бляшки и таким образом мо-

жет быть полезен в качестве биомаркера прогнозирования риска у пациентов с ОКС [49]. В своем клиническом исследовании С. Heeschen с соавт. [49] изучали прогностическую ценность PGF у пациентов с острой болью в груди. У пациентов с ОКС повышенные уровни PGF ( $> 27,0$  нг/л; 40,8% пациентов) указывали на заметно повышенный риск событий через 30 дней (14,8% против 4,9%; отношение рисков 3,34; 95% ДИ 1,79–6,24;  $p < 0,001$ ). Уровни PGF в плазме могут быть независимым биомаркером неблагоприятного исхода у пациентов с подозрением на ОКС [49]. В другом исследовании М. Marković и соавт. [50] также обнаружили, что повышенные уровни PGF ( $> 13,2$  нг/л) у госпитализированных пациентов с ОКС без подъема сегмента ST повышают риск летального исхода в течение 30-дневного периода наблюдения.

А. Вуй с соавт. [51] исследовали взаимосвязь PGF с сердечно-сосудистыми исходами в большой когорте пациентов ( $n = 3760$ ) с ОКС. Уровень PGF измерялся при поступлении пациентов и через 4 мес. Повышенный исходный уровень PGF ( $> 14,3$  нг/л) был связан с более высокой частотой неблагоприятных исходов в течение 2-летнего периода наблюдения. Риск смерти или инфаркта миокарда также был выше у пациентов с повышенным исходным уровнем PGF. Даже с поправкой на исходные характеристики и факторы риска повышенный базовый уровень PGF был независимо связан с неблагоприятным прогнозом у пациентов. Повышенная концентрация PGF у пациентов через 4 мес ( $> 14,3$  нг/л) после ОКС также ассоциировалась с высоким риском смерти. В дополнении к тому, более высокая концентрация PGF после ОКС ассоциирована с долгосрочным риском повторных сердечно-сосудистых событий, не зависящих от традиционных факторов риска. Эта ассоциация присутствует как в начале, так и после ОКС и, по-видимому, сильнее через 4 мес [51].

#### **IV. Другие новые сердечные биомаркеры МикроРНК (miRNA)**

МикроРНК — одноцепочечные некодирующие РНК, содержащие от 18 до 28 нуклеотидов [52]. Впервые они были обнаружены у *Caenorhabditis elegans* в 1993 г. [53], и в настоящее время являются наиболее изученной подгруппой некодирующих РНК. В последние годы было идентифицировано несколько кардиоспецифичных микроРНК, которые играют важную роль в развитии ССЗ, включая ОИМ, фибрилляцию предсердий, сердечную

недостаточность [52–55]. МикроРНК играют существенную роль при развитии инфаркта миокарда, регулируя апоптотическую, некротическую и аутофагическую гибель клеток [55]. В миокарде и плазме крови человека при ОИМ чаще всего с помощью метода полимеразной цепной реакции определяются следующие микроРНК: микроРНК-1, микроРНК-21, микроРНК-133, микроРНК-134, микроРНК-181, микроРНК-208 и ряд других [55–64].

О. Gidlöf с соавт. [56] обнаружили повышенные уровни микроРНК-208, микроРНК-499, микроРНК-1 в сыворотке крови у пациентов с ОИМ. Повышенные уровни данных микроРНК также коррелировали с фракцией выброса левого желудочка и были связаны с повышенным риском смертности или сердечной недостаточности в течение 30 дней [56]. В другом исследовании Y. Devaux и соавт. [57] показали, что концентрации микроРНК-208, микроРНК-499 и микроРНК-320 были значительно повышены у пациентов с ОИМ, однако диагностическая ценность этих микроРНК была меньше, чем у сердечного тропонина T. J. Zhu и соавт. [58] изучали диагностическую ценность микроРНК-181 у пациентов с ОИМ. Уровни микроРНК-181 значительно повышались при ОИМ и положительно коррелировали с концентрациями КФК-МВ и сердечного тропонина I. Исследователи также установили положительную корреляцию уровней микроРНК-181 со степенью коронарного поражения, оцененного по количественной шкале ангиографического атеросклероза Gensini ( $r = 0,573$ ;  $p < 0,05$ ), и отрицательную корреляцию с фракцией выброса левого желудочка ( $r = -0,489$ ;  $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о высокой диагностической ценности микроРНК-181 в качестве потенциально-го биомаркера ОИМ.

Y. Zhang и соавт. [59] сообщили о высокой диагностической ценности микроРНК-92 при ОИМ. M. Oerlemans с соавт. [60] отметили, что комбинация трех микро-РНК (miRNA-1, miRNA-21 и miRNA-499) имеет более высокую диагностическую ценность, чем высокочувствительный тропонин T, для ранней диагностики ОИМ. Помимо диагностической ценности miRNA могут быть более полезными для стратификации риска пациентов с ОИМ, в связи с чем могут использоваться в качестве прогностических биомаркеров [61]. Циркулирующие в плазме крови miRNA-197 и miRNA-223 были идентифицированы как предикторы смерти от ССЗ в большой когорте пациентов с ИБС ( $n = 873$ ) [62]. В нескольких исследованиях также показано, что повышенные уров-

ни miRNA-134, miRNA-328, miRNA-34 и miRNA-208 были связаны с развитием сердечной недостаточности и повышенным риском летального исхода после перенесенного ОИМ [63, 64].

Таким образом, диагностической и прогностической ценностью при ОИМ могут обладать следующие микроРНК: miRNA-1, -21, -34, -92, -133, -134, -181, -197, -208, -223, -320, -328, -499. Следует, однако, отметить, что ни для одной из указанных микроРНК пока не доказана абсолютная кардиоспецифичность.

### **Стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (growth stimulation expressed gene 2, ST2)**

Растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2), является членом семейства рецепторов IL1 и рассматривается в качестве перспективного биомаркера сердечно-сосудистых и воспалительных заболеваний [65, 66]. Идентифицированный в 1989 г. ST2 первоначально считался орфанным рецептором (рецептором-сиротой) до того момента, пока в 2005 г. не был обнаружен лиганд для ST2 — IL33. Его основные эффекты включают активацию Т-хелперов типа 2 (T-helper type 2, Th2) и выработку Th2-ассоциированных цитокинов.

Немаловажное значение ST2 играет также в патогенезе ССЗ, в связи с чем рассматривается в качестве биомаркера заболевания. Обнаружено, что у пациентов с сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда ST2 тесно связан как с тяжестью заболевания, так и со смертностью. Экспрессия ST2 заметно усиливается уже через 1 ч после механического напряжения в экспериментальном исследовании *in vitro* на культивируемых сердечных миоцитах и у пациентов с ОИМ [67, 68].

ST2 считается биомаркером стресса и фиброза миокарда, который, как было показано, значительно повышается при ОИМ и острой сердечной недостаточности, вызывающей перегрузку миокарда [69]. В исследованиях сообщается и о повышенном уровне ST2 у пациентов с ОКС, однако из-за отсутствия специфичности при данных состояниях ST2 не может быть надежным диагностическим маркером.

Исследования показали также, что ST2 может прогнозировать смертность и сердечную недостаточность у пациентов с ОКС, что позволяет считать ST2 ценным прогностическим биомаркером ОИМ [70, 71].

### **Ростовой фактор дифференцировки-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15)**

GDF-15 является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ) / костного морфогенетического белка (BMP). На основании полученных данных о том, что GDF-15 ингибирует продукцию TNF- $\alpha$  в макрофагах, стимулированных липополисахаридами, он был также назван цитокином-1, ингибирующим макрофаги (macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1) [72]. Уровни циркулирующего GDF-15 повышены у пациентов, поступающих в больницу с ОКС. При этом люди с повышенным уровнем GDF-15 ( $> 1800$  нг/л) имели высокий риск смерти в течение одного года [73]. В соответствии с данными клинического исследования показано, что более высокий уровень GDF-15 связан с преобладающим содержанием кальция в коронарной артерии и смертностью от ССЗ. Люди с концентрацией GDF-15  $\geq 1800$  нг/л имели повышенный риск смерти от всех причин и ССЗ по сравнению с теми, у которых концентрация GDF-15 была  $< 1200$  нг/л. Повышение концентрации GDF-15 было связано с возрастом, диабетом, нарушением функции почек и маркером воспаления (СРБ). Увеличение GDF-15 значимо коррелировало с темнокожей расой, курением и гипертонией [74]. По данным нескольких клинических исследований, повышенные уровни циркулирующего GDF-15 у лиц с ОИМ коррелируют с воспалительными биомаркерами, предполагая связь между GDF-15 и воспалением [75–77].

В экспериментальном исследовании продемонстрировано, что GDF-15 защищает от фатального разрыва сердца на мышинной модели инфаркта миокарда. Локальная индукция GDF-15 в пораженном сердце уменьшает разрыв стенок сердца, действуя как противовоспалительный цитокин и подавляя рекрутирование миелоидных клеток в область инфаркта [78]. GDF-15 также ингибирует запускаемую хемокинами активацию интегрин  $\beta 2$  на лейкоцитах, которые являются одним из основных компонентов, вызывающих повреждение клеток при ОИМ. У мышей с дефицитом GDF-15 и инактивацией (нокаутом) интегрин  $\beta 2$  снижались частота фатальных осложнений (разрыва стенок сердца) и смертность от ОИМ [79].

По данным клинических исследований, повышенная концентрация GDF-15 у пациентов с ОИМ может независимо предсказывать смертность или сочетание смерти и нефатального ОИМ [79]. Другие исследования также показали, что стратификацию

риска можно улучшить путем определения в крови комбинации трех биомаркеров — тропонина Т, NT-proBNP и GDF-15 [80].

### **Галектин-3**

Галектин-3 — небольшой белок (молекулярная масса 30 кДа) семейства лектинов, связывающих бета-галактозидазу, рассматривается в последнее время в качестве ценного прогностического биомаркера сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и ишемического инсульта [81–87]. В экспериментальном исследовании U. Sharma и соавт. [81] на крысах было показано, что галектин-3 усиливает фиброз сердца. Введение галектина-3 подопытным животным приводит к прогрессирующему фиброзу и систолической дисфункции левого желудочка, стимулируя таким образом ремоделирование желудочков. Благодаря этим наблюдениям, галектин-3 превратился в потенциальный биомаркер сердечной недостаточности, который может отражать текущее ремоделирование желудочков.

На клеточном уровне галектин-3 секретируется активированными макрофагами и вызывает пролиферацию сердечных фибробластов, повышение продукции коллагена, и в конечном итоге приводит к фиброзу сердца [81]. В клиническом исследовании показано, что галектин-3 является независимым предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с острой сердечной недостаточностью [82]. В нескольких исследованиях отмечено повышение сывороточных уровней циркулирующего галектина-3 у пациентов с ОИМ [83, 84]. По данным Q. Kang и соавт. [83], концентрация галектина-3 в группе пациентов с ОИМ достоверно выше, чем в группах пациентов с нестабильной ( $p < 0,05$ ) и стабильной ( $p < 0,05$ ) стенокардией. Кроме того, у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла уровень галектина-3 был достоверно выше, чем у пациентов с поражением одной коронарной артерии ( $p < 0,05$ ). Содержание галектина-3 у пациентов с ОИМ также отрицательно коррелировало со значением фракции выброса левого желудочка ( $r = -0,405; p < 0,05$ ) [83]. Таким образом, по результатам исследования, галектин-3 является маркером тяжести ишемии и дисфункции миокарда.

В исследовании G. Vivona и соавт. [84] изучена кинетика концентраций галектина-3 у больных ОИМ. Измерение концентрации галектина-3 у пациентов проводилось в течение 1 ч от момента поступления в отделение неотложной помощи и через 5 дней после ОИМ. Установлено, что в остром периоде



ОИМ уровни галектина-3 значительно выше, чем через 5 дней после развития инфаркта (18 [14,2–25] против 16,8 [12,7–23,4] соответственно;  $p = 0,006$ ). Уровни галектина-3 коррелировали с концентрациями сердечных тропонинов и скоростью клубочковой фильтрации при поступлении ( $r = 0,2$ ;  $p < 0,001$  и  $r = -0,25$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Линейный регрессионный анализ выявил связь между галектином-3 и фракцией выброса ( $r^2 = 0,037$ ;  $p = 0,005$ ) [84].

В экспериментальном исследовании на мышах G. González и соавт. [85] показано, что галектин-3 в постинфарктный период способствует раннему заживлению ран (рубцеванию).

A. Lisowska и соавт. [86] сообщили, что у пациентов с ИБС и ОИМ уровни галектина-3 достоверно выше, чем у здоровых пациентов (медиана 7,9–10,7 против 5,5 нг/мл соответственно;  $p = 0,0001$ ). У пациентов с поражением трех и более коронарных сосудов концентрация галектина-3 была значительно выше, чем у имеющих поражение одного или двух сосудов (9,2 против 7,4 нг/мл;  $p = 0,003$ ). У умерших пациентов в течение 3-летнего периода наблюдения после ОИМ уровни галектина были выше, чем у выживших (20,0 против 8,0 нг/мл;  $p = 0,0005$ ). По результатам исследования авторы пришли к выводу, что галектин-3 является независимым фактором риска возникновения ИБС и ОИМ, а также независимым прогностическим индикатором повышенного риска смерти в долгосрочной перспективе у пациентов, перенесших ОИМ [86]. Примерно подобная закономерность также характерна для пациентов с ишемическим инсультом [87].

#### **Пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (proprotease convertase of subtilisin-kexin type 9, PCSK9)**

PCSK9 — сериновая протеаза, основная функция которой заключается в регуляции поглощения аполипопротеин В-содержащих (апоВ) атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) гепатоцитами. Усиливая деградацию рецепторов ЛПНП, PCSK9 вызывает повышение уровня атерогенных ЛПНП и усиливает риск атеросклероза и ССЗ. Благодаря открытию и изучению данного механизма были разработаны новые группы гиполлипидемических препаратов (ингибиторов PCSK9) и появились возможности использования PCSK9 в качестве нового раннего биомаркера атеросклероза и ССЗ [88, 89]. Вместе с тем существует немало данных, согласно которым функции PCSK9 выходят далеко за пределы регуляции метаболиз-

ма ЛПНП, распространяясь на иммунный ответ, гемостаз, метаболизм глюкозы, выживание нейронов и другие процессы [90]. Изучение данных механизмов впоследствии может расширить как диагностическую ценность PCSK9 в качестве биомаркера, так и показания для назначения ингибиторов PCSK9.

В исследовании S. Li и соавт. [91] оценивалась взаимосвязь сывороточных уровней PCSK9 и степени тяжести ИБС. У пациентов с ИБС концентрация PCSK9 в сыворотке крови была достоверно выше, чем в контрольной группе ( $228,03 \pm 1,01$  против  $219,28 \pm 1,02$  нг/мл;  $p = 0,019$ ). Уровни PCSK9 также были связаны с тяжестью ИБС, оцениваемой по системе баллов Gensini. А логистический регрессионный анализ показал, что уровни PCSK9 были связаны с повышенным риском ИБС (отношение шансов 3,296 и 5,130 для заболеваемости и тяжести соответственно) [91].

В ряде клинических исследований уровни PCSK9 оценивались у пациентов с ОИМ [92–95]. N. Almontashiri и соавт. [92] обнаружили, что у пациентов с ОИМ концентрация PCSK9 выше, чем в группе пациентов с ИБС, но без ОИМ, и группе здоровых пациентов. По данным Y. Gao и соавт. [93], сывороточные уровни PCSK9 во время острой фазы ОИМ ассоциируются с уровнями триглицеридов и активностью воспалительного процесса. Z. Zhang и соавт. [94] отметили наличие гендерных различий в концентрациях PCSK9 при ОИМ. Так, у поступающих с ОИМ пациентов женского пола уровни PCSK9 выше, чем у мужчин [94].

В исследовании G. Miñana и соавт. [95] обнаружена связь между повышенными концентрациями PCSK9 при ОИМ и более низкими показателями фракции выброса левого желудочка через 6 мес после развития ОИМ. Что касается прогностической ценности PCSK9 при ОИМ, то, по данным вышеуказанных исследований, она носит противоречивый характер и нуждается в дальнейшем уточнении.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, на основании экспериментальных и клинических исследований, концентрации воспалительных биомаркеров (СРБ, IL6, TNF- $\alpha$ , MPO, PGF, CD40L, MMPs) можно рассматривать в качестве эффективных прогностических биомаркеров у пациентов с ОИМ. Диагностическая ценность при использовании воспалительных биомаркеров в качестве единственных биомаркеров

ОИМ невысока, поскольку любой воспалительный процесс будет вызывать их повышение в сыворотке крови. Вместе с тем при использовании воспалительных агентов в комбинации с группой биомаркеров ишемии и некроза кардиомиоцитов можно не только улучшить стратификацию риска пациентов с ОИМ, но и улучшить лабораторную диагностику инфаркта миокарда.

Среди новых биомаркеров ОИМ наиболее перспективными в плане ранней диагностики, по всей видимости, являются микроРНК. Что касается таких биомаркеров, как галектин-3, GDF-15, ST2 и PCSK9, то они не отличаются высокой специфичностью для ранней диагностики при использовании в качестве единственных биомаркеров и больше подходят на роль прогностических биомаркеров ОИМ.

Учитывая высокую заболеваемость, смертность и инвалидизацию населения во всем мире, дальнейшее изучение диагностической и прогностической ценности лабораторных биомаркеров ОИМ является одним из самых актуальных научно-исследовательских направлений.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### УЧАСТИЕ АВТОРОВ

А.М. Чаулин — получение и анализ литературных данных, написание статьи, редактирование статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Д.В. Дупляков — редактирование статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237–269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
2. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. *Circ Res.* 2016;119(1):91–112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.
3. Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, et al. Inflammation as a therapeutic target in atherosclerosis. *J Clin Med.* 2019;8(8):1109. doi: 10.3390/jcm8081109.
4. Puhl SL, Steffens S. Neutrophils in post-myocardial infarction inflammation: damage vs. resolution? *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:25. doi: 10.3389/fcvm.2019.00025.

5. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1 // *Клиническая практика.* — 2020. — Т.11. — №3. — С. 75–84. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 1. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(3):75–84. (In Russ.)] doi: 10.17816/clinpract34284.
6. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, et al; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89(2):145–149. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02190-7.
7. Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(1):203–210. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.213512.
8. Lukin A, Novak K, Polić S, Puljak L. Prognostic value of low and moderately elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome: a 2-year follow-up study. *Med Sci Monit.* 2013;19:777–786. doi: 10.12659/MSM.884014.
9. Wang J, Tang B, Liu X, et al. Increased monomeric CRP levels in acute myocardial infarction: a possible new and specific biomarker for diagnosis and severity assessment of disease. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):343–349. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.024.
10. Correia LC, Vasconcelos I, Garcia G, et al. Does C-reactive protein add prognostic value to GRACE score in acute coronary syndromes? *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(5):449–455. doi: 10.5935/abc.20140056.
11. Forte L, Cimmino G, Loffredo F, et al. C-reactive protein is released in the coronary circulation and causes endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2011;152(1):7–12. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.05.062.
12. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499–511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
13. He LP, Tang XY, Ling WH, et al. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart.* 2010;96(5):339–346. doi: 10.1136/hrt.2009.174912.
14. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory Cytokines as risk factors for mortality after acute cardiac events. *Med Arch.* 2016;70(4):252–255. doi: 10.5455/medarh.2016.70.252-255.
15. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):397–408. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.016.
16. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Impact of baseline lipoprotein and C-reactive protein levels on coronary atheroma regression following high-intensity statin therapy. *Am J Cardiol.* 2014;114(10):1465–1472. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.08.009.
17. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J.* 2014;35(9):552–556. doi: 10.1093/eurheartj/ehy530.
18. Wang XH, Liu SQ, Wang YL, Jin Y. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome. *Genet Mol Res.* 2014;13(2):4260–4266. doi: 10.4238/2014.June.9.11.
19. Kubková L, Spinar J, Pávková Goldbergová M, et al. [Inflammatory response and C-reactive protein value in patient with acute coronary syndrome. (In Czech)]. *Vnitř Lek.* 2013;59(11):981–988.
20. García-Salas JM, Tello-Montoliu A, Manzano-Fernández S, et al. Interleukin-6 as a predictor of cardiovascular events in troponin-negative non-ST elevation acute coronary syndrome patients. *Int J Clin Pract.* 2014;68(3):294–303. doi: 10.1111/ijcp.12245.

21. Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25(3):409–416. doi: 10.1007/s10555-006-9005-3.
22. Spinale FG. Bioactive peptide signaling within the myocardial interstitium and the matrix metalloproteinases. *Circ Res.* 2002;91(12):1082–1084. doi: 10.1161/01.res.0000047874.80576.5a.
23. Chen Y, Zhang Q, Liao YH, et al. Effect of tumor necrosis factor- $\alpha$  on neutralization of ventricular fibrillation in rats with acute myocardial infarction. *Mediators Inflamm.* 2011;2011:565238. doi: 10.1155/2011/565238.
24. Пономарь Е.Г., Сыркин А.Л., Гусев Д.Е., Андреев Д.А. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* — 2011. — Т.4. — №6. — С. 10–15. [Ponomar EG, Syркиn AL, Gusev DE, Andreev DA. Inflammation markers and long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome and stable coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2011;4(6):10–15. (In Russ).]
25. Cherneva ZV, Denchev SV, Gospodinova MV, et al. Inflammatory cytokines at admission –independent prognostic markers in patients with acute coronary syndrome and hyperglycaemia. *Acute Card Care.* 2012;14(1):13–19. doi: 10.3109/17482941.2011.655292.
26. Kafkas N, Venetsanou K, Patsilina S, et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card Care.* 2008;10(1):30–36. doi: 10.1080/17482940701534800.
27. Buratti T, Ricevuti G, Pechlaner C, et al. Plasma levels of procalcitonin and interleukin-6 in acute myocardial infarction. *Inflammation.* 2001;25(2):97–100. doi: 10.1023/a:1007166521791.
28. Remskar M, Horvat M, Hojker S, Noc M. Procalcitonin in patients with acute myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114(5-6):205–210.
29. Kelly D, Khan SQ, Dhillon O, et al. Procalcitonin as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Biomarkers.* 2010;15(4):325–331. doi: 10.3109/13547501003675084.
30. Ataoğlu HE, Yilmaz F, Uzunhasan I, et al. Procalcitonin: a novel cardiac marker with prognostic value in acute coronary syndrome. *J Int Med Res.* 2010;38(1):52–61. doi: 10.1177/147323001003800106.
31. Anatoliotakis N, Deftereos S, Bouras G, et al. Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):115–138. doi: 10.2174/1568026611313020004.
32. Rudolph V, Goldmann BU, Bös C, et al. Diagnostic value of MPO plasma levels in patients admitted for suspected myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2011;153(3):267–271. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.015.
33. Rudolph V, Keller T, Schulz A, et al. Diagnostic and prognostic performance of myeloperoxidase plasma levels compared with sensitive troponins in patients admitted with acute onset chest pain. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(5):561–568. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.962290.
34. Cheng ML, Chen CM, Gu PW, et al. Elevated levels of myeloperoxidase, white blood cell count and 3-chlorotyrosine in Taiwanese patients with acute myocardial infarction. *Clin Biochem.* 2008;41(7-8):554–560. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.02.006.
35. Hochholzer W, Morrow DA, Giugliano RP. Novel biomarkers in cardiovascular disease: update 2010. *Am Heart J.* 2010;160(4):583–594. doi: 10.1016/j.ahj.2010.06.010.
36. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(2):90–96. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01908.x.
37. Omran MM, Zahran FM, Kadry M, et al. Role of myeloperoxidase in early diagnosis of acute myocardial infarction in patients admitted with chest pain. *J Immunoassay Immunochem.* 2018;39(3):337–347. doi: 10.1080/15321819.2018.1492423.
38. Mittal B, Mishra A, Srivastava A, et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease. *Adv Clin Chem.* 2014;64:1–72. doi: 10.1016/b978-0-12-800263-6.00001-x.
39. Yan AT, Yan RT, Spinale FG, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is correlated with left ventricular volumes and ejection fraction in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2006;12(7):514–519. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.05.012.
40. Halade GV, Jin YF, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: a proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation. *Pharmacol Ther.* 2013;139(1):32–40. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.03.009.
41. Lahdentausta LS, Paju S, Mäntylä P, et al. Saliva and serum biomarkers in periodontitis and coronary artery disease. *J Clin Periodontol.* 2018;45(9):1045–1055. doi: 10.1111/jcpe.12976.
42. Buduneli E, Mäntylä P, Emingil G, et al. Acute myocardial infarction is reflected in salivary matrix metalloproteinase-8 activation level. *J Periodontol.* 2011;82(5):716–725. doi: 10.1902/jop.2010.100492.
43. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаккеров в биологических жидкостях человека // *Кардиология.* — 2019. — Т.59 — №11. — С. 66–75. [Chaulin AM, Karslyan LS, Grigoriyeva EV, et al. Clinical and diagnostic value of cardiac markers in human biological fluids. *Kardiologiya.* 2019;59(11):66–75. (In Russ).] doi: 10.18087/cardio.2019.11.n414.
44. Antoniades C, Bakogiannis C, Tousoulis D, et al. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(8):669–677. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.076.
45. Tousoulis D, Androulakis E, Papageorgiou N, et al. From atherosclerosis to acute coronary syndromes: the role of soluble CD40 ligand. *Trends Cardiovasc Med.* 2010;20(5):153–164. doi: 10.1016/j.tcm.2010.12.004.
46. Yan JC, Zhu J, Gao L, et al. The effect of elevated serum soluble CD40 ligand on the prognostic value in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta.* 2004;343(1-2):155–159. doi: 10.1016/j.cccn.2004.01.012.
47. Varo N, de Lemos JA, Libby P, et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;108(9):1049–1052. doi: 10.1161/01.CIR.0000088521.04017.13.
48. Xu BL, Bei CH, Wang R, Lei XX. [Serum sCD40L detection for risk evaluation of acute coronary syndromes. (In Chinese)]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2006;26(11):1656–1657.
49. Heesch C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, et al. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA.* 2004;291(4):435–441. doi: 10.1001/jama.291.4.435.
50. Marković M, Ignjatović S, Dajak M, Majkić-Singh N. Placental growth factor as short-term predicting biomarker in acute coronary syndrome patients with non-ST elevation myocardial infarction. *South Med J.* 2010;103(10):982–987. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181eda4ef.
51. Bui AH, Bonaca MP, Sabatine MS, et al. Elevated concentration of placental growth factor (PIGF) and long term risk in patients with acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34(2):222–228. doi: 10.1007/s11239-012-0704-z.
52. Tran TH, Montano MA. Chapter 1. MicroRNAs: mirrors of health and disease. *Translating MicroRNAs to the Clinic;* 2017. P. 1–15. doi: 10.1016/B978-0-12-800553-8.00001-9.
53. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993;75(5):843–854. doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-y.
54. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers. *International Journal of Biomedicine.* 2020;10(3):198–205. doi: 10.21103/Article10(3)\_RA3.
55. Sun T, Dong YH, Du W, et al. The role of MicroRNAs in myocardial infarction: from molecular mechanism to clinical application. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):745. doi: 10.3390/ijms18040745.
56. Gidlöf O, Smith JG, Miyazu K, et al. Circulating cardio-enriched microRNAs are associated with long-term prognosis following myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:12. doi: 10.1186/1471-2261-13-12.
57. Devaux Y, Mueller M, Haaf P, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain. *J Intern Med.* 2015;277(2):260–271. doi: 10.1111/joim.12183.



58. Zhu J, Yao K, Wang Q, et al. Circulating miR-181a as a potential novel biomarker for diagnosis of acute myocardial infarction. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40(6):1591–1602. doi: 10.1159/000453209.
59. Zhang Y, Cheng J, Chen F, et al. Circulating endothelial microparticles and miR-92a in acute myocardial infarction. *Biosci Rep*. 2017;37(2):BSR20170047. doi: 10.1042/BSR20170047.
60. Oerlemans MI, Mosterd A, Dekker MS, et al. Early assessment of acute coronary syndromes in the emergency department: the potential diagnostic value of circulating microRNAs. *EMBO Mol Med*. 2012;4(11):1176–1185. doi: 10.1002/emmm.201201749.
61. Goretti E, Wagner DR, Devaux Y. miRNAs as biomarkers of myocardial infarction: a step forward towards personalized medicine? *Trends Mol Med*. 2014;20(12):716–725. doi: 10.1016/j.molmed.2014.10.006.
62. Schulte C, Molz S, Appelbaum S, et al. miRNA-197 and miRNA-223 predict cardiovascular death in a cohort of patients with symptomatic coronary artery disease. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145930. doi: 10.1371/journal.pone.0145930.
63. He F, Lv P, Zhao X, et al. Predictive value of circulating miR-328 and miR-134 for acute myocardial infarction. *Mol Cell Biochem*. 2014;394(1-2):137–144. doi: 10.1007/s11010-014-2089-0.
64. Lv P, Zhou M, He J, et al. Circulating miR-208b and miR-34a are associated with left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Int J Mol Sci*. 2014;15(4):5774–5788. doi: 10.3390/ijms15045774.
65. Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, et al. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(2):277–281. doi: 10.1164/ajrccm.164.2.2008120.
66. Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol*. 2007;149(2):217–225. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03441.x.
67. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961–2966. doi: 10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9.
68. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(18):2186–2190. doi: 10.1161/01.CIR.0000127958.21003.5A.
69. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem*. 2012;58(1):257–266. doi: 10.1373/clinchem.2011.173369.
70. Salvagno GL, Pavan C. Prognostic biomarkers in acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13):258. doi: 10.21037/atm.2016.06.36.
71. Zhang K, Zhang XC, Mi YH, Liu J. Predicting value of serum soluble ST2 and interleukin-33 for risk stratification and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(19):3628–3631.
72. Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res*. 2006;98(3):351–360. doi: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48.
73. Kempf T, Wollert KC. Growth differentiation factor-15: a new biomarker in cardiovascular disease. *Herz*. 2009;34(8):594–599. doi: 10.1007/s00059-009-3317-3.
74. Rohatgi A, Patel P, Das SR, et al. Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas Heart Study. *Clin Chem*. 2012;58(1):172–182. doi: 10.1373/clinchem.2011.171926.
75. Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(1):203–210. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.213512.
76. Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, et al. Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;116(14):1540–1548. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697714.
77. Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective. *J Diabetes Res*. 2015;2015:490842. doi: 10.1155/2015/490842.
78. Kempf T, Zarbock A, Widera C, et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nat Med*. 2011;17(5):581–588. doi: 10.1038/nm.2354.
79. Schaub N, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Growth differentiation factor-15 in the early diagnosis and risk stratification of patients with acute chest pain. *Clin Chem*. 2012;58(2):441–449. doi: 10.1373/clinchem.2011.173310.
80. Kempf T, Björklund E, Olofsson S, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(23):2858–2865. doi: 10.1093/eurheartj/ehm465.
81. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110(19):3121–3128. doi: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D.
82. Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1217–1224. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.061.
83. Kang Q, Li X, Yang M, et al. Galectin-3 in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation. *Clin Chim Acta*. 2018;478:166–170. doi: 10.1016/j.cca.2017.12.041.
84. Bivona G, Bellia C, Lo Sasso B, et al. Short-term changes in Gal 3 circulating levels after acute myocardial infarction. *Arch Med Res*. 2016;47(7):521–525. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.12.009.
85. González GE, Cassaglia P, Noli Truant S, et al. Galectin-3 is essential for early wound healing and ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1423–1425. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.011.
86. Lisowska A, Knapp M, Tyćńska A, et al. Predictive value of Galectin-3 for the occurrence of coronary artery disease and prognosis after myocardial infarction and its association with carotid IMT values in these patients: A mid-term prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2016;246:309–317. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.022.
87. Wang A, Zhong C, Zhu Z, et al. Serum Galectin-3 and poor outcomes among patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2018;49(1):211–214. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019084.
88. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. — 2019. — Т.7 — №2. — С. 45–57. [Chaulin AM, Duplyakov DV. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):45–57. (In Russ).] doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005.
89. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2 // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. — 2019. — Т.7 — №4. — С. 24–35. [Chaulin AM, Duplyakov DV. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(4):24–35. (In Russ).] doi: 10.24411/2309-1908-2019-14004.
90. Cesaro A, Bianconi V, Gagnano F, et al. Beyond cholesterol metabolism: the pleiotropic effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Genetics, mutations, expression, and perspective for long-term inhibition. *Biofactors*. 2020;46(3):367–380. doi: 10.1002/biof.1619.
91. Li S, Zhang Y, Xu RX, et al. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 as a biomarker for the severity of cor-



onary artery disease. *Ann Med.* 2015;47(5):386–393. doi: 10.3109/07853890.2015.1042908.

92. Almontashiri NA, Vilmundarson RO, Ghasemzadeh N, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. *PLoS One.* 2014;9(9):e106294. doi: 10.1371/journal.pone.0106294.

93. Gao Y, Qiu Y, Wu J, et al. Acute-Phase plasma PCSK9 levels and recurrent cardiovascular events in a Chinese acute

myocardial infarction cohort. *Cardiology.* 2018;141(2):88–97. doi: 10.1159/000493785.

94. Zhang Z, Wei TF, Zhao B, et al. Sex differences associated with circulating PCSK9 in patients presenting with acute myocardial infarction. *Sci Rep.* 2019;9(1):3113. doi: 10.1038/s41598-018-35773-x.

95. Miñana G, Núñez J, Bayés-Genís A, et al. Role of PCSK9 in the course of ejection fraction change after ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(1):117–122. doi: 10.1002/ehf2.12533.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Чаулин Алексей Михайлович**, аспирант [**Aleksey M. Chaulin**, MD, assistant of the department];

**адрес:** 443001, Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171 [**address:** 171, Artsibyeshevskaya street, 443001 Samara, Russia]; **e-mail:** alekseymichailovich22976@gmail.com, **SPIN-код:** 1107-0875,

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

**Дупляков Дмитрий Викторович**, д.м.н., профессор [**Dmitry V. Duplyakov**, MD, PhD, Professor];

**тел.:** +7 (846) 373-70-64, **e-mail:** duplyakov@yahoo.com, **SPIN-код:** 5665-9578,

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>