

УДК 616-008.63

Вьюницкая Л.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Viunytska L.

P.L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kiev, Ukraine

Маркеры дисфункции эндотелия

Endothelial dysfunction markers

Резюме

В обзорной статье представлен анализ научной литературы о маркерах дисфункции эндотелия (ДЭ). Дано определение понятия «биологический маркер». Приведена классификация биологических маркеров. Охарактеризованы основные маркеры ДЭ, их клинико-диагностическое значение и особенности методов определения.

Ключевые слова: биологический маркер, дисфункция эндотелия, факторы риска атеросклероза.

Abstract

An analysis of the scientific literature on the markers of endothelial dysfunction (ED) is presented in this review article. The definition of the concept of "biological marker" is given. And classification of biological markers is shown. Basic markers of ED, their clinical and diagnostic value as well as specificity of methods of their determination are characterized.

Keywords: biological marker, endothelial dysfunction, risk factors of atherosclerosis.

В настоящее время является очевидным, что эндотелий сосудов – это активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем осуществления ряда важнейших функций: модулирования тонуса сосудов, регуляции транспорта растворенных веществ в клетки сосудистой стенки, роста этих клеток; формирования внеклеточного матрикса; защиты сосудов от возможного неблагоприятного действия циркулирующих клеток и субстанций; регуляции хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение. Под эндотелиальной дисфункцией (ЭД) понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы [1]. Дисфункция эндотелия (ДЭ) признана универсальным механизмом, через который реализуется действие всех факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В связи с этим сохраняется актуальность разработки адекватных методов оценки функционирования

Биомаркер – это измеряемый биохимический, генетический, нейрофизиологический, эндокринологический, анатомический, когнитивный, реологический показатель, указывающий на большую вероятность наличия соответствующей патологии.

эндотелия, проблема дальнейшей стандартизации методик, внедрения рутинного использования некоторых из них в клинике для выявления ранних, доклинических признаков эндотелиальной дисфункции, а также контроля адекватности проводимого лечения. Одним из принципиальных подходов в этом процессе является определение в крови уровней потенциальных маркеров ДЭ [2].

Вопрос, чем биомаркеры отличаются от показателей клинической лабораторной диагностики, определяемых в норме и патологии, побудил США к организации специальной рабочей группы (Biomarkers Definitions Working Group), которая дала следующее определение: «биологические маркеры – это количественно определяемые биологические параметры, которые как индикаторы определяют норму, патологию и результат лекарственной коррекции заболевания» [3].

Классификация биомаркеров включает [4]:

- 0-й тип – маркер, указывающий на наличие заболевания и коррелирующий с его клиническими проявлениями;
- 1-й тип – маркер, связанный с терапевтическим эффектом и механизмом действия препарата;
- 2-й тип – маркер, позволяющий предсказать благоприятный или неблагоприятный исход заболевания, эффективность лечения (предиктор клинического исхода).

К общим свойствам биомаркеров относятся их специфическая связь с патологией, чувствительность, доступность применения у лиц разного пола и возраста, однозначность идентификации, высокая разрешающая способность метода определения, совместимость с имеющимся лабораторным оборудованием, а также возможность определения биомаркера как в острой фазе заболевания, так и при ремиссии. Широкое распространение получило применение биомаркеров для идентификации и терапии сердечно-сосудистой патологии [5].

Как известно, главными факторами, повреждающими эндотелий, являются факторы риска атеросклероза. В настоящее время их насчитывают более 200 [6]. Нарушение функции эндотелия наблюдается при действии повреждающих факторов: окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеина а (ЛП (а)), С-реактивного белка (СРБ), ассоциированного с беременностью белка А плазмы (РАРР-А) и ряда других (в том числе тех, которые продуцируются самим эндотелием – гомоцистеином, эндотелином), что является теоретической основой изучения лабораторных маркеров повреждения эндотелия при ССЗ [7].

Установлено, что дисфункция эндотелия тесно связана с метаболизмом липидов. Оптимальные значения липидных параметров, принятые в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в клинической практике, представлены в табл. 1. Эти значения оптимальны для лиц взрослой популяции стран Европы, однако для пациентов с ИБС, атеросклерозом периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, а также с диабетом уровни общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП должны быть <4,5 ммоль/л (175 мг/дл), <2,5 ммоль/л (100 мг/дл) соответственно [8].

ЛПНП являются той универсальной липидно-белковой частицей, которая выполняет функции основного транспортера холестерина (ХС)

Таблица 1
Оптимальные значения липидных параметров плазмы

Липидные параметры	ммоль/л	мг/дл
ОХС	<5,0	<190
ХС ЛПНП	<3,0	<115
ХС ЛПВП	≥1,0 (у мужчин), 1,2 (у женщин)	≥40 (у мужчин), 46 (у женщин)
ТГ	<1,7	<150

в клетки различных органов и тканей, включая и клетки эндотелия. При содержании кроликов на атерогенном рационе уровень пролиферации эндотелия через 3 недели опыта увеличивается в 10 раз, а через 4–5 недель – в 17 раз [9]. Эндотелий артерий является единственным клеточным барьером на пути транспорта липопротеинов (ЛП) в сосудистую стенку, поэтому естественно, что его функциональное состояние и целостность во многом определяют скорость и пути транспорта ЛП в интиму артерий. При этом эндотелий выполняет двойную нагрузку: при участии апоВ-рецепторов обеспечивает поступление холестерина в составе ЛПНП для собственных энергозатрат клетки и контролирует поступление холестерина в составе ЛП в интиму артерий. Оба эти процесса взаимосвязаны [10].

Несмотря на доказанную связь с формированием ССЗ, холестерин ЛПНП (ХС ЛПНП) не всегда объясняет наличие атеросклероза или его осложнений [11]. Так, целью работы Б.М. Липовецкого (2014) было обследование двух групп пациентов на наличие атеросклеротических поражений, из которых одна группа характеризовалась очень высоким уровнем триглицеридов (ТГ), другая – резко сниженным содержанием антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) при отсутствии гиперлипидемии (ГЛП) [12]. Обследовано 30 человек с гипертриглицеридемией (ГТГ) >410 мг/дл (>4,6 ммоль/л) и 25 человек с низким уровнем ХС ЛПВП (<35 мг/дл или <0,90 ммоль/л) при ХС ЛПНП <3,6 ммоль/л (<140 мг/дл) и ТГ <2,6 ммоль/л (<230 мг/дл). Первая группа с ГТГ (средний возраст пациентов – 47 лет) была разделена на две подгруппы: с клиническими проявлениями атеросклероза (подгруппа А – 20 человек с уровнем ТГ=15,2±2,4 ммоль/л и подгруппа Б – без признаков атеросклероза, с уровнем ТГ=19,0±3,8 ммоль/л). Вторая группа (средний возраст обследованных – 46 лет) – с низким уровнем ХС ЛПВП (0,76±0,02 ммоль/л) – во всех случаях характеризовалась осложнениями атеросклероза, хотя ГЛП у них не было выявлено. Автором сделан вывод о том, что атеросклероз может развиваться не только на основе гиперхолестеринемии, но и при других вариантах дислипидемии, поэтому не следует ограничивать внимание только показателями общего ХС или ХС ЛПНП; необходимо уделять должное внимание ГТГ и низкому содержанию ХС ЛПВП [12].

Считают, что в развитии ДЭ имеет значение не столько уровень холестерина ЛПНП, сколько размеры частиц ЛПНП и степень их окисления. Показано, что продукты перекисидации липидов вызывают повреждение эндотелия, способствуют развитию ДЭ, накоплению холестерина в сосудистой стенке и ранним проявлениям атеросклероза [13]. Окислительная модификация липидных и аполипипропротеиновых компонентов ЛПНП является наиболее атерогенной [14].

Наиболее атерогенными считаются мелкие плотные ЛПНП (мЛПНП); они подвержены окислению в большей степени, чем гигантские, менее плотные ЛПНП, и с более высокой скоростью накапливаются в артериальной стенке. Кроме того, они хуже распознаются ЛПНП-рецепторами, за счет чего дольше циркулируют в кровотоке и, следовательно, больше подвержены модификациям, что увеличивает их атерогенный потенциал [15]. Доказано, что наличие мЛПНП ассоциировано с повышенными уровнями ТГ и ХС ЛПНП [16].

Согласно недавним исследованиям гетерогенность ЛПВП также имеет важное значение в атерогенезе [17]. Разработанные в настоящее время методы, применяемые в клинической лабораторной практике, позволяют определять до 10 подфракций ЛПВП, что открывает перспективы более эффективного изучения свойств этих частиц. Так, было показано, что присутствие в плазме крови мелких частиц ЛПВП может быть связано с риском ССЗ, в то время как более крупные частицы ЛПВП проявляют максимальные кардиопротективные свойства [18].

Изучение подфракций липопротеинов промежуточной, низкой и высокой плотностей, представленных в работе Е.А. Уткиной и соавт. (2014), выявили различия в их распределении у пациентов без поражения и с различной степенью поражения коронарных артерий. Обнаружены различия в профилях ЛПНП у пациентов с непораженными сосудами и имеющих гемодинамические поражения коронарных артерий (атерогенный профиль Б с наличием мЛПНП был выявлен у 11 и 34% пациентов соответственно) [19]. Обнаруженная независимая от ХС ЛПВП, достоверная обратная корреляция между концентрацией подфракций ЛПВП промежуточного размера и наличием и тяжестью коронарного атеросклероза позволяет рассматривать именно промежуточные подфракции ЛПВП как новый диагностический маркер коронарного атеросклероза, а также дополнительный антиатерогенный фактор [20].

При оценке функционального состояния эндотелия сосудов важное значение имеет определение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1), поскольку мощный вазоконстрикторный пептид ЭТ-1, усиливая окислительный стресс в сосудистой стенке, вызывает развитие ЭД. Кардиальные эффекты ЭТ-1 (вазоконстрикция и ишемия) реализуются через рецепторный аппарат (рецепторы субтипа А), локализованный в основном в гладкой мускулатуре венечных артерий, что дает основание предполагать непосредственное влияние пептида на миокард [21].

Эндотелин-1 причастен к ряду патологических процессов (развитию инфаркта миокарда, нарушению ритма сердца, формированию легочной и системной артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца и др.) [22]. Так, по данным А.Х. Ахминеевой и соавт. (2014), уровень ЭТ-1 в плазме крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС) значительно превышал уровень ЭТ-1 в плазме крови соматически здоровых лиц. При ИБС медиана, интерквартильные и интерпроцентильные размахи уровня ЭТ-1 составили 10,5 [6,1; 14,1], [5,3; 21,4] пг/мл против 3,3 [3,1; 3,5], [3,0; 3,9] пг/мл в группе соматически здоровых лиц, что отражало гиперпродукцию данного пептида при указанной патологии и развитие эндотелиальной дисфункции [23].

ЭТ-1 имеет прогностическое значение при нарушении сердечной деятельности, при инфаркте миокарда (ИМ). Многие авторы рассма-

ЭТ-1 является мощным и длительно действующим сосудистым констриктором с эффективностью, на порядок превышающей вазоконстрикторный потенциал ангиотензина II, за что справедливо получили характеристику «мощнейшего из всех известных короткоживущих, но длительно действующих медиаторов».

тривают данный лабораторный тест как маркер коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции. Предполагают, что высокий уровень ЭТ-1 у пациентов с ИБС является предиктором тяжести течения заболевания и развития послеоперационных осложнений.

Многообразие эндотелинопосредованных эффектов в некоторой мере обусловлено полиморфизмом самого эндотелина и его локализации. В низких концентрациях эндотелин-1 оказывает вазодилатирующий эффект, а в высоких – опосредует вазоконстрикцию артерий и вен путем активации Ca^{2+} каналов, вызывает пролиферацию гладких миоцитов и фибробластов сосудистой стенки, участвует в процессе программированной клеточной гибели – апоптозе, вызывает экспрессию адгезивных молекул. Эффекты эндотелинов определяются и свойствами рецепторов, с которыми они соединяются. Связываясь с эндотелин А-рецепторами, они тормозят синтез NO в сосудах и вызывают их сужение; присоединившись к рецепторам В-1, расширяют сосуды (тормозится образование цАМФ и усиливается синтез NO) [24]. Так, с целью изучения роли факторов эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, циклический гуанозинмонофосфат – цГМФ) в формировании острого ИМ проводилось обследование 114 пациентов с первых суток заболевания по 28-е сутки. Наблюдалось повышение уровня вазоконстриктора ЭТ-1 и уменьшение концентрации вазодилатора цГМФ, что свидетельствует о превалировании процессов вазоконстрикции. Было доказано влияние размера некроза на экспрессию ЭТ-1 [25]. Установлена положительная корреляция между уровнем эндотелина-1 и глубиной некротического поражения, а также осложненным течением ИМ [26]. В остром периоде ИМ показатели кардиогемодинамики в группах с исходно низкими, средними и высокими значениями эндотелина-1 не отличались. Через 3 месяца после перенесенного ИМ в группе с высоким уровнем эндотелина-1 сохранилась эндотелиальная дисфункция и определялась неблагоприятная динамика постинфарктного ремоделирования [27].

У пациентов с сердечной недостаточностью (СН) в плазме крови концентрация ЭТ-1 значительно повышена, что связано с возрастанием его синтеза по сравнению с лицами контрольной группы. При этом параллельное увеличение скорости разрушения этого вазоконстриктора не приводило к нормализации его уровня при СН [28]. Отмечено, что плазменная концентрация ЭТ-1 позитивно коррелирует с функциональным классом СН. В то же время у пациентов с латентной СН уровень ЭТ-1 изменялся не столь отчетливо. У пациентов с ИБС с СН 1-го функционального класса часто обнаруживается избыточная функциональная активность ЭТ-1 [28].

Согласно данным В. Glowinska и соавт. у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ожирением и сахарным диабетом значительно повышен уровень эндотелина-1 (0,71 пг/мл по сравнению с 0,40 пг/мл у лиц контрольной группы). Установлена положительная корреляция между уровнем эндотелина-1 и индексом массы тела, концентрациями ХС и ТГ [29].

Образующиеся в физиологических условиях небольшие количества эндотелинов, реагируя с В-1-рецепторами, расширяют сосуды. Однако

Плазменный уровень ЭТ-1 существенно повышается при ИМ даже при отсутствии клинических признаков СН, и это обязательно нужно учитывать.

поврежденный эндотелий синтезирует большое количество эндотелинов, вызывающих вазоконстрикцию. Введенные добровольцам большие дозы эндотелинов приводят к значительным изменениям системной гемодинамики: снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ударного объема сердца, увеличению на 50% сосудистого сопротивления в большом круге кровообращения и на 130% – в малом [30].

Таким образом, среди вазоконстрикторных эндотелий-зависимых факторов ведущее место, согласно современным представлениям, отводится эндотелину-1, который является не только мощным вазоконстриктором, но и сенсibiliзирует сосуды к действию других сосудосуживающих посредников. Его вазоконстрикторный эффект сопровождается значительными изменениями системной и региональной гемодинамики [31].

Как показывают результаты исследований последних лет, классические факторы риска развития атеросклероза не могут полностью объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений. Не так давно выделена группа так называемых новых факторов риска, к которым, прежде всего, относят увеличение уровня гомоцистеина в крови [32, 33].

Доказан ряд неблагоприятных биологических эффектов повышенного уровня гомоцистеина, которые могут иметь значение в патогенезе системных сосудистых и локальных тканевых нарушений, таких как повреждение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции, активация пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, повреждение эндоплазматического ретикулума, приводящее к нарушению биосинтеза холестерина и триглицеридов, усиление воспалительной реакции в ответ на повреждение эндотелия, активация апоптоза эндотелиоцитов, протромботические эффекты [34, 35].

Высокая концентрация гомоцистеина может привести к активации XII и V факторов свертывания крови, а также к экспрессии тканевого фактора; одновременно нарушается высвобождение естественных ингибиторов коагуляции и антиагрегантов – протеина С, ингибитора внешнего пути свертывания крови; подавляется гликозаминогликан-зависимая активация антитромбина III, снижается активность тромбомодулина.

Наряду с этим наблюдается повышенная агрегация тромбоцитов вследствие снижения выработки эндотелиоцитами релаксирующего фактора и NO, а также усиленного высвобождения поврежденным эндотелием фактора Виллебранда.

Уменьшение объема синтеза оксида азота эндотелием может быть обусловлено снижением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы вследствие токсического действия продуктов перекисного окисления липидов, инициируемого гомоцистеином.

Таким образом, проатерогенные и тромбофилитические эффекты, обусловленные гипергомоцистеинемией, в совокупности способствуют развитию дисфункции эндотелия [36, 37].

Натощак нормальный уровень гомоцистеина составляет от 8 до 12 мкмоль/л, повышенные значения разделяют на легкую (16–30 мкмоль/л), среднюю (31–100 мкмоль/л) и тяжелую (>100 мкмоль/л) степень гипергомоцистеинемии.

Гомоцистеин – природная небелковая аминокислота, продукт метаболизма метионина – одной из 8 незаменимых аминокислот.

Гипергомоцистеинемия – одна из важных составляющих патогенеза поражения органов-мишеней, включая сосудистую систему сердца, часто приводящая к глобальной дисфункции эндотелия и развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Присутствие гомоцистеина в крови C.J. Boushey и соавт. (1995) рассматривают как независимый фактор риска атеротромбоза, если уровень циркулирующего в крови гомоцистеина превышает 8–10 мкмоль/л [38]. Е.Н. Березиковой и соавт. (2014) продемонстрировано, что определение исходного уровня гипергомоцистеинемии более 18,5 мкмоль/л (чувствительность – 71%, специфичность – 90%) позволяет с наибольшей вероятностью прогнозировать высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН ишемического генеза [39].

Гипергомоцистеинемия способна оказывать прямое цитотоксическое действие на эндотелий артерии, активировать митотическую активность сосудистых гладкомышечных клеток, агрегационную активность тромбоцитов, а также блокировать эндотелиальную NO-синтазу, что проявляется эндотелиальной дисфункцией, утолщением интимы-медиа артерий и повышением тромбогенного риска.

В настоящее время исследования гомоцистеина являются одним из приоритетных направлений в области клинической диагностики как в Украине, так и за рубежом.

В последние годы особое значение приобрела воспалительная теория атерогенеза. Признаки локального неспецифического воспалительного процесса при атеросклерозе прослеживаются с самых ранних стадий развития поражения стенки сосуда до момента дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки. Воспаление является неспецифической, но стереотипной и универсальной реакцией эндотелия на повреждение, вызываемое столь разнообразными повреждающими воздействиями – факторами риска [41, 42].

Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и воспаления объясняется не только общими пусковыми стимулами (механического, химического, иммунного, токсического и другого происхождения), но и комплексом клеточно-гуморальных факторов, которые действуют патогенетически и являются маркерами этих состояний, факторами дальнейшего повреждения эндотелия и усугубления его дисфункции. Среди них – фактор некроза опухоли α (ФНО- α), провоспалительные и противовоспалительные интерлейкины, факторы адгезии, СРБ, иммунные комплексы, реактивные формы кислорода и др. [43].

В ответ на инфекцию или повреждение тканей резко увеличивается («позитивные» белки) или, наоборот, снижается («негативные» белки) концентрация некоторых белков плазмы крови, имеющих общее название «белки острой фазы». К позитивным белкам острой фазы воспаления относится и СРБ – бета-глобулин. Концентрации СРБ выше 1 мг/л используются в лабораторной диагностике как показатель воспалительного процесса и степени его тяжести, снижение уровня СРБ – показатель нормализации [44].

СРБ является одним из самых чувствительных белков острой фазы – его уровень в плазме быстро изменяется даже при обычной простуде; синтезируется в печени, не имеет суточных колебаний, не разрушается

Гомоцистеин активирует стрессовую реакцию эндотелиоцитов и кардиомиоцитов на повреждение с последующей активацией их апоптоза [40].

в замороженной плазме. Уровень СРБ существенно повышается уже через 6–8 ч после повреждения ткани, достигает максимума через 48 ч и затем снижается; период его полувыведения составляет 48 ч, при этом время полужизни самого СРБ – 19 ч.

В современной медицинской практике термином «базовый уровень СРБ» обозначают концентрацию СРБ, которая стабильно выявляется у практически здоровых лиц, а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания [45].

Измерение базовых уровней СРБ позволяет оценить степень риска развития острого ИМ, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Американская ассоциация кардиологов подразделяет пациентов на 3 группы риска развития сердечно-сосудистой патологии в зависимости от концентрации СРБ в крови: низкая вероятность – менее чем 1 мкг/мл; средняя вероятность – от 1 до 3 мкг/мл; высокая вероятность – более чем 3 мкг/мл [46]. У пациентов с нестабильной стенокардией повышенный базовый уровень СРБ встречается значительно чаще (70%), чем при стенокардии напряжения (20%). Среди пациентов с нестабильной стенокардией, у которых в последующем развился острый ИМ, уровень СРБ был повышен (> 3 мг/л) практически у всех пациентов (98%).

СРБ формирует патофизиологические комплексы СРБ + ЛПОНП и является вектором направленного переноса субстрата энергии насыщенных и ненасыщенных жирных кислот (ЖК) к клеткам рыхлой соединительной ткани. В связи с этим СРБ может присутствовать в интиме, в местах активной функции клеток, которые формируют атеромы. При этом СРБ инициирует направленный поток к клеткам в интиме артерий только насыщенных ЖК и ненасыщенных ЖК в форме триглицеридов, включенных в состав ЛПОНП. СРБ не принимает непосредственного участия в деструктивном, противовоспалительном процессе в интиме артерий; его сочетанно формируют клетки монослоя эндотелия, оседлые макрофаги, мигрировавшие моноциты и фенотипически измененные гладкомышечные клетки. Отложение СРБ в интиме происходит преимущественно в бляшках с большим количеством ТГ. Возрастание уровня СРБ сыворотки крови и одновременно высокое содержание ТГ и ХС является тестом вторичного атеросклероза и реальным фактором разрыва покрышек мягких атером и тромбоза коронарных артерий на фоне поражения интимы по типу атеротромбоза.

Повышенные уровни СРБ связаны с повышенным кровяным давлением. Так, в недавно выполненном исследовании показано, что и для мужчин, и для женщин с артериальной гипертензией (АГ) уровень СРБ составлял $2,3 \pm 0,07$ мг/л, тогда как в контрольной группе – $1,6 \pm 0,07$ мг/л [47]. Однако следует иметь в виду, что повышенные уровни СРБ причиной гипертензии не являются [48].

Эксперты Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (ЕОГ/ЕОК, 2003) относят С-реактивный белок к числу основных факторов риска ССЗ. Эта позиция основывается на доказанной прогностической ценности теста его определения, сопоставимой с таковой для уровня холестерина ЛПНП, а также выраженной ассоциацией с метаболическим синдромом [49].

В настоящее время существует два метода определения СРБ: низко- и высокочувствительный. У первого метода нижний предел нормы составляет 10 мг/л. У высокочувствительного метода значение 10 мг/л является верхней границей, нижняя его граница – 0,5 мг/л.

Повышение уровня СРБ в пределах 3–10 мг/л характеризуется как субклиническое; для определения столь низких концентраций СРБ используют высокочувствительный метод. Высокочувствительное измерение СРБ следует применять для оценки рисков прогрессирования атеросклероза, риска острых коронарных событий и ишемических инсультов. Применение метода высокочувствительного определения СРБ (hsCRP) при измерениях в диапазоне его «нормальных» концентраций дает дополнительную прогностическую информацию, кроме известных оценок риска по Фрамингемской шкале во всех обследованных выборках [48].

Кровь для исследования hsCRP может быть взята как натощак, так и после еды у метаболически стабильных пациентов. Определение hsCRP проводят в дублях, желательное повторное исследование через две недели. Если уровень hsCRP больше 10 мг/л, определение повторяют и проводят обследование пациента с целью исключения инфекционных и воспалительных заболеваний. Определения СРБ необходимо избегать после перенесенной острой инфекции, так как его уровень остается повышенным в течение 2–3 недель; не следует также использовать тест его определения в качестве маркера сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [50].

Таким образом, можно констатировать, что С-реактивный белок является дополнительным и независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и по информационной значимости занимает ведущее место при оценке степени риска развития будущих тромбозов и сердечно-сосудистых событий.

В последние годы большой интерес вызывает определение компонентов крови, показатели содержания которых отражают активность других различных процессов, происходящих при атеросклерозе. Среди них – маркер эндогенной деструкции – ассоциированный с беременностью белок А плазмы (РАРР-А) [51].

Белки беременности с момента их обнаружения и описания в конце 60-х – начале 70-х гг. прошлого века остаются в центре внимания медиков, биологов, химиков, так как до настоящего времени сведения об их структуре и свойствах остаются неполными и многие вопросы нуждаются в уточнении. Различают специфические белки беременности и белки, ассоциированные с беременностью. Первые обнаруживаются в физиологических условиях исключительно у беременных женщин, вторые могут присутствовать в меньших количествах у женщин вне беременности и у мужчин. Протеин РАРР-А относят ко второй группе [52]. По своему химическому строению РАРР-А следует отнести к гликопротеинам, в отношении гормоноподобной активности его считают нейтральным. В 1974 г. [53] впервые РАРР-А был идентифицирован среди трех других белков циркуляции электрофоретическими методами в сыворотке крови беременных женщин при помощи иммунной антисыворотки против белков плазмы крови беременных [53].

Измерение уровня СРБ следует проводить не только для диагностики, но и для оценки тяжести воспалительных процессов (диапазон измеряемых концентраций от 10 мг/л и выше), а также с целью определения рисков, связанных с вялотекущим воспалением (диапазон измеряемых концентраций менее 10 мг/л).

Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (РАРР-А) – цинксодержащая металлопротеиназа, активирующая инсулиноподобный фактор роста. Источниками РАРР-А являются макрофаги, фибробласты, остеобласты, стромальные клетки костного мозга и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Недавно стало известно, что РАРР-А в избытке продуцируется клетками атеросклеротической бляшки, особенно нестабильной [54].

Исследования показали, что синтез РАРР-А повышается в тканях в ответ на повреждение, и его биологическое действие опосредовано через инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), который способствует восстановлению поврежденных тканей благодаря повышению чувствительности клеток к инсулину, стимуляции неоангиогенеза, вазодилатации и цитопротективному действию [55]. Получены данные, свидетельствующие, что РАРР-А представляет собой местный регулятор активности ИФР-1 и может играть роль в местной пролиферативной реакции. Даже незначительные повреждения в тканях, такие как преходящая ишемия, приводят к активации этого механизма защиты, благодаря чему при ССЗ РАРР-А может выступать в роли высокочувствительного биохимического маркера воспаления и повреждения.

L.G. Futterman и L. Lemberg (2002) показали, что в контрольной группе РАРР-А был ниже (3,8–10,4 мМЕ/л), чем у пациентов с нестабильной стенокардией (в среднем – 22,5 мМЕ/л) и инфарктом миокарда (в среднем – 46,6 мМЕ/л) даже в отсутствие повышенных уровней тропонинов или С-реактивного белка в крови [56]. Предполагается, что изменение концентраций РАРР-А у пациентов с ИБС поможет прогнозировать развитие острого коронарного синдрома и определять прогноз. На основании этих данных было выдвинуто предположение, что РАРР-А может быть специфическим маркером острого коронарного синдрома [57].

Были рассчитаны чувствительность и специфичность определения РАРР-А и СРБ для выявления пациентов с нестабильной стенокардией (табл. 2). Сравнение показало, что наибольшей чувствительностью для выявления нестабильной стенокардии (68%) обладает РАРР-А. Специфичность теста при определении уровней РАРР-А примерно такая же, как и при определении СРБ [58].

РАРР-А функционально связан с инсулиноподобным фактором роста (ИФР-1), и его экспрессия возрастает при повышении потребности в последнем. ИФР-1 обладает проатерогенным действием, активируя макрофаги, хемотаксис иммунокомпетентных клеток и стимулируя выброс маркеров воспаления, а также повышая захват макрофагами липопротеинов низкой плотности. Считают, что при остром коронарном синдроме активизируется этот механизм защиты. При этом повышается экспрессия РАРР-А, который будучи металлопротеиназой, активирует ИФР-1, отщепляя от него связанный с ним белок [59].

A. Bayes-Genis и соавт. показали, что экспрессия РАРР-А повышена в легкоранимых и минимально выражена в стабильных атеросклеротических бляшках. Обращают внимание, что у больных ишемической болезнью сердца, умерших внезапно, были выявлены повышенные уровни РАРР-А в поврежденных атеросклеротических бляшках. Эти же авторы впервые выявили повышение уровней РАРР-А в плазме

В последнее время установлена связь РАРР-А с повышенным риском осложнений ИБС.

Таблица 2

Сравнение диагностической значимости определения концентрации PAPP-A и С-реактивного белка для определения нестабильной стенокардии (НС)

Маркер	PAPP-A	СРБ
Пограничное значение (медиана распределения)	10 мМЕ/л	5,35 мг/л
Диагностическая чувствительность при диагностике НС	70%	65%
Диагностическая специфичность	68%	67%

крови у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ [60]. Определение уровня PAPP-A (как маркера) позволяет судить о разрыве бляшки раньше, чем исследование тех маркеров, которые указывают на начало развития ИМ и некроз миокарда. Возможность раннего установления риска неблагоприятного события делает определение уровня PAPP-A в плазме крови перспективным стратификационным инструментом в классификации пациентов с подозрением на острые коронарные синдромы.

J. Lund и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором приняли участие 136 пациентов с клиническими признаками нестабильной стенокардии. Показано, что повышение уровней PAPP-A более 29 мМЕ/л в течение первых 24 ч после госпитализации было связано с повышением риска смерти, острым ИМ или реваскуляризацией миокарда в течение последующих 6 месяцев, независимо от других факторов риска. Показано, что у исследуемых пациентов содержание PAPP-A явилось более чувствительным предиктором отдаленного прогноза, чем уровни С-реактивного белка [61].

Таким образом, в кардиологической практике лабораторный тест определения PAPP-A применяется в качестве маркера эндотелиальной дисфункции при нестабильности атеросклероза и риска развития ИМ. У пациентов с ССЗ выявляется PAPP-A, концентрация которого может быть измерена с использованием коммерческих наборов реагентов, например ACTIVE PAPP-A ELISA DSLABS (США).

Проблема количественного определения содержания биологически важных соединений, по своей информационной значимости относимых к биомаркерам, носит довольно сложный характер, что вообще характерно для эндогенных соединений. Низкая аналитическая вариабельность – основное требование ко всем биомаркерам. Она предусматривает хорошую воспроизводимость, выражающуюся в степени соответствия аналитическому стандарту и количественной оценке в пределах допустимого. Определение биомаркеров возможно как методами биоаналитической, так и клинической химии. Биоаналитическая химия использует физико-химические методы анализа: хроматография и масс-спектрометрия. Несмотря на то, что эти методы имеют довольно высокую производительность и пригодны для открытия и определения новых биомаркеров, белковые биомаркеры обычно изучаются методами иммуноферментного анализа. Новые биомаркеры используются в клинике, если тесты их определения целенаправленно характеризуют заболевание и последствия терапии, а также воспроизводимо определяются и легко идентифицируются клиницистами [4].

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Ostroumova O., Dubinskaya R. (2005) Disfunkciya e'ndoteliya pri serdechno-sosudistyh zabo-levaniyah (po materialam XIII Evropejskoj konferencii po arterial'noj gipertenzii) [Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases (on materials of the 13TH European Conference on hy-pertension)]. *Cardiology*, no 2, pp. 59–62.
2. Lapshina L., Kravchun P., Titova A., Glebova O. (2009) Znachenie opredeleniya nitritov-nitratov kak markerov disfunkcii e'ndoteliya pri serdechno-sosudistoj patologii [Value of nitrite-nitrate determination as markers of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases]. *Ukrainian Medical Journal*, no 6, pp. 49–53.
3. Puntmann V.O. (2009) How-to guide on biomarkers: biomarker definitions, validation and appli-cations with examples from cardiovascular disease. *Postgrad Med J*, vol. 85, no 1008, pp. 538–545.
4. Miroshnichenko I., Pticina S. (2009) Biomarkery v sovremennoj mediko-biologicheskoy praktike [Biomarkers in modern biomedical practice]. *Biomedical Chemistry*, no 4, pp. 425–440.
5. Karacalioglu O., Arslan Z., Kilic S. (2007) Baseline serum levels of cardiac biomarkers in patients with stable coronary artery disease. *Biomarkers*, vol. 12, no 5, pp. 533–540.
6. Buval'cev V., Kamyshova T., Spasskaya M., Nebieridze D. (2002) Disfunkciya e'ndoteliya kak integral'nyj faktor riska ateroskleroza i vozmozhnosti ee korrekcii [Endothelial dysfunction as integrated risk factor of atherosclerosis and possibilities of its correction]. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, no 5, pp. 30–32.
7. Sirik V. (2006) Osnovni markeri endotelial'noi disfunkcii, rol' u formuvanni i progresuvanni serce-vo-sudinnih hvorob [The main markers of endothelial dysfunction, the role in the development and progression of cardiovascular diseases]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, no 1, pp. 16–20.
8. Karas'kov A., Mironenko S., Panasenko V., Pustovetova M. (2011) Markery e'ndotelial'noj disfunk-cii v dinamike ishemicheskoy bolezni serdca u lic molodogo vozrasta [Markers of endothelial dysfunction in the dynamics of coronary heart disease in young age]. *Health and education in Siberia*, no 6, pp. 1–6.
9. Nagornev V., Babushkina T. (1987) Gistoradioavtograficheskij kolichestvennyj analiz osoben-nostej proliferacii kletok stenki aorty krolikov pri e'ksperimental'nom ateroskleroze [Hisoradio-autographic quantitative analysis of aortic wall cell proliferation features in rabbits with experi-mental atherosclerosis]. *Bulletin of Experimental Biology*, no 1, pp. 104–106.
10. Nagornev V., Yakovleva O. (2002) Mikrocirkulyaciya lipoproteidov nizkoj plotnosti cherez e'ndotelij v norme i pri ateroskleroze [Low density lipoprotein microcirculation through the en-dothelium in health and in atherosclerosis]. *The regional blood circulation and microcirculation*, no 1, pp. 14–20.
11. Slapikas R., Luksiene D., Slapikiene B. (2005) Prevalence of cardiovascular risk factors in cor-onary heart disease patients with different low-density lipoprotein phenotypes. *Medicine*, vol. 41, no 11, pp. 925–931.
12. Lipoveckij B. (2013) O razvitii ateroskleroza i ego oslozhnenij u bol'nyh s vysokim urovnem tri-gliceridov ili nizkim urovnem lipoproteidov vysokoj plotnosti [On the development of athero-sclerosis and its complications in patients with high level of triglycerides or low level of high density lipoprotein]. *Atherosclerosis and dyslipidemia*, no 3, pp. 56–59.
13. Bratus' V., Talaeva T. (1998) Rol' modifikacii lipoproteinov v patogeneze ateroskleroza [The role of lipoproteins modification in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine*, no 2, pp. 234–252.
14. Stocker R., Kearney J.F. (2005) New insights on oxidative stress in the artery wall. *J Thromb Hae-most*, vol. 3, no 8, pp. 1825–1834.
15. Hirayama S., Miida T. (2012) Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*, vol. 414, pp. 215–224.

16. Oravec S., Dostal E., Dukát A. (2011) HDL subfractions analysis: a new laboratory diagnostic assay for patients with cardiovascular diseases and dyslipoproteinemia. *Neuro Endocrinol Lett*, vol. 32, no 4, pp. 502–509.
17. Superko H.R., Pendyala L., Williams P.T. (2012) High-density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease. *J Clin Lipidol*, vol. 6, no 6, pp. 496–523.
18. Cohen A., Myerscough M.R., Thompson R.S. (2014) Athero-protective effects of high density lipoproteins (HDL): An ODE model of the early stages of atherosclerosis. *Bull Math Biol*, vol. 76, no 5, pp. 1117–1142.
19. Utkina E., Afanas'eva O., Ezhov M. (2014) Svyaz' razlichnyh podfrakcij lipoproteidov s koronarnym aterosklerozom u muzhchin srednego vozrasta, poluchavshih terapiyu statinami [The relationship of the various lipoprotein subfractions with coronary atherosclerosis among middle-aged men who received statins therapy]. *Heart Vestnik*, no 1, pp. 68–76.
20. Camont L., Chapman M.J., Kontush A. (2011) Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med*, vol. 17, no 10, pp. 594–603.
21. Gomazkov O. (2001) E'ndotelin v kardiologii: molekulyarnye, fiziologicheskie i patologicheskie aspekty [Endothelin in cardiology: molecular, physiological and pathological aspects]. *Cardiology*, no 2, pp. 50–56.
22. Schiffrin E.L. (2005) Vascular endothelin in hypertension. *Vascul Pharmacol*, vol. 43, no 1, pp. 19–29.
23. Ahmineeva A., Polunina O., Voronina L., Sevost'yanova I. (2014) Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovaniya markerov e'ndotelial'noj disfunkcii pri ishemicheskoy bolezni serdca [Clinical and diagnostic value of endothelial dysfunction markers study in coronary heart disease]. *Kuban Research Medical vestnik*, no 1, pp. 29–31.
24. Sandoval Y.H., Atef M.E., Levesque L.O. (2014) Endothelin-1 signaling in vascular physiology and pathophysiology. *Curr Vasc Pharmacol*, vol. 12, no 2, pp. 202–214.
25. Shkol'nik V., Kochubej O. (2007) Imunne zapalennyya ta endotelial'na disfunkciya yak faktori rozvitu gostrogo infarktu miokarda [Immune inflammation and endothelial dysfunction as factors of acute myocardial infarction development]. *Medical practice*, no 3, pp. 6–9.
26. Barbarash O., Kashtalap V., Karetnikova V. (2007) Klinicheskaya znachimost' pokazatelej e'ndotelial'noj disfunkcii, oksidativnogo stressa i gemostaza u bol'nyh infarktomyokarda [Clinical significance of endothelial dysfunction indicators, oxidative stress and hemostasis in patients with myocardial infarction]. *Pathology of the circulatory and cardiac surgery*, no 2, pp. 28–33.
27. Kravchun P., Lapshina L., Glebova O. (2012) E'ndotelial'naya funkciya i kardiogemodinamika v klasterah, razdelennyh po urovnyu e'ndotelina-1, pri ostrom infarkte miokarda i pozdnem postinfarktnom periode [Endothelial function and cardiohemodynamics in clusters separated by the level of endothelin-1 in acute myocardial infarct and in late postinfarction period]. *International Medical Journal*, no 1, pp. 22–26.
28. Vizir V., Berezin A. (2003) Rol' e'ndotelina-1 v progressirovanii serdechnoj nedostatochnosti [The role of endothelin-1 in heart failure progression]. *Ukrainian Medical Journal*, no 3, pp. 5–16.
29. Głowińska B., Urban M., Hryniewicz A. (2004) Endothelin-1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors. *Kardiologia Pol*, vol. 61, no 10, pp. 329–338.
30. Korzh A. (2003) Znachenie e'ndotelial'noj disfunkcii v razvitii zabolevanij serdechno-sosudistoy sistemy [Significance of endothelial dysfunction in the development of cardiovascular diseases]. *International Medical Journal*, no 3, p. 10.
31. Vatutin N., Kalinkina N., Demidova A. (2006) E'ndoteliny i serdechno-sosudistaya patologiya [Endothelins and cardiovascular pathology]. *Ukrainian Medical Journal*, no 1, pp. 101–106.
32. Selhub J. (2006) The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J Nutr*, vol. 136, no 6, pp. 1726S–1730S.
33. Selhub J. (2008) Public health significance of elevated homocysteine. *Food Nutr Bull*, vol. 29, no 2, pp. S116–S125.

34. Vizir V., Buryak V. (2008) Gomocistein kak faktor riska serdechno-sosudistyh zabolevanij: sovremennye vzglyady na problemu [Homocysteine as a risk factor of cardiovascular diseases: modern perspectives on the problem]. *Zaporozhye Medical Journal*, no 1, pp. 58–63.
35. Zhukova V., Protas Yu., Gnidenko K. (2006) Gipergomocisteinemiya: stan problemi [Hyperhomocysteinemia: the state of the problem]. *Modern gastroenterology*, no 1, pp. 87–92.
36. Fowler B. (2005) Homocysteine: overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Semin Vasc Med*, vol. 5, no 2, pp. 77–86.
37. Matthews R.G., Elmore C.L. (2007) Defects in homocysteine metabolism: diversity among hyperhomocyst(e)inemias. *Clin Chem Lab Med*, vol. 45, no 12, pp. 1700–1703.
38. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G. (1995) A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, vol. 274, no 13, pp. 1049–1057.
39. Berezikova E., Pustovetova M., Shilov S. (2014) Prognosticheskaya rol' metabolicheskogo faktora riska (gipergomocisteinemii) v razvitii hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [The prognostic role of metabolic risk factor (hyperhomocysteinemia) in the development of chronic heart failure]. *Pathology of the circulatory and cardiac surgery*, no 1, pp. 20–25.
40. Ma S., Zhang H., Sun W. (2013) Hyperhomocysteinemia induces cardiac injury by up-regulation of p53-dependent Noxa and Bax expression through the p53 DNA methylation in ApoE(-/-) mice. *Acta Biochim Biophys Sin*, vol. 45, no 5, pp. 391–400.
41. Kazimirko V., Kutovoj V., Ponomareva G. (2006) Ateroskleroz kak vospalenie (obzor) [Atherosclerosis as an inflammation (review)]. *Collected Works employees P.L. Shupyk NMAPE*, issue 15, book 2, pp. 648–653.
42. Klimenko M., Ataman Yu. (2007) Ateroskleroz yak hronichne zapalennya [Atherosclerosis as chronic inflammation]. *Experimental and Clinical Medicine*, no 4, pp. 4–12.
43. Lutaj M. (2004) Ateroskleroz i vospalenie [Atherosclerosis and inflammation]. *Heart and blood vessels*, no 3, pp. 89–100.
44. Minaev C., Isaeva A., Obedin A. (2011) C-reaktivnyj belok – glavnyj marker dinamiki techeniya ostryh vospalitel'nyh processov v klinicheskikh usloviyah [C-reactive protein - the main dynamic marker of acute inflammatory processes flowing in clinical settings]. *Medical Bulletin of the North Caucasus*, no 2, pp. 95–99.
45. Titov V. (2008) C-reaktivnyj belok – vliyanie gormonov, fizicheskoy aktivnosti, zhirnyh kislot pishhi. Rol' v aterotromboze arterij i diagnosticheskoe znachenie [C-reactive protein – the influence of hormones, physical activity, food fatty acids. The role in arteries atherothrombosis and diagnostic value]. *Clinical Laboratory Diagnostics*, no 7, pp. 3–15.
46. Sabatine M.S., Morrow D.A., Jablonski K.A. (2007) Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*, vol. 115, no 2, pp. 1528–1536.
47. Lu H.H., Guo Z.R., Hu X.S. (2013) The prospective study of association between C-reactive protein and hypertension in community population. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, vol. 47, no 11, pp. 1026–1030.
48. Hage F.G. (2012) Hypertension and C-reactive protein. *Hypertens Res*, vol. 35, no 10, pp. 969–971.
49. Mamedova S., Salamatina L., Urvanceva I. (2011) S-reaktivnyj belok kak faktor riska serdechno-sosudistyh zabolevanij (obzor literatury) [C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular diseases (literature review)]. *Bulletin of the Surgut State University. Medicine*, no 3, pp. 40–47.
50. Shevchenko O. (2003) Vysokochuvstvitel'nyj analiz S-reaktivnogo belka i ego primenenie v klinicheskoy praktike [High-sensitivity C-reactive protein analysis and its application in clinical practice]. *Laboratory Medicine*, no 6, p. 12.
51. Shevchenko O., Shevchenko A., Kochetova E., Orlova O. (2006) Associirovannyj s beremennost'yu protein plazmy – novyj biohimicheskij marker ostrogo koronarnogo sindroma i prediktor ne-

- blagopriyatnogo prognoza u bol'nyh ishemicheskoy bolezniyu serdca [Pregnancy-associated plasma protein - a new biochemical marker of acute coronary syndrome and predictor of adverse prognosis in patients with coronary heart disease]. *Cardiovascular therapy and prevention*, no 4, pp. 110–116.
52. Meisel M., Römer T., Straube W. (1993) Diagnostic value of some pregnancy-associated proteins. *Zentralbl Gynakol*, vol. 115, no 9, pp. 383–387.
 53. Lin T.M., Halbert S.P., Kiefer D., Spellacy W.N. (1974) Three pregnancy-associated human plasma proteins: purification, monospecific antisera and immunological identification. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, vol. 47, no 1, pp. 35–53.
 54. Cosin-Sales J., Christiansen M., Kaminski P. (2004) Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris. *Circulation*, vol. 109, no 14, pp. 1724–1728.
 55. Shah P.K., Galis Z.S. (2001) Matrix metalloproteinase hypothesis of plaque rupture: players keep piling up but questions remain. *Circulation*, vol. 104, no 16, pp. 1878–1880.
 56. Futterman L.G., Lemberg L. (2002) Novel markers in the acute coronary syndrome: BNP, IL-6, PAPP-A. *Am J Crit Care*, vol. 11, no 2, pp. 168–172.
 57. Laterza O.F., Cameron S.J., Chappell D. (2004) Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A as a prognostic indicator in acute coronary syndrome patients. *Clin Chim Acta*, vol. 348, no 1–2, pp. 163–169.
 58. Shevchenko O. (2008) Sravnitel'nyj analiz urovnya proteina i plazmy i drugih markerov vospaleniya v krovi u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom [A comparative analysis of the level of plasma protein and other markers of inflammation in the blood of patients with acute coronary syndrome]. *Russian Cardiology Journal*, no 6, pp. 14–18.
 59. Uzui H., Harpf A., Liu M. (2002) Increased expression of membrane type 3-matrix metalloproteinase in human atherosclerotic plaque: role of activated macrophages and inflammatory cytokines. *Circulation*, vol. 106, no 24, pp. 3024–3030.
 60. Bayes-Genis A., Conover C.A., Overgaard M.T. (2001) Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, vol. 345, no 14, pp. 1022–1029.
 61. Lund J., Qin O.P., Ilva T. (2003) Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation*, vol. 108, no 16, pp. 1924–1926.

Поступила в редакцию 04.06.2015

Контакты: ovmila@gmail.com

(Вьюницкая Людмила Васильевна – к.б.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика)

Received 04.06.2015

Contacts: ovmila@gmail.com