

УДК 616.1

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ИНФАРКТ МИОКАРДА: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К МОЛЕКУЛЯРНЫМ МАРКЕРАМ ДИАГНОСТИКИ

© 2020 г. В. А. Бунин^а, Н. С. Линькова^{а, б, *}, Е. О. Кожевникова^а, Е. А. Карпасова^а,
Е. М. Пальцева^с, И. М. Кветной^{д, е, ф}

^аОтдел биогеронтологии АНО ВО НИЦ “Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии”,
Санкт-Петербург, Россия

^бКафедра терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

^сПатологоанатомическое отделение II, Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского,
Москва, Россия

^дОтдел патоморфологии ФГБНУ “Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта”, Санкт-Петербург, Россия

^еКафедра патологии Санкт-Петербургского государственного университета,
Санкт-Петербург, Россия

^фФГБУ “Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии” Минздрава РФ,
Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: miayu@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.02.2019 г.

После доработки 10.03.2019 г.

Принята к публикации 19.07.2019 г.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) являются важными социально-экономическими и медицинскими проблемами ввиду высокой распространенности, вероятности инвалидизации и смертности трудоспособного населения во всем мире. В обзоре на основании данных о патогенезе ИБС и ИМ приводятся данные о ключевых молекулах, изменение синтеза которых происходит в ткани сердца и сосудов при этих заболеваниях. Такими молекулами являются интерлейкины (ИЛ-1 α , β , ИЛ-6, ИЛ-10), фактор некроза опухолей (ФНО α), С-реактивный белок (СРБ), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), цистатин С, тропонины I, T, лактатдегидрогеназа, миоглобин, холестерин, липопротеины низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), триглицериды (ТГ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), креатинфосфокиназа (КК). В настоящее время имеются данные о предиктивной диагностике ИБС и ИМ по концентрации указанных выше и некоторых других (GDF-15, FABPs) сигнальных молекул в слюне, плазме крови и буккальном эпителии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, патогенез, диагностика, молекулярные маркеры

DOI: 10.31857/S030117982001004X

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения во всем мире. В Российской Федерации смертность от ССЗ в 8 раз выше, чем во Франции, и составляет примерно 58% в общей структуре смертности. Ежегодно от ССЗ в нашей стране умирает более 1.2 миллиона че-

ловек, в то время как в Европе чуть более 300 тыс. ИБС принадлежит ведущая роль в структуре смертности от ССЗ – 35%. Диагностика ИБС на ранних стадиях развития входит в число наиболее актуальных задач здравоохранения, имеющих медицинскую и социальную значимость [69]. ИБС – поражение миокарда, вызванное нарушением

Сокращения: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; БЭ – буккальный эпителий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИЛ – интерлейкин; ИМ – инфаркт миокарда; КК – креатинфосфокиназа; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; НС – нестабильная стенокардия; ОКС – острый коронарный синдром; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СН – стенокардия напряжения; СРБ – С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СФБ – сердечная форма белка; ТГ – триглицериды; ФНО – фактор некроза опухоли; ХС – холестерин; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; VNP – мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide); FABPs – белок, связывающий жирные кислоты (fatty acid-binding proteins); MCP – хемоаттрактантный белок моноцитов (monocytic chemoattractant protein).

кровотока в коронарных артериях. Именно поэтому в медицинской практике нередко используют термин коронарная болезнь сердца. ИБС часто сопровождается стенокардией, аритмией, может привести к инфаркту миокарда (ИМ), остановке сердца и летальному исходу. Обычно у людей, страдающих ИБС, первые симптомы появляются после 50 лет при физической нагрузке. Типичными проявлениями ИБС являются стенокардия, затрудненный вдох, нарушение кровообращения вследствие повышения частоты сокращений сердца (300 и более в минуту). Однако в некоторых случаях ИБС может протекать бессимптомно.

Основными факторами риска развития ИБС являются артериальная гипертензия (АГ), возраст старше 50 лет, нарушения липидного обмена, ожирение и курение [14]. В то же время крупнейшее исследование MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) показывает, что смертность от ИБС только на 20% объясняется комбинацией факторов риска. Известно, что частота встречаемости ССЗ зависит от особенностей образа жизни. Показано, что путем изменения образа жизни можно снизить смертность от ССЗ у пациентов с ИБС. Наиболее часто ИБС встречается у жителей развитых стран, что связано, прежде всего, с неправильным питанием и стрессами. Существовавшее ранее мнение о том, что проблема ИБС не является актуальной для женщин, на сегодняшний день опровергнуто. Так, в Европе и США смертность женщин от ИБС и ИМ в 1.5 раза выше, чем онкологическая [50, 54, 67, 68]. В Российской Федерации летальный исход от ССЗ у женщин выше, чем у мужчин. При этом мужчины болеют ИМ чаще, чем женщины, в молодом и среднем возрасте: от 40 до 49 лет – в 5 раз, от 50 до 64 лет – в 2.5 раза. После 65 лет эти различия стираются за счет учащения встречаемости ИМ среди женщин, у которых в пожилом и старческом возрасте это заболевание сопровождается частыми осложнениями и высокой летальностью [67]. Особое внимание привлекают гендерспецифические аспекты патогенеза и патоморфологии ИБС, что находит отражение в руководствах Evidence-based gender-specific guidelines, выпущенных американской и европейской ассоциациями [76]. Долгое время общепринятой являлась позиция, согласно которой эстрогены у женщин обладают протекторным действием в отношении ССЗ, а андрогены – негативным [9, 59, 68, 70, 95]. Действительно, в постменопаузе на фоне эстрогеновой недостаточности организм женщины особенно уязвим в отношении становления и прогрессирования атеросклероза, АГ, на-

рушений липидного, углеводного и жирового обмена, коагуляционного гомеостаза [46, 83, 85].

Выделяют 4 стадии развития ИБС: стадия предболезни (действие факторов риска, метаболические изменения) или доклиническая стадия (малозаметные, менее 50% сужения коронарной артерии, морфологические изменения), ишемическая стадия, характеризующаяся кратковременной (не более 15–20 мин) ишемией миокарда, дистрофически-некротическая стадия, для которой характерен очаг дистрофии и повреждения миокарда при нарушении кровоснабжения в течение 20–40 мин, склеротическая стадия, на которой происходит образование крупного постинфарктного очага фиброза или развитие диффузного (атеросклеротического) кардиосклероза.

ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В основе развития ИБС лежит дисбаланс между потребностью сердечной мышцы в кровоснабжении и фактическим коронарным кровотоком. Этот дисбаланс может развиваться в связи с резко возросшей потребностью миокарда в кровоснабжении, но недостаточном его осуществлении, либо при обычной потребности, но резком снижении коронарного кровообращения. Дефицит кровоснабжения миокарда особенно выражен в случаях, когда коронарный кровоток снижен, а потребность сердечной мышцы в притоке крови резко возрастает. Недостаточное кровоснабжение тканей сердца проявляется различными формами ИБС [34]. Патоморфологические характерные для ИБС структурные изменения – склеротические бляшки, часто с тромботическими наложениями, обычно располагаются в проксимальном отделе коронарного сосуда. Чаще всего структурные изменения наблюдаются в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (60%), правой коронарной артерии (40%) и огибающей ветви левой коронарной артерии (24%). Сужение одной крупной коронарной ветви на 70% или 2-х на 50%, как правило, сопровождается развитием тяжелой степени ИБС. Вместе с тем, ангиоспастические реакции могут развиваться и при отсутствии тяжелых стенозирующих изменений сосудов, особенно если это касается крупного артериального ствола – например, левой коронарной артерии. Прогрессирование ИБС связано с появлением новых атероматозных бляшек, изъязвлением, разрывом и кровоизлиянием в уже сформированные бляшки, углублением расстройства свертывающей системы крови с образованием тромбов. Проявление этих про-

цессов тесно связано со степенью выраженности и сочетанием у одного больного нескольких факторов риска. Обострение ИБС, как правило, провоцируется физической нагрузкой и психоэмоциональными эксцессами, которые вызывают активизацию симпатико-адреналовой системы, увеличение нагрузки на сердце и повышение гистотоксического эффекта катехоламинов [90]. Около 98% клинических случаев ИБС обусловлено атеросклерозом коронарных артерий различной степени выраженности - от незначительного сужения просвета атеросклеротической бляшкой до полной окклюзии сосуда. При 75%-ном коронаростенозе кардиомиоциты реагируют на недостаток кислорода, и у пациентов развивается стенокардия напряжения (СН). Другими причинами, вызывающими ИБС, служат тромбоэмболия или спазм венечных артерий, возникающие на фоне атеросклероза.

Инфаркт миокарда (ИМ) является наиболее распространенной и опасной клинической формой ИБС, протекающей с развитием ишемического некроза участка миокарда, обусловленного абсолютной или относительной недостаточностью его кровоснабжения. Летальность при ИМ составляет 30–35% [86]. У мужчин в возрасте 40–60 лет ИМ встречается в 3–5 раз чаще, чем у женщин. После 55–60 лет заболеваемость среди лиц обоих полов приблизительно одинакова.

АТЕРОСКЛЕРОЗ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В настоящее время наиболее популярна теория, согласно которой атеросклероз рассматривается как реакция на повреждение сосудистой стенки и, прежде всего, эндотелия. Наиболее важным повреждающим фактором выступает гиперхолестеринемия. Основными носителями общего холестерина (ХС) в плазме крови являются липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Циркулирующие в крови ХС и ЛПНП в результате окисления модифицируются, приобретая атерогенные свойства. ЛПНП, изменяя структуру эндотелия сосудов, повышают ее проницаемость для ХС. Следующим этапом атерогенеза является инфильтрация интимы сосуда моноцитами крови. После окисления липопротеиды захватываются моноцитами крови и проникают в субэндотелиальное пространство сосуда. В интиму под влиянием ряда факторов моноциты дифференцируются в макрофаги. Макрофаги заполняются продуктами распада липопротеидов (ХС и его эфирами) и преобразуются в пенные клетки [73]. Затем пенные клетки гибнут и дают начало

липидным полоскам – первой стадии атеросклеротической бляшки, а в интиму попадает накопленный клетками ХС. Одновременно макрофаги секретируют биологически активные соединения, которые вызывают раздражение гладкомышечных клеток интимы сосудов, в результате чего происходит гиперсекреция коллагена, покрывающего холестериную бляшку. На ранних этапах атеросклеротическая бляшка имеет тонкую соединительнотканную оболочку. Благодаря эластичности и небольшим размерам такие бляшки не вызывают гемодинамически значимого сужения коронарных артерий [44]. Тонкая фиброзная оболочка атеросклеротической бляшки может быть повреждена под влиянием внешних или внутренних факторов. Нарушение целостности фиброзной капсулы приводит к контакту содержимого бляшки с тромбоцитами с последующим формированием тромба на месте разрыва бляшки. В результате развивается острая ИБС. На поздних стадиях развития фиброзные бляшки представляют собой плотные ригидные образования, имеющие прочную соединительнотканную капсулу. Такие бляшки гемодинамически незначимы и ассоциируются с бессимптомным течением болезни до тех пор, пока стеноз сосуда не достигает критической степени (75% и более) или не развивается тромбоз, аневризма или эмболия [72]. Сначала клиническая картина отражает лишь невозможность усиления кровотока в ткани при увеличении ее потребности в кислороде (СН). Таким образом, основными причинами атеросклеротического поражения сосудов и развития ИБС являются гиперхолестеринемия и специфические изменения липидного спектра крови, характеризующиеся высоким уровнем в крови ЛПНП и низким – липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

ДИАГНОСТИКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ИНФАРКТА МИОКАРДА

Диагностика ИБС и ИМ включает в себя исследование повышения уровня различных молекул плазмы крови: креатинфосфокиназы (КК), тропонинов I и T, лактатдегидрогеназы, миоглобина. Эти внутриклеточные ферменты при гибели кардиомиоцитов высвобождаются в кровь. Также проводится исследование уровня общего ХС, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов (ТГ), сахара крови, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) [36].

Важнейшим методом диагностики ИБС и ИМ является электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ). В диагностике ИБС широко

используются функциональные пробы с нагрузкой. Они применяются для выявления ранних стадий заболевания, когда нарушения функции сердца еще невозможно определить в состоянии покоя. В качестве нагрузочных тестов используются ходьба, подъем по лестнице, занятия на тренажерах, сопровождающиеся снятием ЭКГ и ЭхоКГ. Ограниченность применения функциональных проб в ряде случаев вызвана невозможностью выполнения пациентами требуемого объема нагрузки. Холтеровское мониторирование ЭКГ предполагает регистрацию ЭКГ, выполняемую в течение суток и выявляющую периодически возникающие нарушения ритма сердца. Холтеровское мониторирование позволяет не только выявить проявления ИБС, но также причины и условия ее возникновения, что особенно важно в диагностике стенокардии [75]. Чрезпищеводная электрокардиография позволяет детально оценить электрическую возбудимость и проводимость миокарда. Суть метода состоит во введении датчика в пищевод и регистрации показателей работы сердца, минуя помехи, создаваемые кожными покровами, подкожно-жировой клетчаткой, грудной клеткой. Однако данный метод плохо переносится пациентами в пожилом возрасте.

Проведение коронарографии в диагностике ИБС позволяет контрастировать сосуды миокарда и определять нарушения их проходимости, степень стеноза или окклюзии. Однако при введении контрастного вещества возможны аллергические явления, в том числе анафилактический шок [77]. Несмотря на информативность электрофизиологических методов диагностики ИБС, определение начальных этапов развития этой патологии не всегда возможно. Кроме того, для оценки эффективности лечения ИБС, ИМ или темпа прогрессирования заболевания часто нужны более чувствительные методы исследования. Таким образом, поиск информативных молекулярных маркеров для прижизненной диагностики ИБС и ИМ на ранних стадиях развития заболевания является актуальной задачей предиктивной медицины и геронтологии.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ИНФАРКТА МИОКАРДА, ВЕРИФИЦИРУЕМЫЕ В ТКАНЯХ СЕРДЦА И СОСУДОВ

К настоящему времени существуют многочисленные данные, позволяющие считать воспалительный процесс доминирующим звеном патогенеза ИБС [1, 3, 22, 24]. Проатерогенные и провоспалительные хе-

мокины и цитокины вызывают хроническое воспаление сосудистой стенки, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, трансформацию моноцитов в макрофаги, что приводит к дисфункции эндотелия, формированию атеросклеротической бляшки и прогрессированию атеросклероза [2, 4, 18, 63, 64].

Реакцию воспаления регулирует система первичных и вторичных медиаторов [11, 87]. Первичные медиаторы – семейство цитокинов, включающее интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли (ФНО- α) и интерфероны [25]. ИЛ синтезируются в основном клетками иммунной системы (макрофаги, лимфоциты) и соединительной ткани (фибробласты, эндотелиальные клетки), реализуя функциональное взаимодействие между иммунной и другими системами организма [12, 15, 78]. Большинство ИЛ участвует в развитии воспалительной реакции, но особо важная роль отводится ИЛ-1 и ИЛ-6. Известны два типа ИЛ-1 – ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . ИЛ-1 α локализуется внутри клетки или на мембране, в незначительном количестве появляется во внеклеточном пространстве. ИЛ-1 β синтезируется в активной форме, функционирует в виде мембранной формы [81]. Установлена корреляция между уровнями ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и тяжестью клинических проявлений ИБС [49, 56]. ИЛ-1 β подавляет сократительную способность миокарда при введении интактным животным и в моделях изолированного сердца, изолированных папиллярных мышц и в культуре кардиомиоцитов, индуцирует апоптоз кардиомиоцитов. ИЛ-1 β способен инактивировать потенциал-зависимые кальциевые каналы в кардиомиоцитах желудочка крыс и сократительную функцию миокарда [43, 57, 84]. Участие ИЛ-1 в воспалении реализуется через высокую тропность к нейтрофилам, тучным клеткам и эндотелиоцитам. Под его влиянием эндотелиальные клетки усиливают синтез и экспрессию на мембране молекул адгезии, активируют синтез простаглицлинов, увеличивают трансцитоз и выход из кровотока в ткани лейкоцитов. В ответ на действие ИЛ-1 активируется пролиферация фибробластов и формируется фиброзная ткань [23, 24, 30]. ИЛ-1 активирует синтез вторичных медиаторов воспаления, в частности, С-реактивного белка (СРБ) [61, 62, 65].

СРБ играет важную роль в модуляции воспалительных реакций при ИБС. Повышение концентрации СРБ коррелирует с увеличением риска смертности при ИБС. Наличие воспалительного процесса в сосудистой стенке у больных ИБС подтверждает обнаружение в составе бляшек иммунных комплексов, компонентов комплемента,

а также иммуноглобулина G (IgG). Известно, что СРБ имеет антимикробный эффект, связываясь с микроорганизмами и активируя систему комплемента по классическому пути, участвует в регуляции функций иммунных клеток, приводя к увеличению трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. СРБ участвует в процессах, происходящих на начальной стадии повреждения стенки сосудов: активации комплемента, моноцитов, стимуляции экспрессии молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина на поверхности эндотелия, связывании и модификации ЛПНП [44].

Синергистами ИЛ-1 β являются ИЛ-6 и ФНО- α , хотя они обладают некоторыми функциональными различиями [45]. Так, в сети взаимных влияний цитокинов практически все эффекты ИЛ-6 стимулирующие, однако ИЛ-6 способен подавлять выработку ИЛ-1 β и ФНО- α . Эта особенность ИЛ-6 определяет его двойную роль в патогенезе воспаления: являясь провоспалительным цитокином, он оказывает также противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных агентов. ИЛ-6 – единственный цитокин, который может стимулировать синтез всех белков острой фазы воспаления: СРБ, сывороточного амилоида А, фибриногена, α -химотрипсина, гаптоглобина и наиболее близок к внедрению в клиническую практику как маркер стратификации риска развития ССЗ [82]. Повышение концентрации ФНО- α отмечается на разных этапах воспалительного процесса, поскольку он обладает широким спектром регуляторной активности, являясь плейотропным медиатором воспаления [40, 42, 48, 55, 71, 88, 99].

Высокие уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , отражая активность системного воспалительного ответа, являются предикторами ИБС и ИМ [39, 79]. ИЛ-10, продуцируемый Т-хелперами 2 типа, может рассматриваться как антагонист ряда цитокинов. ИЛ-10 подавляет продукцию интерферона- γ , тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов и секрецию активированными моноцитами ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α . В то же время ИЛ-10 стимулирует секрецию Ig В-клетками.

Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) – член подсемейства β семейства хемокинов. Впервые белок был описан в качестве хемоаттрактанта моноцитов, который синтезируют активированные цитокинами эндотелиальные клетки сосудов [19]. Затем было установлено, что MCP-1 продуцируют гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты, лимфоциты, моноциты и макрофаги в ответ на стимуляцию провоспалительными цитокинами

(ФНО- α , интерферон- γ , ИЛ-1 β , фактор роста тромбоцитов), а также окисленными ЛПНП и липополисахаридами [41, 94]. В норме в стенке сосудов MCP-1 не обнаружен [17]. MCP-1 активирует миграцию лейкоцитов в сосудистую стенку, в результате чего происходит разрушение поверхностных структур атеросклеротических бляшек. Установлено также его участие в активации и дегрануляции лейкоцитов, миелопоэзе, ангиогенезе, фиброгенезе. Под воздействием MCP-1 происходит пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и секреция ими провоспалительных цитокинов, способствующих прогрессированию атеросклероза и ИБС [19, 60].

Цистатин С является эндогенным маркером скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и тяжести ССЗ [69]. Цистатин С относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Структурная целостность и нормальное функционирование стенок сосудов в большой степени зависит от таких белков внеклеточного матрикса, как эластин и коллаген. В норме цистатин С предотвращает развитие атеросклеротических повреждений сосуда. При атеросклерозе уровень цистатина С в клетках сосудов снижается. У трансгенных мышей, имеющих генетическую предрасположенность к атеросклерозу и нокаутных по гену, кодирующему цистатин С, наблюдается быстрое прогрессирование заболевания с накоплением коллагена в бляшках [38]. Биохимические маркеры ИМ должны обладать высокой специфичностью и чувствительностью к некрозу миокарда. При этом повышение уровня исследуемого маркера должен достигаться за короткое время от начала симптомов и сохраняться в течение нескольких дней. Для диагностики ИМ используют ранние маркеры – миоглобин – дыхательный пигмент мышечной ткани, содержание которого в сыворотке крови повышается в пределах 2 ч после возникновения симптомов ИМ. Как самостоятельный маркер не используется по причине низкой специфичности. Другим ранним маркером ИМ является сердечная форма КК. Для диагностики ИМ определяют массу КК, которая появляется в сыворотке крови через 3–4 ч после начала патологических процессов [35]. Поздние маркеры ИМ обладают высокой специфичностью и показывают диагностический результат через 6–9 ч. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – цитозольный белок с пятью изоэнзимами, который не применяется при ранней диагностике ИМ из-за позднего повышения концентрации в сыворотке крови. Аспаратамино-трансфераза (АСТ) в большом количестве содержится в печени, имеет низкую специфичность в отношении некроза миокарда. Для диагностики

применяется в сочетании с чувствительными и специфичными маркерами. Сердечные тропонины I и T обладают высокой специфичностью и чувствительностью [88].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ИНФАРКТА МИОКАРДА, ВЕРИФИЦИРУЕМЫЕ В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ТКАНЯХ

В настоящее время ведется поиск молекул – маркеров ИБС и ИМ в периферических тканях, доступных для прижизненной диагностики. В качестве наиболее распространенных периферических тканей для диагностики ИБС и ИМ используются кровь и слюна [16].

Маркеры ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, определяемые в крови. Предложена следующая классификация маркеров ССЗ: маркеры дислипидемии и модификации липопротеидов, провоспалительные цитокины, маркеры нестабильности и повреждения атеросклеротической бляшки, маркеры ишемии и некроза сердечной мышцы, маркеры дисфункции миокарда, маркеры тромбообразования, фибринолиза, ремоделирования межклеточного матрикса. К ним относятся тропонины, миоглобин, семейство белков, связывающих жирные кислоты (H-FABP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и СРБ. Последние два маркера не являются прямыми показателями некроза, однако, BNP характеризует функциональное состояние миокарда, а СРБ – воспаление, сопровождающее как дестабилизацию атеросклеротической бляшки и повреждение миокарда. Наряду с этим КК, изоформы лактатдегидрогеназа, АСТ в силу низкой чувствительности и специфичности в настоящее время не рекомендуются для диагностики ИМ и ИБС [86].

При повреждении миокарда в крови появляются различные кардиоспецифические маркеры, высвобождающиеся из поврежденных кардиомиоцитов: миоглобин, тропонины T и I, креатинфосфокиназа-МВ (КК-МВ) [82]. Повышение в крови пациента уровня содержания кардиоспецифических маркеров отражает повреждение миокарда, но не указывает на его механизм. Все кардиоспецифические маркеры имеют разную чувствительность и специфичность. В диагностике ИБС наиболее чувствительным и специфическим кардиоспецифическим маркером является тропонин. Определение тропонина в сыворотке крови у пациентов с ИБС, является одним из стандартов диагностики [33]. В цитоплазме кардиомиоцитов содержится 6–8% тропонина T и 2.8–4.1% тропонина I, следовательно, концентрация тропонина T при ИБС в крови повышается быстрее, чем тропонина I [36]. В сравнении с другими кардиоспецифическими маркерами преимущество тропонинов заключается в их способности отражать даже малые повреждения миокарда [96]. Особенностью тропонинов является наличие широкого “диагностического окна”. При крупноочаговом ИМ высокие концентрации тропонина I в плазме крови сохраняются на протяжении 5–7 сут, тропонина T – до 14 сут. В этой связи необходима осторожность в клинической интерпретации давности ИМ, поскольку диагностический уровень тропонинов может указывать на наличие ИМ 1–2-х недельной давности. При сравнении чувствительности и специфичности миоглобина, КК, КК-МВ, тропонина T и тропонина I в диагностике ИМ спустя 3, 6 и 12 ч от развития заболевания наиболее информативными маркерами также были признаны тропонины [98].

Регистрация повышенной концентрации тропонинов I и T в крови пациентов с ИБС, даже при минимальных изменениях на ЭКГ (например, депрессия сегмента ST или инвертированный зубец T) или при нетипичной клинической картине по мнению некоторых авторов является достаточным основанием для постановки диагноза ИБС [52]. По данным других авторов оптимальным является определение уровня тропонинов в плазме крови через 6 и 12 ч [33]. Повышение уровня содержания тропонинов в крови в 3–5 раз во время или после проведения чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ) также может указывать на наличие ИБС. Определение содержания тропонинов у пациентов без признаков ишемии миокарда по данным ЭКГ позволяет проводить дифференциальную диагностику между ИБС и нестабильной стенокардией и прогнозировать риск развития ИБС [89]. При некрозе миокарда миоглобин легко диффундирует через мембраны поврежденных кардиомиоцитов, так как является низкомолекулярным протеином. Таким образом, миоглобин является ранним маркером ИМ и ИБС. Повышение концентрации миоглобина в периферическом кровотоке отмечается спустя 2.5–4.3 ч от начала ИМ. Через 15–39 ч содержание миоглобина возвращается к исходному уровню [74]. Содержание миоглобина в сыворотке крови при ИБС повышается через 2 ч после возникновения симптомов заболевания. Через 24 ч с момента начала заболевания этот маркер исчезает из кровотока [7, 8, 58]. Исследование концентрации миоглобина в плазме крови при ИМ и ИБС используется только в сочетании с другими маркерами, вследствие его низкой специфичности. Согласно многочисленным исследованиям,

в норме сывороточные уровни цистатина С обусловлены постоянной скоростью его синтеза, практически не зависящей от возраста, пола, веса и постоянной скоростью его выведения из организма, которая определяется преимущественно ренальными функциями. Тяжесть протеинурии и скорость клубочковой фильтрации являются факторами риска развития и прогноза течения ИМ и ИБС [80]. Установлено, что при ИБС уровень цистатина С в плазме крови повышается [91]. Еще одной молекулой, участвующей в патогенезе ИБС, является GDF-15 (Growth differentiation factor 15 – GDF-15, macrophage-ingibitory cytokine 1) [31]. GDF-15 является членом суперсемейства белков трансформирующего фактора роста β , которое включает в себя димерные полипептиды, участвующие в регуляции, дифференцировке и пролиферации клеток. Данный белок регулирует позднюю фазу активации макрофагов через ингибирование ФНО- α , а также, обладая сильным противовоспалительным действием, ингибирует экспрессию рецептора липопротеидов очень низкой плотности, что тормозит перерождение макрофагов в пенные клетки. В исследовании у 3501 больного, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) с признаками ИМ с подъемом сегмента ST или без него, либо нестабильной стенокардией в течение предшествующих 10 дней, уровень GDF-15 в плазме крови коррелировал с рецидивом заболевания [21]. В исследовании у 479 пациентов с болевым синдромом в грудной клетке, возникшим на фоне различных ССЗ, повышение уровня GDF-15 в плазме крови коррелировало с частотой летального исхода [51]. Другой маркер патологии ССЗ, FABPs, относится к классу цитоплазматических протеинов, связывающих длинные цепи жирных кислот. В кардиомиоцитах FABP содержится в высокой концентрации – 10–20% от всех цитоплазматических белков. При ИМ Н-FABP (FABP3) высвобождается в кровь. Наибольшая концентрация Н-FABP наблюдается спустя 3 ч после ИМ, в течение 12–24 ч показатель возвращается к норме. Благодаря этому Н-FABP используют как маркер ранней диагностики ИМ. При обследовании 2287 больных с острым коронарным синдромом у 332 человек (14.5%) были выявлены повышенные уровни Н-FABP. Наблюдение в течение 10 месяцев показало, что у этих больных был выше риск смерти и развития повторного ИМ. Повышенные уровни Н-FABP позволяли выявить лиц с высоким риском развития ИМ и ИБС даже при нормальном уровне тропонина I. Кроме того, по концентрации Н-FABP можно судить об обширности ИМ [47].

СРБ является белком острой фазы воспаления, концентрация которого в плазме крови резко возрастает в течение 24–48 ч после ИМ. В тоже время небольшое повышение уровня СРБ в сыворотке крови может отражать умеренное воспаление в интиме сосуда и может характеризовать риск развития атеросклероза и ИБС [13]. Среди больных с нестабильной стенокардией, у которых развился ИМ, уровень СРБ был повышен у 98% пациентов. У лиц с исходно повышенным уровнем СРБ в плазме крови возрастает риск осложнений после операции коронарного шунтирования. При ангиопластике со стентированием коронарных артерий у больных ИБС высокий исходный уровень СРБ в сыворотке крови связан с более высоким риском последующего рестеноза. Базовый уровень СРБ может определять и эффективность первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений. Наибольшее прогностическое значение имеет сочетание определения уровня СРБ в плазме крови и индекса атерогенности [97]. Общая КК в сердечной мышце состоит из двух изоферментов: КК-ММ (около 60%) и КК-МВ (около 40%), КК-ВВ отсутствует. КК-МВ – димер, состоящий из двух субъединиц: М (мышечная) и В (мозговая). КК-МВ считается относительно кардиоспецифической. Повышение активности КК-МВ наиболее специфично для ИБС: увеличение наблюдается уже через 4–8 ч после острого приступа и достигает максимума через 12–24 ч, на 3 сут активность фермента возвращается к норме при неосложненном течении заболевания. При прогрессировании ИБС активность КК-МВ продолжает повышаться. Величина повышения КК-МВ соответствует величине пораженной зоны миокарда. Если в первые часы ИБС больному начали проводить тромболитическую терапию, то пик активности КК-МВ может появиться раньше, чем обычно, что объясняется более быстрым вымыванием фермента из пораженной зоны. Активность КК-МВ при ИБС колеблется от 6 до 25%. Повышение КК-МВ выявляется после операций и при диагностических нехирургических манипуляциях на сердце [93].

Минеральный состав слюны и крови при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда. Было проведено исследование возможности дифференциальной диагностики ИМ и ИБС на основе химического состава и микрокристаллизации слюны пациентов. При ИБС в слюне повышено содержание фосфора, натрия, магния, хлоридов. Таким образом, показана целесообразность включения в схему обследования пациентов с ИБС анализа слюны на содержание указанных микроэлементов с целью уточнения диагноза [92]. Схожее

исследование было проведено по анализу содержания электролитов в слюне при разных формах ИБС. Уровень ионов кальция в слюне был выше при ОКС в целом, в том числе при нестабильной стенокардии (НС) и ИМ в сравнении со стабильной стенокардией (СтСт). Однако существует точка зрения, что содержание ионов кальция возрастает с увеличением слюноотделения [16]. Ранее рассматривались вопросы изменения свойств слюны при эмоциональном напряжении и было показано снижение объема саливации при стрессе и ИМ. По другим данным концентрация ионов кальция в слюне может применяться для оценки эффективности терапии атеросклероза [6]. Уровень ионов натрия в слюне был выше при СтСт, чем при ОКС. Однако, в группе ОКС концентрация ионов натрия в слюне была выше у лиц с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) по сравнению с пациентами без осложнений. Уровень ионов натрия в слюне у лиц с осложненным течением ИМ также был выше, чем у пациентов без осложнений. При ОКС выявлена корреляция между концентрацией ионов натрия в слюне и диастолической дисфункцией, ПИКС, сахарным диабетом и полем [16]. В другой работе проанализировано содержание электролитов (калия, натрия, кальция) в крови при разных формах ИБС [10]. При ОКС концентрация ионов кальция в крови была ниже, чем при СтСт. При неосложненном течении ОКС содержание исследуемых электролитов в крови было выше в сравнении с осложненным течением. Также при ОКС выявлена достоверная прямая корреляция концентрации ионов калия и кальция в крови с развитием заболевания, наличием осложнений, подъемом сегмента ST, уровнями ЛПВП и ТГ в плазме крови [32].

Показано, что у всех больных ОКС с гипонатриемией течение заболевания было осложненным. При ОКС повышение концентрации ионов натрия в крови коррелировало с подъемом сегмента ST и концентрацией ЛПВП в плазме крови [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС и ИМ являются одной из главных причин инвалидизации и смертности населения развитых стран, что делает актуальным поиск новых способов дифференциальной диагностики этих заболеваний и прогнозирования риска летального исхода [5]. Несмотря на большое количество исследуемых маркеров – предикторов развития и осложненного течения ИБС и ИМ в настоящее время не существует единого стандарта молекулярной диагностики этих ССЗ [29]. На синтез молекул – маркеров ИБС и ИМ, влияют стрес-

сорные реакции организма, нестабильность атеросклеротической бляшки, атеротромбоз, проявления резорбционно-некротического синдрома при ИМ, распространенность коронарного атеросклероза, наличие дислипидемии, получаемая терапия [27]. Есть данные, подтверждающие, что определение сразу нескольких маркеров может повысить прогностическую значимость тестов, однако, их оптимальная комбинация для диагностики и лечения также не установлена [29]. В настоящее время ключевыми молекулами, изменение синтеза которых происходит в ткани сердца и сосудов при ИБС и ИМ, являются ИЛ-1 α , β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО α , СРБ, МСР-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, цистатин С, тропонины I, T, лактатдегидрогеназа, миоглобин, ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, АЛТ, КК [52].

Кроме того, актуальным нерешенным вопросом остается выбор периферических тканей для прижизненной диагностики ИБС. В настоящее время имеются данные о диагностике ИБС и ИМ по электролитному составу слюны и крови (ионы калия, натрия и кальция) и по молекулам, содержащимся в плазме крови – КК-МВ, СРБ, миоглобин, тропонины I и T, GDF15, FABPs, цистатин С [78, 91]. Однако забор крови является инвазивной процедурой, а данные по содержанию сигнальных молекул в слюне имеют разрозненный и часто противоречивый характер.

Интересным объектом для прижизненной молекулярной диагностики ИБС и ИМ является буккальный эпителий (БЭ), получение которого мало инвазивно. БЭ успешно применяется для диагностики темпа старения организма, онкологических заболеваний, нейродегенеративной патологии и др. [20, 26]. БЭ также используется как объект для диагностики течения ССЗ [37, 53].

Клетки БЭ, полученные от пациентов с аритмогенной кардиомиопатией, имеют молекулярный фенотип, который схож с кардиомиоцитами [35]. Это исследование подтверждает возможность того, что клетки БЭ могут быть мало инвазивным источником материала пациента для получения представления о механизмах заболевания и лучшего понимания потенциальных генетических, эпигенетических и экологических факторов, которые определяют отношение генотип–фенотип [37]. В другом исследовании показано, что заболевания слизистой оболочки полости рта коррелируют с повышением экспрессии маркеров системного воспаления и ССЗ. Наличие заболевания слизистой оболочки полости рта было ассоциировано с системным воспалением, которое оценивали по повышению уровня СРБ (один из маркеров ИМ) в плазме крови [53].

Как показывают приведенные в обзоре данные, наиболее информативным является определение нескольких маркеров ИБС в одной или нескольких периферических тканях (слюне, БЭ, плазме крови). Кроме того, исследование экспрессии сигнальных молекул в периферических тканях при ИБС и ИМ должно быть дополнено электрофизиологическими методами исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бабаева А.Р., Тарасов А.А., Безбородова Т.А. и др.* Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010. № 1. С. 3–8.
2. *Гайсина Э.Ш., Дударев М.В., Чучкова Н.Н.* Клиническая эффективность отечественного иммуномодулятора глюкозамилмурамилдипептида (ликопид) в комплексной терапии пожилых больных стабильной стенокардией // Практическая медицина. 2011. № 52. С. 80–85.
3. *Гогин Е.Е.* Нарушения микроциркуляции при гипертонической болезни, атеросклерозе, сахарном диабете // Терапевтические архивы. 2011. № 4. С. 5–13.
4. *Головкин А.С., Кудрявцев И.В., Григорьев Е.В. и др.* Субпопуляция моноцитов при неосложненном системном воспалительном ответе в периоперационном периоде коронарного шунтирования // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14(4/5). С. 391–398.
5. *Гордеева М.А., Бабаева А.Р., Емельянова А.Л. и др.* Оценка цитокинового профиля у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома и хроническими формами ишемической болезни сердца // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13(2). С. 27–33.
6. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К. и др.* Возможна ли профилактика кальцификации сосудов препаратами кальция и витамина D3? // Земский врач. 2011. № 3(7). С. 17–24.
7. *Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н.* Патент РФ № 2299019 МПК А61В10/00. Способ диагностики синдрома системной воспалительной реакции по основным системам жизнеобеспечения. 20.05.2007.
8. *Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н.* Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. 2007. № 4. С. 9–21.
9. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Эндокринология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 741 с.
10. *Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И.* Ассоциация между депрессией и метаболическим синдромом // Клиническая медицина. 2015. Т. 93(1). С. 62–65.
11. *Ефремов А.В., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. и др.* Полиморфизм генов ФНО- α , ИЛ-1 β , INOS и особенности системной воспалительной реакции у больных с хронической сердечной недостаточностью // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011. № 3. С. 63–66.
12. *Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю. и др.* Рандомизированное исследование эскадра. Ч. 1. Гиполипидемическая эффективность, безопасность и переносимость эзетимиба, начальные дозы оригинальных статинов и комбинации эзетимиба с начальными дозами статинов у больных ишемической болезнью сердца и гиперлипидемией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. Т. 9(6). С. 74–82.
13. *Иммунология сердечно-сосудистой системы // Медицинская иммунология.* 2011. Т. 13(4/5). С. 492–501.
14. *Кардиоваскулярная профилактика: нац. рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011. Т. 10 (6), приложение 2. С. 6–64.
15. *Корженевская К.В., Гавришева Н.А., Панов А.В. и др.* Содержание α -фактора некроза опухолей и трансформирующего β -фактора роста 1-го типа у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования // Кардиология. 2011. Т. 51(6). С. 16–20.
16. *Лихорад Е.В., Шаковец Н.В.* Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии // Военная медицина. 2013. № 2. С. 119–123.
17. *Миронков Б.Л.* Эндоваскулярные вмешательства у пациентов с трансплантированным сердцем // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. XVII(2). С. 77–79
18. *Моргунов Л.Ю.* Андрогендефицитные состояния в общесоматической практике // Лечение и профилактика. 2012. № 1. С. 109–114.
19. *Никитина В.В., Захарова Н.Б.* Значение МСР-1 как предиктора сосудистых нарушений // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6(4). С. 786–790.
20. *Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др.* Сигнальные молекулы в буккальном эпителии: оптимизация диагностики социальнозначимых заболеваний // Молекулярная медицина. 2012. № @. С. 18–23.
21. *Платонов Д.Ю., Костюк Т.Д., Брандт А.И. и др.* Детерминанты профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития пациентов с гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7(6). С. 718–724.
22. *Пономаренко И.В., Шипулин В.М., Сулова Т.Е. и др.* Влияние непрерывной сбалансированной ультрафильтрации на выраженность системного воспа-

- лительного ответа при операциях с искусственным кровообращением // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2011. Т. 4(2). С. 70–75.
23. *Поспелова М. Л.* Медикаментозные и фитотерапевтические методы коррекции дисфункции эндотелия и активности воспаления при атеросклерозе у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Обзоры по клинической фармакологии и лекарств. терапии. 2011. Т. 9(3). С. 88–97.
 24. *Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Еременко Н.В. и др.* Ключевые лабораторно-диагностические биомаркеры коронарного атеросклероза // Кардиология. 2011. Т. 51(3). С. 42–46.
 25. *Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В. и др.* Окислительные и эндотелиально-дисфункциональные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек. Исследования сосудистой стенки и крови // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 153(3). С. 308–312.
 26. *Седов Е.В., Линькова Н.С., Козлов К.Л. и др.* Буккальный эпителий как объект оценки биологического возраста и темпа старения организма // Успехи геронтологии. 2013. Т. 26, №4. С. 610–613.
 27. *Сумин А.Н., Осокина А.В., Федорова Н.В. и др.* Уровни маркеров субклинического воспаления у больных ИБС с предрасположенностью к психологическому дистрессу // Цитокины и воспаление. 2015. Т. 14(3). С. 53–59.
 28. *Тавлуева Е.В., Груздева О.В., Кашталап В.В.* Гендерные различия маркеров воспаления у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST // Сибирское медицинское обозрение. 2011. Т. 68 (2). С. 21–26.
 29. *Танана О.С., Сукманова И.А.* Современные лабораторные маркеры диагностики повреждения миокарда и оценки прогноза при остром коронарном синдроме // Цитокины и воспаление. 2015. Т. 14(2). С. 17–25.
 30. *Трусова Ю.С., Шаповалов К.Г.* Содержание цитокинов и лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии // Врач-аспирант. 2012. Т. 52(3.2). С. 265–269.
 31. *Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Линькова Н.С. и др.* Роль цитокина *MIC-1/GDF15* в развитии заболеваний у лиц пожилого возраста // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46. № 4. С. 38–52
 32. *Щекочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю., Козловская Н.Л. и др.* Гипонатриемия при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 2014. Т. 54(6). С. 63–66.
 33. *Якуш Н.А., Шанцило Э.Ч., Адзерихо И.Э.* Сердечные тропонины в клинической практике // Медицинские новости. 2007. № 10. С. 7–10.
 34. *Abou Sherif S., Ozden Tok O., Taşköylü Ö. et al.* Coronary Artery Aneurysms: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment // *Frontiers of Cardiovascular Medicine*. 2017. V. 4. P. 24.
 35. *Al Suwaidi J., Reddan D.N., Williams K., et al.* Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes // *Circulation*. 2002. V. 106. P. 974–80.
 36. *Arshad M.K., Bin Mohamad Fathil M.F., Gopinath S.C. et al.* Cardiac Biomarkers: Invasive to Non-invasive Assessments // *Current Medicinal Chemistry*. 2016. V. 23(37). P. 4270–4284.
 37. *Asimaki A., Protonotarios A., James C.A. et al.* Characterizing the Molecular Pathology of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Patient Buccal Mucosa Cells // *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016 Feb; 9(2): e003688.
 38. *Ballev S.H., Matsushita K.* Cardiovascular Risk Prediction in CKD // *Seminars Nephrology*. 2018. № 38(3). P. 208–216.
 39. *Barutcuoglu B., Basol G., Cakir Y. et al.* Fibroblast growth factor-19 levels in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome // *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 2011. V. 41(4). P. 390–396.
 40. *Bergh N., Larsson P., Ulfhammer E. et al.* Effect of shear stress, statins and TNF- α on hemostatic genes in human endothelial cells // *Biochemical and Biophysics Research Communications*. 2012. V. 420(1). P. 166–171.
 41. *Biancotto A., Wank A., Perl S. et al.* Baseline levels and temporal stability of 27 multiplexed serum cytokine concentrations in healthy subjects // *PLoS One*. 2013. 8(12): e76091.
 42. *Botti C., Maione C., Dogliotti G. et al.* Circulating cytokines present in the serum of peripheral arterial disease patients induce endothelial dysfunction // *J. Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2012. V. 26(1). P. 67–79.
 43. *Bracey N., Beck P.L., Muruve D. et al.* The Nlrp3 inflammasome promotes myocardial dysfunction in structural cardiomyopathy through interleukin-1 β // *Experimental Physiology*. 2013. V. 98(2). P. 462–472.
 44. *Choi H.Y., Hafiane A., Schwertani A. et al.* High-Density Lipoproteins: Biology, Epidemiology, and Clinical Management // *The Canadian J. Cardiology*. 2017. V. 33(3). P. 325–333.
 45. *Corrado E., Rizzo M., Coppola G. et al.* An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis // *J. Atherosclerosis and Thrombosis*. 2010. V. 17(1). P. 1–11.
 46. *Dehlendorff C.I., Andersen K.I., Olsen T.S.* Sex disparities in stroke: women have more severe strokes but better survival than men // *J. American Heart Association*. 2015. V. 4(7), art. e001967. P. 1–11.
 47. *Del Collado M., da Silveira J.C., Sangalli J.R. et al.* Fatty Acid binding protein 3 and transzonal projections are involved in lipid accumulation during *in vitro* maturation of bovine oocytes // *Sci. Rep*. 2017. V. 7(1): 2645. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02467-9>

48. Digby J.E., Martinez F., Jefferson A. et al. Anti-inflammatory effects of nicotinic acid in human monocytes are mediated by GPR109A dependent mechanisms // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012. V. 32(3). P. 669–676.
49. Dinarello C.A. Blocking interleukin-1 β in acute and chronic autoinflammatory diseases // *J. International Medical Research*. 2011. V. 269(1). P. 16–28.
50. Duffy J.Y., Hameed A.B. Cardiovascular disease screening // *Seminars in Perinatology*. 2015. V. 39(4). P. 253–320.
51. Eggers K.M., Kempf T., Allhoff T. et al. Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain // *European Heart J.* 2008. V. 29(19). P. 2327–35.
52. Ehrman R.R., Sullivan A.N., Favot M.J. et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature // *Critical Care*. 2018. № 22(1). P. 112.
53. Fedele S., Sabbah W., Donos N. et al. Common oral mucosal diseases, systemic inflammation, and cardiovascular diseases in a large cross-sectional US survey // *American Heart Journal*. 2011. V. 161(2). P. 344–50.
54. Giustino G., Baber U., Stefanini G.G. et al. Impact of clinical presentation (stable angina pectoris vs unstable angina pectoris or non-ST-elevation myocardial infarction vs ST-elevation myocardial infarction) on long-term outcomes in women undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents // *American J. Cardiology*. 2015. V. 116(6). P. 845–852.
55. Głowińska-Olszewska B., Tołwińska J., Luczyński W. et al. Cardiovascular risk in nonobese hypertensive adolescents: a study based on plasma biomarkers and ultrasonographic assessment of early atherosclerosis // *J. Human Hypertension*. 2012. V. 27(3). P. 191–196.
56. Gullestad L., Ueland T., Vinge L.E. et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers // *Cardiology*. 2012. V. 122(1). P. 23–35.
57. Haehling S.Von, Schefold J.C., Lainscak M. et al. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders // *Heart Failure Clinics*. 2009. V. 5(4). P. 549–560.
58. Hamm C.W., Heeschen C., Falk E. et al. Acute Coronary Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis and Risk Stratification // *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd. 2006. P. 333–365.
59. Haring R., Trivison T.G., Bhasin S. et al. Relation between sex hormone concentrations, peripheral arterial disease, and change in ankle-brachial index: findings from the Framingham heart study // *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. V. 96(12). P. 3724–3732.
60. Hohensinner P.J., Rychli K., Zorn G. et al. Macrophage-modulating cytokines predict adverse outcome in heart failure // *Thrombosis and Haemostasis*. 2010. V. 103(2). P. 435–441.
61. Hol J., Otterdal K., Breland U.M. et al. Statins affect the presentation of endothelial chemokines by targeting to multivesicular bodies // *PLoS One*. 2012. V. 7(7), art. e40673. P. 1–9.
62. Iwata H., Nagai R. Novel immune signals and atherosclerosis // *Current Atherosclerosis Rep*. 2012. V. 14(5). P. 484–490.
63. Jafarzadeh A., Nemati M., Rezayati M.T. Serum levels of interleukin (IL)-27 in patients with ischemic heart disease // *Cytokine*. 2011. V. 56(2). P. 153–156.
64. Keeley E.C., Moorman J.R., Liu L. et al. Plasma chemokine levels are associated with the presence and extent of angiographic coronary collaterals in chronic ischemic heart disease // *PLoS One*. 2011. V. 6(6), art. e21174. P. 1–7.
65. Koenig W., Breitling L.P., Hahmann H. et al. Cardiac troponin T measured by a high-sensitivity assay predicts recurrent cardiovascular events in stable coronary heart disease patients with 8-year follow-up // *Clinical Chemistry*. 2012. V. 58(8). P. 1215–1224.
66. Kovesdy C.P. Significance of hypo- and hypernatremia in chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012. V. 27(3). P. 891–898.
67. Kurth J., Malik S. Reducing women's cardiovascular disease risk profile // *Women's Health*. 2015. V. 11(3). P. 385–397.
68. Le T.Y., Ashton A.W., Mardini M. et al. Role of androgens in sex differences in cardiac damage during myocardial infarction // *Endocrinology*. 2014. V. 155(2). P. 568–575.
69. Llauger L., Jacob J., Miró Ò. Renal function and acute heart failure outcome // *Medical Clinic (Barc)*. 2018. pii: S0025-7753(18)30309-9. doi: 10.1016.
70. Mendivil C.O., Rimm E.B., Furtado J. et al. Low-density lipoproteins containing apolipoprotein C-III and the risk of coronary heart disease // *Circulation*. 2011. V. 124(19). P. 2065–2072.
71. Olson N.C., Callas P.W., Hanley A.J. et al. Circulating levels of TNF- α are associated with impaired glucose tolerance, increased insulin resistance, and ethnicity: the insulin resistance atherosclerosis study // *J. Clinical Endocrinology a. Metabolism*. 2012. V. 97(3). P. 1032–1040.
72. Patel A.K., Suri H.S., Singh J. et al. A Review on Atherosclerotic Biology, Wall Stiffness, Physics of Elasticity, and Its Ultrasound-Based Measurement // *Current Atherosclerosis Reports*. 2016. V. 18(12). P. 83.
73. Pierdominici M., Ortona E., Franconi F. et al. Gender specific aspects of cell death in the cardiovascular system // *Current Pharmaceutical Design*. 2011. V. 17(11). P. 1046–1055.
74. Pitake S., Debrecht J., Mishra S.K. Brain natriuretic peptide (BNP) expressing sensory neurons are not involved in acute, inflammatory or neuropathic pain // *Molecular Pain*. 2017. doi: 10.1177.

75. *Reamy B.V., Williams P.M., Odom M.R.* Pleuritic Chest Pain: Sorting Through the Differential Diagnosis // *Am Fam Physician*. 2017. V. 96(5). P. 306–312.
76. *Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., Prescott E. et al.* Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes // *European Heart J*. 2016. V. 37. № 1. P. 24–34.
77. *Ren K., Jian Y., Jiao Q. et al.* Effects of performing electrocardio-graphy in the community on overall coronary artery ischemia time in patients with acute myocardial infarction // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015. V. 42(6). P. 718–9.
78. *Ridker P.M., MacFadyen J., Libby P. et al.* Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the justification for use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER) // *American J. Cardiology*. 2010. V. 106(2). P. 204–209.
79. *Sadeghi M.M., Glover D.K., Lanza G.M. et al.* Imaging atherosclerosis and vulnerable plaque // *J. Nuclear Medicine*. 2010. V. 51(1). P. S51–S65.
80. *Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // *Circulation*. 2003. V. 108. P. 2154–69.
81. *Satoh M., Minami Y., Takahashi Y. et al.* Immune modulation: role of the inflammatory cytokine cascade in the failing human heart // *Current Heart Failure Reports*. 2008. Vol. 5(2). P. 69–74.
82. *Schwartz B.G., Economides C., Mayeda G.S. et al.* The endothelial cell in health and disease: its function, dysfunction, measurement and therapy // *Intern. J. Impotence Research*. 2010. V. 22(2). P. 77–90.
83. *Sciacqua A., Perticone M., Tassone E. J. et al.* Uric acid is an independent predictor of cardiovascular events in post-menopausal women // *Intern. J. Cardiology*. 2015. V. 197. P. 271–275.
84. *Shahzad F., Tawwab S., Afzal N.* Association of interleukin-4 and IgE levels with LDL oxidation in atherosclerosis // *Iran J. Immunology*. 2010. V. 7(2). P. 109–116.
85. *Smith G.N.* The Maternal Health Clinic: Improving women's cardiovascular health // *Seminars in Perinatology*. 2015. V. 39(4). P. 316–319.
86. *Sproston N.R., Ashworth J.J.* Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection // *Frontiers in Immunology*. 2018. № 9. P. 754.
87. *Srinath R., Hill Golden S., Carson K.A., et al.* Endogenous testosterone and its relationship to preclinical and clinical measures of cardiovascular disease in the Atherosclerosis risk in communities (aric) study // *J. Clin. Endocrinology and Metabolism*. 2015. V. 100(4). P. 1602–1608.
88. *Steffen B.T., Steffen L.M., Tracy R. et al.* Ethnicity, plasma phospholipid fatty acid composition and inflammatory/endothelial activation biomarkers in the Multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) // *European J. Clinical Nutrition*. 2012. V. 66(5). P. 600–605.
89. *Taleb A., Tsimikas S.* Lipoprotein oxidation biomarkers for cardiovascular risk: what does the future hold? // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2012. V. 10(4). P. 399–402.
90. *Tower-Rader A., Betancor J., Lever H.M., et al.* A Comprehensive Review of Stress Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy: Assessment of Functional Capacity, Identification of Prognostic Indicators, and Detection of Coronary Artery Disease // *J. American Social Echocardiography*. 2017. V. 30(9). P. 829–844.
91. *Turk V., Stoka V., Turk D.* Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance // *Front / Biosci*. 2008. V. 13. P. 5406–5420.
92. *Viera A.J., Wouk N.* Potassium Disorders: Hypokalemia and Hyperkalemia // *American Family Physician*. 2015. V. 92(6). P. 487–495.
93. *Wang Z.S., Liu X.H., Wang M. et al.* Metformin attenuated the inflammation after renal ischemia/reperfusion and suppressed apoptosis of renal tubular epithelial cell in rats // *Acta Cir. Bras*. 2015. V. 30(9). P. 617–23.
94. *Wu G.D., Zhu H., He Y. et al.* Dissecting the intragraft cytokine networks of chronic inflammation: PDGF stimulates MCP-1 production by intragraft fibroblasts and accordingly recruits tissue macrophages in cardiac allografts developing chronic rejection // *The J. Heart and Lung Transplantation*. 2007. V. 26(2). P. S185–S185.
95. *Yamatani H., Nagase S.* Sex hormones and physiological function // *Nihon Rinsho*. 2015. V. 73(4). P. 565–570.
96. *Ye X.D., He Y., Wang S. et al.* Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018. doi: 10.1038.
97. *Yeh Y.C., Lei H.J., Chen M.H. et al.* C-Reactive Protein (CRP) is a Promising Diagnostic Immunohistochemical Marker for Intrahepatic Cholangiocarcinoma and is Associated With Better Prognosis // *American J. Surgery and Pathology*. 2017. doi: 10.1097.
98. *Zaninotto M., Mion M.M., Novello E. et al.* Creatine-kinase MB mass: age and sex-associated reference limits in two different platforms that use the same method // *Clinical Chemical Acta*. 2009. V. 401(1–2). P. 162–4.
99. *Zhang N., Zhang H., Zhang X. et al.* The relationship between endogenous testosterone and lipid profile in middle-aged and elderly Chinese men // *Europ. J. Endocrinology*. 2014. V. 170(4). P. 487–494.

Coronary Heart Disease and Myocardial Infarction: from the Pathogenesis to Molecular Markers of Diagnostics

V. A. Bunin¹, N. S. Linkova^{1,2,*}, E. O. Kozhevnikova¹, E. A. Karpasova¹,
E. M. Paltseva³, and I. M. Kvetnoy^{4,5,6}

¹*Department of biogerontology St. Petersburg Bioregulation and Gerontology Institute,
St. Petersburg, Russia*

²*Department of therapy, geriatry, and anti-aging medicine, Academy of postgraduate education under
FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia*

³*II Palologoanatomy Department, Petrovsky Russian Surgery Research Center,
Moscow, Russia*

⁴*Department of Pathomorphology FGBNU D. O. Ott "Scientific-Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproduction", St. Petersburg, Russia*

⁵*Department of pathology, St. Petersburg state University, St. Petersburg, Russia*

⁶*St. Petersburg Research Institute of phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia*

*e-mail: miayy@yandex.ru

Received February 4, 2019; revised March 10, 2019; accepted July 10, 2019

Coronary heart disease (CHD) and myocardial infarction (MI) are one of the most important socio-economic and medical problems due to the high prevalence, probability of disability and mortality of the working-age population all over the world. The review based on data on the pathogenesis of CHD and MI provides data on key molecules, the change in the synthesis of which occurs in the heart and blood vessels in these diseases. These molecules are interleukins (IL-1 α , β , IL-6, IL-10), tumor necrosis factor (TNF α), C-reactive protein (CRP), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin), cystatin C, troponins I, T, lactate dehydrogenase, myoglobin, cholesterol, low and high density lipoproteins (LDL, HDL), triglycerides (TG), alanineaminotransferase (ALT), creatine phosphokinase (CPK). Currently, there are data on the predictive diagnostics of CHD and MI on the concentration of the above and some other (GDF-15, FABPs) signaling molecules in saliva, blood plasma and buccal epithelium.

Keywords: coronary heart disease, myocardial infarction, pathogenesis, diagnostics, molecular markers