

УДК 616.1-092:577.112.02

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-264-280>

Для цитирования: Останко В.Л., Калачева Т.П., Калюжина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э., Беспалова И.Д., Юнусов Р.Ш., Лукашова Л.В., Помогаева А.П., Тепляков А.Т., Калюжин В.В. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 264–280.

Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее

Останко В.Л.¹, Калачева Т.П.¹, Калюжина Е.В.¹, Лившиц И.К.¹, Шаловой А.А.¹, Черногорюк Г.Э.¹, Беспалова И.Д.¹, Юнусов Р.Ш.², Лукашова Л.В.¹, Помогаева А.П.¹, Тепляков А.Т.³, Калюжин В.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Медицинский центр «Сибирский доктор»
Россия, 634050, г. Томск, ул. Алексея Беленца, 9/1

³ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

РЕЗЮМЕ

С учетом роста уровня сердечно-сосудистых заболеваний за последние десятилетия перед клиницистом встает задача максимально быстрой диагностики патологии на самых начальных ее стадиях. Именно поэтому целью нашей работы явились определение основных групп биологических маркеров и выделение роли каждого из них в оценке риска развития, прогрессирования и возможных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Нами дана основная рабочая классификация маркеров сердечно-сосудистых процессов с выделением их основных типов, рассмотрены основные критерии «идеальности» биологических маркеров и, наконец, проведена попытка структурирования биомаркеров в зависимости от их молекулярных механизмов в развитии той или иной патологии. Все эти данные должны помогать клиницисту на этапе ранней диагностики развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: биомаркер, ишемия миокарда, повреждение миокарда, сердечная недостаточность, миокардиальный стресс, атеросклероз, тромбоз, воспаление, матриксное и клеточное ремоделирование, оксидативный стресс, нейроромоны, кардиоренальный синдром.

ВЕДЕНИЕ

Рост заболеваний сердечно-сосудистой системы в современном мире занимает одну из значимых позиций. Еще 100 лет назад оценку состояния сердечно-сосудистой системы и прогноза заболевания проводили на основе данных объективного статуса пациента и определения параметров его гемодинамики. С прогрессом развития

научного подхода к фундаментальным основам в медицине произошел рост знаний в области клинической фармакологии, что, в свою очередь, позволило обеспечить с помощью фармакотерапии эффективную гемодинамическую, миокардиальную, объемную и нейроромональную разгрузку сердечно-сосудистой системы [1]. Ввиду новых подходов к назначению лекарственных средств изменился характер течения заболевания, увеличилась продолжительность и улучшилось качество жизни больных, в связи с чем возникла

✉ Останко Валентина Леонидовна, e-mail: valentina209@yandex.ru.

необходимость пересмотра подходов к определению точного прогноза. При этом внимание исследователей было смещено с функциональных и гемодинамических сдвигов на структурные изменения сердца и сосудов [2]. Все вышеизложенное постепенно, но логично требовало формирования неких количественных параметров для определения риска возникновения, течения и прогноза заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В 1989 г. впервые возникли попытки к созданию понятия «биологический маркер». На начальном этапе его рассматривали в виде биологического показателя, определяющего индекс напряженности различных процессов, происходящих в организме [3]. И лишь через определенное время было зафиксировано понятие «биомаркер». В 2001 г. рабочим составом оценочной комиссии по определению биологических маркеров Национального института здравоохранения было дано понятие биологического маркера. Исследователи идентифицировали биологический маркер как доступный точному измерению индекс (нахождение всегда характеризуется конкретностью и стабильностью!), который определяет состояние организма и степень его реакции на различные (пато- и саногенные) воздействия извне и сдвиги, возникающие в органах и тканях (болезнь, этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение) [4].

Речь может идти о концентрации ферментов, гормонов, пептидов, однонуклеотидных полиморфизмах и т.д., способствующих точному определению степени выраженности патофизиологических процессов в организме, наличия или отсутствия болезни, а также прогноза течения

заболевания и, как следствие, открывающих перспективу к эффективной персонифицированной терапии (включая применение так называемых таргетных медицинских технологий) [5–8].

КЛАССИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

В формировании биомаркеров существует принцип SMART [9, 10]. Биологический маркер определен как S (specific and sensitive) – чувствительный и специфичный; M (measurable) – подлежащий измерению; A (available and affordable) – прост в доступности; R (responsive and reproductive) – воспроизводимый; T (timely) – своевременный.

Основная классификация как общих биомаркеров, так и маркеров кардиоваскулярных процессов была разработана в 2001 г. [4]. Выделено пять основных групп биомаркеров: 1) antecedentes (определяют риск появления заболевания); 2) скрининговые (позволяют выявить субклинические формы заболевания); 3) диагностические (выявляют конкретное заболевание); 4) биомаркеры состояния (дают оценку тяжести заболевания); 5) прогностические (оценивают серьезность прогноза заболевания, ответ на лечебные вмешательства и мониторинг их эффективности). Ввиду сложности механизмов развития того или иного заболевания многие биомаркеры на сегодняшний день лишены определенной принадлежности к какой-либо группе [5]. Также все биомаркеры с оговоркой можно ранжировать на типы, основываясь на их связи с рисками прогрессирования заболеваний и их исходами (табл. 1).

Т а б л и ц а 1
T a b l e 1

Типы биологических маркеров (2001) [4] Types of biological markers (2001) [4]		
Тип биомаркера Biomarker type	Параметр биомаркера Biomarker characteristic	Пример биомаркера Biomarker example
Тип 0 Type 0	Маркер естественной эволюции заболевания, обладающий прямой стойкой взаимной связью с определенными клиническими проявлениями Marker of the natural evolution of the disease, having a direct stable mutual relationship with certain clinical manifestations	Маркеры дисфункции эндотелия, С-реактивный белок Endothelial dysfunction markers, C-reactive protein
Тип I Type I	Биологический маркер, характеризующий эффективность влияния лечения в зависимости от фармакотерапевтических свойств лекарственных препаратов Biological marker characterizing the effectiveness of treatment depending on the pharmacotherapeutic properties of drugs	Матриксная металлопротеиназа, маркеры воспалительных процессов (острофазные реактанты) Matrix metalloproteinase, inflammatory process markers (acute phase reactants)

О к о н ч а н и е т а б л . 1
E n d o f t a b l e 1

Тип II Туре II	Surrogate end point biomarker – биологические маркеры конечных точек. Определяют возможный положительный или отрицательный исход диагностического поиска на основе клинико-эпидемиологических исследований, а также возможный эффект терапевтического воздействия Surrogate endpoint biomarkers are biological markers of endpoints. They determine the possible positive or negative outcome of a diagnostic search based on clinical and epidemiological studies, as well as the possible effect of therapeutic effects	Тропонины T и I, D-димер, предшественник мозгового натрийуретического пептида. Troponins T and I, D-dimer, a precursor of the brain natriuretic peptide
-------------------	--	--

Анализ биомаркеров проводят в различных биологических жидкостях и тканях. Как уже было сказано выше, в оценке содержания биомаркеров используют показатели точности, чувствительности и специфичности. Определенно важно знать, что от многих биомаркеров не стоит ждать одновременно высокой чувствительности и специфичности. Часто показатель с высокой чувствительностью может давать подтверждающий анализ наличия той или иной болезни. Но ценность его будет наиболее высока при наличии отрицательного заключения. Напротив, анализ с высокой специфичностью крайне редко даст положительное заключение, если заболевания нет, а его информативность в случае подтверждающего результата будет высока. При этом стоит помнить и о прогностической ценности показателей наличия того или иного заболевания. Данная характеристика биомаркера непременно тесно связана с характером распространения болезни, и, конечно, зависит от специфичности и чувствительности теста. Резюмируя, можно подытожить, что при более высокой чувствительности показателя прогностическая ценность отрицательного заключения выше. А чем выше специфичность биомаркера, тем выше прогностическая ценность положительного заключения. То есть при проведении скрининговых методов в наибольшей степени следует применять высокочувствительные тесты, тогда как прогностические и диагностические модели требуют применения высокоспецифичных методов [3, 10].

На данном этапе развития национальных систем здравоохранения большинства развитых стран отмечена высокая потребность в выявлении и внедрении в реальную клиническую практику новых, информативных биомаркеров с характеристиками высокой точности (должны отражать состояния организма, наличие или отсутствие болезни и эффекты лечения) и возможностью неоднократного выполнения повторного тестирования [11].

В 2012 г. в г. Валенсии (Институт медицинской физики) группой исследователей были выявлены

и определены показатели «идеальных» биологических маркеров [10]: 1) должны приносить пользу в выявлении типа болезни; 2) обязаны обладать ограниченным параметром своей изменчивости; 3) при точных показателях своих параметров должны подходить под определенные стандарты; 4) обязаны обладать высокой чувствительностью для верной диагностики; 5) обязаны владеть высокой специфичностью для разграничения патологии и здоровья; 6) должны быть многократно повторяемыми на любом оборудовании с одинаковыми результатами; 7) дешевы и доступны в использовании; 8) должны быть не вредны для человека и природы; 9) обладать характеристикой «клинической точки» – иметь цель. Именно поэтому биомаркеры на сегодняшний день – это будущее персонализированной медицины.

ОСНОВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Ввиду того, что сердечно-сосудистые болезни занимают наивысшее место в структуре летальности, внимание многих ученых мира приковано к изучению биомаркеров, способных помочь в диагностике сердечно-сосудистой патологии, а также повышению эффективности первичной и вторичной профилактики. Рассмотрим основные биомаркеры при наиболее часто встречающихся патологиях сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время в кардиологической клинике наиболее часто определяют биомаркеры ишемии и некроза миокарда, сердечной недостаточности, тромбообразования, атерогенеза и воспаления (табл. 2) [12–23].

Кардиологам следует учитывать и помнить, что множество биомаркеров, которые еще несколько лет назад широко использовались в рутинной практике, постепенно уступают место новым, более актуальным, а соответственно, и более специфичным и чувствительным маркерам (ушли в прошлое лактатдегидрогеназа, аспарагиновая трансминаза).

Основные биологические маркеры, нашедшие применение в кардиологической клинике [12–23] The main biological markers that are used in the cardiology clinic [12–23]	
Показатель Characteristic	Биологический маркер Biological marker
Ишемия миокарда Myocardial ischemia	1. Модифицированный ишемией альбумин. Ischemia-modified albumin. 2. Холин цельной крови и плазмы. Choline whole blood and plasma. 3. Не связанные с альбумином жирные кислоты. Non-albuminic fatty acids. 4. Гликогенфосфоорилаза ВВ. Glycogen phosphorylase ВВ
Некроз миокарда Myocardial necrosis	1. Тропонин Т. Troponin T. 2. Тропонин I. Troponin I. 3. МВ фракция креатинкиназы. MB creatine kinase fraction. 4. Сердечный белок, связывающий свободные жирные кислоты. Cardiac protein that binds free fatty acids. 5. Миоглобин. Myoglobin. 6. Пентраксин-3. Pentraxin-3. 7. Киназа легких цепей миозина. Myosin Light Chain Kinase
Миокардиальный стресс или дисфункция миокарда Myocardial stress or myocardial dysfunction	1. Мозговой натрийуретический пептид. Brain natriuretic peptide. 2. N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида. N-terminal precursor of the brain natriuretic peptide. 3. Среднерегionalный предшественник предсердного натрийуретического пептида. Mid-regional predecessor of the atrial natriuretic peptide. 4. Растворимая форма белка ST2. Soluble form of protein ST2. 5. Нейрегулин-1. Neuregulin-1
Тромбообразование или тромбофилия Thrombosis or thrombophilia	1. D-димер. D-dimer. 2. Гомоцистеин. Homocysteine. 3. Волчаночный антикоагулянт. Lupus anticoagulant. 4. Антитела к кардиолипину I. Antibodies to cardiolipin I. 5. Антитела к бета-2-гликопротеину 1. Antibodies to beta-2-glycoprotein 1. 6. Полиморфные варианты генов <i>Prothrombin (G20210A)</i> , <i>Leiden V (G1691A)</i> и <i>MTHFR (C677T)</i> . Polymorphic variants of <i>Prothrombin genes (G20210A)</i> , <i>Leiden V (G1691A)</i> and <i>MTHFR (C677T)</i> . 7. Протеины С, S и Z. Proteins C, S and Z. 8. Антитромбин III. Antithrombin III. 9. Фактор фон Виллебранда. Factor von Willebrand. 10. Фактора VIII (тканевый тромбопластин). Factor VIII (tissue thromboplastin)
Формирование атеросклеротической бляшки Atherosclerotic plaque formation	1. Общий холестерол. Total cholesterol. 2. Холестерол липопротеинов низкой плотности. Low density cholesterol lipoproteins. 3. Окисленные липопротеины низкой плотности. Oxidized low density lipoproteins. 4. Холестерол липопротеинов очень низкой плотности. Very low density cholesterol lipoproteins. 5. Холестерол липопротеинов высокой плотности. Cholesterol lipoprotein in high density. 6. Триацилглицеролы. Triacylglycerols. 7. Асимметричный диметиларгинин. Asymmetric dimethylarginine. 8. Аполипопротеин В100. Apolipoprotein B100. 9. Катепсины L, S. Cathepsins L, S
Уязвимость атеросклеротической бляшки Atherosclerotic plaque vulnerability	1. Матриксные металлопротеиназы (3, 9). Matrix metalloproteinases (3, 9). 2. Миелопероксидаза. Myeloperoxidase. 3. Молекулы межклеточной адгезии (ICAM, VCAM, E-селектин). Intercellular adhesion molecules (ICAM, VCAM, E-selectin). 4. Маркеры системного воспаления (см. ниже). Markers of systemic inflammation (see below)
Разрыв атеросклеротической бляшки Atherosclerotic plaque rupture	1. Растворимый комплекс CD40L. Soluble CD40L complex. 2. Плацентарный фактор роста. Placental growth factor. 3. Плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью. Plasma protein A associated with pregnancy
Воспаление Inflammation	1. С-реактивный белок. C-reactive protein. 2. Пентраксин 3. Pentraxin 3. 3. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). Tumor necrosis factor alpha (TNF- α). 4. Fas/Апо-1 (CD95). Fas / Apo-1 (CD95).

О к о н ч а н и е т а б л. 1
E n d o f t a b l e 1

Показатель Characteristic	Биологический маркер Biological marker
	5. Интерлейкины 1, 6, 11. Interleukins 1, 6, 11. 6. Интерферон-гамма. Interferon-gamma. 7. Неоптерин. Neopterin. 8. Кальпротектин (миелоид-связанный белок MRP8/14). Calprotectin (myeloid-associated protein MRP8/14). 9. Адипонектин. Adiponectin. 10. Витронектин. Vitronectin. 11. Растворимая форма белка ST2. Soluble form of protein ST2. 12. Остеопротегерин. Osteoprotegerin. 13. Прокальцитонин. Procalcitonin. 14. Пресепсин. Presepsin. 15. Онкостатин М. Oncostatin M. 16. Сывороточный амилоид А. Serum amyloid A
Миоцитарное и интерстициальное ремоделирование сердца Myocyte and interstitial heart remodeling	1. Остеопонтин. Osteopontin. 2. Галектин-3. Galactin-3. 3. Растворимая форма белка ST2. Soluble form of protein ST2. 4. Ростовый фактор дифференцировки 15. Growth factor differentiation 15. 5. Тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1. 6. Резистин. Resistin. 7. Внеклеточные нуклеиновые кислоты (в том числе циркулирующая микроРНК). Extracellular nucleic acids (including circulating microRNA)
Нейрогормональная активация Neurohormonal activation	1. Ренин. Renin. 2. Эндотелин. Endothelin. 3. Ангиотензин II. Angiotensin II. 4. Норадреналин. Noradrenaline. 5. Копептин (С-концевой фрагмент прогормона вазопрессина). Copeptin (C-terminal fragment of prohormone vasopressin). 6. Альдостерон. Aldosterone
Кардиоренальный синдром (ренальные маркеры) Cardiorenal syndrome (renal markers)	1. Креатинин. Creatinine. 2. Цистатин С. Cystatin S. 3. Микроальбуминурия. Microalbuminuria. 4. Липокалин-2 (нейтрофил-желатиназа-ассоциированный липокалин). Lipocalin-2 (neutrophil-gelatinase-associated lipocalin). 5. Интерлейкин-18. Interleukin-18. 6. Молекула почечного повреждения 1. Molecule of renal damage 1. 7. Na ⁺ /H ⁺ обменник типа 3. Na ⁺ /H ⁺ type 3 exchanger. 8. Альдостерон. Aldosterone. 9. Мочевая кислота. Uric acid. 10. Гомоцистеин. Homocysteine. 11. Нефрин. Nefrin. 12. Уротензин II. Urotensin II. 13. N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза. N-acetyl-β-D-glucosaminidase
Окислительный стресс Oxidative stress	1. Миелопероксидаза. Myeloperoxidase. 2. Малоновый диальдегид. Malonic dialdehyde. 3. 8-гидрокси-2-деоксигуанозин. 8-hydroxy-2-deoxyguanosine. 4. Окисленные липопротеины низкой плотности. Oxidized low density lipoproteins. 5. Биопиррины мочи. Urinary biopirins

Рассмотрим основные группы биомаркеров кардиоваскулярных заболеваний более подробно.

Ишемия миокарда имеет две основные формы: острую (острый коронарный синдром (ОКС)) и хроническую (хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС)), точная и своевременная диагностика которых подчас представляет сложную

задачу [11, 12]. В 1999 г. группой исследователей во главе с D. Var-Or [24, 25] был предложен новый маркер определения ишемии миокарда, который обозначен как «модифицированный ишемией альбумин» (ИМА). Методики выявления ИМА основаны на определении содержания комплекса «кобальт – дитиотреитол», или как

еще называют этот параметр – кобальт-связывающая способность сыворотки крови (КСС) [26]. Механизм выявленных отклонений КСС в лабораторном мире приравнивают к так называемой окислительной модификации альбумина [25, 27]. Определено, что способность альбумина вступать в связи с двухвалентными катионами, в частности кобальта, меди, никеля, значительно понижается при его контакте с подвергнутой ишемией тканью [25]. То есть в зоне ишемии ткани возникают ацетилирование и модификация молекулы альбумина [25], которая и может быть определена количественным методом. Данный биомаркер обладает высокой прогностической точностью для дифференцировки ишемизированной ткани миокарда. Он появляется в крови уже через несколько минут от начала процесса ишемизации ткани, а возвращается к нормальным значениям в течение 12 ч. Поэтому необходимо помнить, что клиницист ограничен временными рамками. Это чувствительный, но малоспецифичный биомаркер (может быть маркером присутствия ряда заболеваний, сопровождающихся ишемией тканей). Следовательно, результат показателя ИМА в обязательном порядке необходимо оценивать в совокупности с другими биомаркерами – тропонином I и (или) тропонином T.

Холин является важнейшим компонентом лецитинов, сфингомиелинов, являющихся обязательными компонентами липопротеинов, а также фосфолипидов мембран клеток и предшественником нейромедиатора ацетилхолина [28]. Лабораторная диагностика холина в цельной крови и в ее плазме может помочь в диагностике ишемии миокарда. Тест является высокочувствительным, но неспецифичным. Поскольку холин выступает составляющим фосфолипидов нервной ткани, данный показатель может также свидетельствовать об ишемическом процессе головного мозга. Исследований по холину мало, и в основном все они показывают низкую специфичность в диагностике ишемии миокарда.

Еще один биомаркер ишемии миокарда – активность гликогенфосфоорилазы (ГФ), в частности ее изофермента ГФ-ВВ (гликолизованный фермент). В тканях человека присутствуют три формы изофермента ГФ: изофермент ГФ-LL представлен в основном в ткани печени, изофермент ГФ-ММ определяется в миоцитах и изофермент ГФ-ВВ – в ткани мозга. В миокардиальной ткани можно обнаружить две формы изоферментов ГФ: ГФ-ВВ и ГФ-ММ. В мышечных клетках скелетных мышц можно увидеть лишь ГФ-ММ.

ГФ – это фермент, катализирующий на клеточном уровне расщепление гликогена и отщепление от него глюкозы [29]. Имеет высокую диагностическую ценность в ранней диагностике ишемии миокарда, так как пиковое значение данного биомаркера определяется немного быстрее, чем креатинкиназы-МВ. Данный изофермент появляется в крови спустя 4 ч от начала болевого синдрома при нестабильной стенокардии, нормализуется спустя 1 сут. В 1998 г. группой ученых во главе с J. Maig [30] была определена значительная информативность ГФ-ВВ в выявлении миокардиального повреждения послереваскуляризации миокарда. Специалисту стоит знать, что, несмотря на свою высокую диагностическую значимость, использование ГФ-ВВ в клинической практике ограничено ввиду экономической составляющей и отсутствия коммерческих наборов для ее выявления [31].

Следующую группу биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний составляют маркеры некроза миокарда. При гибели кардиомиоцитов происходит разрушение их мембран. Затем в межклеточное пространство проникают внутриклеточные макромолекулы и структурные белки [31]. Важнейшими представителями этой группы являются тропонины T и I (TnT, TnI), МВ фракция креатинкиназы (МВ КФК), кардиопротеин, связывающий свободные жирные кислоты (H-FAВР), и миоглобин (Mb). Чтобы понимать значение данных ферментов в диагностике, необходимо помнить основы физиологии.

Так, основной структурной сократительной единицей миоцита является саркомер, из которого в дальнейшем берут начало толстые и тонкие волокна. Тонкие волокна состоят из актина и тропонин-тропомиозинового комплекса. Повреждение последнего будет приводить к высвобождению тропонинов. В норме тропонины в крови не определяются. Даже явный, но кратковременный эпизод ишемии, при котором не было гибели кардиомиоцитов, не вызывает элевации концентрации тропонинов [31]. Еще на догоспитальном этапе для экстренной диагностики может быть использован качественный тест на TnT. Его уровень уже на первых часах ОКС (через 2–4 ч) может повышаться в два раза (максимум к 8-му и 72-му ч). К норме возвращается спустя 2 нед. Что касается чувствительности теста, то у 60% пациентов TnT определяется через 3 ч, а уже через 10 ч стремится к 100%. Специфичность теста приближена к 100% [12, 29]. Количественный показатель TnT помогает определить и дифференцировать наличие ОКС с зубцом Q или без него, поражение аорты, тромбоэмболию легочной

артерии. Еще один показатель разрушения миокарда – это TnI. Его нижний уровень определения снижен в 10–100 раз по сравнению с TnT, поэтому его относят к группе ультрачувствительных тропонинов (ultrasensitive или highly sensitive) [29]. Высвобождение TnI из кардиомиоцитов происходит одновременно. Но в отличие от тропонина T его концентрация не увеличивается у лиц, страдающих заболеваниями мышц, и при хронических болезнях почек. На данный момент в диагностике некроза миокарда используются и количественные методы верификации тропонинов, и качественные методики экспресс-выявления данных биомаркеров.

Если клиницисту для верификации некроза миокарда недоступно исследование тропонинов, то лучшей альтернативой, по мнению Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов, является определение МВ КФК количественным способом [31, 32]. Данный фермент является специфическим показателем гибели ткани миокарда, и его доля от общей КФК составляет 5–6%. Фракцию МВ КФК при ОКС можно обнаружить в крови примерно через 3 ч от дебюта симптомов. Пик значимого уровня достигается к 5-му ч [29] и может держаться до 2–3 сут заболевания. К сожалению, чувствительность МВ КФК низка. Поэтому группой ученых Европейского общества кардиологов было предложено использование индекса МВ КФК, который рассчитывают следующим образом: $\text{МВ КФК} = (\text{МВ КФК} \times 100) / \text{общая КФК}$. Если мы видим повышение общего уровня КФК и на этом фоне индекс МВ КФК выше 3–6%, то можно с большой вероятностью судить о наличии некроза ткани миокарда [29]. Таким образом, определение МВ КФК обладает рядом преимуществ: доступность и простота в использовании, экономически выгодная составляющая и высокая точность. Но следует помнить и о недостатках: низкая чувствительность в первые часы заболевания и спустя 2 сут, низкая специфичность (повышение МВ КФК отмечается при повреждениях мышц, в послеоперационном периоде).

Еще один биомаркер повреждения ткани миокарда – это Mb: белок, участвующий в обеспечении работающей мышцы кислородом. Данный белок имеет низкую молекулярную массу, легко и быстро проникает в кровь через поврежденные мембраны миоцитов и уже спустя 2 ч от начала повреждения ткани миокарда обнаруживается в крови пациента. Но уже через 24 ч он полностью выводится из крови с мочой. Использование Mb как маркера некроза миокарда ограничено из-за

низкой специфичности (повышается при травмах и заболеваниях мышц). Как самостоятельный маркер некроза миокарда не применяется.

Следующий маркер некроза миокарда – H-FABP. Данный белок помогает транспортировать свободные жирные кислоты во внешнюю мембрану митохондрий кардиомиоцитов, где они проходят процесс этерификации. Если возникает ишемия с дальнейшим некрозом миокарда, то повышается и активность H-FABP. Данный белок имеет низкую молекулярную массу и поэтому быстро проникает в кровоток. H-FABP является ранним и высокочувствительным биомаркером некроза миокарда [33–36].

Следующая группа биомаркеров кардиоваскулярных болезней – это маркеры дисфункции миокарда. Главными представителями этой группы являются мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Зрелая форма BNP образуется из высокомолекулярного предшественника и секретируется в основном в желудочках сердца. BNP при своей биологической активности состоит из 32 C-терминальных аминокислотных остатков proBNP (BNP-32) [31]. Повышенные концентрации BNP и proBNP определяются у пациентов с дисфункцией левого желудочка.

В диагностике дисфункции левого желудочка BNP является более информативным маркером, чем NT-proBNP. Выявлена высокая корреляция между уровнем BNP и риском внезапной смерти у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. Данный биомаркер должен быть использован у больных с подозрением на сердечную недостаточность наряду с результатами эхокардиографии, так как может помочь в диагностике указанной патологии на ранних стадиях [31]. Необходимо помнить, что повышение концентрации натрийуретических пептидов можно обнаружить у больных с печеночной и (или) почечной недостаточностью, а также при симптоматической артериальной гипертензии различного генеза.

Отдельно стоит рассмотреть группу маркеров тромбообразования. Наиболее известными представителями этой группы являются: гомоцистеин и D-димер. D-димер является одновременно представителем активации свертывания и фибринообразования. Он может выступать как маркер активации фибринолиза. Период полураспада D-димера составляет примерно 8 ч (распадается и выводится через почки и ретикуло-эндотелиальную систему). Его повышение свидетельствует о способности организма к гиперкоагуляции

и запуске механизмов эндогенного фибринолиза. Обнаружение в крови пациента D-димера при болях за грудиной стенокардитического характера имеет негативное прогностическое значение. Кроме того, D-димер является неблагоприятным признаком при подозрении на развившуюся у пациента тромбоэмболию легочной артерии, используется для диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а также применяется для мониторинга эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии. Многие клиницисты сходятся во мнении, что D-димер – это один из ключевых показателей, используемых в диагностике и оценке течения состояний, вызванных тромбозом той или иной локализации [37].

Еще одним важным маркером тромбообразования является гомоцистеин. Его можно рассматривать как предиктор развития сердечно-сосудистых заболеваний. По последним данным, ученые относят гомоцистеин к признаку нездорового образа жизни [38]. Это продукт метаболизма метионина. Метаболизируется двумя основными путями: с участием витамина B6 и совместным участием витамина B12 и фолиевой кислоты. В норме в крови его уровень составляет 10–11 мкмоль/л [38]. На его уровень влияет целый ряд факторов: пол, возраст (с возрастом увеличивается), количество мышечной массы (чем более развита мускулатура, тем выше), сидячий образ жизни (увеличивается), курение, прием алкоголя (небольшие дозы снижают уровень, высокие – увеличивают), употребление лекарств (метформин, комбинированные оральные контрацептивы, эуфиллин, противосудорожные препараты и др.), сопутствующие патологии (хроническая болезнь почек, сахарный диабет, патология щитовидной железы, заболевания системы крови и др.).

В настоящее время гомоцистеин стали рассматривать как независимый фактор риска поражения сердечно-сосудистой системы, учитывая его негативное влияние на состояние стенки сосудов, снижающее тромборезистентность эндотелия. В последние десятилетия многочисленные исследования показали, что гипергомоцистеинемия может служить причиной увеличения риска развития венозных тромбозов [39–41]. Была обнаружена положительная корреляция между концентрацией гомоцистеина и маркерами гиперкоагуляции (фибриноген, D-димер и фактор фон Виллебранда). Исследователи не могут сойтись во мнении, что же все-таки первично: гомоцистеин как независимый фактор, влияющий на развитие кардиоваскулярных заболеваний, в

том числе и тромбоза, или же гипергомоцистеинемия развивается на фоне других состояний, приводящих в итоге к росту сердечно-сосудистых болезней [42]. Все это требует выполнения новых многоцентровых современных исследований.

Отдельно стоит рассмотреть группу биомаркеров развития атеросклеротического процесса (так называемый липидный спектр). Представителями данной группы биомаркеров являются: общий холестерол (ОХ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и триацилглицеролы (ТГ). Атерогенез следует рассматривать как сложный процесс взаимодействия таких ключевых механизмов, как дислипидемия, воспалительный процесс, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия и нарушения гемостаза [33]. В основе дислипидемии лежит нарушение процесса метаболизма липидов, что, в свою очередь, приводит к изменению состава и функциональной способности липопротеинов периферической крови. Такие нарушения могут способствовать развитию атеросклероза. Больше всего внимание исследователей привлекает увеличение концентрации ОХ и ЛПНП, потому что, как было установлено, добиться замедления развития атеросклеротического поражения стенок сосудов удастся именно через призму снижения уровня ОХ и, особенно, ЛПНП [43].

Но не стоит забывать, что на развитие атеросклеротического процесса также влияют повышенный уровень ТГ и снижение уровня ЛПВП [43, 44]. Кроме того, существует понятие «атерогенная липидная триада», которая проявляется увеличением ЛПНП, ЛПОНП и ТГ, а также снижением ЛПВП [45]. В целом следует сказать, что результаты клинических исследований о ликвидации дислипидемии как риска кардиоваскулярных заболеваний, крайне ограничены и противоречивы. Кардиологи сходятся во мнении, что изолированная дислипидемия не всегда приводит к нарастанию риска сердечно-сосудистых поражений. Вероятно, имеются дополнительные факторы, способствующие развитию атеросклеротического процесса. Именно поэтому «атерогенную липидную триаду» и ее составляющие оценивают лишь как дополнительную линию первичной профилактики развития кардиоваскулярной патологии.

Атерогенез изменяет архитектуру сосуда и процессы гемодинамики. Считается, что опасна не сама атеросклеротическая бляшка, а бляшка с элементами дестабилизации (уязвимая,

нестабильная, липидная). Отдельно рассмотрим группу маркеров нестабильной атеросклеротической бляшки: матриксная металлопротеиназа (ММП), миелопероксидаза, молекулы межклеточной адгезии (ICAM, VCAM). К настоящему моменту исследователями описано 28 представителей семейства ММП (от ММП-1 до ММП-28). В процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки происходит нарушение баланса между образованием и распадом коллагена. ММП относятся к системе эндопептидаз, которые приводят к гидролизу, а следовательно, и к разрушению коллагенсодержащих структур (базальная мембрана, интима) [46]. Именно поэтому повышение уровня ММП косвенно свидетельствует о дестабилизации атеросклеротической бляшки. Выявление незначительного увеличения ММП может помочь клиницисту в ранней диагностике пациентов с неприемлемо высоким риском осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Еще один биомаркер – миелопероксидаза – это гем-содержащий фермент воспалительных клеток: моноцитов, макрофагов, нейтрофилов. На основании того, что миелопероксидаза выделяется из активированных лейкоцитов, ее можно отнести к маркерам воспаления. Известно, что в процессе атерогенеза участвует система оксидативного стресса. Происходят окисление ЛПНП и формирование пенных клеток, что ведет к эрозии атеросклеротической бляшки. Повышенный уровень миелопероксидазы в крови пациента может свидетельствовать о наличии у пациента эндотелиальной дисфункции и дестабилизации атеросклеротической бляшки [47].

Следующим биомаркером нестабильной атеросклеротической бляшки являются молекулы межклеточной адгезии (ICAM, VCAM) – это белки, которые связаны с плазматической мембраной, при этом обеспечивают механическое взаимодействие клеток между собой. Усиление адгезии приводит к нарастанию эндотелиальной дисфункции. Нужно помнить, что в физиологических условиях для организма эндотелиоциты не производят молекул адгезии. Именно накопление окисленных липопротеидов в субэндотелиальном пространстве приводит к нарастанию уровня молекул межклеточной адгезии: ICAM, VCAM. Существует так называемое суперсемейство иммуноглобулинов, к которому принадлежат молекулы межклеточной адгезии эндотелиоцитов трех типов (ICAM-1, ICAM-2 и ICAM-3) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) [48, 49]. Нарастание экспрессии молекул адгезии можно рассматривать как предиктор апоптоза эндотелио-

цитов. На основании этих данных у клиницистов есть возможность оценить дестабилизацию атеросклеротической бляшки.

Если вовремя не была выявлена дестабилизация атеросклеротической бляшки, то в дальнейшем при прогрессировании процесса возможен ее разрыв или эрозия. Здесь помощь могут оказать биологические маркеры разрыва атеросклеротической бляшки, к которым относятся растворимый комплекс CD40L (sCD40L), плацентарный фактор роста (PIGF), плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью (PAPP-A). Данную группу биомаркеров следует отчасти рассматривать совместно с группой острофазных реактантов (биомаркеры воспалительных процессов).

Как известно, при разрыве атеросклеротической бляшки тромбоциты вступают в фазу агрегации, что приводит к тромбообразованию. Именно биомаркер в виде своей растворимой изоформы лиганд CD40L сигнализирует клиницисту об активации тромбоцитов, а также выступает маркером системы воспаления. Кроме того, CD40L может выступать в роли триггера запуска синтеза противовоспалительных цитокинов. Поэтому клиницист должен помнить, что уровень CD40L может свидетельствовать не только об активации тромбообразования, а следовательно, и разрыве атеросклеротической бляшки, но и о различных состояниях, при которых происходит запуск воспалительной реакции в организме. Можно косвенно ориентироваться на прогноз заболевания по уровню данного биомаркера. Пограничным уровнем является концентрация CD40L 5,0 мкг/л [50].

Еще один показатель, относящийся к группе биомаркеров разрыва атеросклеротической бляшки, – PIGF: это белок тромбоцитов, который выступает в роли хемоаттрактанта по отношению к моноцитам, а также участвует в регуляции роста эндотелия. В наибольшей концентрации он был обнаружен в тканях плаценты, из-за чего и получил свое название. Установлено, что уже на начальном этапе нестабильности атеросклеротической бляшки происходит резкое увеличение концентрации PIGF, что может служить прогностическим признаком течения ишемии миокарда у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В целом PIGF может выступать как сигнальный признак разрыва атеросклеротической бляшки, прогрессии ишемического процесса и тромбоза. Если у пациента в крови обнаружен PIGF в концентрации выше 27,4 нг/л, это служит неблагоприятным фактором в отношении летального прогноза у пациентов с ОКС [50].

РАРР-А – это белок, который образуется трофобластом. Данный биомаркер используется для определения долгосрочного прогноза у пациентов с ИБС. По химической природе РАРР-А является металлопротеиназой, содержащей в своем составе цинк. Данная металлопротеиназа способна разрывать связь между инсулиноподобным фактором роста (ИФР-1) и белком, который его удерживает. За счет этого биодоступность ИФР-1 усиливается. Таким образом, следует сказать, что уровень РАРР-А нарастает при повреждениях тканей, и ИФР-1 опосредованно может влиять на его увеличение. Уровень РАРР-А часто повышается уже на раннем этапе разрыва «легкоранимой» атеросклеротической бляшки, являясь предиктором клинических симптомов и признаков ОКС.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Рассмотрим отдельно основные биомаркеры воспалительных процессов (острофазные реактанты). Как известно, воспаление – ответная реакция организма на различные повреждающие действия (физическое разрушение тканей, вторжение антигена инфекционной или неинфекционной природы) с высвобождением соответствующих медиаторов. Так, эндотелиоциты синтезируют различные молекулы адгезии, через которые в дальнейшем и взаимодействуют лейкоциты. При воспалительных реакциях в крови наблюдается профицит так называемых острофазных белков, выполняющих функцию медиаторов воспаления. К ним относятся: белки транспорта (С-реактивный белок, ферритин, трансферрин, гаптоглобин и др.), белки коагуляции (протромбин и фибриноген). Прежде всего, следует упомянуть о С-реактивном белке (CRP). CRP принадлежит к жизненно важному семейству белков, названному пентраксинами. CRP является коротким пентраксином. Существует еще один белок этого семейства – длинный пентраксин (пентраксин-3). CRP синтезируется в печени под контролем интерлейкинов 1 и 6, а также ФНО- α и глюкокортикостероидов. Его концентрация находится в прямой зависимости от течения, стадии заболевания и выраженности степени повреждения. При ОКС возникает активация эндотелиальных клеток, за счет чего происходит воспалительная реакция, и, как следствие, в крови у пациента определяется повышенный уровень CRP.

Мониторинг CRP (предпочтительно высокочувствительного CRP) позволяет оценить про-

грессирование заболевания, прогнозировать его исход и контролировать эффективность лечения. Во многих исследованиях было показано, что повышенный уровень высокочувствительного CRP может выступать маркером риска летального исхода при ОКС. Пентраксин-3 имеет два вида генерации: прямая генерация, которая, так же как и CRP, вырабатывается при воспалительной реакции, и конститутивная генерация («готовая форма»), находящаяся в лактоферринных гранулах нейтрофилов. «Готовая форма» моментально высвобождается у пациента при стимуляции нейтрофилов, что можно обнаружить уже на начальной стадии воспалительной реакции. Стоит помнить, что пентраксины – это неспецифические биомаркеры. Их концентрация повышается при воспалении любого рода, следовательно, их можно использовать лишь в комплексной оценке течения и прогноза заболевания.

Еще один биологический маркер, относящийся к группе острофазных реактантов, – это фрагмент трансмембранного белка I типа. Он относится к семейству ФНО и стимулирует апоптоз apoptosis-stimulating fragment of type-I transmembrane protein belonging to the TNF superfamily (Fas/Apo-1 (CD95)). CD95 принадлежит к группе трансмембранных белков, а также выступает в роли рецептора передачи сигнала гибели клетки. Он экспрессируется в различных органах и тканях [41, 42], при этом его концентрация прямо пропорционально увеличивается с возрастом. По увеличению концентрации CD95 клиницист косвенно может судить о нарастании степени апоптоза клеток различного происхождения, в том числе и кардиомиоцитов. Несмотря на высокую чувствительность CD95, специфичность его крайне низка.

Система провоспалительных цитокинов, к которым относятся интерлейкины 1, 6, 18 и ФНО- α , свидетельствует об активации воспалительного процесса в организме. Данная система обладает высокой чувствительностью с низкой специфичностью, так как любой воспалительный процесс независимо от его локализации сопровождается высоким уровнем провоспалительных цитокинов. У пациентов с ОКС происходит нарастание концентрации в крови провоспалительных цитокинов. Следует помнить, что при других воспалительных и инфекционных заболеваниях увеличение концентрации данных медиаторов ограничено временем заболевания. При ИБС повышенная концентрация провоспалительных цитокинов сохраняется на протяжении многих месяцев и даже лет и при этом свидетельствует о высоком риске

развития осложнений, а следовательно, и о неблагоприятном прогнозе.

Неоптерин – продукт обмена нуклеиновых оснований, производимый макрофагами под влиянием интерферона-гамма. При запуске в организме той или иной воспалительной реакции происходит запуск синтеза интерферонов, которые по своей сути относятся к белкам, увеличивающим защитные свойства клеток и тканей. При нарастании уровня интерферона-гамма моноциты и макрофаги вырабатывают неоптерин, который, в свою очередь, активизирует лимфоциты. Неоптерин по своей природе способен активировать процесс апоптоза. Данный показатель используют в комплексной диагностике воспалительных процессов различной этиологии. К клиническим ситуациям, при которых происходит нарастание неоптерина, относят: вирусные и бактериальные инфекции, паразитарные болезни, аутоиммунные заболевания, опухолевые процессы, множественные механические травмы, нейродегенеративные заболевания, болезни сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность, ОКС, прогрессирующий атеросклеротический процесс и др.) [52]. Что касается сердечно-сосудистых заболеваний, то стоит отметить, что уровень элевации концентрации неоптерина прямо пропорционально коррелирует с распространенностью атеросклеротического поражения сосудов, а также со степенью их окклюзии. При ОКС в первые 4 ч заболевания концентрация неоптерина минимальна. К концу 3-х сут его концентрация достигает максимальных значений, а затем начинает возвращаться к прежнему уровню. Кроме того, при застойной сердечной недостаточности также наблюдается постепенное нарастание уровня неоптерина. С учетом вышесказанного можно сделать вывод, что данный биомаркер является высокочувствительным, но низкоспецифичным острофазовым реактантом.

Белки MRP, связанные с миелоидом (MRP8, MRP14), принадлежат к суперсемейству белка S100 – кальций-связывающих белков, которые связаны с миелоидной дифференцировкой клеток. Данные белки экспрессируются в высокой степени в макрофагальных клетках, нейтрофилах, находящихся в состоянии покоя, а также в эпителиоцитах при воспалительных процессах. Фагоциты, экспрессирующие MRP8 и MRP14, относятся к ранним инфильтрирующим клеткам.

MRP8/14 известен также под другим названием – кальпротектин, или LI-белок. Он обладает противомикробной активностью, совершает транспорт жирных кислот и является хемоат-

трактантом для моноцитов и нейтрофилов. Увеличение концентрации MRP8/14 связано с нарастанием активности воспаления. В некоторых источниках отмечается, что повышение концентрации MRP8/14 в крови, опережающее элевацию уровня биомаркеров некроза миокарда, делает его важным сигнальным фактором обнаружения нестабильных бляшек и мониторинга ОКС. Кроме того, у здоровых лиц нарастание уровня MRP8/14 способствует прогнозированию развития сердечно-сосудистых болезней в будущем [53].

Адипонектин представляет собой сложный белок, состоящий из 224 аминокислот, который секретируется адипоцитами под действием инсулина. Принимает участие в регуляции гомеостаза, оказывая противовоспалительный и антиатерогенный эффект. Адипонектин стимулирует окисление свободных жирных кислот в печени и мышечной ткани, улучшая чувствительность мышечной ткани к инсулину, тем самым снижая инсулинорезистентность, усиливает продукцию оксида азота в эндотелиоцитах, способствует ангиогенезу, приводит к снижению скорости адгезии моноцитов к эндотелию, сокращает захват ЛПНП формирующейся атеросклеротической бляшки. Снижение его уровня может служить предиктором развития инсулинорезистентности, и, как следствие, ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии.

Витронектин – это один из основных белковых компонентов плазмы крови. Также присутствует в определенном количестве в амниотической жидкости, мочи и межклеточном пространстве различных тканей. Витронектин депонируется в тромбоцитах, активно участвует в процессе фибринолиза, способствует клеточной адгезии и ингибированию мембраноатакующего цитолитического комплекса системы комплемента (принадлежащего к важному параметру врожденного иммунитета). Данный гликопротеид обладает широким спектром физиологических функций и задействован при некоторых патологических процессах. В сосудах, содержащих в себе атеросклеротические бляшки, был выявлен повышенный уровень витронектина. Поэтому данный биомаркер можно использовать как прогностический фактор усугубления атеросклеротического процесса. При этом витронектин участвует также в образовании амилоидных отложений при болезни Альцгеймера, кожном амилоидозе. А при поражении печени, напротив, уровень витронектина снижается. Все вышеописанное позволяет говорить о низкой специфичности данного маркера по отношению к сердечно-сосудистым забо-

леваниям, но при этом чувствительность данного маркера достаточно высока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы рассмотрели различные группы биомаркеров, перечисление которых можно было бы продолжить. Стоит сказать, что это лишь основные группы показателей, которыми пользуются клиницисты во всем мире для диагностики, прогноза течения и исхода заболеваний сердечно-сосудистой системы. Возникает необходимость разработки научно обоснованных протоколов применения уже известных биомаркеров в практике врача-клинициста. Кроме того, многочисленные исследования международного уровня посвящены поиску более высокочувствительных и наиболее ранних высокоспецифичных биомаркеров. Наилучшим вариантом с точки зрения интерпретации является разработка многофакторных панелей (так называемый мультибиомаркерный анализ), которые бы применялись в специально разработанных системных алгоритмах.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии источника финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 120–139. [Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovtsov M.A., Kalyuzhina E.V., Bepalova I.D., Terentyeva N.N. Remodeling of the left ventricle: one or several scenarios? *Vyulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 120–139 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-4-120-139.
2. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Калюжин О.В. Сердечная недостаточность. М.: Медицинское информационное агентство, 2018: 376. [Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Kalyuzhin O.V. Heart failure. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo Publ., 2018: 376 (in Russ.)].
3. Березин А.Е. Биологические маркеры кардиоваскулярных заболеваний. Руководство для врачей. В 3 ч. Киев: Морион, 2014. Ч. 1: 652. [Berezin A.E.. Biological markers of cardiovascular disease. Guide for doctors: In 3 parts. Kiev: Morion Publ., 2014. Part 1: 652 (in Russ.)].
4. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69 (3): 89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989.
5. Colburn W.A. Optimizing the use of biomarkers, surrogate endpoints, and clinical endpoints for more efficient drug development. *J. Clin. Pharmacol.* 2000; 40 (12 Pt. 2): 1419–1427.
6. De Gruttola V.G., Clax P., de Mets D.L. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clinical. Trials*. 2001; 22 (5): 485–502. DOI:10.1016/S0197-2456(01)00153-2.
7. Manolio T. Novel risk markers and clinical practice. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (17): 1587–1589. DOI: 10.1056/nejmp038136.
8. Dowd J.B., Zajacova A. Does self-rated health mean the same thing across socioeconomic groups? Evidence from biomarker data. *Ann. Epidemiology*. 2010; 20 (10): 743–749. DOI: 10.1016/j.annepidem.2010.06.007.
9. Kumar M., Sarin S.K. Biomarkers of diseases in medicine. *Current Trends in Sciens. Platinum Jubilee Special*. 2005; 12: 403–417.
10. Садвакас А.С. Современные концепции идеальных биомаркеров в медицине. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2014; 5(31): 230–231. [Sadvakas A.S. Modern concepts of ideal biomarkers in medicine. *Sovremennaya amedicina: aktual'niyevoprosvya – Modern Medicine: Topical Issues*. 2014; 5 (31): 230–231 (in Russ.)].
11. Мирошниченко И.И., Птицина С.Н. Биомаркеры в современной медико-биологической практике. *Биомедицинская химия*. 2009; 4 (55): 425–440. [Miroshnichenko I.I., Ptitsyna S.N. Biomarkers in the modern medical and biologic practice. *Biomedicinskaya himiya – Biomedical Chemistry*. 2009; 4 (55): 425–440 (in Russ.)].
12. Сапрыгин Д.Б. Биомаркеры: новые клинические возможности и роль в понимании механизмов развития сердечной патологии. *IFCC Word Lab. and Euro Med. Lab.* 2011; 5 (15–19): 69–70. [Saprygin D.B. Biomarkers: new clinical opportunities and role in understanding the mechanisms of development of cardiac pathology. *IFCC Word Lab. and Euro Med. Lab.* 2011; 5 (15–19): 69–70 (in Russ.)].
13. Островский О.В. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в современной кардиологии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2009; 1 (29): 11–15. [Ostrovskii O.V. Laboratory markers of myocardial damage in modern cardiology. *Vestnik Volgogradskogo medicinskogo universiteta – Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2009; 1 (29): 11–15 (in Russ.)].
14. Ahmad T., Fiuzat M., Felker G.M., O'Connor C. Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2012; 9: 347–359.
15. Du W., Piek A., Schouten E.M., van de Kolk C.W.A., Mueller C., Mebazaa A., Voors A.A., de Boer R.A., Sil-

- ljé H.H.W. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Theranostics*. 2018; 8 (15): 4155–4169. DOI: 10.7150/thno.26055.
16. Qu W., Si S., Sun L., Zhang F., Zhang S., Mu S., Zhao Y., Liu B., Cao X. Construction of a microRNA-associated feedforward loop network that identifies regulators of cardiac hypertrophy and acute myocardial infarction. *Int. J. Mol. Med.* 2018; 42 (4): 2 062–2070. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3790.
17. Калюжин В.В., Уразова О.И., Калюжина Е.В., Сибирева О.Ф., Ткалич Л.М., Зибницкая Л.И., Терентьева Н.Н. Неспецифические механизмы прогрессирования хронической болезни почек. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015; 14 (4): 87–98. [Kalyuzhin V.V., Urazova O.I., Kalyuzhina E.V., Sibireva O.F., Tklich L.M., Zibnitskaya L.I., Terent'yeva N.N. Nonspecific mechanisms of chronic kidney disease progression. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2015; 14 (4): 87–98 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-4-87-98.
18. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Калюжин В.В., Тарасов Н.И., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Кузнецова А.В., Аптекарь В.Д., Пушкинова Е.Ю., Андриянова А.В., Синькова М.Н., Исаков Л.К. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста vegf, pdgf-ab, fgfbasic, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеинассоциированной фосфолипазы А2. *Сибирский медицинский журнал*. 2015; 30 (2): 50–60. [Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kalyuzhin V.V., Tarasov N.I., Shilov S.N., Berezikova E.N., Kuznetsova A.V., Aptekar V.D., Pushnikova E.J., Andriyanova A.V., Sin'kova M.N., Isakov L.K. New opportunities for acute decompensated heart failure diagnostics and clinical value of growth factors: VEGF, PDGF-AB, FGF basic, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and lipoprotein-associated phospholipase A2. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal – Siberian Medical Journal*. 2015; 30 (2): 50–60 (in Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-2-50-60.
19. Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Андриянова А.В., Суслова Т.Е., Насанова О.Н., Калюжин В.В. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 в стратификации сердечно-сосудистого риска после коронарного стентирования у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: какой порог решающего правила выбрать? *Бюллетень сибирской медицины*. 2015; 14 (2): 47–54. [Teplyakov A.T., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V., Andriyanova A.V., Suslova T.E., Nasanova O.N., Kalyuzhin V.V. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular risk stratification after coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes: which decision rule threshold to choose? *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2015; 14 (2): 47–54 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-2-47-54.
20. Тепляков А.Т., Ахмедов Ш.Д., Суслова Т.Е., Андриянова А.В., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Калюжин В.В., Насанова О.Н. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015; 14 (5): 73–82. [Teplyakov A.T., Akhmedov S.D., Suslova T.Y., Andriyanova A.V., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V., Kalyuzhin V.V., Nasanova O.N. Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2015; 14 (5): 73–82 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-5-73-82.
21. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Копьева К.В., Калюжин В.В. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (1): 37–46. [Teplyakov A.T., Grakova E.V., Berezikova E.N., Shilov S.N., Kopeva K.V., Kalyuzhin V.V. Early markers of progression of heart failure and apoptosis: their role in predicting the risk of adverse cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (1): 37–46 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-1-37-46.
22. Тепляков А.Т., Пушкинова Е.Ю., Андриянова А.В., Калюжин В.В., Суслова Т.Е., Никонова Е.Н., Карпов Р.С. Миокардиальная и артериальная жесткость – важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология*. 2016; 56 (4): 42–48. [Teplyakov A.T., Pyshnikova E. Yu., Andriyanova A.V., Kalyuzhin V.V., Suslova T.E., Nikonova E.N., Karpov R.S. Myocardial and arterial stiffness – important determinant of NT-ProBNP at development of heart failure in survivors of myocardial infarction. *Kardiologiya – Cardiology*. 2016; 56 (4): 42–48 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.42-48.
23. Ho J.E., Lyass A., Courchesne P., Chen G., Liu C., Yin X., Hwang S.J., Massaro J.M., Larson M.G., Levy D. Protein biomarkers of cardiovascular disease and mortality in the community. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (14). pii: e008108. DOI: 10.1161/JAHA.117.008108.
24. Bar-Or D., Lau E., Rao N., Vampos N. Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia. *Ann. Emerg. Med.* 1999; 34: 56. DOI: 10.1016/s0196-0644(99)80299-6.
25. Литус Е.А., Зайцев В.Г., Веровский В.Е. Кобальт-связывающая способность сыворотки крови: новый перспективный диагностический тест? *Биомедицинская химия*. 2014; 60 (4): 487–492. [Litus E.A., Zaitsev V.G., Verovskii V.E. Cobalt-binding capacity of blood serum: is it a new promising diagnostic test? *Biomedicinskajabimija –*

- Biomedical Chemistry*. 2014; 60 (4): 487–92 (in Russ.)). DOI: 10.18097/pbmc20146004487.
26. Bar-Or D., Lau E., Winkler J.V. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J. Emerg. Med.* 2000; 19 (4): 311–315. DOI: 10.1016/s0736-4679(00)00255-9.
 27. Wu A. In: International workshop on ischemia. Barcelona, Spain, 2002: 18–20.
 28. Тимин О.А. Лекции по общей биохимии. 2018: 352. [Timin O.A. Lectures on general biochemistry. 2018: 352 (in Russ.)].
 29. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М. Роль биологических маркеров в неотложной кардиологии. *Медицина неотложных состояний*. 2011; 7–8 (38–39): 46–54. [Parkhomenko A.N., Irkin O.I., Lutay J.M. The role of biological markers in emergency cardiology. *Medicina неотложных состояний – Medicine of Emergency*. 2011; 7–8 (38–39): 46–54 (in Russ.)].
 30. Mair J. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB to diagnose ischaemic myocardial damage. *Clin. Chim. Acta*. 1998; 272 (1): 79–86. DOI: 10.1016/s0009-8981(97)00254-4.
 31. Vazques V., Varon J. From molecular cardiology to emergency medical practice: the role of inflammatory markers. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2012; 30 (7): 1210–1211. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.07.020.
 32. Morrow D.A. Cardiovascular biomarkers. Pathophysiology and disease management. New Jersey: Humana Press, 2006: 620. DOI: 10.1007/978-1-59745-051-5_31.
 33. O'Donoghue M., de Lemos J.A., Morrow D.A. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2006; 114 (6): 550–557. DOI: 1.1161/circulationaha.106.641936.
 34. Liang Y., Chan C.P., Cheung K.Y. Cardio detected rapid test for the diagnosis of early acute myocardial infarction. *J. Immunoas Immunochem*. 2011; 32 (4): 342–352. DOI: 10.1080/15321819.2011.573043.
 35. Тихомирова Ю.Р., Конторщикова К.Н. Уровень свободных жирных кислот и белка, связывающего жирные кислоты, как предиктор коронарных событий. Лабораторная диагностика. *Медицинский альманах*. 2016; 2 (42): 29–31. [Tikhomirova Yu.R., Kontorshchikova K.N. Level of free fatty acids and protein connecting fatty acids as predictor of coronary events. Laboratornaja diagnostika. *Medicinskij al'manah*. 2016; (2): 29–31 (in Russ.)]. DOI: 10.21145/2499-9954-2016-2-29-31.
 36. Каштанова Е.В., Воевода М.И., Куимов А.Д., Полонская Я.В., Ложкина Н.Г., Рагино Ю.И. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, при остром коронарном синдроме. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 1 (93): 31–34. [Kashtanova E.V., Voevoda M.I., Kuimov A.D., Polonskaya Y.V., Lozhkina N.G., Ragino Y.I. Heart-type fatty acid binding protein in acute coronary syndrome. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal – Russian Journal of Cardiology*. 2012; (1): 31–34 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-1-31-34.
 37. Мельник А.А. Д-димер как маркер тромбообразования и его применение в клинической практике. *Медицинская газета Здоровье Украины 21 века*. 2017; 24 (421): 23–24. [Mel'nik A.A. D-dimer as a marker of thrombosis and its application in clinical practice. *Medicinskaja gazeta Zdorov'e Ukraini 21 veka – Medical Newspaper Health of Ukraine of the 21st century*. 2017; 24 (421): 23–24 (in Russ.)].
 38. Hankey G.J. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999; 354 (9176): 407–413. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)11058-9.
 39. Шевченко О.П., Олефриенко Г.А. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение. *Лаборатория*. 2002; 1: 3–7. [Shevchenko O.P., Olefrienko G.A. Hyperhomocysteinemia and its clinical significance. *Laboratoriya – Laboratory*. 2002; 1: 3–7 (in Russ.)].
 40. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2000; 4: 26–29. [Shmeleva V.M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Trombos, hemostaz i reologija – Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2000; 4: 26–29 (in Russ.)].
 41. Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. М.: Рефарм, 2004: 272. [Habutija M.Sh., Shevchenko O.P. Homocysteine in coronary heart disease and heart transplant. Moscow: Refarm Publ., 2004: 272 (in Russ.)].
 42. Скворцов Ю.И. Гомоцистеин как фактор риска развития ишемической болезни сердца. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7 (3): 619–624. [Skvortsov U.I. Homocysteine as a risk factor for coronary heart disease. *Saratovskii nauchno-medicinskii zhurnal – Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011; 7 (3): 619–624 (in Russ.)].
 43. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nature Medicine*. 2002; 8: 1211–1218. DOI: 10.1038/nm1102-1211.
 44. Tabet F., Rye K.A. High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress. *Clin. Sci. (Lond)*. 2009; 116 (2): 87–98. DOI: 10.1042/cs20080106.
 45. Recommendations of the European society of cardiology and the European society of atherosclerosis for the treatment of dyslipidemia. *European Heart Journal*. 2011; 32 (14): 1769–1818. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr158.
 46. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Арипов А.Н. Спектр макро-, микроэлементов в атеросклеротических бляшках больных каротидным атеросклерозом. *Кардиология*. 2017; 1: 62. [Usmanova Z.A., Rozyhodzhaeva G.A., Ariпов A.N. Spectrum of macro-micro elements in atherosclerotic plaques of patients with carotid atherosclerosis. *Kardiologija – Cardiology*. 2017; 1: 62 (in Russ.)].
 47. Акентьева Н.П., Санина Н.А., Гизаттулин А.Р. Динитрозильные комплексы железа (доноры n0) – ингибиторы миелопероксидазы, биомаркера атеросклероза. *Кардиология*. 2017; 2: 39–40. [Akent'eva N.P.,

- Sanina N.A., Gizattulin A.R. Dinitrosyl-iron complexes (donor n0) inhibitors of myeloperoxidase, a biomarker of atherosclerosis. *Kardiologija – Cardiology*. 2017; 2: 39–40 (in Russ.).
48. Goliasch G., Wagner O., Exner M., Koppensteiner R., Maurer G., Schillinger M., Minar E., Mlekusch W., Hoke M. The impact of cellular adhesion molecules on mortality in patients with atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 65 (10): 2074. DOI: 10.1016/s0735-1097(15)62074-5.
49. Искандарова Л.Р., Муталова Э.Г., Смакаева Э.Р. Молекулы адгезии и клеточно-цитокиновый комплекс в ремоделировании сосудов при артериальной гипертензии с метаболическими факторами риска. *Российский кардиологический журнал*. 2008; 5 (73): 14–20. [Iskanrova L.R., Mutalova E.G., Smakaeva E.R. Adhesion molecules and cell-cytokine complex in vascular remodeling in arterial hypertension with metabolic risk factors. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal – Russian Journal of Cardiology*. 2008; 5 (73): 14–20 (in Russ.).]
50. Jennifer L.G., David C.P. CD40L is transferred to antigen-presenting B cells during delivery of T-cell help. *European Journal of Immunology*. 2016; 47 (1): 41–50. DOI: 10.1002/eji.201646504.
51. Heng J., Zhou T., Liu C., Shapiro J.P., Brauer M.J., Kiefer M.C., Barr P.J., Mountz J.D. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. *Science*. 1994; 263: 1759–1762. DOI: 10.1126/science.7510905.
52. Dominguez-Rodriguez A., Avanzas P., Abreu-Gonzalez P. What's up with neopterin in cardiovascular pathophysiology? *International Journal of Cardiology*. 2013; 168 (3): 2997–2998. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.04.010.
53. Altwegg L.A., Neidhart M., Hersberger M., Muller S., Eberli F.R., Corti R., Roffi M., Sutsch G., Gay S., Eckardstein A., Wischnowsky M.B., Luscher T.F., Maier W. Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2007; 8: 941–948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm078.

Поступила в редакцию 03.09.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Останко Валентина Леонидовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9950-721X.

Калачева Татьяна Петровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4292-7723.

Калюжина Елена Викторовна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7978-5327.

Лившиц Инна Климентьевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2357-6910.

Шаловой Алла Алексеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7258-4883.

Черногорюк Георгий Эдинович, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5780-6660.

Беспалова Инна Давидовна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4513-6329.

Юнусов Рамиль Шамилович, врач-оториноларинголог, Медицинский центр «Сибирский доктор», г. Томск.

Лукашова Лариса Владимировна, д-р мед. наук, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7119-391X.

Помогаева Альбина Петровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-4883-2028.

Тепляков Александр Трофимович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, гл. науч. сотрудник, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

Калюжин Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9640-2028.

(✉) **Останко Валентина Леонидовна**, e-mail: valentina209@yandex.ru.

УДК 616.1-092:577.112.02

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-264-280>

For citation: Ostanko V.L., Kalacheva T.P., Kalyuzhina E.V., Livshits I.K., Shalovay A.A., Chernogoryuk G.E., Bespalova I.D., Yunusov R.Sh., Lukashova L.V., Pomogaeva A.P., Teplyakov A.T., Kalyuzhin V.V. Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (4): 264–280.

Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future

Ostanko V.L.¹, Kalacheva T.P.¹, Kalyuzhina E.V.¹, Livshits I.K.¹,
Shalovay A.A.¹, Chernogoryuk G.E.¹, Bespalova I.D.¹, Yunusov R.Sh.²,
Lukashova L.V.¹, Pomogaeva A.P.¹, Teplyakov A.T.³, Kalyuzhin V.V.¹

¹ *Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

² *Otorbinolaryngologist, Medical Center “Siberian Doctor”
9, Alexei Belentsa Str., Tomsk, 634050, Russian Federation*

³ *Research Institute Cardiology, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy of Sciences (RAS)
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation*

ABSTRACT

Taking into account the increase in the level of cardiovascular diseases in recent decades, the clinician faces the task of attempting to make the fastest possible diagnosis of the pathology at its earliest stages. That is why the aim of our work was to identify the main groups of biological markers, and to separate the role of each of them in the assessment of the risk of development, progression and possible complications of cardiovascular diseases. We have given the main working classification of markers of cardiovascular processes with the allocation of their main types, as well as the basic criteria for the “ideal” biological marker. Finally, an attempt was made to structure biomarkers depending on their molecular mechanisms of pathogenesis in the development of a particular pathology. All these data should help the clinician at the stage of early diagnosis of cardiovascular disease.

Key words: biomarker, myocardial ischemia, myocardial Injury, heart failure, myocardial stress, atherosclerosis, thrombosis, inflammation, matrix and cellular remodeling, oxidative Stress, neuro-hormones, cardio-renal syndrome.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 03.09.2018

Accepted 09.11.2018

Ostanko Valentina L., PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9950-721X.

Kalacheva Tatiana P., PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice with a Course of Polyclinic Therapy, SSMU, Tomsk. ORCID iD 0000-0002-4292-7723.

Kalyuzhina Elena V., DM, Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7978-5327.

Livshits Inna K., PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2357-6910.

Shalovay Alla A., PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7258-4883.

Chernogoryuk Georgy E., DM, Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5780-6660.

Bespalova Inna D., DM, Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4513-6329.

Yunusov Ramil Sh., Otorhinolaryngologist, Medical Center "Siberian Doctor", Tomsk, Russian Federation.

Lukashova Larisa V., DM, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7119-391X.

Pomogaeva Albina P., DM, Professor, Department of Children's Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-4883-2028.

Tepliyakov Aleksandr T., DM, Professor, Chief Researcher, Research Institute Cardiology, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0721-0038.

Kalyuzhin Vadim V., DM, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9640-2028.

(✉) **OstankoValentina L.**, e-mail: valentina209@yandex.ru.