

Обзор литературы / Review article

Обзор метаболомных маркеров, используемых для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

О.В. Астафьева¹, З.В. Жаркова¹, А.Л. Ясенявская¹, И.Б. Никитина², И.В. Горетова²,
И.В. Федосеев², О.А. Башкина¹, М.А. Самотруева¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Федеральный институт промышленной собственности
125993, г. Москва, Бережковская наб., 30, корп. 1

Резюме

В настоящее время интенсивно развивающимся подходом к специфической диагностике сердечно-сосудистых заболеваний является метаболомный анализ, который позволяет исследовать полные метаболомные профили и их отклонения, возникающие в результате изменения, например, экспрессии генов и РНК, активности белка или факторов окружающей среды. Анализ метаболомного профиля крови помогает в решении большого количества научных и клинических задач, одной из которых является поиск маркеров заболеваний, в частности сердечно-сосудистых. Цель исследования – на основе литературных данных изучить метаболомные маркеры, используемые для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). **Материал и методы.** Проведен анализ литературных данных по поисковым словам «сердечно-сосудистые заболевания», «метаболомика», «метаболомный профиль», «метаболомные маркеры» в компьютерных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, CyberLeninka, PatentDB, Science Direct Open Access, eLibrary. **Результаты.** Анализ литературных данных и патентного поиска подтверждает высокую значимость метаболомных маркеров в диагностике ССЗ. В патентной литературе наиболее часто встречается использование BNP/NT-proBNP в качестве метаболомного маркера ССЗ (11,27%), также часто используют С-реактивный белок (8,99%) и тропонины (8,49%). Наименьший интерес у изобретателей, как следует из анализа патентных документов приведенной выборки, вызывают P1CP (0,02%), sVCAM-1 (0,09%), стимулирующий фактор роста ST-2 (0,12%) и тромбомодулин (0,12%) в качестве метаболомных маркеров ССЗ. **Заключение.** На фоне аналитических методов метаболомика является наиболее важным диагностическим направлением. При этом следует отметить, что, комбинируя результаты анализа метаболомных исследований с другими, например геномными и протеомными, можно получить полную картину патогенеза заболеваний, оценить риск развития осложнений, а также определить результативность проводимого лечения.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, метаболомика, метаболомный профиль, метаболомные маркеры.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Жаркова З.В., e-mail: morikova21@mail.ru

Для цитирования: Астафьева О.В., Жаркова З.В., Ясенявская А.Л., Никитина И.Б., Горетова И.В., Федосеев И.В., Башкина О.А., Самотруева М.А. Обзор метаболомных маркеров, используемых для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(1):13–29. doi: 10.18699/SSMJ20220102

Overview of metabolomic markers used for diagnosing cardiovascular diseases

O.V. Astafyeva¹, Z.V. Zharkova¹, A.L. Yasenyavskaya¹, I.B. Nikitina², I.V. Goretova²,
I.V. Fedoseev², O.A. Bashkina¹, M.A. Samotrueva¹

¹ Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia
414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121

² Federal Institute of Industrial Property of Federal Service for Intellectual Property
125993, Moscow, Berezhevskaya emb., 30, bldg. 1

Abstract

At present, metabolomics is an intensively developing approach to the specific diagnosis of cardiovascular diseases. Metabolic analysis allows the study of complete metabolomic profiles and their deviations resulting from changes, for example, gene and RNA expression, protein activity, or environmental factors. Analysis of the metabolomic blood profile helps in solving a large number of scientific and clinical problems, one of which is the search for markers of diseases, in particular, cardiovascular diseases (CVD). Aim of the study was to investigate metabolomic markers used for the diagnosis of cardiovascular diseases on the basis of literature data. **Material and methods.** The literature data was analyzed for key words: cardiovascular diseases, metabolomics, metabolic profile, metabolomic markers in databases PubMed, Scopus, Web of Science, CyberLeninka, PatentDB, Science Direct Open Access, eLibrary. **Results.** Analysis of literature data and patent search confirms the high importance of metabolomic markers in the diagnosis of CVD. In the patent literature, BNP/NT-proBNP is most common used as a metabolic marker of CVD (11.27 %). The use of CRP (8.99 %) and troponin (8.49 %) is also common. PICP (0.02 %), sVCAM-1 (0.09 %), stimulating growth factor ST-2 (0.12 %) and thrombomodulin (0.12 %) as metabolic markers of CVD. **Conclusions.** Against the backdrop of analytical methods, metabolomics is the most important diagnostic area. At the same time, it should be noted that by combining the results of the analysis of metabolic studies with others, for example, genomic and proteomic, one can get a complete picture of the pathogenesis of diseases, assess the risk of complications, and also determine the effectiveness of the treatment.

Key words: cardiovascular diseases, metabolomics, metabolomic profile, metabolomic markers.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Zharkova Z.V., e-mail: morikova21@mail.ru

Citation: Astafyeva O.V., Zharkova Z.V., Yasenyavskaya A.L., Nikitina I.B., Goretova I.V., Fedoseev I.V., Bashkina O.A., Samotrujeva M.A. Overview of metabolomic markers used for diagnosing cardiovascular diseases. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):13–29. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220102

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на сегодняшний день остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидности населения [1]. В настоящее время интенсивно развивающимся подходом к специфической диагностике ССЗ является метаболомный анализ, который позволяет исследовать полные метаболомные профили и их отклонения, возникающие в результате изменения, например, экспрессии генов и РНК, активности белка или факторов окружающей среды. Анализ метаболомного профиля крови помогает в решении большого количества научных и клинических задач. Данное направление является весьма перспективным и дает возможность поиска новых маркеров, ассоциированных с оценкой риска прогрессирования ССЗ, и своевременной и качественной диагностики [2].

В данной статье представлен обзор научной и патентной литературы в области метаболом-

ных маркеров, использующихся для диагностики ССЗ. Поиск патентной документации выполнен с использованием поисковой системы PatSearch в массивах опубликованных патентных документов патентных ведомств стран, входящих в IP-5, а также РФ, стран СНГ и международных патентных ведомств – Всемирной организации интеллектуальной собственности и Евразийского патентного ведомства. Поиск научной литературы проведен в таких базах данных, как PubMed, Scopus, Web of Science, CyberLeninka, PatentDB, Science Direct Open Access, eLibrary и др.

Метаболомные маркеры патофизиологических процессов при ССЗ условно можно разделить на несколько групп (таблица).

Несмотря на разнообразие биомаркеров, предлагаемых к использованию в диагностике ССЗ, высокая диагностическая эффективность доказана не для всех. Кроме того, не все биомаркеры доступны для широкого применения в клинической практике в связи с отсутствием имеющих реги-

Метаболомные маркеры патофизиологических процессов при ССЗ

Metabolomic markers of pathophysiological processes in CVD

№ группы	Название	Примеры / лабораторные биомаркеры ССЗ
I	Маркеры функции левого желудочка и нейроэндокринной активации	Натрийуретические пептиды / натрийуретические гормоны, мозговой натрийуретический пептид (BNP, или NT-proBNP), предсердный натрийуретический пептид (ANP) Сердечные тропонины (hs-cTnT, или тропонин T; hs-cTnI, или тропонин I) Копептин Адреномедуллин Эндотелин-1 Мелатонин и др.
II	Воспалительные маркеры	Молекулы адгезии ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 Интерлейкин-1 α , -1 β , -4, -5, -6, -8, -10, -12, -13, -17, -18 и др. Фактор некроза опухолей (TNF- α) Хрящевой гликопротеин (YKL-40) С-реактивный белок (СРБ) Растворимый лиганд CD40 sCD40L Трансмембранный белок NOTCH1 Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15) Стимулирующий фактор роста ST-2 Интерферон-гамма (IFN γ) Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза и др.
III	Маркеры системы гемостаза (факторы коагуляции)	Фибринопептид А Р-селектин Тканевой активатор плазминогена (t-PA) Фибриноген Гомоцистеин Фактор Виллебранда (VWF) Эндотелин Тромбомодулин
IV	Предикторы нарушений липидного обмена	Общий холестерин; Липопротеины очень низкой, низкой и высокой плотности: аполипопротеин А1, аполипопротеин В и др. Триглицериды Ретинолсвязывающий белок 4-го типа Лептин Гомоцистеин
V	Маркеры фиброза миокарда	Галектин-3 Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ (TIMP-1, -2) PICP Матриксные металлопротеиназы (MMP-9, -3) Стимулирующий фактор роста (ST2) NT-proBNP Общий холестерин Липопротеины низкой и высокой плотности Триглицериды Коллаген IV и др.
VI	Маркеры некроза миокарда	Креатинфосфокиназа и ее MB-фракция Тропонины и др.
VII	Маркеры эндотелиальной дисфункции	Гомоцистеин Асимметричный диметиларгинин (ADMA) Эндотелин 1–21 Молекула межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) Молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1) Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS)

страционное удостоверение на территории Российской Федерации тест-систем, позволяющих лабораториям выдавать точные и достоверные результаты в максимально короткие сроки.

Маркеры функции левого желудочка и нейроэндокринной активации

К основным биомаркерам функции левого желудочка (ЛЖ) и нейроэндокринной активации относятся натрийуретические пептиды (НУП), в частности BNP и ANP, сердечные тропонины (тропонин T и тропонин I), а также копептин, аденомедуллин, эндотелин-1, мелатонин. В кардиологической практике измерение уровня НУП и их предшественников широко используется для оценки сократительной функции сердца и диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) до проведения инструментального исследования [3]. Содержание NT-proBNP у лиц с метаболическим синдромом (МС) достоверно больше, чем у лиц без МС. Как чувствительный маркер, NT-proBNP позволяет выявлять пациентов с ранними кардиальными расстройствами, а именно с диастолической дисфункцией ЛЖ, среди пациентов, имеющих МС, с целью выбора тактики ведения данной категории пациентов и возможности профилактики развития в дальнейшем ССЗ и их осложнений [4].

Показана связь уровня НУП со степенью гипертрофии ЛЖ, что обусловлено тем, что гипертрофия миокарда является одной из основных причин развития диастолической дисфункции у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Сердечная секреция ANP и BNP усиливается во время тахикардии, ишемии миокарда и нарушения функции ЛЖ у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [5]. Однако тахикардия усиливает сердечную секрецию ANP, а не BNP, особенно когда она вызывает ишемию миокарда и диастолическую дисфункцию ЛЖ.

При проведении терапии у пациентов с ХСН со сниженной фракцией желудочкового выброса авторами отмечается достоверное уменьшение уровня предшественника BNP – NT-proBNP, который секретируется при растяжении камер сердца вследствие повышения внутрисердечного давления при недостаточно эффективном перекачивании крови [6]. Увеличение содержания NT-proBNP и NT-proANP выявлялось у пациентов с артериальной гипертензией и больных ИБС в первые сутки после восстановления синусового ритма и было обусловлено развитием пароксизма фибрилляции предсердий. Уровень предсердного НУП возрастал пропорционально увеличению размера левого предсердия. Данные маркеры

сердечной недостаточности необходимы для оценки тяжести состояния, в прогностических целях и для мониторинга проводимой терапии [7–9].

Специфическими и «идеальными» маркерами для подтверждения или исключения инфаркта миокарда (ИМ), уточнения степени поражения сердечной мышцы, выбора тактики лечения и установления рисков развития осложнений являются тропонины T и I, имеющие высокую как чувствительность, так и специфичность в отношении повреждения миокарда и выявляющие даже минимальную зону некроза. У больных, поступающих в стационар с клиникой нестабильной стенокардии без изменений электрокардиографической картины, повышенный уровень тропонина I свидетельствует о формировании «минорных» очагов некроза в миокарде. Неблагоприятный прогноз у больных с острым ИМ прямо коррелирует с содержанием тропонина I плазмы крови и наличием зубца Q на ЭКГ. Наиболее сильные ассоциации наблюдались у пациентов с концентрацией тропонинов в нормальном референсном диапазоне, у которых высокочувствительные анализы сердечных тропонинов выявляют лиц с повышенным риском сердечной недостаточности [9]. Содержание тропонинов позволяет прогнозировать коронарные события и оценить эффективность терапевтического подхода, которая снижается при терапии статинами, а изменение через 1 год связано с будущим коронарным риском независимо от снижения уровня холестерина [10]. Уровень тропонина T и I коррелирует с улучшением функции ЛЖ в течение длительного периода наблюдения. Резкое снижение концентрации тропонинов при иммуноадсорбционной терапии сопровождается индивидуальным улучшением фракции выброса ЛЖ при долгосрочном наблюдении. Таким образом, тропонины могут служить инструментом мониторинга улучшения функции ЛЖ после иммуноадсорбционного лечения при дилатационной кардиомиопатии [11].

Отрицательным прогностическим маркером ИМ, причем как для людей с сахарным диабетом 2 типа, так и без него [12], маркером острого эндогенного стресса с быстрым высвобождением [13], независимым предиктором долгосрочной смертности в избранной популяции пациентов с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) является копептин, представляющий собой C-концевую часть прогормона вазопрессина [14]. Следует отметить, что копептин, не будучи кардиоспецифическим маркером, широко используется для диагностики ИМ, так как его уровень значимо повышается в крови уже в

ранние сроки заболевания. Особого внимания заслуживает гипотеза взаимосвязи копептина с другими маркерами в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Важно отметить корреляцию между копептином и белком-1, связывающим инсулиноподобный фактор роста IGFBP-1, указывающую на острую фазу развития ИМ, а также имеющую значение для прогнозирования последствий перенесенного ОКС у пациентов с сахарным диабетом [15]. Установлено, что у пациентов с нестабильной стенокардией изменений концентрации копептина не выявлено, что свидетельствует о возможности определения его в динамике дополнительно к тропонину для более точного исключения повреждения миокарда [15]. Комбинированная оценка содержания тропонина и копептина улучшает их диагностические характеристики, особенно на начальных стадиях ССЗ, и таким образом может ускорить принятие терапевтического решения [17, 18].

Определение уровня аденомедулина, полифункционального пептида, способного ингибировать апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, а также выработку коллагена в сердечных фибробластах, активно используется в качестве биохимического маркера при различных ССЗ, в частности дисфункции ЛЖ [19].

В диагностике ССЗ важную роль играет определение уровня эндотелина-1 – мощного эндогенного вазоконстриктора, вырабатываемого в сосудистой сети. Он участвует как в развитии, так и в прогрессировании ССЗ. Выявлена отрицательная корреляционная связь между концентрацией эндотелина-1 и магния в крови в зависимости от функционального класса и перенесенного ИМ у больных стабильной стенокардией II–III функционального класса: повышение уровня эндотелина-1 и снижение концентрации магния, которое характеризуется усилением степени корреляции в зависимости от тяжести клинической формы ИБС [20].

Мелатонин (МТ) и агомелатин способны оказывать модулирующее влияние на показатели деятельности сердца и гемодинамики. МТ, действуя через М2-рецепторы, обеспечивает развитие отрицательного хронотропного и сосудорасширяющего эффектов. Агомелатин, будучи агонистом МТ1- и МТ2-мелатониновых и антагонистом 5-НТ2с-серотониновых рецепторов, не обнаруживает значимого аффинитета к другим центральным рецепторам или мембранным переносчикам моноаминов [21, 22]. МТ оказывает влияние на уровень артериального давления, контрактильность миокарда, способен

тормозить апоптоз, снижает частоту сердечных сокращений, купирует болевой синдром, ингибирует агрегацию тромбоцитов, сокращает размеры ИМ, уменьшает частоту появления и тяжесть желудочковых нарушений ритма, снижает летальность при ССЗ. Низкий уровень МТ является предиктором ремоделирования ЛЖ после перенесенного ИМ [23].

Доля маркеров данной группы от общего числа патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ, представлена на рис. 1, а. Наибольшее число патентных документов относится к использованию BNP/NT-proBNP в качестве метаболомного маркера ССЗ (11,27 %), наименьшее – к МТ (0,14 %).

Воспалительные маркеры

Роль воспаления в патогенезе ССЗ доказана многочисленными исследованиями, в связи с чем оценка значения его маркеров особенно актуальна. Чувствительными признаками системной воспалительной реакции, особенно в острой фазе, являются СРБ, провоспалительные интерлейкины (ИЛ) на фоне повышения содержания фибриногена в крови. Рядом ученых проведен метаанализ исследований, посвященных оценке взаимосвязи ССЗ и стоматологической инфекции, в частности воспалительных заболеваний пародонта, и возможной роли пародонтита в патогенезе ишемической болезни сердца. Взаимосвязь между общесоматическими заболеваниями и состоянием органов полости рта обусловлена прежде всего нарушениями метаболизма и гемодинамики. Следует отметить, что воспалительные заболевания зубочелюстной системы все чаще рассматриваются не как изолированная патология полости рта, а как комплекс заболеваний, влияющих на весь организм в целом. При воспалительно-деструктивных изменениях в пародонте выраженные провоспалительные сдвиги в крови, например повышенный уровень СРБ и ИЛ-6, являются фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [24].

Ключевыми воспалительными цитокинами в патогенезе ИБС являются интерлейкины ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-18 [25]. У пациентов с ОКС концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-18 увеличивалась после острого события и оставалась повышенной в течение 6 месяцев. Исходный уровень ИЛ-18 достоверно связан со смертностью от ССЗ, независимо от клинических характеристик и показателей почечной/сердечной дисфункции [26]. С риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности, смертности от

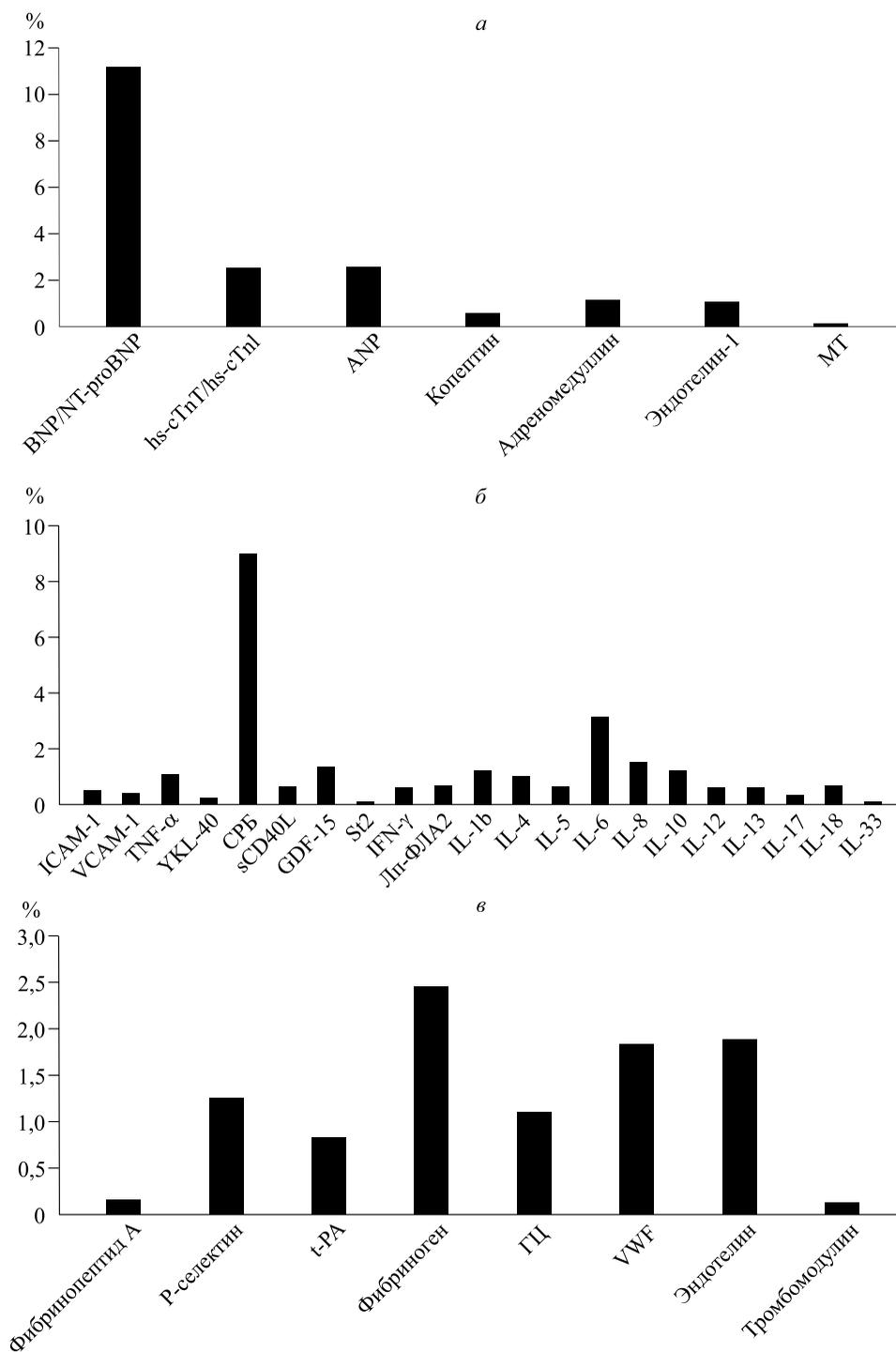


Рис. 1. Маркеры функции ЛЖ и нейроэндокринной активации (а), воспалительные маркеры (б), маркеры системы гемостаза (в)

Fig. 1. Markers of left ventricular function and neuroendocrine activation (а), inflammatory markers (б), markers of the hemostasis system (в)

рака у пациентов со стабильной ИБС напрямую связан ИЛ-6, который показал значительную положительную корреляцию с размерами аорты в каждом ее сегменте, причем зависимость увеличивалась в более дистальных областях аорты. Дисбаланс между ИЛ-18, TNF-α и ИЛ-10

приводит к разрыву атеросклеротической бляшки и рецидивирующим сердечно-сосудистым осложнениям, что делает соотношения ИЛ-18/ИЛ-10 и TNF-α/ИЛ-10 независимыми предикторами неблагоприятных событий у госпитализированных пациентов с ИБС [28–31].

Существует взаимное влияние между синтезом цитокинов и экспрессией стимулирующего фактора роста ST2, продуцируемого сердечными клетками в ответ на миокардиальный стресс. ИЛ-1, ИЛ-5, ИЛ-6, TNF- α способны увеличивать экспрессию ST2 при ССЗ. В экспериментах установлено, что ИЛ-33 играет регуляторную роль в сердечной дисфункции, в частности после перенесенного ИМ. Кроме того, сигнальный путь ИЛ-33/ST2 усиливает устойчивость атеросклеротических бляшек. Хорошо известно, что интерферон- γ , вырабатываемый Th1-лимфоцитами, может стимулировать экспрессию макрофагами MMP – энзимов, повреждающих и дестабилизирующих атеросклеротические бляшки. Показано, что в острой фазе ИМ концентрация MMP-9 преимущественно повышается в инфаркт-зависимой коронарной артерии, но не в системном кровотоке. ИЛ-33, снижая уровень интерферона- γ в сыворотке, предотвращает активацию MMP, разрушение внеклеточного матрикса и разрыв бляшек [32, 33].

Повышение концентрации циркулирующих рецепторов TNF- α , TNFR1 и TNFR2, связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов со стабильной ИБС [33]. Возрастание сывороточного уровня провоспалительного и ангиогенного гликопротеина YKL-40 сопровождается замедлением коронарного кровотока и служит прогностическим маркером острого нарушения мозгового кровообращения на фоне атеросклероза крупных артерий [29, 35].

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Лп-ФЛА2) характеризуется как ранний биомаркер и предиктор прогрессирующего течения ИБС, атеросклеротического поражения сосудов, в частности рестеноза после коронарной реваскуляризации. Основными факторами риска коронарного рестенозирования и тромбозов являются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия с дефицитом синтеза NO (основного регулятора базального тонуса сосудов) и, прежде всего, постпрандиальная гипергликемия, которая в результате эндотелиальной дисфункции (ЭД) и амплификации образования большого количества наиболее атерогенных мелких плотных окислительных и гликированных липопротеинов низкой плотности приводит к быстрому прогрессированию атеросклероза [27].

В настоящее время активно исследуется роль неспецифических маркеров воспаления, к которым относятся молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1. В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1

плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий [35]. Повышение содержания ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина на поверхности эндотелиальных клеток и в плазме крови связано с риском ишемической болезни сердца, атеросклероза и легочной гипертензии [36].

Важную роль в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза играет новый неспецифический биомаркер, относящийся к семейству цитокинов, – GDF-15. Повышенный сывороточный уровень GDF-15 служит фактором риска ССЗ и смертности у пациентов с почечной недостаточностью, а также смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности у здоровых лиц без ССЗ. GDF-15 – один из признаков ЭД, ухудшения эхокардиографической систолической функции ЛЖ и заболевания периферических артерий. GDF-15 защищает сердце от повреждения, он является биомаркером, отражающим воспаление и окислительный стресс, но не фактором патогенеза ССЗ. Плазменный уровень GDF-15 сильно зависит от динамического вклада несердечных тканей и отражает риск сердечной недостаточности как следствие других основных заболеваний, таких как МС [28].

Доля маркеров данной группы от общего числа патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ, представлена на рис. 1, б. Наибольшее число патентных документов относится к применению СРБ в качестве метаболомного маркера ССЗ (8,99 %), наименьшее – к ST2 (0,12 %). При этом стоит отметить, что в использованной выборке не обнаружены документы, относящиеся к использованию ELAM-1 и трансмембранного белка (NOTCH1) в качестве метаболомных признаков ССЗ. Однако определенные мутантные варианты IL-1 α , IL-1 β и NOTCH1 используются в качестве геномных маркеров указанных заболеваний, что отражено ниже.

Маркеры системы гемостаза (факторы коагуляции)

Наибольший риск развития МС как одного из факторов развития ССЗ связан с повышением продукции t-PA, который синтезируется не только адипоцитами, но и клетками эндотелия сосудов и является одним из наиболее быстро реагирующих белков острой фазы, поддерживающих процесс хронического неспецифического воспаления [37].

В настоящее время установлено, что важную роль в диагностике состояния эндотелия играет определение содержания СРБ, фибриногена, VWF,

которое возрастает еще на доклинической стадии, таким образом, данные молекулы являются ранними маркерами ЭД. Повышение уровня VWF в плазме хорошо известно в качестве предиктора сердечно-сосудистых осложнений и факторов риска ИБС. Установлена зависимость между концентрацией VWF в крови и клиническими проявлениями ИБС, что позволяет предположить значимость ЭД в патогенезе этого заболевания. [35–38].

Согласно результатам многочисленных исследований, ряд ССЗ ассоциируется с протромботическим состоянием и повышением уровня таких показателей, как фибриноген А, комплекс «тромбин-анти тромбин III», фрагменты протромбина-1 и -2, ингибитор активатора плазминогена-1, гомоцистеин (ГЦ) и др. [38]. Установлено, что фибриноген как важный биомаркер тромбоза и воспаления напрямую связан с ССЗ, его повышенный уровень ассоциирован с утолщением интимы сосудов, а также с субклиническими проявлениями атеросклеротического поражения, что определяет будущий риск развития ишемического инсульта и артериальной гипертензии [39].

Доля маркеров данной группы от общего числа патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ, представлена на рис. 1, в. Наибольшее число патентных документов относится к применению фибриногена в качестве метаболомного маркера ССЗ (2,45 %), наименьшее – к тромбомодулину (0,12 %).

Маркеры – предикторы нарушений липидного обмена

Для оценки риска начальных стадий атеросклеротических изменений у больных с ожирением и артериальной гипертензией могут использоваться аполипопротеины А1 и В. При определении значений их отношения (апо В/апо А1) можно с достоверной вероятностью предположить начальные признаки субклинического атеросклероза [41, 42]. Уровень апо В, ассоциированный с ранним развитием атеросклеротических изменений в сосудистой стенке, был больше у мужчин и женщин с отягощенной наследственностью по ССЗ [43].

Ю.А. Васюк и соавт. установили, что повышение концентрации ретинол-связывающего белка RBP4 ассоциировано с высоким кардиометаболическим риском и неблагоприятным прогнозом, а также с повышением артериального давления и такими компонентами МС, как увеличение индекса массы тела, содержания триглицеридов (ТГ) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности [43].

Многочисленными исследованиями доказано, что лептин (продукт гена *Ob*) может выступать в качестве фактора риска ССЗ, включая ИМ. Наблюдается заметное увеличение концентрации циркулирующего лептина и воспалительных маркеров, таких как TNF- α , у пациентов с ИМ. Также уровень лептина в сыворотке крови у субъектов с ИМ в два-три раза выше, чем у лиц групп контроля, во всех категориях независимо от массы тела (а именно, нормальный вес, избыточный вес и ожирение) [44]. Х.Ф. Махсудова и соавт. обосновали введение в протокол обследования детей и подростков с висцеральным ожирением в сочетании с артериальной гипертензией, повышенной вариабельностью артериального давления в течение суток, гиперурикемией и гиперинсулинемией, определение уровня лептина с целью своевременного формирования групп риска развития МС и ранней структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы [44]. Также доказано, что соотношение лептин/адипонектин отражает дисфункцию адипоцитов с высоким риском развития МС [38, 47].

Доля маркеров данной группы от общего числа патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ, представлена на рис. 2, а. Наибольшее число патентных документов относится к применению общего холестерина в качестве метаболомного маркера ССЗ (6,55 %), наименьшее – к RBP4 (0,12 %).

Маркеры фиброза миокарда

В исследованиях последних лет доказано, что увеличение экспрессии биомаркеров, отражающих состояние коллагенового матрикса сердечно-сосудистой системы, сопряжено с повышением риска прогрессирования сердечной недостаточности и смертности. Основной особенностью фиброза миокарда является нарушение регуляции синтеза коллагена. Ключевые медиаторы метаболизма коллагена, включая TGF- β , TIMP, галектин-3, остеопонтин и ST2, также клинически используются в качестве индикаторов фиброза миокарда. МикроРНК могут напрямую или через другие эффекторы регулировать синтез коллагена, а также молекулы, участвующие в развитии фиброза миокарда, помимо коллагенов [47].

Ю.В. Щукиным и соавт. выявлена достоверная положительная связь между содержанием галектина-3 и маркерами воспаления – ИЛ-6 и СРБ. Установлено, что концентрация галектина-3 коррелирует с тяжестью ХСН и тесно сопряжена с ключевыми показателями окислительного и нитрозирующего стресса и эндогенного воспаления, будучи как маркером, так и медиатором этих патогенных процессов

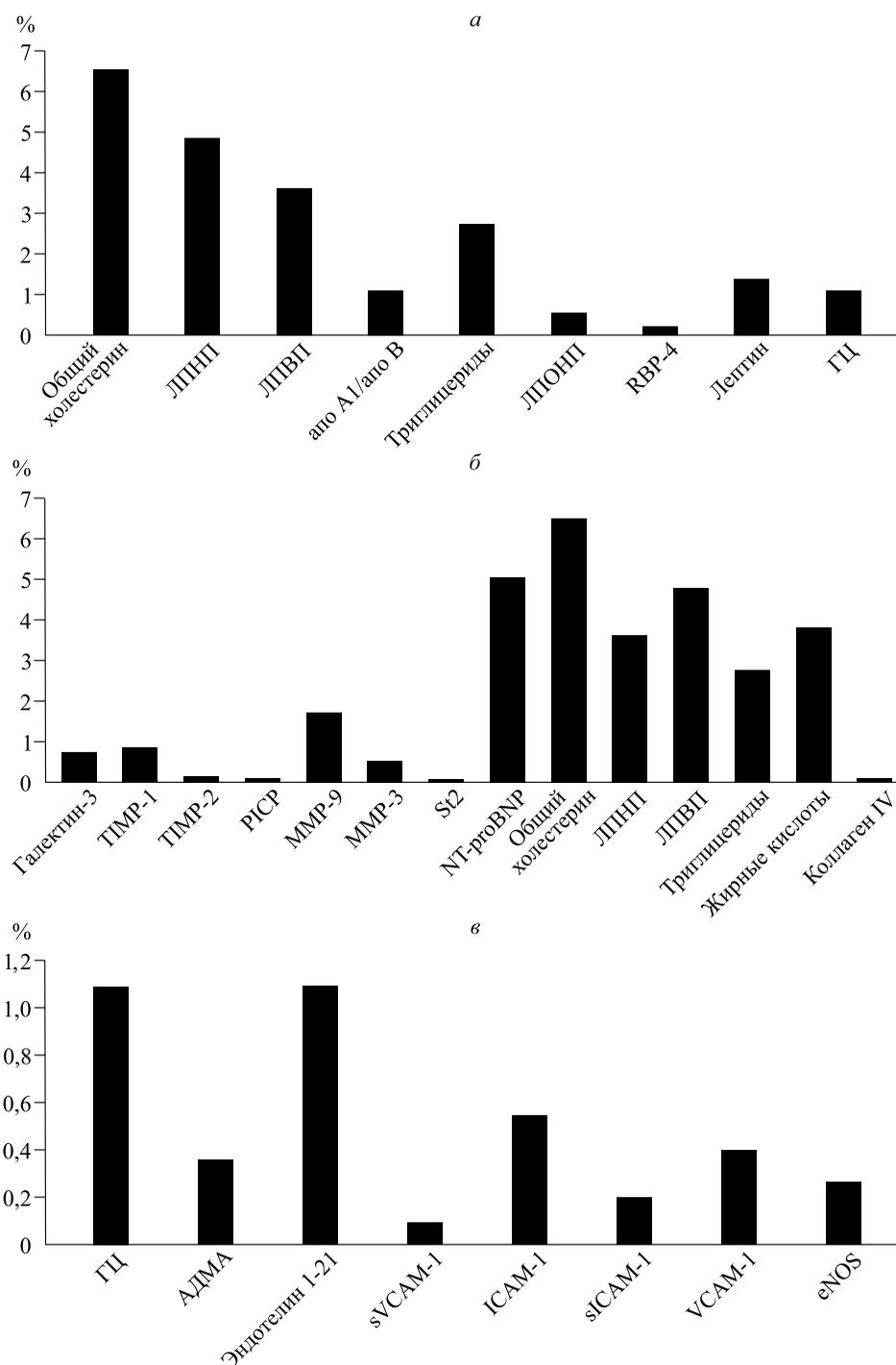


Рис. 2. Предикторы нарушений липидного обмена (а), маркеры фиброза миокарда (б) и эндотелиальной дисфункции (в). ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП – липопротеины низкой, высокой и очень низкой плотности соответственно

Fig. 2. Predictors of lipid metabolism disorders (а), myocardial fibrosis (б) and endothelial dysfunction markers (в)

[48]. Высокий уровень NT-proBNP и галектина-3 ассоциирован с клинически более тяжелой ХСН [49].

Наряду с маркерами фиброза в обмене экстрацеллюлярного матрикса важную роль играют MMP и TIMP, определяя направленность

процессов деградации коллагена. Изменения в уровне MMP-9, а также ее ингибитора TIMP-1 наблюдаются при различных патологических состояниях, ассоциированных с неспецифическим воспалением, а баланс соотношения MMP-9/TIMP-1 зависит от

этиологической причины и временной точки сердечно-сосудистого континуума. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что свободные жирные кислоты и инсулин, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов, способствуют активации MMP-9. С другой стороны, провоспалительный цитокин лептин, повышенная концентрация которого наблюдается при ожирении и сахарном диабете 2 типа, приводит к увеличению продукции MMP-9 и TIMP-1, а адипонектин, ассоциированный с антиатеросклеротическими и противовоспалительными эффектами при ожирении, снижает выработку MMP-9. Активность MMP-9 увеличивается в эпикардальной жировой ткани у пациентов с коронарным атеросклерозом [50].

Доля маркеров данной группы от общего числа патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ, представлена на рис. 2, б. Наибольшее число патентных документов относится к применению общего холестерина в качестве метаболомного маркера ССЗ (6,55 %), наименьшее – к карбокситерминальному пропептиду проколлагена I типа (PICP) (0,02 %).

Маркеры некроза миокарда

Используемые в настоящее время маркеры некроза миокарда – сердечные тропонины и МВ-фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК) – играют ведущую роль в дифференциальной диагностике ОКС. Уменьшение или увеличение концентрации сердечного тропонина является одним из свидетельств некроза миокарда и используется для определения ИМ [51]. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и повышенным сердечно-сосудистым риском концентрация сердечного тропонина I в плазме крови является специфическим и основным индикатором будущих сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти. Авторами определено, что ингаляционная терапия не влияла на концентрацию сердечного тропонина I, что соответствовало их нейтральному влиянию на смертность и сердечно-сосудистые исходы [51]. Доля маркеров данной группы от общего числа патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ, составляет 8,49 % для тропонинов и 3,64 % для МВ-КФК.

Маркеры эндотелиальной дисфункции

Одним из ранних предикторов развития атеросклеротического процесса является ЭД. Для больных системной склеродермией из маркеров дисфункции эндотелия наибольшее значение имели RNI, sICAM, АДМА и ГЦ, для больных системной красной волчанкой (СКВ) – АДМА

и эндотелин 1–21, для больных ревматоидным артритом (РА) – АДМА, sVCAM1 и эндотелин 1–21, а для больных анкилозирующим спондилоартритом – sICAM, sVCAM1 и ГЦ [53].

В качестве одной из причин быстро прогрессирующей формы атеросклеротических изменений обсуждается дисфункция эндотелия. ЭД имеет системный характер и в большинстве случаев затрагивает несколько органов-мишеней, что приводит к развитию сочетанной сосудистой патологии. Одним из наиболее значимых факторов, способствующих поражению сосудов, является хроническая гипергликемия, которая, в свою очередь, активирует протеинкиназу С с последующим увеличением выработки сосудосуживающих простагландинов, эндотелина-1 и ангиотензинпревращающего фермента. Кроме этого гипергликемия оказывает токсическое действие на эндотелиальные клетки сосудов, что приводит к уменьшению эндотелийзависимого расслабления сосудов, увеличению вазоконстрикции, ремоделированию сосудов и развитию атеросклероза [35].

В настоящее время гипергомоцистеинемия рассматривается в качестве одного из важнейших модифицируемых факторов риска развития ССЗ [54]. У больных системной склеродермией и анкилозирующим спондилоартритом уровень ГЦ существенно превышал таковой у пациентов с ревматоидным артритом. Также у людей с атеросклерозом выявлено увеличение содержания ГЦ в сравнении с больными системной красной волчанкой [53]. ГЦ в больших концентрациях проявляет цитотоксический эффект, повреждает стенки сосудов, делая их поверхность рыхлой. На поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую бляшку. Это позволяет определить роль ГЦ как независимого фактора риска развития атеросклероза и артериальной гипертензии [55].

ICAM-1 представляет собой адгезивный белок, участвующий в воспалительных реакциях и ЭД. Экспрессия ICAM-1 повышается в цереброваскулярной ткани, пораженной инсультом. Измерение содержания неинвазивно полученной растворимой ICAM-1 (sICAM-1) надежно отражает внутримиекардиальную экспрессию ICAM-1 и, следовательно, может служить неинвазивным маркером воспалительной активности при дилатационной кардиомиопатии [56].

Доля маркеров данной группы от общего числа патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ, представлена на рис. 2, в. Наибольшее число патентных документов относится к применению ГЦ и эндотелина-1 в качестве метаболомного

маркера ССЗ (6,55 %), наименьшее – к растворимой VCAM-1 (sVCAM-1) (0,09 %).

Заключение

Метаболические исследования позволяют решить научные и клинические задачи различного направления, одним из которых является поиск маркеров заболеваний. Анализ литературных данных и патентного поиска подтверждает высокую значимость метаболомных маркеров в диагностике ССЗ. Исходя из приведенных данных, можно сделать вывод о том, что в патентной литературе наиболее часто встречается использование BNP/NT-proBNP в качестве метаболомного маркера ССЗ (11,27 %). Также имеют широкое применение СРБ (8,99 %) и тропонины (8,49 %). Наименьший интерес у изобретателей, как следует из анализа патентных документов приведенной выборки, вызывают P1CP (0,02 %), sVCAM-1 (0,09 %), ST2 (0,12 %) и тромбомодулин (0,12 %) в качестве метаболомных маркеров ССЗ. На фоне аналитических методов метаболомика является наиболее важным диагностическим направлением. При этом следует отметить, что, комбинируя результаты анализа метаболомных исследований с другими, например геномными и протеомными, можно получить полную картину патогенеза заболеваний, оценить риск развития осложнений, а также определить результативность проводимого лечения.

Список литературы

1. Чаулин А.М. Некоторые современные биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. *The Scientific Heritage*. 2020;(49):61–63. doi: 10.18411/lj-09-2020-21
2. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Кожевникова М.В., Коробкова Е.О., Ильгисонинс И.С., Каплунова В.Ю., Шакарьянц Г.А., Апполонова С.А., Кухаренко А.В., Ларцова Е.В., Месонжик Н.В. Метаболомное профилирование больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2018;58(9):59–62. doi: 10.18087/cardio.2018.9.10172
3. Чаулин А.М. Биомаркеры для стратификации риска и выявления опасных для жизни сердечно-сосудистых заболеваний. *Оригин. исслед.* 2020;10(9):88–95.
4. Либис Р.А., Исаева Е.Н., Вдовенко Л.Г., Басырова И.Р. Мозговой натрийуретический пропептид как маркер поражения сердца у лиц с метаболомным синдромом. *Рос. кардиол. ж.* 2015;(4):84–88. doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-84-88
5. Пашенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Терентьев В.П., Коломацкая О.Е. Расчет порогового

уровня и оценка динамики натрийуретического пептида для оптимизации ведения коморбидных пациентов с тиреотоксикозом и сердечной недостаточностью. *Мед. вестн. Юга России*. 2018;9(4):73–80. doi: 10.21886/2219-8075-2018-9-4-73-80

6. Cao Z., Jia Y., Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(8):1820. doi: 10.3390/ijms20081820

7. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Mohammedi L. Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Клин. мед.* 2017;95(7):613–617. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-7-613-617

8. Козлов И.А., Буржунова М.Г., Чумаков М.В., Тимербаев В.Х. Периоперационная динамика и клиническая значимость содержания натрийуретического пептида В-типа в крови кардиохирургических больных. *Общ. реаниматол.* 2012;8(4):133. doi: 10.15360/1813-9779-2012-4-133

9. Zile M.R., Claggett B.L., Prescott M.F., McMurray J.J.V., Packer M., Rouleau J.L., Swedberg K., Desai A.S., Gong J., Shi V.C., Solomon S.D. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(22):735–1097. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.931

10. Stelzle D., Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E., Chapman A.R., Denvir M.A., Mills N. L., McAllister D.A. High-sensitivity cardiac troponin I and risk of heart failure in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*. 2018;4(1):36–42. doi: 10.1093/ehjqcc-o/qcx022

11. Ford I., Shah A., Zhang R., McAllister D.A., Strachan F.E., Caslake M., Newby D.E., Packard C.J., Mills N.L. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68:2719–2728. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.020

12. Weinmann K., Werner J., Koenig W., Rottbauer W., Walcher D., Kebler M. Use of cardiac biomarkers for monitoring improvement of left ventricular function by immunoabsorption treatment in dilated cardiomyopathy. *Biomolecules*. 2019;9(11):654. doi: 10.3390/biom9110654

13. Smáradóttir M.I., Catrinav S.B., Brismar K., Norhammar A., Gyberg V., Mellbin L.G. Copeptin and insulin-like growth factor binding protein-1 during follow-up after an acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: A report from the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction 2 cohort. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2019;16(1):22–27. doi: 10.1177/1479164118804451

14. Morawiec B., Kawecki D. Copeptin: a new marker in cardiology. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2013;14(1):19–25. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283590d59
15. Morawiec B., Kawecki D., Przywara-Chowaniec B., Opara M., Muzyk P., Ho L., Tat L.C., Gabrysiak A., Muller O., Nowalany-Kozielska E. Copeptin as a prognostic marker in acute chest pain and suspected acute coronary syndrome. *Dis. Markers*. 2018;46:1–8. doi: 10.1155/2018/6597387
16. Сукманова И.А., Танана О.С., Пономаренко И.В., Косоухов А.П. Копептин и биомаркеры воспаления у пациентов с разными вариантами острого коронарного синдрома. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. забол.* 2017;6(4):44–49. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49
17. Maisel A., Mueller C., Neath S.X., Christenson R.H., Morgenthaler N.G., McCord J., Nowak R.M., Vilke G., Daniels L.B., Hollander J.E., ... Peacock W.F. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(2):150–160. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.011
18. Meune C., Zuily S., Wahbi K., Claessens Y.-E., Weber S., Chenevier-Gobeaux C. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2011;104(1):4–10. doi: 10.1016/j.acvd.2010.11.002
19. Nishikimi T., Nakao K., Kangawa K. Adrenomedullin in heart failure: molecular mechanism and therapeutic implication. *Current Hypertension Reviews*. 2011;7(4):273–283. doi: 10.2174/157340211799304752
20. Абдулаев Р.Ф., Бахшалиев А.Б., Кулиева А.Д., Гусейнзаде Р.Р. Оценка зависимости концентрации эндотелина-1 и магния в крови от степени тяжести ишемической болезни сердца. *Казан. мед. ж.* 2016;97(4):492–496. doi: 10.17750/КМЖ2016-492
21. Беляков В.И., Кучин С.С., Чернышов В.Н., Антипов Е.В. Сравнительное влияние мелатонина и агониста мелатонина на параметры кровообращения. *Вестн. мед. ин-та «РЕАВИЗ»*. 2017;6:213–218.
22. Медведев В.Э., Коровякова Э.А., Фролова В.И., Гушанская Е.В. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика* 2019;11(1):131–140. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140
23. Михайлова З.Д., Шаленкова М.А. Роль мелатонина у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017;2(13):39–44. doi: 10.24411/2309-1908-2017-00024
24. Копецкий И.С., Побожьева Л.В., Шевелюк Ю.В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний. *Лечеб. дело*. 2019;2:7–12. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12106
25. Martínez G.J., Robertson S., Barraclough J., Xia Q., Mallat Z., Bursill C., Celermajer D.S., Patel S. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(8):4:e002128. doi: 10.1161/JAHA.115.002128
26. Åkerblom A., James S.K., Lalic T.G., Becker R., Cannon C., Steg P., Himmelmann A., Katus H., Storey R., Wallentin L., Weaver W., Siegbahn A., PLATO Investigators. Interleukin-18 in patients with acute coronary syndromes. *Clin. Cardiol.* 2019;2(12):202–209. doi: 10.1002/clc.23274
27. 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? *Бюл. сиб. мед.* 2015;14(2):47–54. doi: 10.20538/1682-0363-2015-2-47-54
28. Щербак С.Г., Лисовец Д.Г., Сарана А.М., Камилова Т.А., Глотов О.С., Анисенкова А.Ю., Апалько С.В., Уразов С.П. Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. *Физ. и реабилитац. мед.* 2019;1(2):60–76. doi: 10.36425/2658-6843-19190
29. Held C., White H.D., Stewart R.A.H., Budaj A., Cannon C., Hochman J., Koenig W., Siegbahn A., Steg P.G., Soffer J., ... STABILITY Investigators. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and C-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(10):e005077. doi: 10.1161/JAHA.116.005077
30. Fujita D., Preiss L., Aizawa K., Asch F., Eagle K., Suzuki T., GenTAC registry investigators. Circulating interleukin-6 (IL-6) levels are associated with aortic dimensions in genetic aortic conditions. *PLoS ONE*. 2019;14(3):e0214084. doi: 10.1371/journal.pone.0214084
31. Дылева Ю.А., Груздева О.В., Учасова Е.Г., Кузьмина А.А., Каретникова В.Н. Стимулирующий фактор роста ST2 в кардиологии: настоящее и перспективы. *Лечащий врач*. 2017;11:65–65.
32. Барбараш О.Л., Груздева О.В., Печерина Т.Б., Акбашева О.Е., Бородин Д.А., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., Коков А.Н., Брель Н.К., Дылева Ю.А., ... Кузьмина А.А. Предикторы развития кардиофиброза и кахексии эпикардиальной жировой ткани в отдаленном периоде инфаркта миокарда. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(2):3474. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3474
33. Carlsson A.C., Ruge T., Kjøller E., Hilden J., Kolmos H., Sajadieh A., Kastrup J., Jensen G., Lars-

- son A., Nowak C., ... Årnlöv J. 10-Year associations between tumor necrosis factor receptors 1 and 2 and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: A CLARICOR (effect of clarithromycin on mortality and morbidity in patients with ischemic heart disease) trial substudy. *J. Am. Heart. Assoc.* 2018;7(9):e008299. doi: 10.1161/JAHA.117.008299
34. Chen X.L., Li Q., Huang W.S., Lin Y.-S., Xue J., Wang B., Jin K.-L., Shao B. Serum YKL-40, a prognostic marker in patients with large-artery atherosclerotic stroke. *Acta Neurol. Scand.* 2017;136(2):97–102. doi: 10.1111/ane.12688
35. Грачева С.А., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом. *Сах. диабет.* 2012;15(1):49–55. doi: 10.14341/2072-0351-5979
36. Topchieva L.V., Korneva V.A., Kurbatova I.V. The relationship of the carriership of allelic variations in rs2228145 (A > C) of the IL6R gene with the levels of VCAM1 and ICAM1 gene transcripts in patients with essential hypertension. *Vavilovskii Zhurnal Genet Seleksii.* 2020;24(1):96–101. doi: 10.18699/VJ20.600
37. Бобко О.В., Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н., Фролова М.Ю. Маркеры десинхронизации в оценке риска развития метаболического синдрома. *Мед. алфавит.* 2019;1(4):21–26. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-4(379)-21-26
38. Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера. *Креатив. кардиол.* 2015;2:40–53. doi: 10.15275/kreativcard.2015.02.04
39. Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания. *Бюл. сиб. мед.* 2017;16(1):108–118. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118
40. Устюжанина М.А., Ковтун О.П., Царькова С.А. Аполипопротеины В и А1 в педиатрической практике как маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Урал. мед. ж.* 2017;5:74–78.
41. Wang W., Blackett P., Khan S., Lee E. Apolipoproteins A-I, B, and C-III and obesity in young adult cherokee. *J. Lipids.* 2017;8236325. doi: 10.1155/2017/8236325
42. Александров А.А., Леонтьева И.В., Розанов В.Б., Исайкина О.Ю., Котова М.Б. Влияние отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям на уровни и исходы факторов риска у детей: результаты 32-летнего проспективного наблюдения. *Профилактик. мед.* 2019;22(3):37–43. doi: 10.17116/profimed20192203137
43. Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Ющук Е.Н., Трофименко О.С., Иванова С.В. Ретинол-связывающий белок как маркер сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Рос. кардиол. ж.* 2018;4(156):14–18. doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-14-18
44. Nalini D., Karthick R., Shirin V., Manohar G., Malathi R. Role of the adipocyte hormone leptin in cardiovascular diseases – a study from Chennai based Population. *Thromb. J.* 2015;13(12):1–7. doi: 10.1186/s12959-015-0042-4
45. Махсудова Х.Ф., Султанова Ф.Х. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ожирением. *Re-health Journal.* 2020;3-2(7):43–47. doi: 10.24411/2181-0443/2020-10120
46. Albarracín M.L.G., Torres A.Y.F. Adiponectin and leptin adipocytokines in metabolic syndrome: what is its importance? *Dubai Diabetes and Endocrinology Journal.* 2020;26:93–102. doi: 10.1159/000510521
47. An Z., Yang G., Zheng H., Nie W., Liu G. Biomarkers in patients with myocardial fibrosis. *Open Life Sciences.* 2017;12(1):337–344. doi: 10.1515/biol-2017-0039
48. Щукин Ю.В., Березин И.И., Медведева Е.А., Селезнев Е.И., Дьячков В.А., Слатова Л.Н. О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитрозирующего стресса у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. ж.* 2013;2(100):45–49. doi: 10.15829/1560-4071-2013-2-45-49
49. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Арх. внутр. мед.* 2018;8(5):333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
50. Лебедев Д.А., Лясникова Е.А., Васильева А.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(10):70–78. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3967
51. Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E., Ferry A., Lee K., Chapman A., Sandeman D., Stables C., Adamson P., Andrews J., ... High-STEACS Investigators. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *The Lancet.* 2018;392(10151):919–928. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31923-8
52. Adamson P.D., Anderson J.A., Brook R.D., Calverley P., Celli B., Cowans N., Crim C., Dixon I., Martinez F., Newby D., Vestbo J., Yates J., Mills N. Cardiac troponin i and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(10):1126–1137. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.051

53. Маслянский А.Л., Зваргау Н.Э., Колесова Е.П., Безкишкий Э.Н., Шевчук И.А., Васильева Е.Ю., Мазуров В.И., Конради А.О. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями. *Артериал. гипертензия*. 2015;21(2):168–180. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-2-168-180

54. Дубченко Е.А., Иванов А.В., Бойко А.Н., Спирина Н.Н., Гусев Е.И., Кубатиев А.А. Гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция при сосудистых и аутоиммунных заболеваниях головного мозга. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2019;119(11):133–138. doi: 10.17116/jnevro2019119111133

55. Агранович Н.В., Анопченко А.С., Пилипович Л.А., Алботова Л.В., Мацукатова В.С. Динамика профиля биохимических маркеров артериальной гипертензии у пожилых пациентов при воздействии физической нагрузки. *Вопр. курорт., физиотерапии и лечеб. физ. культуры*. 2019;1:4–10. doi: 10.17116/kurort2019960114

56. Noutsias M., Hohmann C., Pauschinger M., Schwimmbeck P., Ostermann K., Rode U., Yacoub M.H., Kühl U., Schultheiss H. sICAM-1 correlates with myocardial ICAM-1 expression in dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2003;91(2-3):153–161. doi: 10.1016/S0167-5273(03)00033-0

References

1. Chaulin A.M. Some modern biomarkers of cardiovascular disease. *The Scientific Heritag*. 2020;(49):61–63. [In Russian]. doi: 10.18411/lj-09-2020-21

2. Belenkov Ju.N., Privalova E.V., Kozhevnikova M.V., Korobkova E.O., Il'gisonins I.S., Kaplunova V.Ju., Shakar'janc G.A., Appolonova S.A., Kuharenko A.V., Larcova E.V., Mesonzhik N.V. Metabolic profiling of patients with cardiovascular diseases. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(9):59–62. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2018.9.10172

3. Chaulin A.M. Biomarkers for risk stratification and identification of life-threatening cardiovascular diseases. *Original'nyye issledovaniya = Original Research*. 2020;10(9):88–95. [In Russian].

4. Libis R.A., Isaeva E.N., Vdovenko L.G., Basyrova I.R. Brain sodium uretic propeptide as a marker of heart damage in persons with metabolic syndrome. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2015;(4):84–88. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-84-88

5. Pashhenko E.V., Chesnikova A.I., Kudinov V.I., Terent'ev V.P., Kolomackaja O.E. Calculation of the threshold level and assessment of the dynamics of natriuretic peptide to optimize the management of comorbid patients with thyrotoxicosis and heart failure. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(4):73–80. [In Russian]. doi: 10.21886/2219-8075-2018-9-4-73-80

6. Cao Z., Jia Y., Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(8):1820. doi: 10.3390/ijms20081820

7. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Mohammadi L. Predictors of atrial fibrillation progression in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2017;95(7):613–617. [In Russian]. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-7-613-617

8. Kozlov I.A., Burzhunova M.G., Chumakov M.V., Timerbaev V.H. Perioperative dynamics and clinical significance of the content of B-type natriuretic peptide in the blood of cardiac surgery patients. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012;8(4):133. [In Russian]. doi: 10.15360/1813-9779-2012-4-133

9. Zile M.R., Claggett B.L., Prescott M.F., McMurray J.J.V., Packer M., Rouleau J.L., Swedberg K., Desai A.S., Gong J., Shi V.C., Solomon S.D. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(22):735–1097. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.931

10. Stelzle D., Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E., Chapman A.R., Denvir M.A., Mills N. L., McAllister D.A. High-sensitivity cardiac troponin I and risk of heart failure in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*. 2018;4(1):36–42. doi: 10.1093/ehjcco/qcx022

11. Ford I., Shah A., Zhang R., McAllister D.A., Strachan F.E., Caslake M., Newby D.E., Packard C.J., Mills N.L. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68:2719–2728. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.020

12. Weinmann K., Werner J., Koenig W., Rottbauer W., Walcher D., Keblner M. Use of cardiac biomarkers for monitoring improvement of left ventricular function by immunoadsorption treatment in dilated cardiomyopathy. *Biomolecules*. 2019;9(11):654. doi: 10.3390/biom9110654

13. Smáradóttir M.I., Catrinav S.B., Brismar K., Norhammar A., Gyberg V., Mellbin L.G. Copeptin and insulin-like growth factor binding protein-1 during follow-up after an acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: A report from the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction 2 cohort. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2019;16(1):22–27. doi: 10.1177/1479164118804451

14. Morawiec B., Kawecki D. Copeptin: a new marker in cardiology. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2013;14(1):19–25. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283590d59

15. Morawiec B., Kawecki D., Przywara-Chowaniec B., Opara M., Muzyk P., Ho L., Tat L.C., Gabrysiak A., Muller O., Nowalany-Kozielska E. Copeptin as a prognostic marker in acute chest pain and suspected

- acute coronary syndrome. *Dis. Markers*. 2018;46:1–8. doi: 10.1155/2018/6597387
16. Sukmanova I.A., Tanana O.S., Ponomarenko I.V., Kosouhov A.P. Copeptin and biomarkers of inflammation in patients with different types of acute coronary syndrome. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolovaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4):44–49. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49
17. Maisel A., Mueller C., Neath S.X., Christenson R.H., Morgenthaler N.G., McCord J., Nowak R.M., Vilke G., Daniels L.B., Hollander J.E., ... Peacock W.F. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(2):150–160. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.011
18. Meune C., Zuily S., Wahbi K., Claesens Y.-E., Weber S., Chenevier-Gobeaux C. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2011;104(1):4–10. doi: 10.1016/j.acvd.2010.11.002
19. Nishikimi T., Nakao K., Kangawa K. Adrenomedullin in heart failure: molecular mechanism and therapeutic implication. *Current Hypertension Reviews*. 2011;7(4):273–283. doi: 10.2174/157340211799304752
20. Abdulaev R.F., Bahshaliev A.B., Kulieva A.D., Huseynzade R.R. Assessment of the dependence of the concentration of endothelin-1 and magnesium in the blood on the severity of coronary heart disease. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2016;97(4):492–496. [In Russian]. doi: 10.17750/KMJ2016-492
21. Beljakov V.I., Kuchin S.S., Chernyshov V.N., Antipov E.V. Comparative effects of melatonin and agomelatine on blood circulation parameters. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye = Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Physician and Health*. 2017;6:213–218. [In Russian].
22. Medvedev V.Je., Korovjakova Je.A., Frolova V.I., Gushanskaya E.V. Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):131–140. [In Russian]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140
23. Mihajlova Z.D., Shalenkova M.A. The role of melatonin in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie = Cardiology: News. Opinions. Education*. 2017;2(13):39–44. [In Russian]. doi: 10.24411/2309-1908-2017-00024
24. Kopeckij I.S., Pobož'eva L.V., Sheveljuk Ju.V. Interrelation of inflammatory periodontal diseases and general somatic diseases. *Lechebnoye delo = Medical Care*. 2019;2:7–12. [In Russian]. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12106
25. Martínez G.J., Robertson S., Barraclough J., Xia Q., Mallat Z., Bursill C., Celermajer D.S., Patel S. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(8):4:e002128. doi: 10.1161/JAHA.115.002128
26. Åkerblom A., James S.K., Lakić T.G., Becker R., Cannon C., Steg P., Himmelmann A., Katus H., Storey R., Wallentin L., Weaver W., Siegbahn A., PLATO Investigators. Interleukin-18 in patients with acute coronary syndromes. *Clin. Cardiol.* 2019;2(12):1202–1209. doi: 10.1002/clc.23274
27. Tepljakov A.T., Kuznecova A.V., Protopenova N.V., Andriyanova A.V., Suslova T.E., Nasanova O.N., Kalyuzhin V.V. Lipoprotein-associated phospholipase a2 in cardiovascular risk stratification after coronary stenting in patients with type 2 diabetes mellitus: which decision rule threshold to choose? *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2015;14(2):47–54. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2015-2-47-54
28. Shherbak S.G., Lisovec D.G., Sarana A.M., Kamilova T.A., Glotov O.S., Anisenkova A.Ju., Apal'ko S.V., Urazov S.P. Biomarkers of cardiovascular disease. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina = Physical and Rehabilitation Medicine*. 2019;1(2):60–76. [In Russian]. doi: 10.36425/2658-6843-19190
29. Held C., White H.D., Stewart R.A.H., Budaj A., Cannon C., Hochman J., Koenig W., Siegbahn A., Steg P.G., Soffer J., ... STABILITY Investigators. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and C-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of atherosclerotic plaque by initiation of darapladib therapy) trial. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017;6(10):e005077. doi: 10.1161/JAHA.116.005077
30. Fujita D., Preiss L., Aizawa K. Circulating interleukin-6 (IL-6) levels are associated with aortic dimensions in genetic aortic conditions. *PLoS ONE*. 2019;14(3):e0214084. doi: 10.1371/journal.pone.0214084
31. Dyleva Ju.A., Gruzdeva O.V., Uchasova E.G., Kuzmina A.A., Karetnikova V.N. Stimulating growth factor ST2 in cardiology: present and prospects. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2017;11:65–65. [In Russian].
32. Barbarash O.L., Gruzdeva O.V., Pecherina T.B., Akbasheva O.E., Borodkina D.A., Kashtalap V.V., Karetnikova V.N., Kokov A.N., Brel N. K., Dyleva Yu.A., ... Kuzmina A.A. Predictors of the development of cardiofibrosis and cachexia of epicardial adipose tissue in the late period of myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3474. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3474

33. Carlsson A.C., Ruge T., Kjoller E., Hilden J., Kolmos H., Sajadieh A., Kastrup J., Jensen G., Larsson A., Nowak C., ... Årnlöv J. 10-year associations between tumor necrosis factor receptors 1 and 2 and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: A CLARICOR (effect of clarithromycin on mortality and morbidity in patients with ischemic heart disease) trial substudy. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(9):e008299. doi: 10.1161/JAHA.117.008299
34. Chen X.L., Li Q., Huang W.S., Lin Y.-S., Xue J., Wang B., Jin K.-L., Shao B. Serum YKL-40, a prognostic marker in patients with large-artery atherosclerotic stroke. *Acta Neurol. Scand.* 2017;136(2):97–102. doi: 10.1111/ane.12688
35. Gracheva S.A., Klefortova I.I., Shamhalova M.Sh. Prevalence of combined atherosclerotic vascular lesions in patients with diabetes mellitus. *Saharnyy diabet = Diabetes.* 2012;15(1):49–55. [In Russian]. doi: 10.14341/2072-0351-5979
36. Topchieva L.V., Korneva V.A., Kurbatova I.V. The relationship of the carriership of allelic variations in rs2228145 (A > C) of the IL6R gene with the levels of VCAM1 and ICAM1 gene transcripts in patients with essential hypertension. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektcii.* 2020;24(1):96–101. doi: 10.18699/VJ20.600
37. Bobko O.V., Tihomirova O.V., Zybina N.N., Frolova M.Yu. Desynchronosis markers in risk assessment of metabolic syndrome development. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2019;1(4):21–26. [In Russian]. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-4(379)-21-26
38. Zholbaeva A.Z., Tabina A.E., Goluhova E.Z. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: in search of the “ideal” marker. *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology.* 2015;2:40–53. [In Russian]. doi: 10.15275/kreatkard.2015.02.04
39. Dunaevskaja S.S., Vinnik Ju.S. The development of endothelial dysfunction in obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower extremities and markers for predicting the course of the disease. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2017;16(1):108–118. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118
40. Ustjuzhanina M.A., Kovtun O.P., Car'kova S.A. Apolipoproteins B and A1 in pediatric practice as markers of the risk of developing cardiovascular diseases. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal.* 2017;5:74–78. [In Russian].
41. Wang W., Blackett P., Khan S., Lee E. Apolipoproteins A-I, B, and C-III and obesity in young adult cherokee. *J. Lipids.* 2017:8236325. doi: 10.1155/2017/8236325
42. Aleksandrov A.A., Leont'eva I.V., Rozanov V.B., Isaikina O.Yu., Kotova M.B. The effect of burdened heredity for cardiovascular diseases on the levels and outcomes of risk factors in children: results of a 32-year prospective follow-up. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2019;22(3):37–43. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed20192203137
43. Vasjuk Ju.A., Sadulaeva I.A., Jushhuk E.N., Trofimenko O.S., Ivanova S.V. Retinol-binding protein as a marker of cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and obesity. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;4(156):14–18. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-14-18
44. Nalini D., Karthick R., Shirin V., Manohar G., Malathi R. Role of the adipocyte hormone leptin in cardiovascular diseases – a study from Chennai based Population. *Thromb. J.* 2015;13(12):1–7. doi: 10.1186/s12959-015-0042-4
45. Mahsudova H.F., Sultanova F.H. Risk factors for cardiovascular disease in obese children. *Rehealth Journal.* 2020;3-2(7):43–47. [In Russian]. doi: 10.24411/2181-0443/2020-10120
46. Albarracín M.L.G., Torres A.Y.F. Adiponectin and leptin adipocytokines in metabolic syndrome: what is its importance? *Dubai Diabetes and Endocrinology Journal.* 2020;26:93–102. doi: 10.1159/000510521
47. An Z., Yang G., Zheng H., Nie W., Liu G. Biomarkers in patients with myocardial fibrosis. *Open Life Sciences.* 2017;12(1):337–344. doi: 10.1515/biol-2017-0039
48. Shhukin Ju.V., Berezin I.I., Medvedeva E.A., Seleznev E.I., Dyachkov V.A., Slatova L.N. On the value of galectin-3 as a marker and mediator of endogenous inflammation and oxidative-nitrosylating stress in patients with chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2013;2(100):45–49. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2013-2-45-49
49. Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T., Zhanov I.V., Nikitin I.G. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Arkhiv vnutrney meditsiny = Archive of Internal Medicine.* 2018;8(5):333–345. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
50. Lebedev D.A., Ljasnikova E.A., Vasil'eva A.A., Vasilyeva E.Yu., Babenko A.Yu., Shlyakhto E.V. Molecular biomarker profile of chronic heart failure with intermediate and preserved left ventricular ejection fraction in the setting of type 2 diabetes mellitus. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):70–78. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3967
51. Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E., Ferry A., Lee K., Chapman A., Sandeman D., Stables C., Adamson P., Andrews J., ... High-STEACS Investigators. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *The Lancet.* 2018;392(10151):919–928. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31923-8
52. Adamson P.D., Anderson J.A., Brook R.D., Calverley P., Celli B., Cowans N., Crim C., Dixon I.,

- Martinez F., Newby D., Vestbo J., Yates J., Mills N. Cardiac troponin i and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(10):1126–1137. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.051
53. Masljanskij A.L., Zvartau N.Je., Kolesova E.P., Bezkishkiy E.N., Shevchuk I.A., Vasilieva E.Yu., Mazurov V.I., Konradi A.O. Assessment of the functional state of the endothelium in patients with rheumatological diseases. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2015;21(2):168–180. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-2-168-180
54. Dubchenko E.A., Ivanov A.V., Bojko A.N., Spirina N.N., Gusev E.I., Kubatiev A.A. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in patients with cerebral vascular and autoimmune diseases. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(11):133-138. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro2019119111133
55. Agranovich N.V., Anopchenko A.S., Pilipovich L.A., Albotova L.V., Macukatova V.S. Dynamics of the profile of biochemical markers of arterial hypertension in elderly patients under the influence of physical activity. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy.* 2019;1:4–10. [In Russian]. doi: 10.17116/kurort2019960114
56. Noutsias M., Hohmann C., Pauschinger M., Schwimmbeck P., Ostermann K., Rode U., Yacoub M.H., Kühl U., Schultheiss H. sICAM-1 correlates with myocardial ICAM-1 expression in dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2003;91(2-3):153–161. doi: 10.1016/S0167-5273(03)00033-0

Сведения об авторах:

Оксана Витальевна Астафьева, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0187-3984, e-mail: astra39@list.ru
Зинаида Владимировна Жаркова, ORCID: 0000-0003-0852-8574, e-mail: morikova21@mail.ru
Анна Леонидовна Ясенявская, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru
Ирина Борисовна Никитина, e-mail: inikitina@rupto.ru
Ирина Вячеславовна Горетова, ORCID: 0000-0001-9783-0833, e-mail: otd1334@rupto.ru
Игорь Вячеславович Федосеев, e-mail: otd1013@rupto.ru
Ольга Александровна Башкина, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru
Марина Александровна Самотруева, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Information about the authors:

Oxana V. Astafyeva, candidate of biological science, ORCID: 0000-0002-0187-3984, e-mail: astra39@list.ru
Zinaida V. Zharkova, ORCID: 0000-0003-0852-8574, e-mail: morikova21@mail.ru
Anna L. Yasenyavskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru
Irina B. Nikitina, e-mail: inikitina@rupto.ru
Irina V. Goretova, ORCID: 0000-0001-9783-0833, e-mail: otd1334@rupto.ru
Igor V. Fedoseev, e-mail: otd1013@rupto.ru
Olga A. Bashkina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru
Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Поступила в редакцию 22.10.2021

После доработки 07.12.2021

Принята к публикации 27.12.2021

Received 22.10.2021

Revision received 07.12.2021

Accepted 12.2021