

Полученные результаты исследования определяют актуальность дальнейшего наблюдения пациентов с оценкой роли артериальной ригидности в развитии рецидивов инсульта и открывают перспективы анализа влияния терапии, направленной в том числе на снижение артериальной жесткости, для реальной клинической выгоды при лечении инсульта.

Заключение. В настоящем исследовании показано наличие взаимосвязи между показателями сосудистой ригидности и восстановлением неврологических функций в раннем постинсультном периоде ишемического инсульта.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — С.В. Майорова, Т.Е. Липатова; получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — С.В. Майорова, Т.Е. Липатова, Т.В. Хайбекова; утверждение рукописи для публикации — Т.Е. Липатова.

References (Литература)

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology* 2018; 23 (12): 143–228. Russian (2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал* 2018; 23 (12): 143–228).
2. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and possible mechanisms of its change. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2018; 8: 98–103. Russian (Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018; 8: 98–103).
3. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010), the GBD Stroke Experts Group. *Global and*

regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245–54.

4. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1511–22.
5. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 505–11.
6. Ivanov DV, Fomkina OA. Determination of the mechanical properties of the arteries of the Willis polygon. *Russian Journal of Biomechanics* 2008; 12 (4): 75–83. Russian (Иванов Д.В., Фомкина О.А. Определение механических свойств артерий виллизиевого многоугольника. *Российский журнал биомеханики* 2008; 12 (4): 75–83).
7. Fomkina OA, Ivanov DV, Kirillova IV, Nikolenko VN. Biomechanical modeling of cerebral arteries with different design options for intracranial arteries of the vertebrobasilar system. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2016; 12 (2): 118–27. Russian (Фомкина О.А., Иванов Д.В., Кириллова И.В., Николенько В.Н. Биомеханическое моделирование артерий головного мозга при разных вариантах конструкции внутричерепных артерий вертебробазилярной системы. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2016; 12 (2): 118–27).
8. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the age, gene/environment susceptibility — Reykjavik study. *Brain* 2011; 134 (Pt 11): 3398–407.
9. Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, et al. Large artery stiffness and carotid flow pulsatility in stroke survivors. *J Hypertens* 2014; 32: 1097–103.
10. Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, et al. Morphometry of structural preservation of tunica media in aged and hypertensive human intracerebral arteries. *Stroke* 1994; 25: 122–7.
11. Nilsson PM. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging (EVA). *Aging Dis* 2014; 5 (2), 109–13.
12. Suzuki J, Sakakibara R, Tomaru T, et al. Stroke and cardio-ankle vascular stiffness index. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 171–5.

УДК 616.12–008.46:616–06 (045)

Обзор

РАЗРАБОТКА РАБОЧЕЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ПАНЕЛИ БИОМАРКЕРОВ ДЕЗАДАПТИВНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Л.И. Малинова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, заведующая отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, доктор медицинских наук; **Т.П. Денисова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук; **Н.В. Фурман** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук; **П.В. Долотовская** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук; **Н.Ф. Пучиньян** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник НИИ кардиологии, кандидат медицинских наук; **Т.В. Поварова** — НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», заведующая кардиологическим отделением.

TENTATIVE ANALYTIC BIOMARKER PANEL OF MALADAPTIVE MYOCARDIAL REMODELING (SYSTEMATIC REVIEW)

L.I. Malinova — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Head of the Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Artery Disease, DSc; **T.P. Denisova** — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Professor of the Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, DSc; **N.V. Furman** — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant of the Department of Faculty Therapy, PhD; **P.V. Dolotovskaya** — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant of the Department of Pharmacology, PhD; **N.Ph. Puchinyan** — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Senior Researcher of the Research Institute of Cardiology, PhD; **T.V. Povarova** — ОАО RZD Clinical Hospital, Head of the Department of Cardiology.

Дата поступления — 15.07.2019 г.

Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Малинова Л.И., Денисова Т.П., Фурман Н.В., Долотовская П.В., Пучиньян Н.Ф., Поварова Т.В. Разработка рабочей аналитической панели биомаркеров дезадаптивного ремоделирования миокарда (систематический обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2019; 15 (3): 773–779.

Цель: на основании данных литературы сформировать рабочую аналитическую панель биомаркеров (БМ) дезадаптивного ремоделирования миокарда/дисфункции экстрацеллюлярного матрикса миокарда. Для экс-

тракции данных использовали eLibrary.ru и PubMed. Рассчитывали воспроизводимость полученных данных, интрагрупповые корреляционные связи БМ дезадаптивного ремоделирования миокарда/дисфункции экстрацеллюлярного матрикса миокарда с клиническим фенотипом сердечной недостаточности (СН) — т. Формирование рабочей панели БМ проводилось методом ранжирования (R). В анализ включены данные 5085 публикаций. Наиболее высокая воспроизводимость была у натрийуретических пептидов (β 0,91 и 0,89) и сердечных тропонинов (β 0,84), тогда как наибольшая сила корреляционных отношений БМ и клинического фенотипа СН — у натрийуретических пептидов и ST2 (τ 0,81; 0,77 и 0,71). PIIINP и декорин не обнаружили достоверных корреляционных связей с клиническим фенотипом СН. Ранг 0,5 и выше выявлен относительно галектина-3, GDF-15 и остеопонтин. На основании проведенного анализа сформирована совокупность биомаркеров с доказанным участием в патогенезе сердечной недостаточности, которая потенциально обладает наибольшим диагностическим и прогностическим значением, — рабочая аналитическая панель биомаркеров дезадаптивного ремоделирования миокарда/дисфункции экстрацеллюлярного матрикса миокарда: NT-proBNP, BNP, сердечные вч-тропонины, ST2, GDF-15, галектин-3 и остеопонтин.

Ключевые слова: биомаркер, сердечная недостаточность, дезадаптивное ремоделирование, натрийуретические пептиды, ST2.

Malinova LI, Denisova TP, Furman NV, Dolotovskaya PV, Puchinyan NPh, Povarova TV. Tentative analytic biomarker panel of maladaptive myocardial remodeling (systematic review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (3): 773–779.

The purpose is to design a tentative analytical panel of biomarkers (BM) of maladaptive myocardial remodeling/extracellular myocardial matrix dysfunction. eLibrary.ru and PubMed were used for data extraction. Reproducibility of the obtained data was calculated, as well as the intragroup correlations of BM maladaptive myocardial remodeling/extracellular myocardial matrix dysfunction with the clinical phenotype of heart failure (HF) — т. The tentative BM panel design was carried out using the ranking method (R). Analysis included data from 5085 publications. The highest reproducibility was traced in natriuretic peptides (β 0.91 and 0.89) and cardiac troponins (β 0.84), while the highest correlation ratios of BM and the clinical phenotype of CH were detected in natriuretic peptides and ST2 (τ 0.81; 0.77 and 0.71). PIIINP and decorin did not reveal any significant correlation with the HF clinical phenotype. A rank of >0.5 was identified in galectin-3, GDF-15, and osteopontin. A set of biomarkers with a proven participation in the pathogenesis of heart failure, which potentially has the greatest diagnostic and prognostic value was designed, i. e. a tentative analytical panel of biomarkers of maladaptive myocardial remodeling/extracellular myocardial matrix dysfunction: NT-proBNP, BNP, cardiac rf-troponins, ST2, GDF-15, galectin-3 and osteopontin.

Key words: biomarker, heart failure, maladaptive remodeling, natriuretic peptides, ST2.

Введение. Сердечная недостаточность (СН) характеризуется продолжающимся ростом распространенности, обусловленным как общим постарением населения, особенно выраженным в развитых странах мира и Российской Федерации, так и успешным лечением пороков сердца и инфаркта миокарда. При этом СН является одной из самых экономически «затратных» форм сердечно-сосудистой патологии и приводит к значимому повышению риска летального исхода [1].

Несмотря на очевидные достижения как фундаментальной, так и клинической кардиологии, к настоящему времени сохраняются существенные пробелы не только в понимании патофизиологических механизмов дезадаптивного ремоделирования миокарда, но и в оптимизации терапевтических технологий и подходов к лечению сердечной недостаточности [2]. Даже получая оптимальную, по современным представлениям, фармакотерапию, больные СН отнюдь не застрахованы от острой декомпенсации, внезапной сердечной смерти, развития фатального нарушения ритма, фатальных и нефатальных тромботических или тромбоземболических осложнений [3]. Очень ярко существующие пробелы и в доказательной базе, и в клиническом использовании разработанных подходов иллюстрирует многоцентровое исследование исследовательской группы Gregg C. Fonarow (2017), где на 115245 больных СН продемонстрировано, что снижение частоты и риска повторных госпитализаций оказалось ассоциированным со значимым ростом смертности.

В отличие от многих сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, для которых определен параметр, по которому врач может ориентироваться относительно правильности избранной тактики (артериальное давление при артериальной гипертен-

зии, гликозилированный гемоглобин при сахарном диабете и т.п.), СН такого «целевого» параметра сегодня не имеет. Крайне соблазнительной стала выдвигать гипотеза о том, что таким параметром может стать один из многочисленных диагностических и прогностических биомаркеров сердечной недостаточности, что запустило новый виток изучения различных биомаркеров при сердечной недостаточности [4]. Основными мишенями для терапии, основанной на серийном определении уровня биомаркера, стали наиболее изученные к настоящему времени натрийуретические пептиды. Однако результаты крупных исследований оказались неутешительными [5], что еще раз демонстрирует недостатка доказательной базы оптимизации лечения (равно как и предотвращения формирования) сердечной недостаточности.

Изобилие данных диктует новые подходы к их анализу. К настоящему времени опубликованы единичные результаты исследования профиля биомаркеров, но с использованием анализа главных компонент. Проблема использования анализа главных компонент относительно биомаркерных профилей связана с тем, что основной целью метода является снижение размерности признакового пространства путем выявления статистически значимых линейных комбинаций нескольких признаков. Однако прямые и плоскости не всегда обеспечивают хорошую аппроксимацию, особенно относительно данных с распределением признака, сильно отличающегося от нормального. Более того, в связи с высокой стоимостью определения большинства биомаркеров планирование исследования их профиля требует тщательного подбора компонентов изучаемой панели.

Цель: на основании анализа данных литературы сформировать рабочую аналитическую панель биомаркеров дезадаптивного ремоделирования миокарда/дисфункции экстрацеллюлярного матрикса миокарда.

Ответственный автор — Малинова Лидия Игоревна
Тел.: +7 (905) 3223534
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

Методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Экстракция данных для анализа проводилась с использованием библиографических баз данных и информационных ресурсов с открытым доступом: eLibrary.ru (<http://elibrary.ru/defaultx.asp>) и PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Семантика поискового запроса включала сочетание понятий «сердечная недостаточность» («heart failure»), «биомаркеры» («biomarkers») и «экстрацеллюлярный (внеклеточный) матрикс» («extracellular matrix»). Временные ограничения для отбора публикаций не использовались. К критериям включения относили: русский или английский язык резюме; наличие количества обследованных пациентов/лабораторных животных/серий экспериментов; представление результатов исследования в аналитическом виде, позволяющем проведение дополнительных расчетов. Первичный поиск по базе PubMed выявил 13123 источника, eLibrary — 1219. Дублирующие публикации исключались (n=726). Проводился дополнительный поиск по спискам цитируемой литературы (n=293). На этапе проверки релевантности источников из дальнейшего анализа исключена 2701 работа. Вследствие неполных данных не использовались результаты 6123 публикаций. Для окончательного анализа использованы данные 5085 публикаций. В тексте выборочные ссылки приведены в соответствии с редакционной политикой.

Для оригинальных исследований рассчитывался параметр воспроизводимости полученных данных (β , доля сходных изменений в группе публикаций по отдельному биомаркеру). Изучались корреляционные связи отдельных биомаркеров с клиническим фенотипом сердечной недостаточности (t , в публикациях, освещающих результаты исследования с участием пациентов).

Под рабочей биомаркерной панелью в данном исследовании нами понималась совокупность биомаркеров с доказанным участием в патогенезе СН, которая, по данным литературы, потенциально обладает наибольшим диагностическим и прогностическим значением. Формирование рабочей биомаркерной панели проводилось методом ранжирования (R). Анализ проводился с использованием стандартных программных пакетов Statistica 9.0 (StatSoft, USA) и Microsoft Excel 2010.

Общее состояние проблемы биомаркерного подхода при СН. В 5,7% публикаций проблема биомаркерного подхода к диагностике и лечению СН поднималась в связи с эпидемиологическими характеристиками сердечной недостаточности. Еще в 1994 г. R. E. Veamish опубликовал работу, предвещающую рост распространенности хронической СН (ХСН) как ответ на улучшение диагностики и лечения врожденных и ревматических пороков сердца, инфаркта миокарда. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в Европейской части России составила 8,9%, при этом около 65% больных ХСН — лица старше 60 лет, т. е. пациенты пожилого и старческого возраста [6].

58,9% публикаций посвящены фундаментальным аспектам формирования сердечной недостаточности с акцентом на потенциальные биомаркеры. К настоящему времени накоплен большой объем данных, характеризующих внеклеточный (экстрацеллюлярный) матрикс миокарда (ЭММ) [7], его структурные компоненты [8], изучены глобальные параметры обмена белков ЭММ, расшифрованы основные сигнальные

пути и их нарушения при различных формах патологии [9]. Как на протяжении онтогенеза, так и в сформировавшемся сердце тесное взаимодействие кардиомиоцитов и фибробластов обеспечивает двусторонние паракринные и непосредственные межклеточные взаимодействия, играющие важную роль в регуляции структурного, механического и электрофизиологического профилей миокарда в условиях как физиологической нормы, так и патологии. При этом формируются сложные пути взаимодействия кардиоваскулярной патологии, опосредованные пересечениями в сигнальных путях фиброобразования [10].

В 33,4% работ субъектом изучения стало фибробласт-кардиомиоцитарное взаимодействие в условиях физиологической нормы. К основным регуляторным факторам фибробласт-кардиомиоцитарного взаимодействия можно отнести трансформирующий ростовой фактор b (ТФР b, TGF), фактор роста фибробластов 2, интерлейкин 6 и 33, основные белки ВММ (коллаген I и III типа) и собственно межклеточные соединения (gap-junctions).

Однако в подавляющем большинстве работ потенциальные биомаркеры дезадаптивного ремоделирования миокарда рассматриваются в контексте формирования сердечно-сосудистой патологии. В условиях формирующейся кардиоваскулярной патологии миокард оказывается под влиянием ряда патологических факторов, таких, как, например, перегрузка объемом, потеря части функционирующих кардиомиоцитов вследствие апоптоза, некробиоза или некроза, и ЭММ подвергается существенным функциональным и структурным изменениям, первоначально носящим приспособительный характер (сохранение геометрической целостности миокарда). При сохранении воздействия патологического фактора на миокард происходит активация фибробластов миокарда и других клеток-предшественников и дифференцирование их в миофибробласты. Эти «гибридные» клетки становятся в свою очередь источником разнообразных кардиотропных агентов. Механизм активации фибробластов и клеток-предшественников различается в зависимости от вида исходных клеток, однако основными регуляторными факторами считаются ангиотензин II (АТII, AngII), ТФР b и механическое напряжение.

64,2% работ от общего числа публикаций посвящены аспектам использования биомаркеров для диагностики и прогноза течения, а также осуществления терапевтического мониторинга при СН [11]: натрийуретические пептиды, катехоламины, эндотелины, хромографин А и В, копептин, лептин, адипонектин, резистин, маркеры некроза миокарда, матриксные металлопротеиназы, проколлагены, С-реактивный белок, провоспалительные цитокины, остеопонтин, галектин-3, генетические маркеры. Изучены ассоциативные связи тех или иных биомаркеров, ассоциированных с функциональным или структурным состоянием ЭММ и прогнозом или тяжестью состояния при различных формах кардиоваскулярной патологии [12]. Опубликованы единичные результаты исследования профиля биомаркеров [13]. В плане клинической значимости существенным представляется то, что фиброгенез к настоящему времени расценивается как динамичный процесс, способный к регрессу или существенному снижению темпов прогрессирования [14].

Соотношение отечественных и зарубежных публикаций составило ~1:10. Такое превалирова-

Оценка известных биомаркеров по результатам опубликованных исследований

Биомаркер	β	τ	R
NT-proBNP	0,91	0,81*	0,86
BNP	0,89	0,77*	0,83
Вч-тропонины	0,84	0,69*	0,77
ST2	0,76	0,71*	0,74
GDF-15	0,69	0,54*	0,62
Галектин-3	0,62	0,46*	0,54
PIINP	0,72	0,31	0,52
Декорин	0,54	0,46	0,50
Остеопонтин	0,48	0,51*	0,50
Титин	0,74	0,15*	0,45
IL-6	0,54	0,34	0,44
TNF-alpha	0,67	0,21	0,44
MMP-9	0,59	0,24	0,42
Ламинин	0,48	0,33	0,41
Копептин	0,49	0,31*	0,40
Кардиотрофин -1	0,41	0,39*	0,40
Адипонектин	0,38	0,36*	0,37
Ренин	0,38	0,19*	0,29
TGF-beta1	0,25	0,25	0,25

Примечание: * — $p < 0,05$; вч-тропонины — тропонины, определяемые высокочувствительным методом.

ние обеспечено в том числе за счет деятельности мультинационального консорциума Fibro-Targets, объединившего 11 европейских исследовательских групп, сформированных на базе как государственных исследовательских центров, так и коммерческих научных предприятий и объединений, при этом, согласно отчетности свободного доступа, сумма вливаний средств Евросоюза только за 2013 г. составила 1050010 евро.

Разработка рабочей биомаркерной панели. Учитывая хронологию публикаций, широту использования в реальной клинической практике, а также доказанную роль в известных сегодня звеньях патогенеза формирования СН, мы выделили следующие группы биомаркеров (приводятся только биомаркеры с рангом более 0,25). Расчетные параметры приведены в таблице.

1. «Классические» маркеры миокардиальной дисфункции, определяемые в системном кровотоке.

BNP и *NT-proBNP* (натрийуретический гормон (В-типа) и его N-концевой пропептид) широко используется в клинической практике для верификации диагноза ХСН, в связи с тем что их повышенные значения отражают перегрузку сердца объемом и повышение давления заполнения ЛЖ [15]. Определение обоих обусловлено вероятностью посттрансляционных изменений продукции натрийуретических гормонов при острой декомпенсации сердечной недостаточности [16].

2. «Дополнительные» маркеры миокардиальной дисфункции, определяемые в системном кровотоке.

Галектин-3 (*Galectin-3*) — представитель семейства галектинов [17]. Известно участие галектина-3

в процессах фиброобразования миокарда, иммунологическом ответе и воспалительных реакциях [18], что позволило рассматривать его как новый независимый биомаркер с перспективой использования для диагностики и прогноза при острой и хронической сердечной недостаточности [19]. Галектин-3 рассматривается как участник фиброобразования миокарда за счет активации минералокортикоидного пути [20].

Сердечный тропонин, определяемый высокочувствительным способом (*hs-troponin*), т.е. преимущественно цитозольный пул тропонинов, высвобождающийся в системный кровоток под влиянием множества факторов.

GDF-15 — белок из суперсемейства трансформирующего ростового фактора-бета, чья роль относится к участию в регуляции воспаления и апоптоза. Однако в последнее время появляется все больше работ, связывающих его с активацией фиброобразования и предлагающих его использование для диагностики и прогноза сердечной недостаточности [21].

ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (*ST2*). Он представляет собой рецептор 4 ИЛ-1 и служит рецептором для ИЛ-33, который относят к числу антиатерогенных цитокинов [22]. *ST2* существует в виде двух изоформ: растворимой *sST2* и связанной с мембраной *ST2L* [23]. Через взаимодействие с рецептором *ST2* ИЛ-33 уменьшает апоптоз тучных клеток и кардиомиоцитов в ишемизированных тканях, подавляя активность каспазы-3, что приводит к снижению объема фиброза при экспериментальном ИМ, а также снижает образование пенных клеток [24]. Действие *sST2* заключается в связывании с ИЛ-33 и блокировании его взаимо-

действия с ST2L, что уменьшает защитное действия ИЛ-33 и запускает каскад, приводящий к фиброзу и ремоделированию сердца, а также к активации T-хелперов-2 и синтезируемых ими цитокинов [25].

3. **Прямые маркеры фиброза, определяемые в системном кровотоке.**

Матриксная протеиназа 9 (MMP-9) — один из ферментов, участвующих в ремоделировании структур внеклеточного матрикса, в том числе миокарда [26, 27].

N-терминальный пропептид проколлагена III (PIIINP). PIIINP является показателем как синтеза, так и деградации коллагена типа III [28]. Появились данные, позволяющие связать его с процессами фибрирования миокарда [29].

Ламинины (*Laminins*) — семейство крупных адгезивных гликопротеинов, являются ключевыми компонентами базальных мембран. Структурно представляют собой гетеротримеры из альфа-, бета-, и гамма-цепочек. Значение в кардиальной фиброзе и как биомаркера при дезадаптивном ремоделировании миокарда остается неясным [30].

4. **Дополнительные маркеры фиброза и воспаления в системном кровотоке.**

Декорин (*Decorin*) — протеогликан, связывающий коллаген I и III типа. К настоящему времени высказываются предположения о повышении его экспрессии при формировании дезадаптивного ремоделирования миокарда [31]. Получены первые данные о вариабельности сывороточного уровня декорина в зависимости от клинического фенотипа сердечной недостаточности [32].

Трансформирующий ростовой фактор бета (*TGF-beta1*) — белок, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток, ключевой регулятор одного из путей фиброгенеза. В ряде работ предпринималась попытка характеристики его роли при сердечной недостаточности [33].

Остеопонтин (*Osteopontin*) — регуляторный белок, синтезируемый в том числе фибробластами миокарда. Предполагается, что его заслугой является активация синтеза нерастворимых форм коллагена с последующим ремоделированием миокарда левого желудочка [34].

Фактор некроза опухоли альфа (*TNF-alpha*) и интерлейкин 6 (*IL-6*) — провоспалительные цитокины, широко вовлеченные в регуляторные процессы.

Ренин (*Renin*) — компонент ренин-ангиотензиновой системы. Значение ренина в формировании дезадаптивного ремоделирования миокарда и фиброгенезе достаточно полно описано [35–37]. К настоящему времени уровень ренина рассматривается как одна из детерминант клинического фенотипирования сердечной недостаточности [38].

Копептин (*Copeptin*) — отражает продукцию вазопрессина, являясь его суррогатным маркером [39]. В настоящее время копептин рассматривается в качестве количественного показателя эндогенного стресса [40]. На протяжении последних десяти лет активно изучается его патогенетическая роль в формировании дезадаптивного ремоделирования миокарда. Получены данные о его прогностической значимости при сердечной недостаточности [41, 42].

Адипонектин (*Adiponectin*) — адипокин, гормон, секретируемый жировой тканью, для которого в том числе описаны прямые эффекты на миокард. Адипонектин способствует прогрессивному ремоделированию миокарда, вызванному аортальным стенозом [43]. В животной модели показано, что степень кон-

центрической гипертрофии миокарда, спровоцированной перегрузкой объемом, была выше у животных с недостаточностью адипонектина, сопровождалась повышением общей смертности, причем оба эффекта снижались на фоне нормализации концентрации адипонектина [44].

5. **Маркеры нарушения сократимости или гипертрофии миокарда в системном кровотоке.**

Кардиотрофин-1 (*Cardiotrophin-1*) — представитель суперсемейства интерлейкина (ИЛ) — 6 с ярко выраженными премитотическими и пролиферативными качествами, а также способностью индуцировать гипертрофию и гиперплазию кардиомиоцитов как *in vivo*, так и *in vitro* [45]. Однако в последнее время стали появляться результаты исследований, связывающих кардиотрофин-1 не только с гипертрофией, но и с фиброзом миокарда [46].

Титин (*Titin*), также известный как коннектин, играет важную роль в процессе сокращения поперечнополосатых мышц. Существует гипотеза о его роли в определении «жесткости» миокарда [47]. При этом в ряде работ продемонстрирована значимость не только уровня экспрессии титина в тканях, но и как циркулирующего биомаркера [48].

В последнее время появились работы, в которых представлены данные о возможном преобладающем вкладе экстрамиокардиальных источников в плазменной концентрации некоторых биомаркеров (галектин-3, GDF-15 и др.) [49, 50]. Это крайне интересный и дискуссионный вопрос. Однако для данного обзора, ввиду немногочисленности таких работ, они не смогли существенно повлиять на ранжирование биомаркеров при составлении рабочей панели.

По результатам анализа данных литературы, следующие биомаркеры имели ранг равный или выше 0,5: NT-proBNP, BNP, вч-тропонины, ST2, GDF-15, галектин-3, PIIINP, декорин и остеопонтин, однако корреляционные отношения PIIINP и декорина с клиническим фенотипом СН не были статистически достоверными, что позволило исключить их из рабочей панели биомаркеров (см. таблицу).

К факторам, лимитирующим ценность результатов проведенного исследования, можно отнести существование своеобразных трендов (своего рода модных тенденций) в изучении биомаркеров, которые легко прослеживаются при хронологическом анализе публикаций.

Заключение. На основании проведенного анализа данных литературы сформирована совокупность биомаркеров с доказанным участием в патогенезе сердечной недостаточности, которая потенциально обладает наибольшим диагностическим и прогностическим значением, — рабочая аналитическая панель биомаркеров дезадаптивного ремоделирования миокарда/дисфункции экстрацеллюлярного матрикса миокарда: NT-proBNP, BNP, сердечные вч-тропонины, ST2, GDF-15, галектин-3 и остеопонтин.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка технологии персонализированной оценки риска повторных тромботических событий при остром коронарном синдроме на фоне антитромбоцитарной терапии в зависимости от состояния тромбоцитопоза и интенсивности оборота тромбоцитов», 2019–2021 гг.

Авторский вклад: написание статьи — Л.И. Малинова, Т.П. Денисова, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская, Н.Ф. Пучиньян, Т.В. Поварова; утверждение рукописи для публикации — Л.И. Малинова.

References (Литература)

1. Wan TTH, Terry A, Cobb E, et al. Strategies to Modify the Risk of Heart Failure Readmission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Health services research and managerial epidemiology* 2017; 4: 2333392817701050.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016.
3. Gupta A, Allen LA, Bhatt DL, et al. Association of the Hospital Readmissions Reduction Program Implementation with Readmission and Mortality Outcomes in Heart Failure. *JAMA cardiology* 2017.
4. Maisel A. Biomonitoring and biomarker-guided therapy: the next step in heart failure and biomarker research. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1890–2.
5. Fonarow GC. Biomarker-Guided vs Guideline-Directed Titration of Medical Therapy for Heart Failure. *JAMA* 2017; 318: 707–8.
6. Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, et al. Prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation: EPOHA-CHF data. *Heart Failure* 2006; 7: 4–7. Russian (Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации: данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность* 2006; 7: 4–7).
7. Rukosuev VS, Nanaev AK, Samko AN, et al. The localization of the components of the extracellular matrix and cytoskeleton in myocardial biopsies in alcoholic cardiomyopathy. *Biulleten Vsesoiuznogo kardiologicheskogo nauchnogo tsentra AMN SSSR* 1989; 12: 88–94.
8. Sanchez-Quintana D, Garcia-Martinez V, Macias D, Hurler JM. Structural arrangement of the extracellular matrix network during myocardial development in the chick embryo heart. *Anatomy and embryology* 1991; 184: 451–60.
9. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J Clin Invest* 2017; 127: 1600–12.
10. Ueland T, Laugsand LE, Vatten LJ, et al. Extracellular matrix markers and risk of myocardial infarction: The HUNT Study in Norway. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 1161–7.
11. Emdin M, Vittorini S, Passino C, Clerico A. Old and new biomarkers of heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2009; 11: 331–5.
12. Liu JH, Chen Y, Zhen Z, et al. Relationship of biomarkers of extracellular matrix with myocardial function in Type 2 diabetes mellitus. *Biomark Med* 2017; 11: 569–78.
13. Tromp J, Khan MA, Klip IT, et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2017; 6.
14. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 96.
15. Belenkov YuN, Privalova EV, Chekneva IS. Brain natriuretic peptide is a modern biomarker of chronic heart failure. *Cardiology* 2008: 62–9. Russian (Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнева И.С. Мозговой натрийуретический пептид — современный биомаркер хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2008: 62–9).
16. Vodovar N, Seronde MF, Laribi S, et al. Post-translational modifications enhance NT-proBNP and BNP production in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2014; 35: 3434–41.
17. Maisel A. Biomonitoring and biomarker-guided therapy: the next step in heart failure and biomarker research. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1890–2.
18. Sanchez-Mas J, Lax A, Asensio-Lopez MC, et al. Galectin-3 expression in cardiac remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2014; 172: e98–e101.
19. Gonzalez GE, Cassaglia P, Noli Truant S, et al. Galectin-3 is essential for early wound healing and ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Int J Cardiol* 2014; 176: 1423–5.
20. Fiuzat M, Schulte PJ, Felker M, et al. Relationship between galectin-3 levels and mineralocorticoid receptor antagonist use in heart failure: analysis from HF-ACTION. *J Card Fail* 2014; 20: 38–44.
21. George M, Jena A, Srivatsan V, et al. GDF 15 — A Novel Biomarker in the Offing for Heart Failure. *Current cardiology reviews* 2016; 12: 37–46.
22. McLaren JE, Michael DR, Salter RC, et al. IL-33 reduces macrophage foam cell formation. *J Immunol* 2010; 185: 1222–9.
23. Willems S, Hoefler I, Pasterkamp G. The role of the Interleukin 1 receptor-like 1 (ST2) and Interleukin-33 pathway in cardiovascular disease and cardiovascular risk assessment. *Minerva Med* 2012; 103: 513–24.
24. Michael DR, Ashlin TG, Davies CS, et al. Differential regulation of macrophage cytokines by cytokines: implications for foam cell formation and atherosclerosis. *Cytokine* 2013; 64: 357–61.
25. Januzzi JL, Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6: 493–500.
26. Medeiros NI, Gomes JAS, Correa-Oliveira R. Synergic and antagonistic relationship between MMP-2 and MMP-9 with fibrosis and inflammation in Chagas cardiomyopathy. *Parasite Immunol* 2017; 39. DOI: 10.1111/pim. 12446.
27. Radosinska J, Barancik M, Vrbjar N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9. *Panminerva Med* 2017; 59: 241–253.
28. Michalska-Kasiczak M, Bielecka-Dabrowa A, von Haehling S, et al. Biomarkers, myocardial fibrosis and comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview. *Archives of medical science (AMS)* 2018; 14: 890–909.
29. Lepojarvi ES, Piira OP, Paakko E, et al. Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties. *Front Physiol* 2015; 6: 200.
30. Li G, Yan QB, Wei LM. Serum concentrations of hyaluronic acid, procollagen type III NH2-terminal peptide, and laminin in patients with chronic congestive heart failure. *Chin Med Sci J* 2006; 21: 175–8.
31. Medeiros DM, Velleman SG, Jarrold BB, et al. Ontogeny of enhanced decorin levels and distribution within myocardium of failing hearts. *Connective tissue research* 2002; 43: 32–43.
32. Chaggar P, Watkins A, Critchley W, et al. Serum decorin correlates with the heart failure phenotype. *Heart Failure Journal* 2017; 19 (S. 1): 165.
33. Zhang F, Dang Y, Li Y, et al. Cardiac Contractility Modulation Attenuate Myocardial Fibrosis by Inhibiting TGF-beta1/Smad3 Signaling Pathway in a Rabbit Model of Chronic Heart Failure. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* 2016; 39: 294–302.
34. Lopez B, Gonzalez A, Lindner D, et al. Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase? *Cardiovasc Res* 2013; 99: 111–20.
35. Brilla CG. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 1–3.
36. Zhi H, Luptak I, Alreja G, et al. Effects of direct Renin inhibition on myocardial fibrosis and cardiac fibroblast function. *PLoS One* 2013; 8: e81612.
37. Li C, Han R, Kang L, et al. Pirfenidone controls the feedback loop of the AT1R/p38 MAPK/renin-angiotensin system axis by regulating liver X receptor-alpha in myocardial infarction-induced cardiac fibrosis. *Sci Rep* 2017; 7: 40523.
38. Pavo N, Goliasch G, Wurm R, et al. Low- and High-renin Heart Failure Phenotypes with Clinical Implications. *Clin Chem* 2017. DOI: 10.1373/clinchem. 2017.278705.
39. Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 771–8.
40. Mockel M, Searle J. Copeptin — marker of acute myocardial infarction. *Current atherosclerosis reports* 2014; 16: 421.
41. Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 771–8.
42. Zhong Y, Wang R, Yan L, et al. Copeptin in heart failure: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2017; 475: 36–43.
43. Liao Y, Takashima S, Maeda N, et al. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 705–13.
44. Shibata R, Ouchi N, Ito M, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 2004; 10: 1384–9.
45. Bristow MR, Long CS. Cardiotrophin-1 in heart failure. *Circulation* 2002; 106: 1430–2.
46. Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R, et al. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. *Hypertension* 2014; 63: 483–9.

47. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation* 2015; 131: 1247–59.

48. Franssen C, Gonzalez Miqueo A. The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction. *Netherlands heart journal: monthly journal of*

the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation 2016; 24: 259–67.

49. Lopez B, Gonzalez A, Ravassa S, et al. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2449–56.

50. Du W, Piek A, Schouten EM, et al. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Theranostics* 2018; 8: 4155–69.

УДК 616–005.8. 616.411 (045)

Оригинальная статья

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СУПРЕССИИ ИХ АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Л. И. Малинова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, заведующая отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, доктор медицинских наук; **П. В. Долотовская** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук; **Н. В. Фурман** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук; **Н. Ф. Пучиньян** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник НИИ кардиологии, кандидат медицинских наук; **Т. Е. Липатова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук.

PLATELET FUNCTIONAL POOLS UNDER PHARMACOLOGICAL SUPPRESSION OF AGGREGATION IN ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

L. I. Malinova — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Head of the Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Artery Disease, DSc; **P. V. Dolotovskaya** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of the Department of Pharmacology, PhD; **N. V. Furman** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Faculty of Medicine, PhD; **N. F. Puchinyan** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Senior Researcher of the Research Institute of Cardiology, PhD; **T. E. Lipatova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics, and Geriatrics, DSc.

Дата поступления — 15.07.2019 г.

Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Малинова Л. И., Долотовская П. В., Фурман Н. В., Пучиньян Н. Ф., Липатова Т. Е. Функциональная гетерогенность тромбоцитов в условиях фармакологической супрессии их агрегационной активности при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: клиническое значение. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2019; 15 (3): 779–783.

Цель: изучить клиническое значение функциональной гетерогенности тромбоцитов периферического пула, оцениваемое с помощью коллагена и АДФ, в условиях фармакологической супрессии агрегационной активности тромбоцитов при остром коронарном синдроме (ОКС). **Материал и методы.** Исследовали 374 пациента с ОКС. Функциональную активность тромбоцитов (ФАТ) изучали в первые, на 7-е и 30-е сутки с момента манифестации ОКС в цельной крови методами импедансной и люминесцентной агрегатометрии. Функциональную гетерогенность тромбоцитов изучали собственным методом с оценкой ΔA_k (агрегация функциональной субпопуляции тромбоцитов (кластер II)), ΔS_k (секреция функциональной субпопуляции тромбоцитов (кластер II)) и ΔA_f (степень функциональной гетерогенности тромбоцитов). Период наблюдения составил 24 месяца с момента манифестации ОКС. **Результаты.** Статистически значимой динамики как АДФ-, так и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов не выявлено. На фоне двойной антиагрегантной терапии к 7-му дню наблюдения статистически значимо снижались параметры функциональной гетерогенности тромбоцитов: ΔA_k 2 (0; 3) vs 1 (0; 2) Ом, $p=0,049$; ΔS_k 0,26 (0,15; 0,47) vs 0,19 (0; 0,26) нмоль, $p=0,07$. Превышение ΔA_f , степени функциональной гетерогенности тромбоцитов, определяемой на 2-е сутки с момента манифестации ОКС, порога в 2 Ом, ассоциировано со значимым ростом 30-дневного риска повторных тромбоцических событий (ОР 1,8 ДИ 1,2; 3,1). **Заключение.** Выявлена динамика функциональной гетерогенности тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом. Высокая степень функциональной гетерогенности тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом ассоциирована со значимым ростом 30-дневного риска повторных тромбоцических событий.

Ключевые слова: тромбоциты, острый коронарный синдром.

Malinova LI, Dolotovskaya PV, Furman NV, Puchinyan NF, Lipatova TE. Platelet functional pools under pharmacological suppression of aggregation in ST segment elevation myocardial infarction. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2019; 15 (3): 779–783.

The purpose of the study is to investigate clinical significance of peripheral pool platelets functional heterogeneity, assessed with combination of collagen and ADP, under pharmacological suppression of platelet aggregation in acute coronary syndrome. **Material and Methods.** The study involved 374 patients with acute coronary syndrome (ACS). Functional activity of platelets (FAT) was studied on the first, the 7th and 30th days after ACS manifestation in the whole blood by impedance and luminescent aggregometry. The functional heterogeneity of platelets was studied using our own method with an estimate of ΔA_k (functional subpopulation of platelets aggregation (cluster II)), ΔS_k (the functional subpopulation of platelets secretion (cluster II)) and ΔA_f (a parameter of platelets functional heterogeneity). The follow-up period was 24 months after ACS manifestation. **Results.** In the study sample ADP- and collagen-induced platelet aggregation remained almost constant during the whole observation period. It was established that in patients treated with