17. Dunzendorfer S., Lee H.K., Tobias P.S. Flow-dependent regulation of endothelial Toll-like receptor 2 expression through inhibition of SP1 activity. *Circ. Res.* 2004;95:684–691.
18. Mullick A.E., Tobias P.S., Curtiss L.K. Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2. *J. Clin. Invest.* 2005;115:3149–3156.
19. Mullick A.E., Soldau K., Kiosses W.B., Bell T.A., 3rd, Tobias P.S., Curtiss L.K. Increased endothelial expression of Toll-like receptor 2 at sites of disturbed blood flow exacerbates early atherogenic events. *J. Exp. Med.* 2008;205:373–383.
20. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. №2. С. 34–41. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10015
21. Choi S.H., Harkewicz R., Lee J.H., Boullier A., Almazan F., Li A.C., Witztum J.L., Bae Y.S., Miller Y.I. Lipoprotein accumulation in macrophages via toll-like receptor-4-dependent fluid phase uptake. *Circ. Res.* 2009;104:1355–1363.
22. Higashimori M., Tatro J.B., Moore K.J., Mendelsohn M.E., Galper J.B., Beasley D. Role of toll-like receptor 4 in intimal foam cell accumulation in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31:50–57.
23. Stewart C.R., Stuart L.M., Wilkinson K., van Gils J.M., Deng J., Halle A., Rayner K.J., Boyer L., Zhong R., Frazier W.A., et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat. Immunol.* 2010;11:155–161
24. Hayashi C., Papadopoulos G., Gudino C.V., Weinberg E.O., Barth K.R., Madrigal A.G., Chen Y., Ning H., LaValley M., Gibson F.C., 3rd, et al. Protective role for TLR4 signaling in atherosclerosis progression as revealed by infection with a common oral pathogen. *J. Immunol.* 2012;189:3681–3688.
25. Hemmi H., Kaisho T., Takeuchi O., Sato S., Sanjo H., Hoshino K., Horiuchi T., Tomizawa H., Takeda K., Akira S. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat. Immunol.* 2002;3:196–200.
26. Jurk M., Heil F., Vollmer J., Schetter C., Krieg A.M., Wagner H., Lipford G., Bauer S. Human TLR7 or TLR8 independently confer responsiveness to the antiviral compound R-848. *Nat. Immunol.* 2002;3:499.
27. Salagianni M., Galani I.E., Lundberg A.M., Davos C.H., Varela A., Gavril A., Lyytikäinen L.P., Lehtimäki T., Sigala F., Folkersen L., et al. Toll-like receptor 7 protects from atherosclerosis by constraining “inflammatory” macrophage activation. *Circulation.* 2012;126:952–962.
28. Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Carvalho F.A., Cullender T.C., Mwangi S., Srinivasan S., Sitaraman S.V., Knight R., Ley R.E., Gewirtz A.T. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science.* 2010;328:228–231.

Чаулин А.М.

Некоторые современные биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний

*Самарский государственный медицинский университет
(Россия, Самара)*

doi: 10.18411/lj-09-2020-21

idsp: ljjournal-09-2020-21

Аннотация

Поиск новых биомаркеров для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний является важной задачей современных исследований. В данной статье рассмотрены перспективные биомаркеры для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний: катестатин, высокочувствительные сердечные тропонины и пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

Ключевые слова: Лабораторная диагностика, сердечно-сосудистые заболевания, катестатин, высокочувствительные сердечные тропонины, пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9, PCSK-9.

Abstract

The search for new biomarkers for the diagnosis of cardiovascular diseases is an important task of modern research. This article discusses promising biomarkers for the diagnosis of cardiovascular diseases: catestatin, highly sensitive cardiac troponins and proprotein-convertase subtilisin/Kexin type 9.

Keywords: Laboratory diagnostics, cardiovascular diseases, catestatin, highly sensitive cardiac troponins, proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9, PCSK-9.

Введение.

Сердечно-сосудистые заболевания являются одними из ведущих причин смертности и инвалидизации населения. Лабораторная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний является актуальным направлением, поскольку она является одним из ключевых методов верификации диагноза [1, 2, 3].

За последние годы было проведено немало клинических исследований, посвященных недавно открытым биомаркерам сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5], среди которых особенно стоит отметить катестатин, высокочувствительные сердечные тропонины и пропротеин-конвертазу субтилизин/кексин типа 9 [1-10].

Ниже подробнее рассматривается диагностическую ценность данных биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний.

Катестатин

Катестатин представляет собой гидрофобный нейроэндокринный пептид из 21 аминокислотного остатка, который образуется в результате протеолитического расщепления хромогранина А эндогенными протеазами [11]. Катестатин хранится в секреторных гранулах хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и адренергических нейронах и ингибирует секрецию катехоламинов у млекопитающих, за что получил свое название [12]. Впервые катестатин был обнаружен в 1997 г. в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников. Впоследствии он был найден также в секреторных гранулах диффузной нейроэндокринной системы, кардиомиоцитах, нейтрофилах и кератиноцитах [7]. Молекула катестатина выполняет несколько важнейших функций в организме человека: антигипертензивная за счет ингибирования высвобождения катехоламинов и вазодилатации, гипогликемическое (инсулиноподобное) действие за счет увеличения поглощения глюкозы кардиомиоцитами, антиатеросклеротическое благодаря снижению воспалительной реакции, защита от ишемии/реперфузии при инфаркте миокарда, антиапоптотическое действие [7, 11]. Рядом исследователей разработаны методы определения (иммуоферментный и радиоиммунный анализы) катестатина в плазме крови и предприняты попытки его использования в качестве диагностического маркера некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень катестатина снижается на ранних стадиях развития гипертонии, даже у нормотензивных людей с высоким риском развития данного заболевания, что позволяет считать пониженные уровни катестатина предикторами развития гипертонической болезни. Повышенные уровни катестатина при инфаркте миокарда и в постинфарктный период обладают защитным действием, снижая вредное воздействие катехоламинов на миокард. У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) отмечены более высокие уровни катестатина, чем у пациентов с нестабильной стенокардией [12].

Высокочувствительные сердечные тропонины

Сердечные тропонины высвобождаются при повреждении миокарда по нескольким механизмам [13-15]. При обратимом повреждении нарушается целостность мембраны кардиомиоцитов, а также происходит частичный распад цитозольного пула тропонинов на более мелкие фрагменты и выход их в кровоток. При необратимом повреждении нарастает внутриклеточный ацидоз и происходит активация протеолитических ферментов, которые разрушают сократительный аппарат кардиомиоцитов [16, 17]. Введение в клиническую практику высокочувствительных тест-систем позволило обнаружить кардиальные тропонины практически у всех здоровых людей в низких концентрациях (ниже 99-перцентиля) [17, 18].

Тропонины также обнаруживаются в других биологических жидкостях: жидкостях серозных полостей, ликворе, моче, ротовой жидкости [19]. Исследование тропонинов в перикардialной жидкости используется в судебно-медицинской экспертизе, а определение в моче и ротовой жидкости – представляет значительный

интерес для неинвазивной диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний [19, 20, 21, 22].

Повышение кардиальных тропонинов (сТn) в биологических жидкостях свидетельствует об обратимом или необратимом повреждении кардиомиоцитов, но не объясняет этиологию и патогенез этого повреждения [23, 24].

Высокочувствительные сердечные тропонины являются ценными диагностическими биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний и часто используются в современных исследованиях [13-25].

Пропропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9

В настоящее время общепризнано, что повышенный уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности значительно увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [25-30].

В 2003 г. канадским исследователем Seidah N.G. был идентифицирован фермент – пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9 [25]. Белок пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9 представляет собой сериновую протеазу семейства субтилаз (протеиновых конвертаз), главным образом экспрессируется в печени и в гораздо меньшей степени в головном мозге, кишечнике, почках [26]. Синтезируется пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9 на рибосомах эндоплазматического ретикулума (ЭР) в виде неактивного предшественника (зимогена) – про-пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9 с молекулярной массой 72 кДа, который после посттрансляционных модификаций в цистернах ЭР и аппарате Гольджи превращается в зрелый фермент пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9 [27]. Основная функция пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9 заключается в регуляции численности рецепторов липопротеинов низкой плотности на поверхности гепатоцитов [28].

Согласно современным данным пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9 рассматривается в качестве перспективного биомаркера для ранней диагностики атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [29, 30].

1. Чаулин А.М. Клинико-диагностическое значение определения кардиальных тропонинов в крови при сепсисе (обзор литературы) // The scientific heritage. 2020. 46-3 (46): 81-83. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42842712>
2. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. 2019;59(11):66–75. DOI:10.18087/cardio.2019.11.n414.
3. Дупляков Д.В., Чаулин А.М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 8–17. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13001.
4. Чаулин А.М., Мазаев А.Ю., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Александров А.Г. Клинико-диагностическое значение определения кардиальных тропонинов в крови при сепсисе и септическом шоке (обзор литературы) // Евразийское Научное Объединение. 2019. № 2-2 (48). С. 113-116. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37134945>
5. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 13–23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12002.
6. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Основные аспекты биохимии, физиологии сердечных тропонинов // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. № 5. С. 105-112. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/13>
7. Чаулин А.М., Александров А.Г., Карслян Л.С., Нурбалтаева Д.А., Мазаев А.Ю., Григорьева Е.В. Катестатин - новый регулятор сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №6. С. 129-136. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/17>
8. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 103-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.

9. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 24–35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12003.
10. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Нурбалтаева Д.А., Григорьева Е.В., Дупляков Д.В. Метаболизм кардиальных тропонинов в нормальных и патологических условиях // Сибирское медицинское обозрение. 2019;(6):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-5-14
11. Александров А.Г., Чаулин А.М., Мазаев А.Ю., Александрова О.С. Сердечные тропонины: биохимические и клинические особенности // Евразийское научное объединение. 2019. № 8-2 (54). С. 110-114. DOI: 10.5281/zenodo.3402432
12. Чаулин А.М., Александров А.Г., Карслян Л.С., Мазаев А.Ю. Катестатин в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Международный научно-исследовательский журнал. 2019. № 6-1 (84). С. 93-96. DOI: 10.23670/IRJ.2019.84.6.020
13. Чаулин А.М. Аденозин и его роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 37-45. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13004.
14. Александров А.Г., Мазаев А.Ю., Чаулин А.М., Александрова О.С. Сердечные тропонины: биохимические и клинические особенности // Ежедневник науки. 2019. № 8 (32). С 8. eLIBRARY ID: 39422909.
15. Ненахова Е.А. Высокочувствительный тропонин I в ранней диагностике ОКС // Сборник материалов III Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Самара: ООО «Офорт», 2018. – 163 с. eLIBRARYID: 36405167
16. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г., Дупляков Д.В. Повышение концентрации кардиоспецифичных тропонинов при отсутствии инфаркта миокарда. Часть 1. // Врач. 2020. 31 (3): 22-27. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-04>
17. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г., Дупляков Д.В. Повышение концентрации кардиоспецифичных тропонинов при отсутствии инфаркта миокарда. Часть 2. // Врач. 2020. 31 (4): 38-45. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-07>
18. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Дупляков Д. В. Участие катехоламинов в патогенезе диабетической кардиомиопатии // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 11-18. <https://10.24411/2687-0053-2020-10003>.
19. Чаулин АМ, Карслян ЛС, Нурбалтаева ДА, Григорьева ЕВ, Дупляков ДВ. Метаболизм кардиальных тропонинов в нормальных и патологических условиях. Сибирское медицинское обозрение. 2019;(6):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-5-14
20. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение // Клиническая практика. 2020; 11(1): 112-121. doi: 10.17816/clinpract21218
21. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность: хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 26-31. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-26-31
22. Чаулин А.М. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1 // Кардиология. 2019; 2 (24). С. 13-23.
23. Chaulin A.M., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Fluids. Kardiologiya. 2019; 59 (11).
24. Чаулин А.М., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. 2019;59:65.
25. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2 // Кардиология. 2019; 25.
26. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 45–57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005.
27. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г., Мазаев А.Ю., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 в развитии атеросклероза // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №5. С. 112-120. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/15>
28. Чаулин А.М., Мазаев А.Ю., Александров А.Г. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (pcsk-9) в метаболизме холестерина и новые возможности липидкорректирующей терапии // Международный научно-исследовательский журнал. 2019. № 4-1 (82). С. 124-126. DOI: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025
29. Чаулин А.М. Участие пропротеинконвертазы субтилизин кексин типа 9 в патогенезе атеросклероза // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2020; 1(53):111-128. DOI: 10.21685/2072-3032-2020-1-13

-
30. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. №2. С. 34-41. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10015
 31. Chaulin A.M., Aleksandrov A.G., Aleksandrova O.S., Duplyakov D.V. The role of the proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 (pcsk9) in the pathophysiology of atherosclerosis. Medicine in Kuzbass. 2019; 18 (4): 5-15. (in Russian)
 32. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 45–57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005.
 33. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 24–35.
-