

Маркеры сердечно-сосудистой недостаточности

1

Нарушение липидного обмена 563 Окислительный стресс 565 Воспаление в субэндотелиальном слое 566 Стабильность атеросклеротической бляшки 568 Осложнения, связанные с АС 569 Маркеры риска ССЗ, связанных с почечной дисфункцией и гипертензией 570

Антимиокардиальные антитела / Антитела к кардиолипину / Антитела к окси-ЛПНП (oLAV) / Аполипопротеин (а) – Apo (a) / Асимметричный диметиларгинин (АДМА) / Белок амилоида А, сывороточный (SAA) / Белок, связывающий жирные кислоты, сердечная форма (H-FABP) / Васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF) / Галектин-3 / β 2 гликопротеин I (β 2 GPI) / Гомоцистеин / Д-димер / Интерлейкин-1 (IL-1) / Интерлейкин-18 (IL-18) / Интерлейкин-6 (IL-6) / Интерлейкин-8 (IL-8) / Интерферон- γ / Каспаза-8 / ЛПВП / ЛПНП / ЛПОНП / МВ-фракция креатинкиназы (МВ-КК) / Матриксный GLA белок, содержащий γ -карбоксиглутамат (MGP) / Миоглобин / и др.

**МАРКЕРЫ,
ОПИСАННЫЕ
В I ТОМЕ
КАТАЛОГА**

сокращения раздела:

АПК – антиген-презентирующая клетка
АПО – аполипопротеины
АС – атеросклероз
АСБ – атеросклеротическая бляшка
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АФК – активные формы кислорода
ЕК – естественные киллеры
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КК – креатинкиназа
КТ-1 – кардиотропин-1

ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПНП-РЕЦЕПТОР – рецептор липопротеинов низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
ЛППП – липопротеины переходной плотности
МПО – миелопероксидаза
ОКС – острый коронарный синдром
ОКСИ-ЛПНП – окисленные липопротеины низкой плотности
СРБ – С-реактивный белок

СС – сердечно-сосудистый
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ХС – холестерин (холестерол)
ЦсС – цистатин С
АСАТ-1 – ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза-1
H-FABP – белок, связывающий жирные кислоты (сердечная форма)
PLA2 – фосфолипаза A2
PTX3 – пентраксин 3
BNP – натрийуретический пептид В-типа

ДИАГНОСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Совсем недавно лабораторная диагностика ССЗ сводилась к определению маркеров (общая КК, ЛДГ, АСТ), свидетельствующих о наступлении такой сердечно-сосудистой патологии как ИМ. К настоящему времени нашли широкое применение более специфичные маркеры: тропонины I и T, миоглобин, МВ-фракция КК. Как известно, концентрации данных маркеров изменяются

с течением времени специфично, благодаря чему можно точно определить время наступления и стадию ИМ.

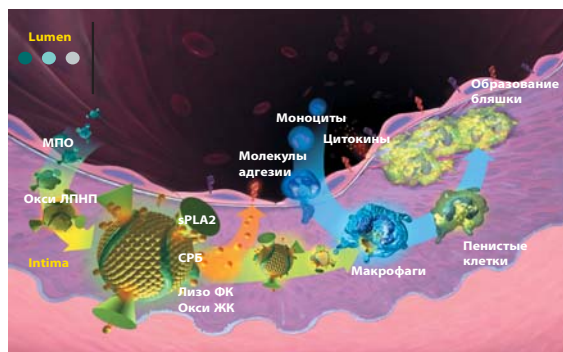
Относительно недавно для диагностики ИМ стала использоваться также сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP, сердечная форма). Благодаря высокой чувствительности H-FABP оказался не только ранним маркером диагностики ИМ, но и прогностическим маркером

осложнений при остром коронарном синдроме (ОКС). Следует отметить, что ОКС в отличие от ИМ не сопровождается некрозом сердечной ткани.

Принципиально новый подход в лабораторной диагностике ССЗ связан с развитием профилактики этих заболеваний. Когда во второй половине XX века развитые страны столкнулись с ухудшающейся год от года статистикой смертности от ССЗ, в качестве превентивных мер стала использоваться широкая пропаганда здорового образа жизни, правильного питания и своевременной их профилактики. На фоне развивающейся профилактики ССЗ появились новые методы лабораторной диагностики, которые оказались чрезвычайно информативными как для оценки риска, так и для планирования профилактических мер. Если лабораторная диагностика маркеров ИМ, очевидно, имеет некоторую альтернативу среди таких методов, как УЗИ, электрокардиография и т.д., то определение ранних маркеров риска ССЗ по сравнению с методами функциональной диагностики имеет огромное преимущество благодаря прогностической ценности.

Если не принимать во внимание маркеры ИМ и сердечного напряжения (натрийуретические пептиды), остальные маркеры ССЗ можно классифицировать по очередности появления на той или иной стадии развития патологии. Хотя этиология ССЗ может быть очень широкой: инфекционный, токсический и аутоиммунный миокардит, нарушения кровообращения, связанные непосредственно с системой свертывания и наличием высокого титра аутоантител (например, АТ к кардиолипину и β 2-гликопротеину)*. Однако основной причиной развития СС патологии, безусловно, является атерогенез. Атерогенез характеризуется несколькими этапами, представленными на рис.

Основные этапы атерогенеза



* см. соответствующие разделы I тома каталога

- 1. Нарушение липидного обмена.** Риск развития АС, прежде всего, связан с повышенным содержанием в кровотоке ЛПНП и ЛПОНП при сниженном количестве ЛПВП. Частицы ЛПВП, которые транспортируют избыточный холестерин (холестерин-ЛПНП) от тканей к печени, не справляются со своей задачей. Повышается риск отложения ЛПНП в субэндотелиальном слое сосудов. Наиболее точно количество липопротеиновых частиц оценивается по уровню аполипопротеинов (Апо-А и Апо-В), которые входят состав этих частиц.
- 2. Накопление холестерин-ЛПНП в субэндотелиальном слое сосудов.** Предпосылкой для развития атерогенеза является накопление ЛПНП в интиме сосудов, когда циркулирующий холестерин-ЛПНП, связанный с фосфолипазой А2 (PLA2), проникает в субэндотелиальную оболочку.
- 3. Окислительный стресс (окисление ЛПНП).** В большинстве случаев атерогенез инициируется окислительным стрессом при активации клеток врожденного иммунитета. При окислительном стрессе в фагоцитах активируются НАДФ•Н-оксидаза и миелопероксидаза (МПО), что в дальнейшем приводит резкому увеличению концентрации активных форм кислорода (АФК). Изначально, АФК направлены на элиминацию патогенов путем их окисления. Однако действие АФК неспецифично, и в первую очередь они повреждают сосудистый эндотелий и окисляют липопротеины субэндотелиального слоя.
- 4. Инициация иммунного ответа в интиме сосудов.** Окисленные фосфолипиды, входящие в состав окси-ЛПНП, гидролизуются PLA2 с образованием лизофосфатидилхолина и окисленных жирных кислот. Эти вещества являются медиаторами воспаления, стимулируя выброс провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 (IL-1) и фактора некроза опухолей (TNF α).
- 5. Проникновение лейкоцитов в субэндотелиальный слой.** В свой черёд IL-1 и TNF α активируют молекулы адгезии (VCAM-1, ICAM-1, селектины Р и Е), что стимулирует проникновение лейкоцитов (в основном моноцитов и лимфоцитов) в субэндотелиальный слой сосудов.

Лабораторные маркеры стадий атерогенеза

№№	Стадия атерогенеза	Маркеры
1-2	Нарушение липидного обмена. Накопление холестерина-ЛПНП в субэндотелиальном слое сосудов	ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, Апо-А-I и Апо-В (Апо-В-48, Апо-В-100), индекс атерогенности (Апо-В-100/Апо-А-I)
3	Окислительный стресс	МПО, общая антиоксидантная способность, 8-изопростапан, окси-ЛПНП, комплекс: окси-ЛПНП/β2GPI
4-6	Инициация иммунного ответа в интиме сосудов. Проникновение лейкоцитов в субэндотелиальный слой. Воспалительный процесс в интиме сосудов	sPLA2, IL-1, TNFα; VCAM-1, ICAM-1, селектины Р и Е, MCP-1, IL-8, фракталкин, NO, hsCRP, пентраксин-3
7-8	Формирование пенистых клеток. Образование фиброзной оболочки атеромы	hsCRP, PDGF, тромбоспондин-2

6. Воспалительный процесс в интиме сосудов.

Хемотаксис и проникновение моноцитов в субэндотелиальное пространство также стимулируется моноцитарным хемоаттрактантным белком 1 (MCP-1), IL-8 и фракталкином. Напротив, повышенные концентрации NO снижают экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелия и за счет этого ингибируют воспалительный процесс в интиме сосудов.

7. Формирование пенистых (ксантомных) клеток.

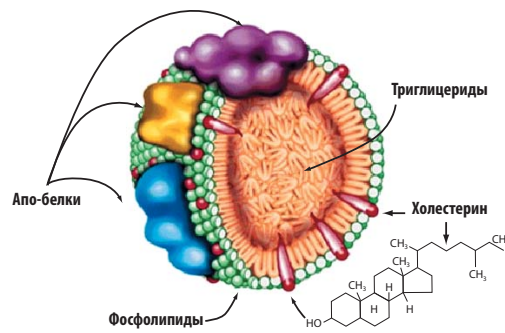
Моноциты, проникшие в субэндотелиальное пространство, дифференцируются в макрофаги, затем при участии СРБ распознают окси-ЛПНП как чужеродный агент. После эндотоза макрофаги либо возвращаются в кровоток и, таким образом, выводят окси-ЛПНП из интимы, либо трансформируются в заполненные ЛПНП пенистые клетки.

8. Образование фиброзной оболочки атеромы.

Гладкомышечные клетки мигрируют в интиму, где пролиферируют и образуют фиброзную оболочку вокруг скопления ксантомных клеток. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF), синтезируемый эндотелием, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток интимы и продукцию ими в дальнейшем коллагена, эластина и мукополисахаридов.

формировании липопротеиновой частицы. Синтез Апо осуществляется в печени. Апо входят в состав ЛПНП и ЛПВП и играют важнейшую роль в их транспорте и метаболизме. Существует несколько разновидностей транспортных Апо, специфически связывающихся с холестерином и различающихся по молекулярной массе, степени растворимости в плазме крови, периоду полужизни в плазме и другим биологическим (в частности, атерогенным) свойствам. Апо служат лигандами для мембранных рецепторов и необходимы партнерами для ферментов, которые участвуют в метаболизме и обмене липидов.

Строение липопротеиновой частицы



Аполипротеин А-I (Апо-А-I) — основной белок переносчика «хорошего холестерина» — ЛПВП, который возвращает избыточный холестерин, образующийся в тканях, обратно в печень. На одну частицу ЛПВП приходится одна молекула Апо-А-I, составляющая до 30% от массы липопротеиновой частицы. Апо-А-I является кофактором для реакции, осуществляемой лецитинхолестеринацилтрансферазой и обеспечивает удаление ХС из клеток.

1. Нарушение липидного обмена

Аполипротеины (Апо) А-I и В

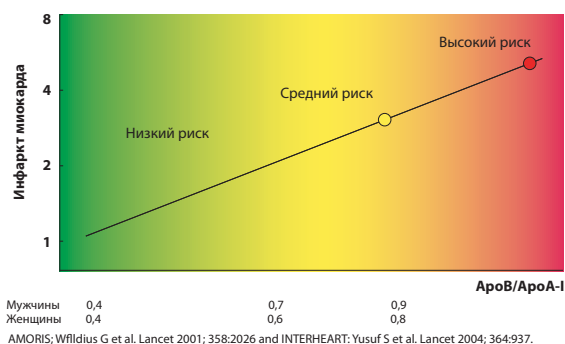
Апо (устаревшее аполипопротеиды) — это белковые, как правило, амфифильные компоненты липопротеинов, специфически связывающиеся с соответствующими липидами при

Аполипротеин В (Апо-В) — основной белковый компонент ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП и хиломикрон. Апо-В существует в виде двух изоформ Апо-В-48 и Апо-В-100. Апо-В-48 синтезируется в тонком кишечнике и входит в состав хиломикрон, а Апо-В-100 образуется в печени и представлен в структуре ЛППП, ЛПНП, ЛПОНП. Патогенная роль отводится, прежде всего, Апо-В-100, поскольку по его количеству можно судить о количестве частиц ЛПНП. Апо-В-100 способствует проникновению ХС в сосудистую стенку и образованию АСБ.

Индекс атерогенности

Хотя атерогенность зависит от соотношения ЛПНП/ЛПВП, однако размеры липопротеиновых частиц значительно варьируют, поэтому в крови концентрация липопротеинов не эквивалентна количеству липопротеиновых частиц. Учитывая, что на одну липопротеиновую частицу всегда приходится одна молекула аполипротеина, соотношение концентраций Апо-В-100/Апо-А-I более информативно по сравнению с отношением концентраций холестерина в частицах ЛПНП/ЛПВП.

Риск ИМ в зависимости от соотношения АпоВ/АпоА-I



Липопротеин липаза (LPL)

LPL является ключевым ферментом метаболизма липопротеинов, богатых триглицеридами: она гидролизует триглицериды хиломикрона и ЛПНП в кровотоке. LPL синтезируется в большинстве тканей организма, кроме печени, где экспрессируется специфическая печёночная липаза. Наиболее сильная экспрессия LPL наблюдается в сердце,

скелетных мышцах и жировой ткани. LPL функционирует в васкулярном эндотелии, где прикрепляется к его поверхности с помощью мембран-ассоциированных гликозамингликановых цепей.

Гиперлипидемия IA обусловлена мутациями в гене и дефектом белка LPL. Она характеризуется отсутствием активности этого фермента, тяжелой гипертриглицеридемией и нарушением клиренса хиломикрон. При отсутствии гидролиза хиломикрон накапливаются в плазме.

Хорошо известно, что постоянная гиперлипидемия является фактором высокого риска развития АС и ИМ. Измерение уровня LPL очень важно и информативно как для исследований функциональных нарушений фермента при генетических мутациях или при вторичных гиперлипидемиях, так и в процессе лечения. Точно оценить ферментативную активность LPL очень сложно, из-за влияния печеночной и других липаз, присутствующих в кровотоке.

ЗАО «БиоХимМак» предлагает набор MARKIT-M LPL, разработанный в сотрудничестве с японским Национальным научно-исследовательским центром сердечно-сосудистых заболеваний в Осаке, основанный на ИФА и предназначенный для количественного определения LPL в человеческой плазме. Благодаря использованию двух типов моноклональных антител MARKIT-M LPL обладает высокой специфичностью и чувствительностью.

13-гидроксиоктадекадиеновая кислота (13 (S)-HODE)

Основной полиненасыщенной жирной кислотой, поступающей с пищей, является линолевая кислота, которая может метаболизироваться до 13 (S)-HODE по липоксигеназному механизму или до 13 (R)-HODE по цитохром р450 пути. Альтернативно, циклооксигеназный путь метаболизма линолевой кислоты приводит к образованию гидроксизйкозатетраеновой кислоты (15 (S)-HETE). Изменения во внутриклеточном соотношении 13 (S)-HODE и 15 (S)-HETE связаны со множеством патофизиологических состояний, включая злокачественные и сердечно-сосудистые заболевания. 13 (S)-HODE способствует адгезии и усилению пролиферации клеток, процессам, важным для образования опухоли, метастазирования, для формирования атеросклеротических бляшек (АСБ).

Пропротейнконвертаза-9 (PCSK9)

Мутация в гене, кодирующем PCSK9, ассоциирована с редкой формой наследственной гиперхолестеринемии. При мутации PCSK9 наблюдается повышенная активность фермента, что приводит к снижению уровня ЛПНП-рецептора, которое, в свою очередь, приводит к снижению распознавания и усвоения холестерина в составе ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП клетками.

2. Окислительный стресс

Миелопероксидаза человека (МПО)

МПО – это гликопротеин, альфа-2-бета-2-гетеромультимер, экспрессируемый всеми клетками миелоидного ряда. МПО в избытке присутствует в азурофильных гранулах полиморфно-ядерных нейтрофилов, а также в активированных моноцитах/макрофагах. При активации полиморфно-ядерных нейтрофилов МПО быстро высвобождается из гранул. Биологическая роль этого фермента – окисление чужеродных частиц путем продукции сильного окислителя – хлорноватистой кислоты (НСЮ). Образующийся гипохлорит-ион (СЮ) способен уничтожить патогенные микроорганизмы за счет окислительного потенциала, однако его действие неспецифично, чем и обусловлена негативная роль этого окислителя: повреждение сосудистого эндотелия, модификация сложных органических молекул (в том числе компонентов ЛПНП и ЛПВП). Если при активации МПО происходит окисление компонентов ЛПНП: белков, фосфолипидов, холестерина, то СРБ распознает окисленные ЛПНП как антигены, связывается с ними, что способствует эндцитозу окси-ЛПНП макрофагами с последующим образованием пенистых клеток.

Описана роль МПО при таких заболеваниях, как АС, рак легких, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз. Показано, что высокие уровни МПО связаны с развитием эндотелиальной дисфункции, а также имеют диагностическую значимость для прогноза заболеваний коронарных артерий. У пациентов с ОКС повышение концентрации МПО ассоциировано с высоким риском повторных СС событий и неблагоприятным исходом.

Окисленные ЛПНП (окси-ЛПНП)

Превращение ЛПНП в окси-ЛПНП признано ключевым моментом в развитии атерогенеза. Отмечено, что нативные ЛПНП становятся атерогенными именно после превращения в окси-ЛПНП. Окисленные ЛПНП обнаруживаются в макрофагах при АС-поражениях, но не в макрофагах нормальных артерий. Захват окси-ЛПНП макрофагами происходит через скавенджер-рецепторы (рецепторы, связывающие липополисахарид, липотейхоевую кислоту и окси-ЛПНП). После эндцитоза окси-ЛПНП макрофагами происходит превращение их в нагруженные липидами пенистые клетки. У пациентов с поражениями коронарных артерий существенно повышен уровень окси-ЛПНП в плазме крови; сходный уровень циркулирующих окси-ЛПНП наблюдается у пациентов с острыми коронарными синдромами. Обнаружено, что уровень окси-ЛПНП плазмы существенно выше у больных с нестабильной стенокардией, с острым ИМ по сравнению с контрольной группой людей того же возраста.

Комплекс окси-ЛПНП/ β 2 GPI (окисленные ЛПНП/ β 2-гликопротеин-I)

Окси-ЛПНП характеризуют позднюю стадию развития АС, когда холестерин атеромы начинает окисляться в результате воспалительного процесса. В отличие от нативных ЛПНП, окисленная форма обладает повышенным сродством к β 2-гликопротеину-I (β 2 GPI), образуя комплекс окси-ЛПНП/ β 2 GPI. Поскольку β 2 GPI не только мембранный белок, но также всегда присутствует в плазме (его циркулирующую форму принято называть аполипопротеин Н), то значительная доля окси-ЛПНП находится в плазме в виде комплекса с ним. β 2 GPI может препятствовать взаимодействию специфических антител с окси-ЛПНП, следовательно, окси-ЛПНП в составе комплекса не будут детектироваться методом ИФА. Поэтому определение комплекса окси-ЛПНП/ β 2 GPI необходимо для точной оценки общего количества окси-ЛПНП.

Хотя механизм участия окси-ЛПНП/ β 2 GPI в атерогенезе пока до конца не выяснен, тем не менее, наблюдается корреляция повышенного

уровня этого комплекса при АС и аутоиммунном повреждении сосудов. Значительное повышение циркулирующего комплекса окси-ЛПНП/ β 2 GPI наблюдается у пациентов с СКВ и АФС. Отмечается повышенная концентрация окси-ЛПНП/ β 2 GPI при почечной недостаточности, тромботических осложнениях. Предполагается, что этот комплекс является маркером риска атерогенеза на фоне аутоиммунных заболеваний. Также окси-ЛПНП/ β 2 GPI является наиболее перспективным маркером в новой теории аутоиммунного механизма развития АС.

Общая антиоксидантная способность

Одной из причин окислительного стресса является нарушение баланса окислителей и антиоксидантов. Антиоксидантные механизмы могут быть энзиматическими (практически всегда внутриклеточные) и неэнзиматическими (как внутриклеточные, так и внеклеточные). Различают антиоксиданты жирорастворимые (например, витамин Е) и водорастворимые (мочевая кислота, витамин С, билирубин, тиолы и глутатион). Количественное определение антиоксидантов является важным инструментом оценки уровня антиоксидантной защиты и/или эффекта окислительного стресса^{*}.

8-Изопростан

Определение 8-изопростана в крови или моче является чувствительным методом определения интенсивности окислительного стресса. Это вещество относят к семейству эйкозаноидов, образование которых происходит при неферментативном (свободнорадикальном) окислении фосфолипидов клеточных мембран. Являясь продуктом метаболизма арахидоновой кислоты, 8-изопростан может служить надежным маркером уровня окислительного стресса в организме при различной патологии. В современной литературе представлены данные о повышении уровня 8-изопростана при ИМ, ишемической болезни сердца (ИБС), ишемии-реперфузии, нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, остром ишемическом инсульте, а также при почечных и нейродегенеративных заболеваниях.

* см. главу «Воспаление и окислительный стресс» стр. 809

3. Воспаление в субэндотелиальном слое

Фракталкин

Фракталкин – представитель CX3C семейства хемокинов с тремя аминокислотными остатками между C1 и C2 цистеинами в хемокиновом домене. Фракталкин является лигандом CX3CR1-рецептора. Его уникальность по сравнению с другими хемокинами заключается в том, что он существует не только в растворимой, но и в мембраносвязанной форме, где хемокиновый домен связан с муциновой частью молекулы. Растворимая форма фракталкина вызывает хемотаксис моноцитов, Т-клеток и естественных киллеров. Адгезия и хемотаксис происходят при взаимодействии одной из форм фракталкина с CX3CR1-рецептором. Новые исследования показали, что фракталкин играет важную роль в патогенезе АС (в том числе на фоне сахарного диабета), при поражении сосудистого эндотелия и при отторжении трансплантированных органов. Показано, что антитела против фракталкина или рецептора CX3CR1 снижают риск развития АС и реакции отторжения трансплантата. Также показано, что мутантная (неактивная) форма CX3CR1 ассоциирована со сниженным риском возникновения АС и сердечно-сосудистой дисфункции.

Салусин- α

Существуют 2 изоформы салусинов – α и β (28 и 20 аминокислотных остатков, соответственно), обладающие противоположными эффектами. Салусин- α усиливает потребление кальция и синтез белка в кардиомиоцитах. Этот пептид является регулятором роста и гипертрофии миокарда. Он проявляет значительный антиатеросклеротический эффект, супрессируя образование пенных клеток. Такой эффект обеспечивается понижением активности распознающего окси-ЛПНП скавенджер-рецептора (ACAT-1) макрофагов. Поэтому концентрация салусина- α в плазме отрицательно коррелирует со степенью развития АС заболеваний, например, уровень салусина- α заметно снижен у больных со стабильной стенокардией напряжения и ОКС, а также у пациентов после ИМ.

Пентраксин-3 (РТХ3)

Пентраксины — это семейство гомологичных белков, состоящих из пяти субъединиц и связывающих лиганды кальций-зависимым образом. Такие пентраксины, как С-реактивный белок (СРБ), сывороточный Р-компонент амилоида (SAP) и пентраксин 3 (РТХ3) являются маркерами острой фазы воспаления и играют защитную роль в реакциях врожденного иммунитета. Благодаря пентамерной структуре пентраксины активируют комплемент по классическому пути, взаимодействуя с компонентом С1q.

Высокие плазменные уровни пентраксина 3 (РТХ3), маркера сосудистого воспаления, предсказывают неблагоприятные клинические исходы у пациентов с сердечной недостаточностью. РТХ3 продуцируется в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, моноцитах и макрофагах, которые являются компонентами сосудистой стенки и АСБ. Уровень РТХ3 отражает местное сосудистое воспаление более эффективно, чем высокочувствительный СРБ.

Для прогноза неблагоприятных событий особой ценностью обладает комплексное определение кардиомаркеров (BNP, Н-FABP и РТХ3) у больных ХСН. Показано, что при превышении нормального значения только одного из этих маркеров риск неблагоприятных событий (госпитализация, смерть) увеличивался в 5,4 раза. При повышенном уровне 2 маркеров — в 11,2 раза, а при повышении всех 3 маркеров — в 34,6 раза (в данном исследовании уровни BNP > 200 пг/мл, Н-FABP > 4,1 нг/мл, РТХ3 > 4,0 нг/мл считались повышенными). Изменение плазменной концентрации РТХ3 также является важным показателем риска преждевременных родов *

CD40-лиганд (CD40 L)

CD40-лиганд (CD40L или CD154) принадлежит семейству рецепторов TNF. Впервые CD40L был обнаружен на активированных Т-клетках, позже выяснилось, что он широко экспрессирован на мембранах разнообразных типах клеток: на тучных клетках, тромбоцитах, макрофагах, базофилах, натуральных киллерах, В-лимфоцитах, а также на эндотелиальных, гладкомышечных и эпителиальных клетках. Его основная биологическая

функция – взаимодействие с CD40-рецептором, представленным на различных АПК. Основная патогенная роль CD40L при атерогенезе связана, по видимому, с активацией макрофагов через CD40. Взаимодействие макрофага с CD40L инициирует еще большую экспрессию CD40-рецептора на его поверхности, что приводит к активации по принципу положительной обратной связи.

В крови присутствует растворимая изоформа лиганда (sCD40L), представляющая собой гомотример с молекулярной массой 18 кДа и участвующая в В-клеточной пролиферации и дифференцировке, что предотвращает апоптоз В-лимфоцитов. sCD40L участвует в патогенезе АС и острых коронарных синдромов, являясь одновременно медиатором воспаления и тромбообразования. sCD40L имеет прогностическое значение у больных с различными формами ИБС. Повышение уровня sCD40L является фактором риска ССЗ и связано с неблагоприятным прогнозом у больных ИБС.

Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15/MIC-1)

GDF-15/MIC-1 (growth differentiation factor 15 или macrophage-inhibitory cytokine 1) — цитокин суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGF-β). GDF-15 синтезируется в виде 65-аминокислотного предшественника, который затем подвергается протеолитическому расщеплению с образованием димера из двух 25-аминокислотных остатков. В норме данный белок продуцируется различными тканями (главным образом в плаценте и простате), исключая сердце.

В сердце GDF-15 начинает экспрессироваться на фоне окислительного стресса при ИМ и других ССЗ (гипертония; АС). Повышенный уровень GDF-15 связан с увеличением риска кардиоваскулярных событий и является новым биомаркером риска смерти у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST-сегмента (cut-off 1808 нг/л) и пациентов с легочной артериальной гипертензией. Повышенный уровень GDF-15 коррелирует с факторами риска (мужской пол, индекс массы тела, курение, окружность талии, диабет, уровень постпрандиальной глюкозы, триглицериды, холестерин ЛПВП), снижением эндотелий-зависимой вазодилатации, степенью развития

* см. главу «Пrenатальная диагностика» стр. 654

АСБ, концентрической левожелудочковой гипертрофией, массой левого желудочка, сниженной фракцией выброса левого желудочка, манифестацией болезни коронарных артерий, сердечной недостаточностью, а также является прогностическим фактором смертности от ССЗ у женщин старшего возраста.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью с уровнем GDF-15 в пределах нормального диапазона (<1200 нг/л) имеют хороший прогноз на следующие 4 года, тогда как пациенты с повышенными уровнями имеют высокий риск смерти. Фактически, смертность более чем за 4 года составила менее 10% у пациентов с наиболее низкими уровнями GDF-15, тогда как среди пациентов с очень высокими уровнями была 56,2%. Важно, что GDF-15 добавляет прогностическую информацию к установленным прогностическим маркерам (почечная недостаточность, анемия, высокий уровень мочевой кислоты или BNP). По сравнению с другими маркерами, используемыми для мониторинга пациентов с хронической систолической дисфункцией (NT-proANP, NT-proBNP, тропонин T, и высокочувствительный СРБ), GDF-15 — единственный маркер, который коррелирует у этих пациентов с ренальной функцией.

4. Стабильность атеросклеротической бляшки

Матриксные металлопротеиназы (ММР) и их ингибиторы (ТИМР)

Семейство ММР включает около 20 протеолитических ферментов. Все ММР обладают схожими свойствами: имеют идентичные участки аминокислотной последовательности, синтезируются в виде неактивных проферментов и требуют цинк в качестве кофактора. Имеются четыре класса ММР: коллагеназы (ММР-1, -8, -13), желатиназы (ММР-2, -9), стромелизины (ММР-3, -7, -10, -11), и ММР мембранного типа. Толщина фиброзной капсулы АСБ сильно зависит от активности ММР, поскольку эти ферменты способны расщеплять белки межклеточного матрикса при нейтральных рН. В наиболее уязвимой области АСБ обнаруживается максимальная активность ММР, что может приводить к разрушению фиброзной капсулы и разрыву АСБ.

Из всех ММР в нормальном участке сосудистой стенки можно обнаружить только ММР-2, тогда как в атероме определяется не менее пяти ферментов, которые экспрессируются макрофагами: ММР-1, ММР-3, ММР-7, ММР-9 и ММР-12. В наибольшей степени нестабильность атером определяется активностями ММР-1, -3 и -9. Хотя основными источниками ММР в атероме являются макрофаги, но имеются данные об экспрессии ММР эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Показано, что под влиянием IL-1 β и TNF α гладкомышечные клетки секретируют ММР-1 и -3. Пенистые клетки также сохраняют способность активно продуцировать различные ММР.

Активность ММР контролируется так называемыми тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМР), которые могут блокировать разрушение внеклеточного матрикса. Известно четыре ТИМР (ТИМР 1–4), каждый из которых состоит из двух доменов, удерживаемых в фиксированной конформации шестью дисульфидными связями. Отметим, что ТИМР содержатся практически во всех соединительных тканях. Таким образом, они являются и непременным фактором стабильности фиброзной капсулы АСБ.

Наиболее используемыми маркерами являются ТИМР-1 и ТИМР-2. Отмечено, что плазменные уровни ТИМР-1 у мужчин выше, чем у женщин. Нормальный уровень ТИМР-1 увеличивается с возрастом. Также концентрация ТИМР-1 напрямую коррелирует с индексом массы тела, индексом атерогенности. Важным показателем стабильности фиброзной капсулы атеромы является отношение ММР/ТИМР. Довольно часто используют отношение ММР-9/ТИМР-1 и ММР-9/ТИМР-2; так при застойной сердечной недостаточности индекс ММР-9/ТИМР-1 повышается в 3 раза, а ММР-9/ТИМР-2 – в 16 раз по сравнению с контрольной группой.

В настоящее время нет однозначной точки зрения: либо ТИМР повышается в ответ на СС осложнение, либо высокий уровень ТИМР носит прогностический характер оценки риска СС событий, но, по всей видимости, это не столь принципиально. Например, лечение гипертонии приводит к относительному снижению уровня ТИМР-1, что, так или иначе, уменьшает риск СС осложнений.

Ассоциированный с беременностью плазменный протеин-А (РАРР-А)

РАРР-А — цинк-содержащая металлопротеиназа, расщепляющая IGFBP-4 и IGFBP-5, тем самым, способствующая высвобождению активного инсулиноподобного фактора роста (IGF-1). Помимо того, что РАРР-А секретируется во время беременности трофобластами плаценты; он также синтезируется в гладких мышцах сосудов и эндотелиальных клетках. Синтез РАРР-А усиливается в тканях в ответ на повреждение, а биологическое действие РАРР-А опосредовано через IGF-1, который способствует восстановлению поврежденных тканей, повышая чувствительность клеток к инсулину, стимулируя неоангиогенез, вазодилатацию и цитопротективное действие. Преходящая ишемия и повреждение эндотелия сосудов также приводят к активации этого механизма защиты. Поэтому у больных с ССЗ РАРР-А выступает в роли более чувствительного маркера воспаления и повреждения АСБ, чем, например, тропонины или клеточный фибронектин. Повышение уровней РАРР-А в крови у больных ИБС свидетельствует о наличии так называемых неустойчивых АСБ, которые при переходе в нестабильное состояние могут явиться причиной острого коронарного синдрома. При этом в стабильных бляшках РАРР-А не экспрессируется. Исследования показали, что РАРР-А у здоровых мужчин и небеременных женщин находится в основном в свободной форме, не связанной с проформой большого основного эозинофильного протеина (proMBP). РАРР-А ассоциирован с побочными кардиоваскулярными явлениями при стабильной форме заболеваний коронарных артерий и острого коронарного синдрома без увеличения сегмента ST.

Тромбоспондин-2 (TSP2)

TSP2 экспрессируется фибробластами и гладкомышечными клетками. TSP2 регулирует клеточные взаимодействия с внеклеточным матриксом, обеспечивает жизнеспособность, пролиферацию и хемотаксис эндотелиальных клеток, формирование коллагенового матрикса, синаптогенез, препятствует ангиогенезу, обеспечивает поддержание целостности матрикса миокарда. Сниженный уровень TSP2 отмечается у пациентов

с гипертрофией сердечной мышцы. Как показано в исследовательских работах, врожденный дефицит TSP2 приводит к повышению активности MMP, особенно MMP-9. Таким образом, TSP2 может вызывать протективный эффект против разрыва фиброзной капсулы атеромы.

5. Осложнения, связанные с АС

Образовавшаяся атерома вызывает стеноз сосуда, однако наибольшую опасность для развития СС событий представляет разрыв атеромы. Устойчивость фиброзной бляшки зависит от активности матриксных металлопротеиназ (MMP). В субэндотелиальном пространстве макрофаги при стимулировании цитокинами высвобождают MMP, которые истончают слой фиброзной оболочки. Также макрофаги могут взаимодействовать с Т-лимфоцитами и другими клетками за счет активации пути CD40/CD40L, что повышает вероятность разрыва бляшки.

Нельзя не отметить, что атерогенез на поздних стадиях, как правило, связан с риском СС осложнений и отягощен процессами, препятствующими нормальному кровообращению, речь идет о кальцификации атеромы и локальном тромбообразовании. За кальцификацию атеромы ответственны, прежде всего, остеокальцин и остеопонтин. В опытах *in vitro* была обнаружена гиперэкспрессия костноформирующих факторов, таких как остеокальцин, матриксный Gla белок, остеопонтин, костный морфогенный белок, коллаген в АСБ у человека. Установлено, что у женщин с остеопорозом кальцификация аорты развивается чаще, а фактором риска кальцификации является постменопаузальное снижение минеральной плотности кости. Это позволяет предположить, что именно дефицит кальция является общим механизмом, определяющим прогрессирование не только остеопороза, но и внекостной кальцификации, в том числе в сосудистой стенке.

Основным обстоятельством, определяющим развитие тромбоза при АС, является повышенная экспрессия атеромой тканевого фактора (TF или CD142). Главным источником TF являются моноциты и макрофаги. Но, кроме того, TF синтезируется гладкомышечными клетками, а также клетками эндотелия. Отметим, что клетки сосудистого

эндотелия экспрессируют TF только при воздействии на них TNF α . Таким образом, в случае развития атеромы, а особенно при её микроваскуляризации, многократно возрастает вероятность попадания TF непосредственно в кровоток, где он активирует фактор свертывания крови VII. Фактор VII запускает коагуляционный каскад, приводящий к тромбообразованию и ОКС. Другим независимым фактором развития тромбоза является наличие липопротеина (а) (Лп (а)), который локально ингибирует активацию плазминогена и всей фибринолитической системы в целом.

Лабораторные маркеры осложнений атерогенеза

Осложнение	Маркеры
Дестабилизация бляшки	Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы (MMP-1, -2, -7, -9 и -12, TIMP-1, TIMP-2), PAPP-A, тромбоспондин-2
Кальцификация атером	Остеокальцин, матриксный Gla белок, остеопонтин, костный морфогенный белок, коллаген
Образование тромба	Фактор VII, sCD40L(CD154), D-димер, vWF, Лп(а), TF (CD142)

Маркеры риска ССЗ, связанных с почечной дисфункцией и гипертензией

Цистатин С (ЦсС)

Цистатины — подсемейство ингибиторов цистеиновых протеаз, таких как катепсины В, Н, К, L и S млекопитающих. Функцию выведения белка из организма осуществляют почки. Дисбаланс между ЦсС и цистеиновыми протеиназами ассоциирован с воспалительными заболеваниями, почечной недостаточностью. Концентрация ЦсС в сыворотке крови обратно коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации (GFR), и может быть лучше, чем клиренс креатинина, для ее оценки. Поэтому ЦсС был предложен как новый, очень чувствительный маркер изменения GFR.

Повышение уровня ЦсС после ИМ является неблагоприятным признаком, свидетельствующим о нарушении фильтрационной функции почек (подробнее см. главу «Заболевания почек»). Кроме того, уровень ЦсС коррелирует с содержанием триглицеридов, холестерина-ЛНП, индексом массы тела и возрастом. С другой

стороны, низкий уровень ЦсС связан со снижением эластичности мембран и, впоследствии, с развитием АС и аневризмы брюшной аорты. Таким образом, низкая концентрация этого маркера является фактором риска развития вторичных СС патологий. Были получены данные о возможности использования ЦсС для ранней и достоверной оценки и стратификации риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Shlipak M. G. и соавт. в ходе Cardiovascular Health Study (исследование с участием 4637 пациентов) сравнивали уровни креатинина и ЦсС как предикторов неблагоприятного прогноза. Высокий уровень ЦсС был ассоциирован с высоким риском смерти от любых причин. Высокие уровни этого маркера также были связаны с повышенной массой и концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка.

Наша компания представляет тест-системы ведущих мировых фирм-производителей для количественного определения цистатина С в сыворотке или ЭДТА/гепариновой плазме: компании «BioVendor» (Чехия) в иммуноферментном формате и компании «Buhlmann» (Швейцария) для анализа на биохимических автоматических анализаторах: Roche Hitachi 911, Roche Hitachi 917, Roche Modular P, Roche Cobas c501, Siemens Advia 1650, Siemens Advia1200/1800/2400, Olympus AU, Ortho Vitros 5.1, Abbott Architect, Horiba Pentra 200/400

Кластерин

Кластерин (аполипопротеин J; SP-40,40; TRPM-2; SGP-2; pADHC-9; CLJ; T64; GP III; XIP8) — это высококонсервативный секретируемый гликопротеин с молекулярной массой 75–80 кДа (идентифицированы укороченные ядерные формы); гетеродимер с субъединицами, связанными дисульфидными связями. Одной из важных особенностей кластерина является его повышенный синтез при многих тяжелых физиологических нарушениях, таких как дегенеративные заболевания почек, онкологические и нейродегенеративные заболевания. Недавние исследования показали, что уровень кластерина в сыворотке значительно повышается у пациентов при диабете II типа

и у больных с развивающейся коронарной болезнью или ИМ. Эти данные подтверждают предположение о том, что повышенный уровень кластерина в сыворотке является важным показателем повреждения сосудов.

Релаксин-2

Релаксин – гормон пептидной природы с молекулярной массой 6,5 кДа, принадлежащий к суперсемейству инсулиноподобных пептидов. Основная функция релаксина – расслабление гладких мышц, в частности, он обуславливает расслабление связок малого таза при родах. Недавно установлена его роль в расширении кровеносных сосудов, хронотропном действии на сердце, ингибирующем действии на эндотелин (мощный вазоконстриктор при сердечной недостаточности), влиянии на секрецию гормонов гипофиза и регуляцию водного обмена. Кроме того, релаксин ингибирует выброс гистамина тучными клетками, подавляет агрегацию тромбоцитов и их образование из мегакариоцитов. Релаксин выполняет защитную функцию при ишемии-реперфузии, участвует в регуляции кровяного давления, микроциркуляции, ангиогенеза; иммуномодуляции. Также определение уровня релаксина позволяет прогнозировать выживаемость пациентов при хронической почечной недостаточности.

Проурогуанилин

Проурогуанилин является биологически неактивной формой урогуанилина, циркулирующей в крови. Урогуанилин участвует в регуляции водно-солевого обмена в кишечнике и почках. Уровень проурогуанилина значительно повышен при хронической почечной недостаточности, нефротическом синдроме, а также используется для диагностики заболеваний сердца.

Симметричный диметиларгинин (SDMA)

SDMA является метилированным производным аминокислоты L-аргинина. SDMA выделяется преимущественно почками, и его концентрация в плазме связана с ренальной функцией. Повышенный уровень SDMA наблюдается при нарушении почечной функции и может указывать на риск развития в будущем ССЗ, а также смертности, связанной с почечной недостаточностью.

Альфа- и бета-кальцитонин ген-родственные пептиды (α- и β-CGRP)

CGRP – нейропептид, маркер функции нервной ткани, широко представленный в центральной и периферической нервной системе, встречается в α и β формах. CGRP принадлежит семейству кальцитониновых белков вместе с аденомедуллином и амилином. CGRP обладает свойствами сильнейшего вазодилататора, освобождаясь из активированных сенсорных нейронов. Имеет хронотропный и инотропный эффекты на сердце. Было показано, что CGRP выполняет важную функцию в СС системе, особенно, в опосредовании нитроглицерин-индуцированного снижения тонуса сосудов. Снижение депрессирующего эффекта нитроглицерина (толерантность к нитроглицерину) ассоциировано со снижением секреции CGRP. Причина толерантности – снижение трансформации нитроглицерина за счет митохондриальной дисфункции, где ключевыми факторами являются нарушения активности митохондриальной изоформы альдегиддегидрогеназы и повышение активности фосфодиэстеразы 1 A1.

Уротензин II (U-II)

Человеческий U-II – пептид длиной 11 аминокислотных остатков, являющийся самым мощным вазоконстриктором, вовлеченным в патогенез системной и легочной гипертензии. U-II был идентифицирован как лиганд ранее неизвестного рецептора уротензина II – GPR14 (UT, G protein-coupled receptor). Однонуклеотидные полиморфизмы U-II гена (S89 N) ассоциированы с развитием гипертензии, сахарного диабета 2 типа и инсулинорезистентностью у лиц монголоидной расы. Уровень U-II в плазме повышен у пациентов с болезнями, связанными с дисфункцией эндотелия сосудов, такими как гипертензия, диабет, АС, ИБС, сердечная недостаточность. При возникновении АСБ в аорте, коронарных и каротидных артериях, уровень экспрессии U-II повышается в эндотелиальных клетках и лимфоцитах, а экспрессия рецептора UT повышается в сосудистых клетках гладкой мускулатуры (VSMCs), эндотелиальных клетках, моноцитах и макрофагах. U-II ускоряет формирование пенистых

клеток из макрофагов путем активации ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы-1 (АСАТ-1). Клинические испытания продемонстрировали прямую корреляцию уровня U-II в плазме со степенью тяжести каротидного АС у пациентов с гипертензией и атеросклеротическими повреждениями коронарной артерии при ИБС.

Гемопрессин

Гемопрессин – биоактивный пептид длиной 9 аминокислотных остатков, образующийся из $\alpha 1$ -цепи гемоглобина. Гемопрессин является инверсивным агонистом СВ1 каннабиноидного рецептора. Он выполняет различные биологические функции: участвует в межклеточных взаимодействиях, регулирует кровяное давление. Характеризуется гипотензивным эффектом. Гемопрессин расщепляется различными ферментами, в том числе АПФ. Высокая активность АПФ снижает гипотензивное действие гемопрессина.

Корин

Корин – гликопротеин, состоящий из 1042 аминокислот, с массой около 150 кДа и относящийся ко второму типу семейства трансмембранных мультидоменных протеаз. Главным образом корин экспрессируется в сердце, оказывая влияние на регуляцию кровяного давления. Его основная биологическая функция — активация ANP путем расщепления его пропептида. Также корин способен расщеплять proBNP. Когда в результате гипертензии происходит растяжение кардиомиоцитов, proANP выделяется из специальных гранул, находящихся внутри кардиомиоцита. Выделившийся proANP расщепляется коринном на NT-proANP и собственно ANP. Активированный ANP вызывает экскрецию воды и солей почками, уменьшая при этом кровяное давление. Дефицит корина приводит к накоплению proANP и практически полному отсутствию активной формы этого натрийуретического пептида, что приводит к развитию гипертензии. Недавно открытые изоформы корина у афроамериканцев дают основания предположить, что склонность к развитию гипертензии может быть связана с мутантной формой этого белка.

Кардиотропин-1 (КТ-1)

КТ-1, состоящий из 201 аминокислотного остатка, член семейства интерлейкинов-6. Матриксная РНК, отвечающая за синтез КТ-1, обнаружена как в кардиомиоцитах, так и в других клетках сердца, а также в тканях гладкой мускулатуры и легких. КТ-1 активирует gp130-зависимую сигнальную систему и стимулирует JAK/STAT сигнальный путь, что приводит к преобразованию гипертрофических и защитных клеточных сигналов в кардиомиоцитах. КТ-1 также имеет нейротрофическую функцию. КТ-1 может индуцировать экспрессию белков теплового шока (hsps) в кардиомиоцитах, повышать синтез proANP, proBNP и ангиотензиногена.

Наряду с другими факторами (ангиотензин II, эндотелин-1, IGF-1, IL-1 β , TNF α , салусин- α) КТ-1 способствует развитию гипертрофии сердечной мышцы и, как следствие, развитию патологии сердца. Уровни КТ-1 значительно повышены у пациентов с сердечной недостаточностью, кардиомиопатией, митральной регургитацией и после острого ИМ.

Катестатин

Катестатин – пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка. Катестатин, наряду с другими регуляторными пептидами, образуется в результате посттрансляционного процессинга молекулы хромогранина А. Катестатин снижает кровяное давление, участвуя в регуляции выброса катехоламинов и стимулируя выброс гистамина. Уровни катестатина снижены не только у больных с явным проявлением гипертензии, но также у их детей, у которых в данный момент жизни нет никаких симптомов гипертензии. При нормальном артериальном давлении снижение катестатина может быть показателем риска развития гипертензии. Таким образом, катестатин считается новым и перспективным маркером, важным для понимания механизма регуляции кровяного давления.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



№ по каталогу	Производитель	Наименование, количество / упаковка
BMS811/FF	Bender Medsystems	Набор для определения 6 кардиомаркеров методом проточной цитометрии 6 plex (sCD40 L, IL-6, IL-8, MCP-1, P-селектин, t-PA), 96

Натрийуретические пептиды

665-0892	BCM Diagnostics	Предсердный натрийуретический пептид (ANP), 96
442-0892	Biomedica	Предсердный натрийуретический пропептид альфа (proANP), 96
442-0852	Biomedica	Мозговой натрийуретический пропептид (BNP-fragment), 96
442-1204	Biomedica	Мозговой натрийуретический пропептид (Nt-proBNP), 96
S-1194	BCM Diagnostics	Мозговой натрийуретический пептид (BNP-32) (без экстракции), 96
442-0052	Biomedica	Эндотелин (1-21), 96
442-0082	Biomedica	Эндотелин (1-38, big), 96

Маркеры повреждения и некроза сердечно-мышечной ткани

7030	Biomerica	Миоглобин, 96
7031	Biomerica	Тропонин I, 96
413-8201	BCM Diagnostics	Креатинкиназа MB, 96
HK401	HBT	Белок, связывающий жирные кислоты (сердечная форма, FABP3), 96
BMS2024	Bender Medsystems	Каспаза-8, 96

Маркеры риска атерогенеза (нарушение углеводного и липидного обмена)

10-991	Cholestech	Липидный профиль (ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТРГ, индекс атерогенности)+глюкоза, кассеты для анализатора Cholestech LDX, 10
193-0941	BioVendor	Проинсулин, 96
10-1106	Mercodia	Аполипопротеин (а) Apo (a), 96
500155	BCM Diagnostics	Аполипопротеин A-I, 96
RSHAKHB48R	BCM Diagnostics	Аполипопротеин B-48, 96
900-108	BCM Diagnostics	13-гидроксиоктадекадиеновая кислота (13 (S)-HODE), 96
DPC900	BCM Diagnostics	Пропротейн конвертаза-9, 96

Маркеры окислительного стресса

HK324	HBT	Миелопероксидаза человека (МПО), 192
442-0032	Biomedica	Антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности (oLAB), 96
442-0042	Biomedica	Окисленные липопротеины низкой плотности (Oxidized oLAB), 96
10007893	BCM Diagnostics	Комплекс оксипЛПНП/b2-GP-I, 96
KC 5200	Immundiagnostik	Общая антиоксидантная способность, 96
442-5007	Biomedica	Oxstat (количественное определение перекиси), 96
BMS222	Bender Medsystems	Супероксиддисмутаза (Cu/ZnSOD), 96
516351	BCM Diagnostics	8-Изопростан, 96

Маркеры повреждения сосудистого эндотелия

414-8880	Axis-Shield	Гомоцистеин, 96
AХN00101	Axis-Shield	Контроли гомоцистеина, 3 x 1,5 мл
KGE001	BCM Diagnostics	Оксид азота (NO) (детекция — 540 нм) , 192
OD010 C34	PALL	Пробирки с фильтрами для набора NO, 100 штук
K7828	Immundiagnostik	Асимметричный диметиларгинин (ADMA), 96
194-0342	BCM Diagnostics	Кластерин, 96

Маркеры воспаления в субэндотелиальном слое сосудов

(белки острой фазы, эйкозаноиды, цитокины, молекулы межклеточной адгезии, хемокины)

№ по каталогу	Производитель	Наименование, количество / упаковка
7033	Biomerica	C-реактивный белок (чувствительность 0,1 мг/л), 96
BMS288	Bender Medsystems	C-реактивный белок Instant ELISA (чувствительность 5 нг/л), 96
DPTX30	BCM Diagnostics	Пентраксин-3 (ПТХ3), 96
КНА0012	BCM Diagnostics	Белок амилоида А, сывороточный (SAA), 192
RE59321	IBL	Неоптерин, 96
585000	BCM Diagnostics	Секреторная фосфолипаза А2 (sPLA2), 96
900-004	BCM Diagnostics	6-кето-простагландин F1 α (простациклин в крови), 96
900-002	BCM Diagnostics	Тромбоксан В2 (ТХВ2), 96
BMS239	Bender Medsystems	sCD40-лиганд (CD154), 96
BMS293	Bender Medsystems	sCD40-лиганд (высокочувствительный), 96
BMS228	Bender Medsystems	Интерферон γ, 96
BMS243	Bender Medsystems	Интерлейкин-1 α, 96
BMS224	Bender Medsystems	Интерлейкин-1 β, 96
BMS213	Bender Medsystems	Интерлейкин-6, 96
BMS204	Bender Medsystems	Интерлейкин-8/НАР, 96
BMS267	Bender Medsystems	Интерлейкин-18, 96
BMS223	Bender Medsystems	Фактор некроза опухолей (TNF)-α, 96
442-0402	Biomedica	Остеопротегерин, 96
S-1266	BCM Diagnostics	Салусин-α (без экстракции), 96
RD191135200 R	BioVendor	Ростовой фактор дифференцировки 15, 96
BMS279	BCM Diagnostics	Галектин-3, 96
BMS232	Bender Medsystems	Молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1), 96
BMS201	Bender Medsystems	Молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), 96
BMS241	Bender Medsystems	Молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) (высокочувствительный), 96
BMS205	Bender Medsystems	sE-селектин, 96
BMS219	Bender Medsystems	sP-селектин, 96
КНС1031	BCM Diagnostics	RANTES, 96
BMS281	Bender Medsystems	Моноцитарный хемотаксический фактор-1, (MCP-1), 96
ELH-001	BCM Diagnostics	Фракталкин, 96

Маркеры роста и стабильности атеромы

DAA00	BCM Diagnostics	Тромбоцитарный фактор роста AA (PDGF-AA), 96
DHD00	BCM Diagnostics	Тромбоцитарный фактор роста AB (PDGF-AB), 96
DBB00	BCM Diagnostics	Тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB), 96
BMS277 BL	Bender Medsystems	Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF-A), 96
КНГ0111	BCM Diagnostics	Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), 96
КНГ0021	BCM Diagnostics	Фактор роста фибробластов (FGFb), основная форма, 96
ELH-MMP1	BCM Diagnostics	Матриксная металлопротеиназа 1, 96
DMP100	BCM Diagnostics	Pro-MMP-1, 96
DMP200	BCM Diagnostics	Матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2), 96
BMS2014	Bender Medsystems	Матриксная металлопротеиназа-3 (MMP-3), 96
КАС1541	BCM Diagnostics	Матриксная металлопротеиназа-3 (MMP-3), 96
DMP700	BCM Diagnostics	Матриксная металлопротеиназа-7 (MMP-7), 96
DMP900	BCM Diagnostics	Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9, Total), 96
BMS2016	Bender Medsystems	Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), 96
КНС1491	BCM Diagnostics	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), 96
BMS2018	Bender Medsystems	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), 96

№ по каталогу	Производитель	Наименование, количество / упаковка
DTM200	BCM Diagnostics	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2), 96
DTM400	BCM Diagnostics	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-4 (TIMP-4), 96
449-2710	DSL	PAPP-A, 96
DTSP20	BCM Diagnostics	Тромбоспондин-2, 96

Маркеры инфекционных, аутоиммунных и тромботических осложнений

HK504	HBT	Антитела к Core региону эндотоксина (EndoCab), 96
430-1101 H	Immco	Антимиокардиальные антитела (иммунофлуоресцентный метод), 48
416-5150 S	Orgentec	Антитела к кардиолипину скрининг (суммарные IgA, IgM, IgG), 96
416-5150	Orgentec	Антитела к кардиолипину IgG/IgM, 96
DM1300	BCM Diagnostics	Pro-MMP-13, 96
416-5150 A	Orgentec	Антитела к кардиолипину IgA, 96
827	BCM Diagnostics	Фактор VIIa (активная форма), 96
2599006	Technoclone	Д-димер, 96
TC12005	Technoclone	Тканевой активатор плазминогена (t-PA), 96
TC12030	Technoclone	Фибронектин, 96
FVWF200	Axis-Shield	Фактор Виллебранда, 96
5450201	Technoclone	Фактор Виллебранда, 96
845	BCM Diagnostics	Тканевой фактор (CD142), 96
10-1106	Mercodia	Аполипопротеин (a) Apo (a), 96
BMS239	Bender Medsystems	sCD40-лиганд (CD154), 96
BMS293	Bender Medsystems	sCD40 лиганд (CD154) (высокочувствительный), 96

Маркеры риска кальцификации атеромы

442-0062	Biomedica	Матриксный GLA белок, содержащий γ -карбоксиглутамат (MGP), 96
900-142	BCM Diagnostics	Остеопонтин, 96
AC-IIF	IDS	N-MID Остеокальцин, 96

Маркеры риска СС заболеваний, связанные с почечной дисфункцией и гипертензией

191-0091	BioVendor	Цистатин С, 96
194-0342	BCM Diagnostics	Кластерин, 96
DRL200	BCM Diagnostics	Релаксин-2, 96
по запросу		Проурогуанилин, 96
REA203	BCM Diagnostics	Симметричный диметиларгинин, 96
S-1198	BCM Diagnostics	Альфа-кальцитонин ген-родственный пептид (α -CGRP) (без экстракции), 96
S-1200	BCM Diagnostics	Бета-кальцитонин-ген родственный пептид (β -CGRP), 96
S-1257	BCM Diagnostics	Уротензин II (без экстракции), 96
S-1269	BCM Diagnostics	Уротензин II-родственный пептид, 96
S-1327	BCM Diagnostics	Гемопрессин, 96
DCRN00	BCM Diagnostics	Корин, 96
по запросу		Кардиотропин-1, 96
S-1313	BCM Diagnostics	Катестатин, 96
RSC73871-2R	BioVendor	Липопротеин липаза, 96