

Катеренчук І. П., д-р мед. наук, професор

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

Клінічна оцінка, діагностичне і прогностичне значення деяких сучасних лабораторних досліджень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Резюме. У сучасних умовах перед лікарем кардіологом та сімейним лікарем постає завдання максимально швидко діагностувати серцево-судинну патологію на початкових її стадіях з метою своєчасного лікування та профілактики, стратифікації кардіоваскулярного ризику. Визначення основних груп біологічних маркерів і ролі кожного з них в оцінюванні ризику розвитку, прогресування та можливих ускладнень кардіоваскулярних хвороб є актуальною проблемою сучасної кардіології.

Незважаючи на велику кількість запропонованих до використання біомаркерів серцево-судинних захворювань, висока діагностична ефективність з достатнім рівнем доказовості доведена не для всіх. В оглядовій статті розглянуті можливості, діагностична та прогностична значущість біологічних маркерів, які все ширше застосовуються в повсякденній клінічній практиці, наведені їх нормальні показники та зміни при різних проявах ішемічної хвороби серця, визначено діагностичне та прогностичне значення.

Ключові слова: неоптерин, фракталкін, васкулоендотеліальний фактор росту, галектин-3, ендотелін-1.

В останні роки як в усьому світі, так і в Україні, відбувається широке впровадження нових тестів, які значно полегшують і прискорюють діагностику захворювань серця та судин. Проте 60–70 % (а за деякими оцінками 80 %) усіх медичних рішень приймаються за результатами клініко-лабораторних досліджень: від встановлення діагнозу до вибору терапії та визначення прогнозу. Саме в кардіології завдяки розробці досить простих, але водночас високочутливих і специфічних маркерів ушкодження міокарда досягнуто значного прогресу в діагностиці [14, 18].

До найбільш поширених і використовуваних діагностичних тестів належать: кардіотропоніни, мозковий натрійуретичний пептид, а також маркери ризику невідкладних станів у кардіології. До останніх, разом із показниками обміну ліпопротеїдів, входить низка прозапальних та інших маркерів, що характеризують нестабільність судинної

стінки в ділянці атеросклеротичної бляшки, а також процеси ремоделювання міокарда. Основні характеристики біохімічних маркерів у кардіології, в основі яких лежить сучасна теорія патогенезу серцево-судинних захворювань і які відображають патогенетичні уявлення про прогресування серцево-судинної патології, сформульовані в низці оглядів і монографій [18, 22].

Нещодавно на підставі аналізу й узагальнення багатьох опублікованих робіт була запропонована класифікація біологічних маркерів, яка включає їх ранжування на типи залежно від їхнього зв'язку з ризиками прогресування захворювань та їх наслідками (таблиця 1) [8].

Таблиця 1. Типи біологічних маркерів, які застосовуються в кардіологічній практиці

Показник	Біологічний маркер
Ішемія міокарда	<ol style="list-style-type: none"> 1. Модифікований ішемією альбумін. 2. Холін цільної крові і плазми. 3. Не пов'язані з альбуміном жирні кислоти. 4. Глікогенфосфорилаза ВВ
Некроз міокарда	<ol style="list-style-type: none"> 1. Тропонін Т. 2. Тропонін І. 3. МВ-фракція креатинкінази. 4. Серцевий білок, що зв'язує вільні жирні кислоти. 5. Міоглобін. 6. Пентраксин-3. 7. Кіназа легких ланцюгів міозину
Міокардальний стрес або дисфункція міокарда	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мозковий натрійуретичний пептид. 2. N-термінальний попередник мозкового натрійуретичного пептиду. 3. Середньорегіональний попередник передсердного натрійуретичного пептиду. 4. Розчинна форма білка ST2. 5. Нейрегулін-1
Тромбоутворення або тромбофілія	<ol style="list-style-type: none"> 1. D-димер. 2. Гомоцистеїн. 3. Вовчаковий антикоагулянт. 4. Антитіла до кардіоліпіну І. 5. Антитіла до бета-2-глікопротеїну 1. 6. Поліморфні варіанти генів Prothrombin (G20210A), Leiden V (G1691A) і MTHFR (C677T). 7. Протеїни С, S і Z. 8. Антитромбін ІІІ. 9. Фактор фон Віллебранда. 10. Фактор VIII (тканинний тромбoplastин)
Формування атеросклеротичної бляшки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Загальний холестерин. 2. Холестерин ліпопротеїдів низької щільності. 3. Окиснені ліпопротеїди низької щільності. 4. Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності. 5. Холестерин ліпопротеїдів високої щільності. 6. Тріацилгліцероли. 7. Асиметричний диметиларгінін. 8. Аполіпопротеїн В100. 9. Катепсин L, S
Уразливість атеросклеротичної бляшки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Матриксні металопротеїнази (3, 9). 2. Міелопероксидаза. 3. Молекули міжклітинної адгезії (ICAM, VCAM, E-селектин). 4. Маркери системного запалення

Розрив атеросклеротичної бляшки (Atherosclerotic plaque rupture)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Розчинний комплекс CD40L. 2. Плацентарний фактор росту. 3. Плазмовий протеїн А, асоційований з вагітністю
Запалення (Inflammation)	<ol style="list-style-type: none"> 1. С-реактивний білок. 2. Пентраксин 3. 3. Фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-α). 4. Fas/Apo-1 (CD95). 5. Інтерлейкіни 1, 6, 11. 6. Інтерферон-гама. 7. Неоптерин. 8. Кальпротектин (мієлоїд-пов'язаний білок (MRP) 8/14). 9. Адипонектин. 10. Вітронектин. 11. Розчинна форма білка ST2. 12. Остеопротегерин. 13. Прокальцитонін. 14. Пресепсин. 15. Онкостатин М. 16. Сироватковий амілоїд А
Міоцитарне і інтерстиціальне ремоделювання серця	<ol style="list-style-type: none"> 1. Остеопонтин. 2. Галектин-3. 3. Розчинна форма білка ST2. 4. Ростовий фактор диференціювання 15. 5. Тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ 1. 6. Резистин. 7. Позаклітинні нуклеїнові кислоти (у тому числі циркулююча мікроРНК)
Нейрогормональна активація	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ренін. 2. Ендотелін. 3. Ангіотензин II. 4. Норадреналін. 5. Копептин (С-кінцевий фрагмент прогормона вазопресину). 6. Альдостерон
Кардіоренальний синдром (ренальні маркери)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Креатинін. 2. Цистатин С. 3. Мікроальбумінурія. 4. Ліпокалін-2 (нейтрофіл-желатиназо-асоційований ліпокалін). 5. Інтерлейкін 18. 6. Молекула ниркового пошкодження 1. 7. Na⁺/H⁺-обмінник типу 3. 8. Альдостерон. 9. Сечова кислота. 10. Гомоцистеїн. 11. Нефрин. 12. Уротензин-II. 13. N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза
Оксидативний стрес	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мієлопероксидаза. 2. Малоновий діальдегід. 3. 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин. 4. Окиснені ліпопротеїди низької щільності. 5. Біопіррини сечі

Висока діагностична ефективність доведена тільки для обмеженої кількості біомаркерів. До них належать серцеві тропоніни, ізоформа MB креатинкінази, міоглобін, мозковий натрійуретичний пептид і С-реактивний білок. Останні два маркери не є прямими показниками некрозу,

проте перший характеризує функціональний стан міокарда, а другий є високочутливим маркером запалення, що супроводжує як дестабілізацію атеросклеротичної бляшки, так і пошкодження міокарда [14].

Впровадження всіх перерахованих вище маркерів у клінічну практику суттєво вплинуло на визначення таких нозологічних одиниць, як інфаркт міокарда (ІМ) та нестабільна стенокардія (НС).

Однак постійно досліджуються нові маркери, спрямовані на ранню діагностику, визначення потенційних ризиків захворювання, ефективності терапії та запобігання ймовірним кардіоваскулярним ризикам.

У цій статті проведено аналіз маркерів, використання яких доцільне на різних етапах розвитку і прогресування ішемічної хвороби серця. Поєднане їх застосування сприятиме розумінню цілісної картини змін, що передують розвитку ішемічної хвороби серця, відображають особливості її перебігу. Вони можуть мати важливе прогностичне значення та об'єктизувати ефективність терапії.

Неоптерин

Неоптерин (НП) – маркер активності хронічного запального процесу. Сучасна концепція участі запалення в патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) дозволяє по-новому поглянути на процеси, що лежать в основі розвитку гострих коронарних подій, і є важливим чинником вивчення нових маркерів і факторів, що впливають на ризик розвитку ускладнень ІХС.

Неоптерин є маркером запалення та інтегральним показником активації імунної системи, що відображає функціональну активність макрофагів у периферичній крові.

При підвищенні активності запалення в атеросклеротичну бляшку мігрують клітини моноцитарно-макрофагальної системи. Макрофаги виділяють прозапальні цитокіни – НП, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) тощо, які в печінці викликають посилення утворення С-реактивного білка, фібриногену, сироваткового амілоїдного білка А та інших білків гострої фази запалення [17].

Неоптерин є проміжним продуктом у синтезі біоптерину, що бере участь в активації лімфоцитів. Він секретується активованими макрофагами, стимульованими інтерфероном- γ . НП може індукувати клітинний апоптоз, який є одним із фундаментальних механізмів незворотного порушення скорочувальної здатності міокарда. Він також стимулює синтез оксиду азоту в судинних гладком'язових клітинах через активацію нуклеарного фактора транскрипції κ . Окрім того, НП посилює утворення ФНП- α моноцитами і гладком'язовими клітинами судин. Концентрація НП у крові відображає спільну дію різних цитокінів на популяцію моноцитів/макрофагів, стимульованих γ -інтерфероном. У нормі НП вважається в концентрації 3,1–7,7 нмоль/л. Нормальним вмістом НП вважається концентрація, що не перевищує 10 нмоль/л. Підвищення

концентрації НП виявляється у хворих з атеросклерозом. Його рівень корелює з поширеністю атеросклеротичного процесу, ступенем стенозування артерій, концентрацією гомоцистеїну, фібриногену і сечової кислоти. Показано, що при рівні НП > 7,5 нмоль/л ризик прискореного розвитку ІХС зростає в 5 разів. У пацієнтів із гострим коронарним синдромом до лікування рівень НП значно вищий, ніж у хворих з хронічною ІХС, а також у здорових осіб. Протягом перших 72 годин гострого інфаркту міокарда (ГІМ) відбуваються значні зміни концентрації НП: мінімальні рівні виявляються через 4 години від початку ІМ, найбільші – через 72 години. Гіперпродукція НП особливо характерна для застійної серцевої недостатності.

Фракталкін

Фракталкін, як і НП, є маркером активації хронічного запального процесу. Нині є багато даних, що свідчать про важливу роль єдиного хемокіну – фракталкіну, що має розчинну та фіксовану форми, у патогенезі різноманітних серцево-судинних захворювань. Це дає підстави вважати фракталкін і його рецептор важливими маркерами активації запального процесу, пов'язаного з хемотаксисом у зону запалення різних лейкоцитів (у першу чергу моноцитів і лімфоцитів). Результати подальших досліджень, що необхідні для уточнення взаємодії фракталкіну з іншими клітинними і гуморальними факторами запального процесу, дозволять на практиці використовувати фракталкін як «мішень» для терапевтичних впливів у кардіології.

Фракталкін продукується переважно активованими ендотеліальними клітинами, гладком'язовими клітинами та макрофагами [26, 29, 37].

Фракталкін посилює міграцію лейкоцитів із кровеносного русла до тканин внаслідок підвищення селектин-опосередкованого зв'язування, викликаючи адгезію і, зокрема, міграцію лейкоцитів через ендотеліальний простір. У деяких дослідженнях на культурах гладком'язових клітин продемонстровано, що фракталкін має антиапоптичні властивості та впливає на проліферацію гладком'язових клітин [37].

Взаємозв'язок рівнів маркера ендотеліальної дисфункції хемокіну фракталкіну з немодифікованими та модифікованими чинниками серцево-судинного ризику, а також наявністю і вираженістю атеросклерозного ураження судин вивчений недостатньо. Як стверджують автори [31, 33], хемокін фракталкін, джерелом якого є ендотелій, також продукує жирова тканина за наявності ожиріння.

У пацієнтів з ІХС із дифузним ураженням вінцевих артерій (як із супутнім цукровим діабетом 2-го типу, так і без нього) рівень фракталкіну статистично значуще вище, ніж в осіб без дифузного ураження вінцевих артерій. Прогностична значущість за наявності атеросклерозу вінцевих артерій встановлена для рівня фракталкіну вище 466 пг/мл, чутливість і специфічність методу високі – відповідно 85,5 і 95,5 %.

Прогностична значущість за наявності гемодинамічно значущого стенозу вінцевих артерій встановлена для рівня фракталкіну вище 468 пг/мл, чутливість і специфічність методу – відповідно 88,8 і 56,6 %.

Прогностична значущість за наявності дифузного ураження вінцевих артерій встановлена для рівня фракталкіну вище 596 пг/мл, чутливість і специфічність методу – відповідно 56 і 96,3 % [3].

Методом кореляційного аналізу встановлено наявність взаємозв'язків між рівнем фракталкіну і клінічними проявами хронічної серцевої недостатності (ХСН) – збільшення рівня фракталкіну в плазмі крові у хворих із ХСН, порівняно з групою контролю, мало більш виражений характер у пацієнтів з низькою фракцією викиду [11].

Васкулоендотеліальний фактор росту

Васкулоендотеліальний фактор росту-А (ВЕФР-А) – специфічний цитокін, що регулює процеси ангіо- та артеріогенезу при ГІМ. Було показано, що різні типи клітин, зокрема і кардіоміоцити, здатні синтезувати цей біомаркер у відповідь на ішемію тканин [27, 39].

ВЕФР-А сприяє виживанню ендотеліальних клітин, підвищує проникність стінки судин, регулює та прискорює розвиток колатерального кровообігу ішемізованого міокарда, внаслідок чого активується процес ангіогенезу та покращення функції ендотелію судин, що позитивно впливає на рівень артеріального тиску, сприяє зменшенню маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ) у віддаленому періоді.

ВЕФР-А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих з ІМ збільшені в гострій і віддалений періоди [6].

Shimokawahara H. та співавт. [34] вивчали вплив рівня ВЕФР на розміри ЛШ після перенесеного ГІМ і дійшли висновку, що чим вищі показники рівня ВЕФР у гострій фазі захворювання, тим менше змінюються розміри ЛШ у хронічний період (через 6 місяців спостереження) хвороби.

Рівень ВЕФР-А $\leq 201,86$ пг/мл з чутливістю 57,9 % та специфічністю 85,7 % (площа під ROC-кривою 0,711; 95 % довірчий інтервал 0,513–0,908; $p = 0,036$) має прогностичне значення для розвитку несприятливого ремоделювання ЛШ. Рівень ВЕФР-А – важливий показник, що використовується для оцінки тяжкості ушкодження міокарда ЛШ та прогнозування розвитку його патологічного ремоделювання [10].

Галектин-3

Перспективним біомаркером діагностики і прогнозу хронічної серцевої недостатності є галектин-3 [1, 20, 28].

Американською асоціацією серця галектин-3 був включений у клінічний протокол з профілактики та лікування ХСН як маркер стра-

тифікації пацієнтів групи високого ризику виникнення несприятливих клінічних результатів (смерть і повторна госпіталізація) [38].

Експресія галектину-3 у тканинах можлива через проліферативний вплив на макрофаги і фібробласти, які відіграють роль у процесах фіброзу і міокардального ремоделювання.

У моделях на тваринах було зареєстровано підвищення рівня цього лектину при фіброзі серця, нирок, печінки. Крім того, у культурі фібробластів серця галектин-3 спричиняв проліферацію та продукцію колагену.

Проспективне рандомізоване багатоцентрове клінічне дослідження з вивчення маркерів ХСН, проведене в Голандії з 2000 по 2006 рік, показало, що смертність за кривими Каплан – Мейєра підвищувалася зі збільшенням рівня галектина-3 в крові. Галектин-3 був статистично значущим маркером за прогнозом виживаності і при ROC-аналізі [7].

Ці дані асоціюються з результатами проведеного в Україні дослідження, згідно з яким найбільш вразливими коронарними артеріями, за даними ангіографічного дослідження, є права міжшлункочкова і права коронарна артерії як за частотою і ступенем ураження, так і за частотою гемодинамічно значущих стенозів у хворих з ГІМ і ожирінням. Зростання квартиля галектинемії до 3 і 4 супроводжується паралельним збільшенням параметрів, що характеризують прогресування атеросклеротичного ураження артерій коронарного русла. Галектин-3 може розглядатися як маркер атеросклеротичного процесу у хворих з ГІМ і ожирінням внаслідок зв'язків між галектинемією і ступенем тяжкості ураження коронарних артерій [2].

Ендотелін-1

Ендотеліни є одними з найпотужніших судинозвужувальних речовин і найбільш значущими регуляторами функціонального стану ендотелію судин [6]. Сімейство ендотелінів складається з трьох подібних за структурою пептидів: ендотеліну-1 (ЕТ-1), ендотеліну-2 і ендотеліну-3, при цьому тільки перший тип синтезується ендотеліальними клітинами. У фізіологічних концентраціях він діє на ендотеліальні рецептори, викликаючи вивільнення факторів релаксації, а в більш високих – активує рецептори на клітинах гладких м'язів, стимулюючи стійку вазоконстрикцію [9].

Концентрація ЕТ-1 в плазмі крові людини в нормі 0,1–1,0 фмоль/мл або він взагалі не виявляється. Саме рівень концентрації визначає, який буде ефект – розслаблення чи скорочення. При низьких концентраціях ЕТ аутокринно-паракринним способом діє на ендотеліальні клітини, вивільняючи фактори релаксації, а підвищення концентрації паракринним способом активує рецептори на клітинах гладких м'язів і спостерігається судинний спазм [36].

Одним із найбільш значущих регуляторів вироблення ET в ендотеліюцитах є трансформуючий фактор росту (TGF) β , який призводить до збільшення вироблення препроендотеліну [19].

Розрізняють прямі й опосередковані ефекти ET. До прямих ефектів належить вплив на гладкі м'язи судин, що проявляється вазоконстрикцією, активацією мітогенезу, проліферацією клітин і фіброзом інтими з підвищенням жорсткості судин [25]. До опосередкованих ефектів відносять вивільнення з ендотелію вазоактивних факторів (оксиду азоту, простагліцину і натрійуретичного пептиду передсердь), що призводять до релаксації судин [23].

ET-1 розглядають як маркер і предиктор тяжкості та результату серцево-судинних захворювань: інфаркту міокарда та ішемічної хвороби серця в цілому [32]. Наслідком порушень метаболізму і функції міокарда стають зміни серцевого ритму, що призводять до розвитку фібриляції [21].

Вважається, що ET-1 пов'язаний з легеневою гіпертензією, атеросклеротичним пошкодженням судин, післяпологовими судинними ускладненнями, ураженням нирок при гломерулонефриті, ішемічними пошкодженнями мозку, цукровим діабетом [24].

Дані про концентрацію ET у плазмі крові суперечливі. Встановлено, що концентрація ET-1 в крові дуже мала (не перевищує 0,1–1,0 фмоль/мл або він може зовсім не визначатися [15]). Найвищий рівень ET спостерігається при мультифокальному атеросклерозі, неспецифічному аортоартеріїті, облітеруючому тромбангіїті, тобто при захворюваннях, що перебігають з пошкодженням ендотелію [13, 16]. У ряді досліджень встановлено, що старіння організму є одним з факторів, що призводить до дисфункції ендотелію, при цьому виявлено збільшення ET з віком [35].

Показано, що рівень ET-1 і його попередника підвищується у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II–III стадії [4]. Концентрація ET-1 у плазмі крові найбільш висока у хворих з артеріальною гіпертензією, що поєднується з атеросклеротичним ураженням артерій, а також у хворих, які перенесли мозковий інсульт або транзиторні ішемічні атаки [30].

При гострій ішемії міокарда рівень ET-1 в крові значно підвищується [12]. Показано, що при неускладненому перебігу ІМ концентрація ET-1 уже в першу добу захворювання значно підвищується і зберігається на високому рівні до кінця гострого періоду [5].

Нині є всі підстави вважати, що широке впровадження й повсякденне визначення біологічних маркерів активності запального процесу, ендотеліальної дисфункції, процесів ремоделювання міокарда в пацієнтів з ІХС сприятиме як покращенню клінічної діагностики, так і розробці та впровадженню сучасних інноваційних та ефективних профілактичних заходів.

Katerenchuk I. P.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Clinical Assessment, Diagnostic And Prognostic Significance of some Modern Laboratory Research in Patients with Ischemic Heart Disease

Abstract

The review article analyzes domestic and foreign literature sources to evaluate the possibility of new diagnostic tests usage in patients with coronary heart disease.

Having a wide range of diagnostic and prognostic features, it is advisable to perform diagnostic tests to determine the presence and level of markers, the chronic inflammatory process activity (neopterin), endothelial dysfunction (fractalkine), regulation of angiogenesis in acute myocardial infarction (vascular endothelial growth factor), chronic heart failure prediction (galectin-3) and as a predictor of coronary heart disease severity and outcome (endothelin-1). It is noted that neopterin is an inflammation marker and an integral indicator of immune system activation, which reflects the functional activity of macrophages in the peripheral blood. Its level correlates with the prevalence of atherosclerotic process, the degree of artery stenosis, the concentration of homocysteine, fibrinogen and uric acid.

Fractalkine enhances the leukocytes migration from the bloodstream to the tissues by enhancing selectin-mediated binding, causing adhesion and ultimately, the migration of leukocytes across the endothelial space. The prognostic significance of fractalkine in the presence of haemodynamically significant stenosis of the coronary arteries was established. The method of correlation analysis determined the relationship between the level of fractalkine and heart failure clinical manifestations.

Vasculoendothelial growth factor regulates the processes of angio- and arteriogenesis in acute myocardial infarction, it is an important indicator used to assess the severity of left ventricular damage and forecasting of its pathological remodeling.

Endothelin-1 is considered primarily as a marker and predictor of the severity and outcome of cardiovascular disease - myocardial infarction and coronary heart disease in general.

The normal values of the above indicators are given.

The analysis of the obtained results is most appropriate to be carried out in combination with other traditional clinical and laboratory parameters, which significantly increases the diagnostic and prognostic value of the results of the laboratory examination.

Keywords: neopterin, fractalkine, vascular endothelial growth factor, galectin-3, endothelin-1.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Березин АЕ, Самура ТА. Галектин-3 как фенотипический индикатор кардиоваскулярного риска у пациентов с сердечной недостаточностью. Запорожский медицинский журнал. 2013;6:58–62. Berezin AE, Samura TA. [Galectin-3 as a phenotypical indicator of cardiovascular risk in patients with heart failure]. Zaporozhye Medical Journal. 2013;6:58–62. Russian.

2. Єрмак ОС, Кравчун ПГ, Риндіна НГ, Титова ГЮ, Боровик КМ. Галектин-3 та його зв'язок зі станом артерій коронарного русла у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння. Запорозький медичний журнал. 2019;1:4–8.
- Yermak OS, Kravchun PH, Ryndina NH, Tytova HYU, Borovuk KM. [Galectin-3 and its relationship with the state of coronary arteries in patients with acute myocardial infarction and concomitant obesity]. Zaporozhye Medical Journal. 2019;1:4–8. Ukrainian. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155781>
3. Журавлєва ЛВ, Лопина НА. Уровень фракталикина и его значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения венечных сосудов. Український кардіологічний журнал. 2016;4:62–7.
- Zhuravlyova LV, Lopina NA. [Fractalkine level and its importance in forecasting presence and severity of coronary atherosclerosis]. Ukrainian Cardiology Journal. 2016;4:62–7. Russian.
4. Zateyshchikov DA, Minushkina LO, Kudryashova O, Barinov VG, Tsimbalova TE, Nosenko EM, Sedov VP, Sidorenko BA. Functional State of Endothelium in Patients with Hypertension and Ischemic Heart Disease. Kardiologija. 2000;6:14–7.
5. Князькова ИИ, Цыганок АИ, Дадаш-заде СР. Влияние каптоприла на изменение эндотелиальных факторов у больных с острым инфарктом миокарда. Укр. кардиол. журн. 2004;7:34–8.
- Knyazkova II, Tsygankov AI, Dadash-zade SR. [Influence of captopril treatment on endothelial factors in patients with acute myocardial infarction]. Ukrainian Cardiology Journal. 2004;7:34–8. Russian.
6. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ. Васкулоендотеліальний фактор росту А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих інфарктом міокарда в гострий та віддалений періоди. WORLD SCIENCE. 2018;8:11–17.
7. Лакомкин СВ, Скворцов АА, Горюнова ТВ, Масенко ВП, Терещенко СН. Галектин-3 – новый маркер диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2012;3:45–52.
- Lakomkin SV, Skvortsov AA, Goryunova TV, Masenko VP, Tereshchenko SN. Galectin 3 - a New Biomarker for Diagnostics and Outcome of Chronic Heart Failure. Kardiologija. 2012;3:45–52. Russian.
8. Лутай МІ, Слободський ВА., Гавриленко ТІ, Корніліна ЕМ, Немчина ЕА. Концентрація ендотеліна-1 в плазмі крові корелює з вираженістю клінічних проявлень стабільної стенокардії напруження. Український медичний часопис. 2004;4:105–8.
- Lutay MI, Slobodskoy VA, Gavrylenko TI, Kornilina OM, Nemchyna OO. [Endothelin-1 plasma concentration correlates with the severity of clinical manifestations of stable exertional angina]. Ukrainyky medychnyi chasopys. 2004;4:105–8. Russian.
9. Останко ВЛ, Калачева ТП, Калюжина ЕВ, Лившиц ІК, Шаловой АА, Черногорюк ГЭ, Беспалова ИД, Юнусов РШ, Лукашова ЛВ, Помогаева АП, Тепляков АТ, Калюжин ВВ. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. Бюлетень сибирской медицины. 2018;17:264–80.
- Ostanko VL, Kalacheva TP, Kalyuzhina EV, Livshits IK, Shalovay AA, Chernogoryuk GE, Bepalova ID, Yunusov RSh, Lukashova LV, Pomogaeva AP, Teplyakov AT, Kalyuzhin VV. [Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future]. Bulletin of Siberian Medicine. 2018;17:264–80. Russian. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-264-280>
10. Петюніна ОВ, Копиця МП. Асоціації рівня васкулоендотеліального фактора росту А з показниками гемодинаміки у хворих, що перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST. Український кардіологічний журнал. 2018;5:45–53.
- Petyunina OV, Kopytsya MP. [Associations of vascular endothelial growth factor-A with hemodynamic data in patients after ST-elevation myocardial infarction]. Ukrainian Cardiology Journal. 2018;5:45–53.

<http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.5.4553>

11. Полунина ЕА, Воронина ЛП, Севостьянова ИВ, Кантемирова БИ, Полунина ОС. Уровень фрактакина при хронической сердечной недостаточности различной степени тяжести. Кардиология. 2018;58:54–7.
- Polunina EA, Voronina LP, Sevostyanova IV, Kantemirova BI, Polunina OS. [Fractalkine level in chronic heart failure of varying severity]. *Kardiologiya*. 2018;58:54–7. Russian.
12. Суворов АВ, Горева ВВ, Суворов МА. Изменение липидного профиля, пероксидазных свойств крови и уровня эндотелина-1 у больных стенокардией напряжения при лечении нифедипином ГИТС и фелодипином. Нижегородский мед. журнал. 2002;3:7–11.
13. Anggrahini DW, Emoto K, Nakayama N, Widyantoro B, Adiarto S, Iwasa N, Nonaka H, Rikitake Y, Kisanuki YY, Yanagisawa M, Hirata K. Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation. *Cardiovasc. Res.* 2009 Apr 1; 82(1):143–51. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp026>
14. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, Christenson RH, Wu AHB, Jaffe AS. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem.* 2005;51:2198–200.
15. Boffa GM, Zaninotto M, Vacchiera E, Nalli C, Forni M, Tiso E, Cacciavillani L, Razzolini R, Plebani M. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha and cardiac troponins in heart failure patients. *Ital. Heart J.* 2005;6:125–32.
16. Bras-Silva C, Leite-Moreira AF. Myocardial effects of endothelin-1. *Pev. Port. Cardiol.* 2008;27: 925–51.
17. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation.* 1995;91:2325–34.
18. Morrow DA, editor. *Cardiovascular biomarkers. Pathophysiology and Disease Management.* New Jersey: Humana Press; 2006.
19. Castañares C, Redondo-Horcajo M, Magán-Marchal N, ten Dijke P, Lamas S, Rodríguez-Pascual F. Signaling by ALK5 mediates TGF-beta-induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation. *J Cell Sci.* 2007;120:1256–66. <https://doi.org/10.1242/jcs.03419>
20. Doehner W. Diagnostic biomarkers in cardiovascular disease. *Diagnostic biomarkers in cardiovascular disease: the proteomics approach.* *Eur. Heart J.* 2012;33:2317–24.
21. Garjani A. Effects of endothelin-1 and the ETA-receptor antagonist, BQ123, on ischemic arrhythmias in anesthetized rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;25:634–42.
22. González A, López B, Ravassa S, Beaumont J, Arias T, Hermida N, Zudaire A, Díez J. Biochemical markers of myocardial remodelling in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Res.* 2009 Feb 15;81(3): 509–18. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn235>
23. Huang Y, Zhang H, Shao Z, O'Hara KA, Kopilas MA, Yu L, Netticadan T, Anderson HD. Suppression of endothelin-1-induced cardiac myocyte hypertrophy by PPAR agonists: role of diacylglycerol kinase zeta. *Cardiovasc. Res.* 2011;2:267–75.
24. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine.* 2004;351:1425–36.
25. Kanaide H. The effects of endothelin on vascular tonus. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1995;28:7–17.
26. Kim KW, Vallon-Eberhard A, Zigmund E, Farache J, Shezen E, Shakhar G, Ludwig A, Lira SA, Jung S. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine. *Blood.* 2011;

- 118:e156–e167. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-348946>
27. Li J, Hampton T, Morgan JP, Simons M. Stretch-induced VEGF expression in the heart. *J Clin Invest*. 1997;100:18–24. <https://doi.org/10.1172/JCI119510>
28. Lok DJA, Van Der Meer P, Bruggink-André de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin. Res. Cardiol*. 2010;99:323–8. <https://doi.org/10.1007/s00392-010-0125-y>
29. Maegdefessel L, Schlitt A, Pippig S, Schwaab B, Fingscheidt K, Raaz U, Buerke M, Loppnow H. Patients with insulin-dependent diabetes or coronary heart disease following rehabilitation express serum fractalkine levels similar to those in healthy control subjects. *Vascular Health and Risk Management*. 2009;5:849–57.
30. Masaoka H, Suzuki R, Hirata Y, Emori T, Marumo F, Hirakawa K. Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 1989;2:1402. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)92019-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92019-9)
31. Poupel L, Boissonnas A, Hermand P, Dorgham K, Guyon E, Auvynet C, Charles FS, Lesnik P, Deterre P, Combadiere C. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2013;33:2297–05.
32. Rivera M. Plasma concentration of big endothelin-1 and its relation with plasma NT-proBNP and ventricular function in heart failure patients. *Rev. Esp. Cardiology*. 2005;58:241–43.
33. Shah R, Hinkle CC, Ferguson JF, Mehta NN, Li M, Qu L, Lu Y, Putt ME, Ahima RS, Reilly MP. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2011;60:1512–18.
34. Shimokawahara H, Jougasaki M, Setoguchi M, Ichiki T, Sonoda M, Nuruki N, Nakashima H, Murohara T, Tsubouchi H. Relationship between vascular endothelial growth factor and left ventricular dimension in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol*. 2014 Nov;64(5):360–5. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.02.017>
35. Van Guilder GP, Westby CM, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise. *Hypertension*. 2007;50:292–93.
36. Vatter H. Cerebrovascular characterization of clazosentan, the first nonpeptide endothelin receptor antagonist clinically effective for the treatment of cerebral vasospasm. *J. Neurosurg*. 2005;102:1101–07.
37. White GE, Tan TC, John AE, Whatling C, McPheat WL, Greaves DR. Fractalkine has anti-apoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling. *Cardiovascular Research*. 2010;85:825–35.
38. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2013;128:240–27.
39. Zheng W, Seftor EA, Meininger CJ, Hendrix MJ, Tomanek RJ. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF-beta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H909–17.

Стаття надійшла в редакцію 20.08.2019 р.