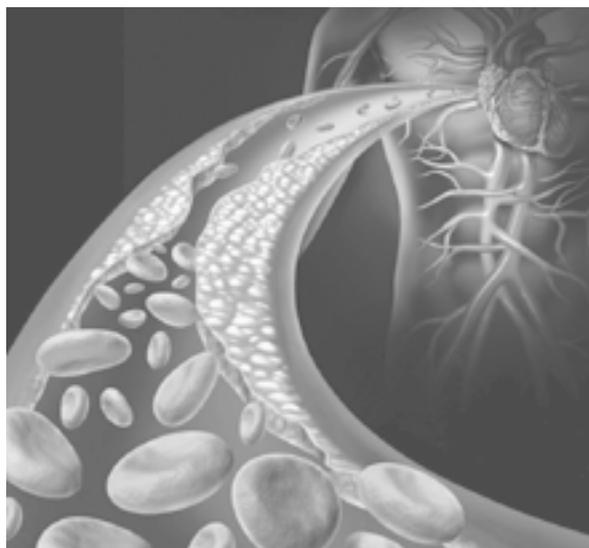


Федеральное медико-биологическое агентство
Академия постдипломного образования ФГБУ
«Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»
Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

**Н. С. ЛИНЬКОВА, Г. Б. САРАЕВ, Е. В. БОРИСОВА,
В. Х. ХАВИНСОН, И. М. КВЕТНОЙ**

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ



**Санкт-Петербург
2020**

Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний на фоне возрастных изменений : учебное пособие / Н. С. Линькова, Г. Б. Сараев, Е. В. Борисова [и др.] ; Федеральное медико-биологическое агентство, Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». – Санкт-Петербург : Русская коллекция, 2020. – 45, [1] с. : ил.

В конце кн. авт.: Линькова Н. С. – доц., д-р. биол. наук, Сараев Г. Б., Борисова Е. В., доц., д-р мед. наук [и др.] . – Библиогр.: с. 44-45 (13 назв.).

И. Линькова, Наталья Сергеевна

Учебное пособие посвящено актуальной проблеме современной молекулярной медицины и геронтологии — ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и старения организма. ССЗ являются основной причиной инвалидности и смертности у лиц старших возрастных групп в развитых странах. По статистическим данным, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда составляют наибольший процент ССЗ и являются ведущей причиной смертности в мире. В последнее десятилетие появились данные о роли слюны в качестве диагностического материала для верификации ССЗ. В учебном пособии подробно описана методология исследования концентрации сигнальных молекул в слюне у пациентов с ССЗ. Приведены результаты собственных исследований коллектива авторов, позволяющих рекомендовать оценку ряда сигнальных молекул в слюне для прогнозирования развития гипертонической болезни, инфаркта миокарда и ускоренного старения организма. Учебное пособие может быть полезно врачам-терапевтам, кардиологам, гериатрам и молекулярным биологам.

Рецензенты:

Прощаев Кирилл Иванович — профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Рыжак Галина Анатольевна — заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии по научной работе и новым технологиям.

Утверждено

проректором по научной работе Академии постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, проф., д.м.н. Олесовой В. Н.

и одобрено решением Ученого совета Академии постдипломного образования ФГБУ
ФНКЦ ФМБА России, протокол № 2-20 от 22 мая 2020 г.,

Ученым советом Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии,
протокол № 01 от 27 января 2020 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний: социальная значимость	5
Молекулярные маркеры гипертонической болезни	5
Молекулярные маркеры инфаркта миокарда	8
Слюна как материал для неинвазивной молекулярной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний	10
Методология исследования концентрации сигнальных молекул в слюне	17
Концентрация цитокинов в слюне у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии, при гипертонической болезни и инфаркте миокарда	21
Концентрация матриксных металлопротеиназ в слюне у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии, при гипертонической болезни и инфаркте миокарда	23
Концентрация экспрессии молекул-маркеров патологии сердечно-сосудистой системы в слюне у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии, при гипертонической болезни и инфаркте миокарда	26
Концентрация белков-маркеров старения в слюне у людей разного возраста в норме, при гипертонической болезни и инфаркте миокарда	30
Заключение	33
Контрольный тест.	37
Рекомендуемая литература	44

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСА	алкогольная септальная абляция
ГБ	гипертоническая болезнь
ГК	гипертрофическая кардиомиопатия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМА	ишемическимодифицированный альбумин
КК	креатинкиназа
КК-МВ	изофермент креатинкиназы
СН	сердечная недостаточность
СРБ	с-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ЭКГ	электрокардиография
CD	кластер дифференцировки
СРК	креатинфосфокиназа
FNDC5	белок ирисин
IFN	интерферон
IL	интерлейкин
LTB4	лейкотриен В4
ММР	матриксная металлопротеиназа
NT-proBNP	натрийуретический пептид мозга
PGE2	простагландин Е2
Tn	тропонин
TNF	фактор некроза опухоли
VEGF	фактор роста эндотелия сосудов

ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний: социальная значимость

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидности и смертности у лиц старших возрастных групп в развитых странах. По статистическим данным гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) составляют наибольший процент ССЗ и являются ведущей причиной смертности в мире. Одним из факторов повышения числа ИМ, инсультов, случаев сердечной недостаточности (СН) считается неуклонное старение населения. В США к 2030 г. каждый пятый житель будет старше 65 лет, а к 2050 г. численность лиц пожилого возраста составит 88,5 млн. человек.

При этом ССЗ, как правило, диагностируются на поздних стадиях развития, когда подбор эффективной лекарственной терапии для их коррекции не всегда возможен. В связи с этим поиск новых, не инвазивных и информативных методов ранней диагностики ССЗ является актуальной задачей персонифицированной медицины и геронтологии. В последнее десятилетие появились исследования о роли слюны в качестве диагностического материала для верификации ССЗ. Детектирование сигнальных молекул в слюне может служить не инвазивным, безопасным, легко и быстро выполняемым методом с минимальными затратами.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Одним из важнейших показателей старения организма является уровень артериального давления, входящий во все формулы расчета биологического возраста. По некоторым данным у пациентов с ГБ ускоренный темп старения наблюдался в 62% случаев. Среди них в возрастной группе от 40 до 60 лет лиц с низким и средним темпом старения было обнаружено в 1,5 раза меньше, чем среди лиц без ССЗ.

Растворимые молекулы адгезии VCAM-1, ICAM-2 из группы суперсемейства иммуноглобулинов и sP-селектин осуществляют взаимодействие клеток крови с эндотелием, кроме того, они являются предикторами повреждения или активации эндотелия при воспалении сосудистой стенки. Как известно, ГБ ассоциируется с нарушением эндотелиальной функции, где повышение ряда молекул адгезии относят к маркерам воспаления.

У пациентов с ГБ обнаружено снижение экспрессии ICAM-2 на 96,3% по сравнению с группой контроля. Уровень растворимой молекулы адгезии VCAM-1, которая экспрессируется на поверхности активированного эндотелия, повышался у пациентов с ГБ по сравнению с лицами, не страдающими ССЗ, на 18,4%. Повышение уровня VCAM-1 обладает информативностью относительно селективной лейкоцитарной адгезии и может отражать хроническое воспаление. Кроме того, обнаружено повышение sP-селектина у пациентов с ГБ по сравнению с группой контроля на 74,8%. Повышение уровня sP-селектина, гликопротеида тромбоцитов, информативно в отношении гиперкоагуляционных сдвигов. Повышение уровня sP-селектина отражает степень поражения сосудистой стенки.

Существенное повышение содержания растворимых в крови адгезивных молекул, в частности ICAM-2 и sP-селектина, приводит к ускоренной миграции лейкоцитов через эндотелий и инфильтрации сосудов нейтрофилами, макрофагами. Эти иммунные клетки играют ключевую роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки, способствуя риску тромбообразования.

Максимальное снижение показателей иммунитета было отмечено у больных с ГБ и ожирением. Так, уровень CD16⁺ клеток, опосредующих антитело-зависимую цитотоксичность, снижался на 53,7%, а экспрессия маркера активации Т- и В-лимфоцитов CD25⁺ уменьшалась в 2,6 раза по сравнению с группой здоровых доноров.

Таким образом, при ГБ наблюдается угнетение Т-клеточного звена иммунитета, снижение количества цитотоксических клеток, нарастание метаболических расстройств.

Анализ проведенных исследований показал, что концентрации цитокинов у больных ГБ значительно превышали уровни нормальных величин. Уровни IL-1, -6, -8 оказались больше в 2–3 раза по сравнению с контролем. Уровень IFN- γ также превышал норму в 2 раза. Особенно высоким оказался уровень цитокина TNF- α — он был выше нормы в 3–5 раз. Высокая концентрация растворимой формы TNF- α является предиктором неблагоприятного прогноза у больных ГБ. Достоверное повышение синтеза молекул адгезии, изменения соотношения субпопуляций лейкоцитов приводят к нарастанию процессов патологического апоптоза сосудистой стенки при ГБ. Повышение уровня цитокинов объясняется высокой активностью апоптотических клеток у больных ГБ и снижением фагоцитоза.

Было показано, что у пациентов мужского пола, страдающих ГБ в возрасте 20–45 лет, отмечается статистически значимое повышение уровня эндотелина-1 по сравнению со здоровыми добровольцами. Кроме того, по результатам корреляционного анализа, установлено, что существует прямая нелинейная зависимость между уровнем эндотелина-1 и длительностью течения ГБ. Обнаружено статистически значимое повышение уровня эндотелина-1 у пациентов с ГБ, сопровождающееся ожирением и гипергликемией по сравнению с группой здоровых добровольцев.

Показано, что в патогенезе ГБ важную роль играет адгезивная молекула JAM-A. Установлено, что у женщин с ГБ содержание JAM-A значительно возрастает.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), также известный как фактор сосудистой проницаемости — это цитокин, играющий существенную роль в регуляции васкулогенеза и ангиогенеза в норме

и при патологических состояниях. Известно, что артериальная гипертензия вызывает ремоделирование сосудистой стенки и нарушение эндотелиальной функции. У пациентов с ГБ отмечаются нарушения процессов роста сосудов. Установлено, что концентрация VEGF достоверно выше в группе пациентов с ГБ, у которых имелись поражения органов-мишеней, и не зависит от степени повышения артериального давления и возраста.

Эндогенным ингибитором ангиогенеза является эндостатин. Уровень эндостатина при ГБ в 3 раза превышает средние значения показателей в группе здоровых людей.

C-реактивный белок (СРБ) — это гликопротеин, вырабатываемый печенью и относящийся к белкам острой фазы воспаления. Под действием противовоспалительных цитокинов (IL-1, — 6 и TNF- α) его синтез увеличивается уже через 6 часов после начала воспаления, а концентрация в крови возрастает в 10–100 раз в течение 24–48 часов. При обследовании пациентов с ГБ было выявлено повышение уровня СРБ в сыворотке крови в 8 раз по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Одной из основных причин инвалидизации и смертности от ИМ является поздняя диагностика и отсутствие своевременного лечения. За последние 20 лет мировая медицина достигла больших успехов в лечении ССЗ, и ИМ в том числе. Эффективность этих методов решающим образом зависит от времени между моментом возникновения острой сердечной недостаточности и началом проведения лечебных мероприятий.

Ведущим в диагностике ИМ является клинический метод, но в случаях атипичного течения заболевания могут возникать трудности в быстрой постановке диагноза. ЭКГ также не всегда бывает информативна. Данные комплекса тестов биохимического скрининга маркеров некроза миокарда в крови несут дополнительный вклад в повышение эффективности диагностики ИМ, но их практическое применение имеет недостатки: позднее время обнаружения, высокая стоимость. Выявлена клиническая значимость функционирования гемато-саливарного барьера при ИМ. Установлено, что благодаря изменению его проницаемости в условиях патологии, сохраняется динамическое равновесие внутренней среды и крови. Доказано, что изменение биохимического состава крови и слюны коррелируют с тяжестью и особенностями течения ИМ.

В клинике все шире используется определение компонентов тропонинового комплекса миокардиоцитов — кардиоспецифических белков TnT и TnI. При гибели миокардиоцитов тропонины поступают в периферический кровоток как в свободном, так и в связанном с другими компонентами тропонинового комплекса виде. В венозной крови тропонины определяются спустя 3–5 часов и достигают своего пика в первые 12–24 часа от начала ИМ. При нормальном состоянии сердечно-сосудистой системы TnT и TnI не должны определяться в периферическом кровотоке. Его появление — является сигналом о произошедшем некротическом повреждении ткани миокарда. В таком случае патологическим будет являться любой уровень тропонина, превышающий 99 перцентиль значений, полученных для нормальных показателей контрольной группы.

Наиболее ранним биомаркером ИМ является миоглобин, повышение его концентрации в периферическом кровотоке отмечается спустя 2–4 часа от начала ИМ. Через 15–40 часов содержание миоглобина возвращается к исходному уровню. Диагностически значимым считают повышение миоглобина в 10 и более раз.

Креатинкиназа-МВ (КК-МВ) — один из изоферментов креатинкиназы (КК), который содержится преимущественно в клетках миокарда. Повышение активности КК-МВ традиционно является диагностическим маркером острого ИМ, что широко используется для ранней дифференциальной диагностики. Повышение более 6% от общей КК отмечается уже через 2–4 часа после начала острого болевого приступа, максимум достигается через 12–24 часа, возврат показателя к норме происходит на 3-и сутки. К концу первых суток уровень фермента в 3–20 раз превышает норму. При расширении зоны инфаркта нормализация происходит позднее, что позволяет диагностировать пролонгированное или рецидивирующее течение. Величина повышения активности КК и КК-МВ коррелирует с размером пораженной зоны миокарда.

СРБ — стресс-белок, один из белков острой фазы воспаления. В норме в крови постоянно присутствует минимальное количество СРБ (<10 мг/л). на 2-На 2-ые сутки после инфаркта миокарда уровень СРБ в крови повышается и может превышать показатель нормы в 100 раз.

Кроме того, выявление концентрации цитокинов TNF- α выше 15 пг/мл, IL-6 выше 30 пг/мл и IL-12 более 110 пг/мл в сыворотке крови является определяющим фактором и обладает высокой информативностью при риске развития повторного ИМ. Повышение сывороточных концентраций маркеров воспаления IL-6 и TNF- α в 1-е сутки после ИМ ассоциируется с высокой вероятностью смертельного исхода.

Уровень натрийуретического пептида в сыворотке крови (NT-proBNP) более 125 пг/мл свидетельствует о развитии сердечной недостаточности после ИМ и отражает наличие или развитие нарушений функций сердца, что ассоциируется с повышенным риском осложнений.

СЛЮНА КАК МАТЕРИАЛ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Одним из объектов для неинвазивного исследования молекулярных маркеров функционального состояния организма является слюна. В слюне обнаружено около 1000 различных белков и 19 000 уникальных пептидных последовательностей. По сравнению с традиционным методом исследования крови, определение уровня сигнальных молекул в слюне имеет ряд преимуществ: неинвазивность, атравматичность для пациента, отсутствие стресса, характерного для забора крови, более простые условия хранения и транспортировки. По мере усовершенствования лабораторных методов стало доступно изучение различных компонентов слюны (рис. 1). Охарактеризованы ее физико-химические и биохимические параметры, определены их референтные величины для разных возрастных групп, условия пробоподготовки для исследования.

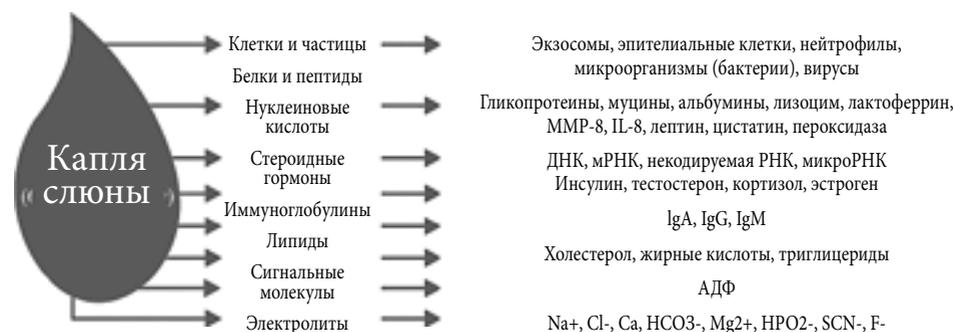


Рис. 1. Экспрессия сигнальных молекул в слюне [адаптировано из no Rehman S. A., Khurshid Z., Niazi F. H., et al. Role of Salivary Biomarkers in Detection of Cardiovascular Diseases (CVD) // *Proteomes*. 2017. Vol. 5. № 3. P. 21].

Экспрессия в слюне сигнальных молекул-маркеров ишемической болезни сердца

Тропонины являются специфичными маркерами повреждения миокарда и предикторами развития ИБС. Установлено, что в европейской популяции лиц среднего и пожилого возраста экспрессия TnI в ткани миокарда возрастает при атеросклерозе в сочетании с ИБС в 99% случаев. При этом уровень экспрессии TnI зависит от пола и возраста пациентов. В слюне пациентов с ИБС также отмечено повышенное содержание TnI. Кроме того, была выявлена положительная корреляция концентрации TnI в слюне пациентов с ИБС со стадией развития заболевания, что позволяет определить прогрессирование патологического процесса и может применяться для оценки эффективности лечения ИБС у лиц пожилого возраста в сочетании с другими методами диагностики.

Были проведены исследования по поиску корреляций между экспрессией биомаркеров в слюне и в сыворотке крови. У 250 пациентов с ССЗ оценивали уровни СРБ, простагландина E2 (PGE2), лейкотриена B4 (LTB4), матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9), креатинина и лизоцима. Авторами исследования была обнаружена сильная положительная корреляция между концентрацией этих сигнальных молекул в слюне и плазме крови. Установлено, что уровень иммуноглобулинов в слюне увеличивается при ИБС.

Грелин и обестатин являются продуктами одного гена и представляют собой многофункциональные пептиды, которые регулируют энергетический гомеостаз организма. С помощью метода радиоиммуноанализа было показано, что у пациентов с ИБС уровни секреции грелина и обестатина в слюне и сыворотке отличаются от этих показателей у лиц без ССЗ.

Таким образом, для диагностики ИБС можно оценивать экспрессию TnI, СРБ, PGE2, LTB4, ММР-9, грелина и обестатина, креатинина и лизоцима в слюне.

Экспрессия в слюне сигнальных молекул-маркеров инфаркта миокарда

Также как при ИБС, при ИМ наблюдается повышение уровня TnI в слюне. Кроме того, выявлена высокая активность α -амилазы слюны в первые часы после развития ИМ.

При исследовании экспрессии 21 молекулы в слюне пациентов с ИМ наибольшим диагностическим потенциалом обладали СРБ, молекула межклеточной адгезии sICAM-1, растворимая форма кластера дифференцировки sCD40L, миелопероксидаза, ММР-9, фактор некроза опухоли TNF- α , миоглобин, интерлейкин IL-1 β , адипонектин и хемокин, выделяемый Т-клетками при активации — RANTES.

Установлено, что СРБ является самым прогностически значимым биомаркером острого ИМ наравне с результатами ЭКГ. Эти данные продемонстрировали потенциальное использование биомаркеров слюны совместно с ЭКГ для диагностики острого ИМ, однако СРБ остается неспецифическим фактором воспалительного ответа, который увеличивается при ряде патологических состояний.

Уровни ММР-8, ММР-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 в слюне были значительно выше при ИМ по сравнению с этим показателем у здоровых доноров. Характерным для ИМ было преобладание активного полиморфноядерного лейкоцитарного типа ММР-8 в слюне. ММР-8 и TIMP-1 ассоциированы с ИБС и ИМ. TIMP-1 является основным эндогенным ингибитором ММР-8. ММР-8 и TIMP-1, а также соотношение ММР-8/TIMP-1 в сыворотке крови отражают прогрессирование и тяжесть ССЗ. Таким образом, при ИМ в слюне и в крови наблюдается сходное изменение экспрессии ММР и TIMP.

Уровень креатинфосфокиназы (СРК) в слюне в первые и вторые сутки после развития ИМ оказался значительно выше по сравнению с нормой. После острого ИМ наблюдается повышение уровня КК-МВ в слюне и в сыворотке крови. Более того, уровень КК-МВ слюны коррелирует с этим показателем в плазме крови.

В первый день после развития ИМ выявлена корреляция между увеличением сегмента ST на ЭКГ и концентрацией кортизола в слюне пациентов. У большинства выживших больных концентрация кортизола в слюне на 3 сутки снижалась до нормального уровня, а у боль-

ных, умерших в период госпитализации, напротив, возрастала. Снижение уровня кортизола в слюне с высокой вероятностью указывает на благоприятный исход заболевания.

Уровни ишемически модифицированного альбумина (ИМА) в слюне у пациентов в первый день после ИМ оказались выше по сравнению с контролем. Кроме того, наблюдалась положительная корреляция между уровнем ИМА в слюне и сыворотке крови в первый и второй день после ИМ.

Концентрация СРБ, натрийуретического пептида мозга (NTproBNP), MMP-9 и TNF α повышается в слюне у пациентов с ИМ по сравнению со здоровыми донорами. Таким образом, в слюне для оценки развития и прогнозирования исхода ИМ целесообразно использовать следующие молекулы: α -амилаза, TnI, СРБ, sICAM-1, sCD40L, миелопероксидаза, MMP-8, MMP-9, TIMP-1, TNF- α , миоглобин, IL-1 β , адипонектин, RANTES, СРК, NTproBNP, кортизол, КК-МВ, ИМА.

Экспрессия в слюне сигнальных молекул-маркеров гипертонической болезни

Установлено, что у пациентов с различной степенью артериальной гипертензии уровень СРБ в слюне коррелирует с концентрацией в плазме крови. СРБ является одним из воспалительных медиаторов, который продуцируется в ответ на острые травмы и инфекции. СРБ играет важную роль в атерогенезе. Концентрация СРБ в слюне положительно коррелировала со значениями артериального давления, импульсного давления, скоростью пульсовой волны, индексом массы тела, метаболическим синдромом и толщиной интима-медиа. Кроме того, повышенное содержание СРБ в слюне у пациентов старших возрастных групп было связано с наличием каротидных бляшек. При проведении многофакторного анализа наблюдалась корреляция концентрации СРБ и активности MMP-9 в слюне с толщиной сосудистой стенки, концентрации LTB4 и PGE2 — с ригидностью артериальной стенки, а концентрации лизоцима — с гипертонией. Таким образом, в слюне для оценки развития и прогнозирования исхода ГБ целесообразно использовать следующие молекулы: СРБ, MMP-9, LTB4, PGE2, креатинин и лизоцим.

Экспрессия в слюне сигнальных молекул-маркеров инсульта

Известно, что уровень кортизола в слюне и сыворотке крови достоверно выше у пациентов с острым ишемическим инсультом по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, уровень кортизола повышался с увеличением степени тяжести инсульта, наличием осложнений, коррелирует с летальным исходом. Также была обнаружена положительная корреляция между уровнем кортизола в слюне и возрастом.

Экспрессия в слюне сигнальных молекул-маркеров сердечной недостаточности

Концентрация α -амилазы слюны является наиболее изученным биомаркером функциональной активности вегетативной нервной системы. Этот показатель также связан с развитием СН. Известно, что уровень α -амилазы слюны имеет выраженный суточный профиль: высокий — при пробуждении, низкий — через 30 минут с постепенным повышением к концу дня. Следовательно, является целесообразным сравнение концентрации α -амилазы слюны в одно и то же время суток. Была установлена положительная корреляция между уровнем α -амилазы слюны и возрастом в норме. Кроме того, при СН концентрация α -амилазы в слюне повышена, что указывает на возможность использования α -амилазы в качестве неинвазивного биомаркера СН.

Экспрессия в слюне сигнальных молекул-маркеров кардиомиопатии

Были проведены исследования экспрессии биомаркеров в сыворотке крови и слюне пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГК) после алкогольной септальной абляции (АСА). Введение алкоголя во время процедуры абляции приводит к контролируемому ИМ и последующим процессам воспаления и ремоделирования тканей, которые позволяют улучшить гемодинамику.

В течение нескольких часов, следующих за АСА, наблюдался рост концентрации ферментов СРК, КК-МВ и TnI в слюне, согласующийся

с данными при спонтанном некрозе миокарда. Также, как и при ИМ, при кардиомиопатии уровни TnI, КК-МВ и миоглобина повышались через 16 часов при повреждении миокарда после АСА, что коррелировало со степенью ИМ. Эти данные указывают на возможность использования концентраций КК-МВ, миоглобина и TnI в слюне при скрининге некроза миокарда.

Была изучена экспрессия СРБ, MMP-9 и миелопероксидазы в слюне при кардиомиопатии. Эти биомаркеры связаны с воспалением, повреждением и ремоделированием тканей. Прирост уровня СРБ был зарегистрирован через 48 часов после АСА. Спустя 8 часов после АСА наблюдалась тенденция к снижению уровня MMP-9 и миелопероксидазы в сыворотке крови и слюне, сохранявшаяся в течении 48 часов. Известно, что MMP-9 ассоциируется с ремоделированием коллагена, а СРБ и миелопероксидаза имеют важное значение для прогнозирования риска смертности от ССЗ. Таким образом, уровни исследуемых молекул в слюне могут дать важную диагностическую информацию о прогрессировании некроза миокарда. Исходя из этого, в слюне для оценки развития и прогнозирования исхода кардиомиопатии целесообразно использовать молекулы, экспрессия которых изменяется при ИМ: СРБ, СРК, КК-МВ, TnI, миоглобин, MMP-9 и миелопероксидаза.

Экспрессия в слюне сигнальных молекул-маркеров атеросклероза

Известно, что СРБ является воспалительным медиатором, который продуцируется в ответ на острую травму или инфекцию и может опосредовать воспалительный ответ, инициируя каскад комплемента. Это может способствовать атерогенезу. Уровень СРБ в слюне были сопоставим с концентрацией в плазме крови пациентов с высоким риском развития ССЗ. Также при атеросклерозе в слюне повышено содержание TnI, высвобождающегося в ответ на некроз сердечной ткани.

Более высокие уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и PGE2 в слюне были выявлены у пациентов с каротидным атеросклерозом. Таким образом, в слюне могут быть выявлены сле-

дующие маркеры для диагностики атеросклероза: IL-1 β , IL-6, TNF- α , PGE2, СРБ и TnI.

Приведенные данные позволяют сделать следующее заключение. Слюна — удобный биологический материал для неинвазивной диагностики ССЗ по информативности не уступающий крови. Общим маркером таких ССЗ, как ИБС, ИМ, ГБ, кардиомиопатия и атеросклероз, является СРБ. Повышение концентрации TnI в слюне было характерно одновременно для ИБС, ИМ, атеросклероза и кардиомиопатии; MMP-9 — для ИБС, ИМ, ГБ и кардиомиопатии; PGE2 — для ИБС, ГБ и атеросклероза; LTB4 — для ИБС и ГБ. α -амилаза слюны является прогностически значимым маркером для диагностики ИМ и СН, миелопероксидаза, СРК, КК-МВ и миоглобин — для диагностики ИМ и кардиомиопатии. Гиперэкспрессия MMP-8 и TIMP-1 в слюне ассоциирована с развитием ИБС и ИМ, TNF- α и IL-1 β — с ИМ и атеросклерозом, кортизол — с ИМ и инсультом. Повышение уровня креатинина и лизоцима в слюне являются предикторами ИБС и ГБ. Также в слюне были обнаружены молекулы, повышение экспрессии которых свойственно только для развития ИБС: грелин и обестатин. Для ИМ специфичными маркерами в слюне являются: sICAM-1, sCD40L, адипонектин, RANTES, NTproBNP и ИМА, а для атеросклероза — IL-6. Таким образом, слюна может представлять собой альтернативную биологическую среду для оценки риска развития и дифференциальной диагностики сердечно-сосудистой патологии.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ В СЛЮНЕ

Материал слюны здоровых доноров (без ССЗ, 73 человека, контроль), пациентов с ИМ (65 человек) и пациентов с ГБ (60 человек) был получен от лиц среднего ($55,3 \pm 2,1$ года) и пожилого возраста ($71,0 \pm 2,7$ года). Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании. Лица контрольной группы на основании клинического, лабораторного и инструментального обследования были отнесены к категории практически здоровых людей в соответствии с возрастной нормой. Все пациенты на момент участия в исследовании прошли обследование стоматолога и не имели заболеваний зубочелюстной системы. Диагноз ИМ ставили пациентам на основании физикального осмотра врача, снижения артериального давления на 10–15 мм.рт.ст., результатов общего клинического анализа крови и мочи, повышения уровня миоглобина в крови в первые сутки после госпитализации в стационар, результатов ЭКГ. Диагноз ГБ 2 стадии был поставлен пациентам на основании постоянного (4 года и более) повышенного диастолического и систолического давления до значений около 110/170 мм рт ст, наличии кровоизлияний на глазном дне при офтальмологическом осмотре и гипертрофии левого желудочка сердца по данным электрокардиографии. Слюну забирали в период с 10 до 12 ч утра. За 1 ч до забора слюны пациенты не принимали пищу и не проводили гигиену полости рта.

Определение концентрации сигнальных молекул в слюне осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием набора (HS) — CRP EIA kit (DRG International Inc., Springfield New Jersey, USA), включающего материалы для прямого определения цитокинов (IL-8, TNF α), матриксных металлопротеиназ (MMP-8, MMP-9), маркеров патологии сердечно-сосудистой системы (сердечный тропонин I, сердечный тропонин T, креатинкиназа), маркеров старения (FNDC5, p16) в слюне человека. Как описано выше, эти сигнальные молекулы играют важную роль в патогенезе ГБ, ИМ и старении организма. Увеличение концентрации IL-8 в слюне и плазме крови было охарактеризовано в качестве предиктора ССЗ. Данные изменения прогрессировали с тяжестью и дли-

тельностью ГБ. Фактор некроза опухоли TNF α стимулирует выделение каскада эндогенных медиаторов воспаления: IL-1, IL-6, IL-8 при развитии ССЗ. Кроме того, TNF α способен повышать проницаемость сосудистой стенки, что способствует повреждению эндотелиальных клеток, тромбозу, формированию геморрагических некрозов. Повышение уровня TNF- α в слюне было выявлено у пациентов с каротидным атеросклерозом. Известно, что у пациентов с острым ИМ с 1 суток заболевания наблюдался рост уровня цитокинов IL-6, — 8, — 12, IFN- γ и TGF- α в сыворотке крови с максимальными уровнями для IL-8, — 12 и INF- γ на 7 сутки, а для IL-6, TGF- α — на 14 сутки. Активность IL-8, вызывающего стимуляцию лизосомальных ферментов нейтрофилов и ангиогенеза, определяет его способность регулировать фагоцитоз в зоне некроза. IL-8 — один из основных провоспалительных хемокинов, секретируемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, является хемоаттрактантом и активатором нейтрофилов. Роль TNF α в патогенезе атеросклероза, ИБС и ИМ заключается в подавлении продукции TIMP фибробластами. Синтез избыточного количества MMP вызывает разрыв атеросклеротической бляшки. Кроме того, TNF α стимулирует синтез IL-6 клетками гладких мышц сосудистой стенки. Показано, что повышение уровня TNF α в крови свидетельствует о рецидиве ИМ. В исследовании у 154 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST на 1 сутки заболевания концентрация TNF α в крови была в 2 раза выше нормы. На 10 сутки после ИМ содержание TNF α и IL-8 в плазме крови было в 4 раза выше нормы. Концентрации IL-8, TNF α , MMP-2 и MMP-9 в слюне были выше в 1,5–5,2 раза у пациентов с острым ИМ и положительно коррелировали с концентрациями этих цитокинов в плазме крови. Через 1 час после развития ИМ концентрация MMP-8, MMP-9 и TIMP-1 в плазме крови повышается в 2 раза. Через 3 дня после ИМ выявлен второй пик увеличения активности MMP-8 и MMP-9 в плазме крови, что отражает миграцию макрофагов и нейтрофилов к очагу поражения. Ранняя активация MMPs, вероятно, свидетельствует об их вовлечении в патогенез ИМ, включая развитие воспалительной реакции, ангиогенез, трансформацию соединительной ткани. Однако в других исследованиях концентрация MMP-9 в слюне не отличалась в норме и при ИМ. Кроме того, повышение экспрессии MMPs в крови и снижение синтеза их ингибитора TIMP-1 ассоциированы с ГБ и ИБС.

При гибели миокардиоцитов тропонины поступают в периферический кровоток как в свободном, так и в связанном с другими компонентами тропонинового комплекса виде. В венозной крови тропонины определяются спустя 3–5 часов и достигают своего пика в первые 12–24 часа от начала ИМ. Повышение активности креатинкиназы традиционно является диагностическим маркером острого ИМ, что широко используется для ранней дифференциальной диагностики. Повышение более 6% от общей креатинкиназы отмечается уже через 2–4 часа после начала острого болевого приступа, максимум достигается через 12–24 часа, возврат показателя к норме происходит на 3-и сутки. К концу первых суток уровень фермента в 3–20 раз превышает норму. При расширении зоны инфаркта нормализация происходит позднее, что позволяет диагностировать пролонгированное или рецидивирующее течение. Величина повышения активности креатинкиназы коррелирует с размером пораженной зоны миокарда.

Ирисин (FNDC5) — мембранный белок, который является предшественником одноименного пептидного гормона. Ирисин способствует снижению вероятности образования атеросклеротических бляшек и его содержание в крови снижается с возрастом. Переливание крови старым мышам от молодых способствовало повышению концентрации FNDC5 у старых животных и приводило к нормализации функций сердечно-сосудистой системы. Уровень ирисина в слюне и плазме крови постепенно снижается в течение 48 часов после ИМ. Кроме того, концентрация ирисина в крови отрицательно коррелирует с возрастом. Повышенный уровень ирисина в крови является благоприятным прогностическим признаком течения ССЗ и снижает вероятность возникновения острого ИМ и ишемических инсультов.

Белок p16, ингибитор циклин-зависимых киназ, также как ирисин, является маркером клеточного старения. Экспрессия p16 в эндотелии и других тканях увеличивается с возрастом.

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS Statistics 17.0. Характер распределения показателей определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Оценку различий между выборками проводили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении данных), непараметрического U-критерия Манна-Уитни (в случае отсутствия нормального распределения данных).

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ В СЛЮНЕ У ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА БЕЗ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ, ПРИ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Концентрация IL-8 в слюне у людей разного возраста в норме, при гипертонической болезни и инфаркте миокарда

У лиц без ССЗ среднего возраста концентрация IL-8 в слюне составила $0,21 \pm 0,04$ нг/мл. У пациентов пожилого возраста в контрольной группе этот показатель повышался в 2,14 раза до $0,45 \pm 0,06$ нг/мл (рис. 2). У пациентов среднего возраста с ИМ концентрация IL-8 в слюне составила $3,22 \pm 0,17$ нг/мл и была в 15,33 раза выше по сравнению с соответствующим контролем. У пациентов среднего возраста с ГБ концентрация IL-8 в слюне составила $0,30 \pm 0,05$ нг/мл и статистически значимо не отличалась от этого показателя в контроле (рис. 2). У пациентов пожилого возраста с ИМ концентрация IL-8 в слюне составила $3,19 \pm 0,17$ нг/мл, что в 7,09 раза выше по сравнению с соответствующим контролем. Кроме того, у пациентов пожилого воз-

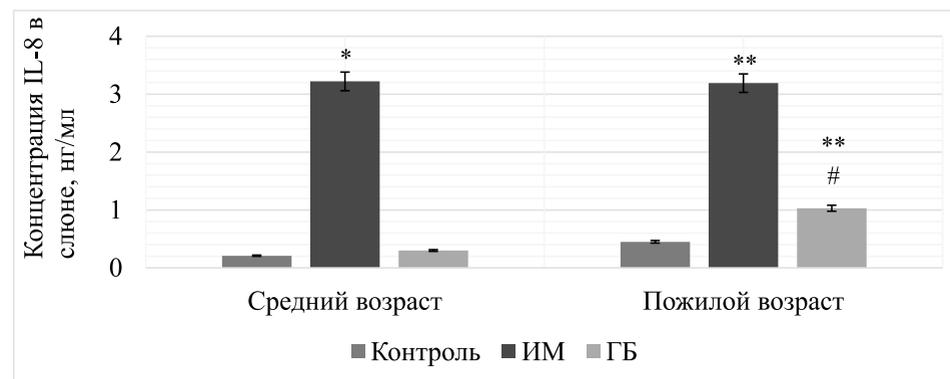


Рис. 2. Концентрация IL-8 в слюне лиц, среднего и пожилого возраста при отсутствии и наличии сердечно-сосудистой патологии.

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц среднего возраста.

** — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц пожилого возраста.

— $p < 0,05$ по сравнению с группой «ГБ» у лиц среднего возраста.

раста с ГБ концентрация IL-8 в слюне увеличивалась в 2,29 раза до $1,03 \pm 0,15$ нг/мл по сравнению с контролем (рис. 2).

При переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ИМ концентрация IL-8 в слюне статистически значимо не различалась, но было обнаружено повышение данного показателя в 3,43 раза при переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ГБ (рис. 2).

Таким образом, цитокин IL-8 обладает высокой информативностью в отношении старения организма, и его концентрация в слюне статистически значимо увеличивается с возрастом. Также концентрацию IL-8 в слюне можно использовать для ранней диагностики ИМ как у лиц среднего, так и пожилого возраста. Диагностической информативностью в отношении ГБ IL-8 обладает только для лиц пожилого возраста.

Концентрация TNF α в слюне у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии, при гипертонической болезни и инфаркте миокарда

У лиц без ССЗ среднего возраста концентрация TNF α в слюне составила $0,31 \pm 0,06$ нг/мл. У пациентов пожилого возраста в контрольной группе этот показатель повышался в 2,10 раза до $0,65 \pm 0,07$ нг/мл (рис. 3). У пациентов среднего возраста с ИМ концентрация TNF α в слюне составила $2,63 \pm 0,24$ нг/мл и была в 8,48 раза выше по сравнению с соответствующим контролем. У пациентов среднего возраста с ГБ концентрация TNF α в слюне составила $0,42 \pm 0,07$ нг/мл и статистически значимо не отличалась от этого показателя в контроле (рис. 3). У пациентов пожилого возраста с ИМ концентрация TNF α в слюне составила $2,79 \pm 0,25$ нг/мл, что в 4,29 раза выше по сравнению с соответствующим контролем. Кроме того, у пациентов пожилого возраста с ГБ концентрация TNF α в слюне увеличивалась в 3,26 раза до $2,12 \pm 0,31$ нг/мл по сравнению с контролем (рис. 3). При переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ИМ концентрация TNF α в слюне статистически значимо не различалась, но было обнаружено повышение данного показателя в 5,05 раза при переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ГБ (рис. 3).

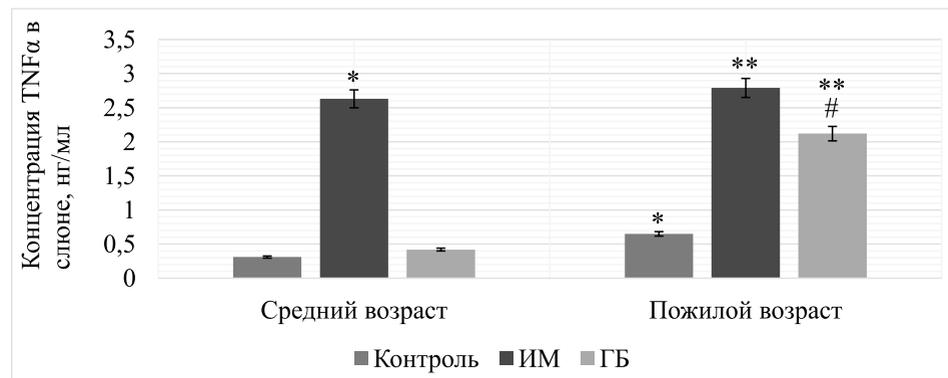


Рис. 3. Концентрация TNF α в слюне лиц среднего и пожилого возраста при отсутствии и наличии сердечно-сосудистой патологии.

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц среднего возраста.

** — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц пожилого возраста.

— $p < 0,05$ по сравнению с группой «ГБ» у лиц среднего возраста.

Таким образом, цитокин TNF α обладает высокой информативностью в отношении старения организма, и его концентрация в слюне статистически значимо увеличивается с возрастом. Также, концентрацию TNF α в слюне можно использовать для ранней диагностики ИМ как у лиц среднего, так и пожилого возраста. Диагностической информативностью в отношении ГБ TNF α обладает для лиц пожилого возраста.

КОНЦЕНТРАЦИЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В СЛЮНЕ У ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА БЕЗ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ, ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Концентрация ММР-8 в слюне у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии, при гипертонической болезни и инфаркте миокарда

У лиц без ССЗ среднего возраста концентрация ММР-8 в слюне составила $1,03 \pm 0,14$ нг/мл. У пациентов пожилого возраста в контрольной группе этот показатель снижался в 1,59 раза до $0,65 \pm 0,07$ нг/мл (рис. 4). У пациентов среднего возраста с ИМ концентрация ММР-8 в слюне составила $4,47 \pm 0,15$ нг/мл и была в 4,34 раза выше по сравнению с соответствующим контролем. У пациентов среднего возраста с ГБ концентрация ММР-8 в слюне составила $2,19 \pm 0,12$ нг/мл и была в 2,13 раза выше по сравнению с соответствующим контролем (рис. 4). У пациентов пожилого возраста с ИМ концентрация ММР-8 в слюне

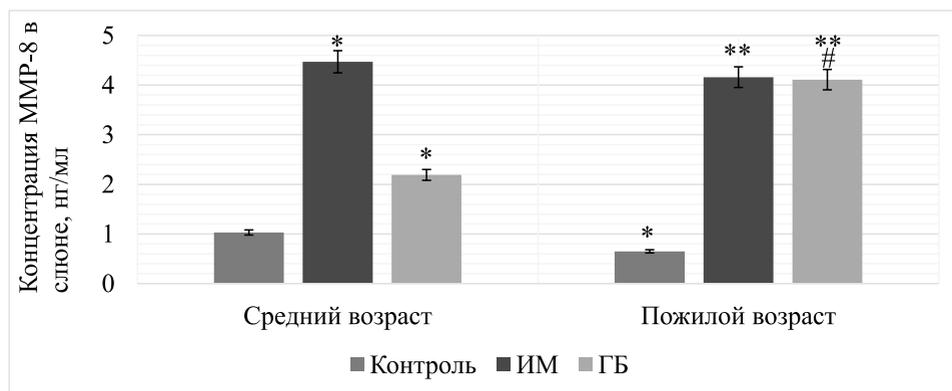


Рис. 4. Концентрация ММР-8 в слюне лиц среднего и пожилого возраста при отсутствии и наличии сердечно-сосудистой патологии.

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц среднего возраста.

** — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц пожилого возраста.

— $p < 0,05$ по сравнению с группой «ГБ» у лиц среднего возраста.

составила $4,16 \pm 0,27$ нг/мл, что в 6,40 раза выше по сравнению с соответствующим контролем. Кроме того, у пациентов пожилого возраста с ГБ концентрация ММР-8 в слюне увеличивалась в 6,32 раза до $4,11 \pm 0,17$ нг/мл по сравнению с контролем (рис. 4). При переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ИМ концентрация ММР-8 в слюне статистически значимо не различалась, но было обнаружено повышение данного показателя в 1,88 раза при переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ГБ (рис. 4).

Таким образом, металлопротеиназа ММР-8 обладает высокой информативностью в отношении старения организма, и ее концентрация в слюне статистически значимо уменьшается с возрастом. Также концентрацию ММР-8 в слюне можно использовать для диагностики ИМ и ГБ у лиц среднего и пожилого возраста.

Концентрация ММР-9 в слюне у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии, при гипертонической болезни и инфаркте миокарда

У лиц без ССЗ среднего возраста концентрация ММР-9 в слюне составила $1,35 \pm 0,17$ нг/мл. У пациентов пожилого возраста в контрольной группе этот показатель повышался до $1,42 \pm 0,16$ нг/мл но статистически значимо не отличался (рис. 5). У пациентов среднего возраста с ИМ концентрация ММР-9 в слюне составила $6,20 \pm 0,19$ нг/мл и была в 4,59 раза выше по сравнению с соответствующим контролем. У пациентов среднего возраста с ГБ концентрация ММР-9 в слюне составила $3,21 \pm 0,11$ нг/мл и была в 2,38 раза выше по сравнению с соответствующим контролем (рис. 5). У пациентов пожилого возраста с ИМ концентрация ММР-9 в слюне составила $6,75 \pm 0,29$ нг/мл, что в 4,75 раза выше по сравнению с соответствующим контролем. Кроме того, у пациентов пожилого возраста с ГБ концентрация ММР-9 в слюне увеличивалась в 3,35 раза до $4,75 \pm 0,22$ нг/мл по сравнению с контролем (рис. 5). При переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ИМ концентрация ММР-9 в слюне статистически значимо не различалась, но было обнаружено повышение данного показателя в 1,48 раза при переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ГБ (рис. 5).

Таким образом, концентрацию ММР-9 в слюне можно использовать для ранней диагностики ИМ и ГБ у лиц среднего и пожилого возраста.

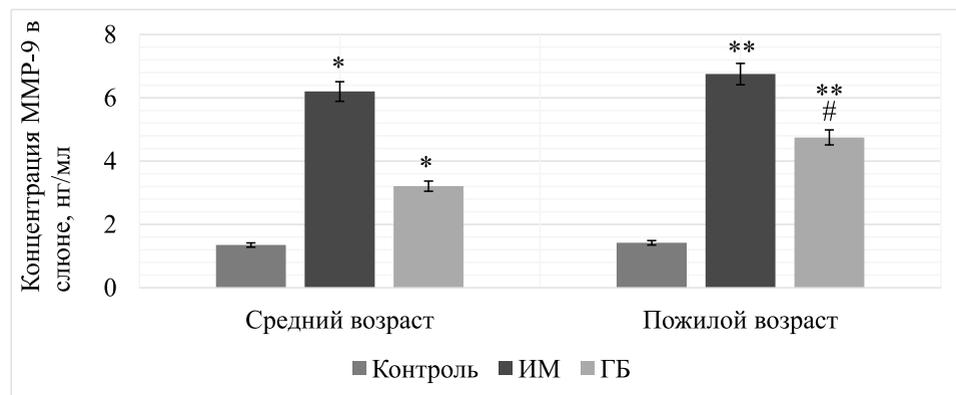


Рис. 5. Концентрация ММР-9 в слюне лиц среднего и пожилого возраста при отсутствии и наличии сердечно-сосудистой патологии.

- * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц среднего возраста.
- ** — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц пожилого возраста.
- # — $p < 0,05$ по сравнению с группой «ГБ» у лиц среднего возраста.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛ-МАРКЕРОВ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В СЛЮНЕ У ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА БЕЗ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ, ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Концентрация сердечного тропонина I в слюне у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии, при гипертонической болезни и инфаркте миокарда

У лиц без ССЗ среднего возраста концентрация тропонина I в слюне составила $0,005 \pm 0,001$ нг/мл. У пациентов пожилого возраста в контрольной группе этот показатель повышался до $0,006 \pm 0,001$ нг/мл но статистически значимо не отличался (рис. 6). У пациентов среднего возраста с ИМ концентрация тропонина I в слюне составила $0,40 \pm 0,09$ нг/мл и была в 80,00 раза выше по сравнению с соответствующим контролем. У пациентов среднего возраста с ГБ концентрация тропонина I в слюне составила $0,010 \pm 0,003$ нг/мл и статистически значимо от контроля не отличалась (рис. 6). У пациентов пожилого возраста

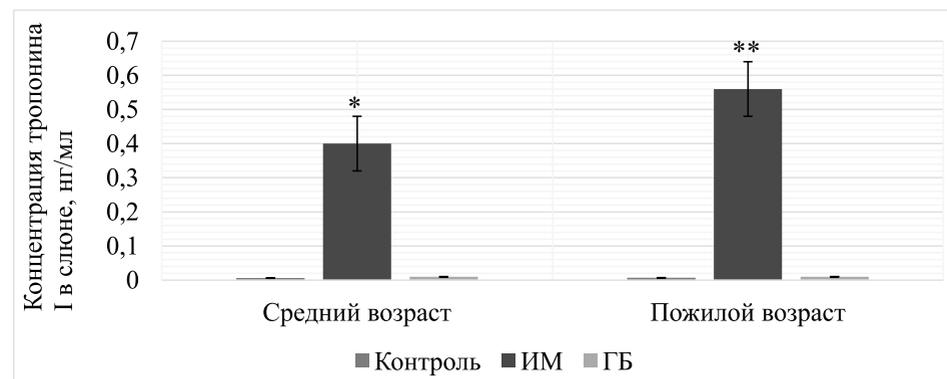


Рис. 6. Концентрация тропонина I в слюне лиц среднего и пожилого возраста при отсутствии и наличии сердечно-сосудистой патологии.

- * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц среднего возраста.
- ** — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц пожилого возраста.

та с ИМ концентрация тропонина I в слюне составила $0,56 \pm 0,12$ нг/мл, что в 93,33 раза выше по сравнению с соответствующим контролем. Кроме того, у пациентов пожилого возраста с ГБ концентрация тропонина I в слюне увеличивалась до $0,010 \pm 0,002$ нг/мл но статистически значимо от контроля не отличалась (рис. 6). При переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ИМ концентрация тропонина I в слюне статистически значимо не различалась, также, как и при переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ГБ (рис. 6).

Полученные результаты продемонстрировали увеличение концентрации тропонина I в слюне пациентов среднего и пожилого возраста, страдающих ИМ, что соответствует литературным данным, полученным на материале крови. В остальных исследуемых группах статистически значимого изменения концентрации тропонина I обнаружено не было, что свидетельствует о том, что тропонин I является специфическим маркером ИМ. Таким образом, концентрация тропонина I в слюне обладает высокой информативностью в отношении развития ИМ в любом возрасте, ее можно использовать для ранней диагностики ИМ.

Концентрация сердечного тропонина T в слюне у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии, при гипертонической болезни и инфаркте миокарда

У лиц без ССЗ среднего возраста концентрация тропонина T в слюне составила $0,008 \pm 0,002$ нг/мл. У пациентов пожилого возраста в контрольной группе этот показатель снижался до $0,007 \pm 0,001$ нг/мл но статистически значимо не отличался (рис. 7). У пациентов среднего возраста с ИМ концентрация тропонина T в слюне составила $0,27 \pm 0,03$ нг/мл и была в 33,75 раза выше по сравнению с соответствующим контролем. У пациентов среднего возраста с ГБ концентрация тропонина T в слюне составила $0,009 \pm 0,002$ нг/мл и статистически значимо от контроля не отличалась (рис. 7). У пациентов пожилого возраста с ИМ концентрация тропонина T в слюне составила $0,43 \pm 0,10$ нг/мл, что в 61,43 раза выше по сравнению с соответствующим контролем. Кроме того, у пациентов пожилого возраста с ГБ концентрация тропонина T в слюне увеличивалась до $0,010 \pm 0,003$ нг/мл но статистически значимо от контроля не отличалась (рис. 7). При переходе от среднего

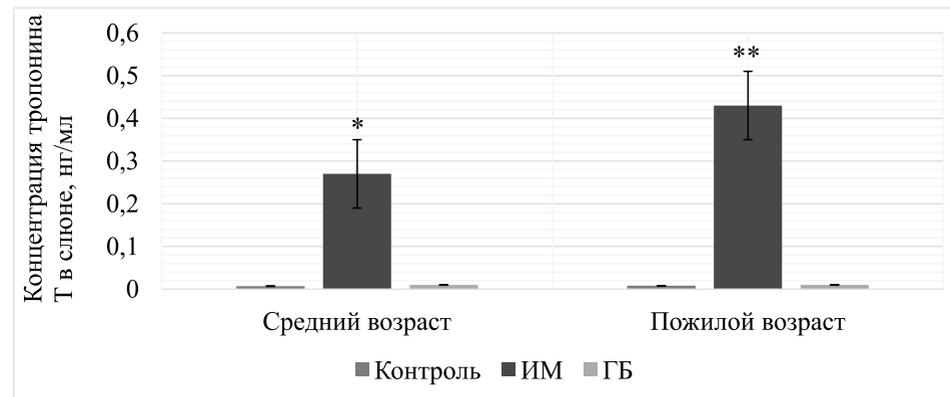


Рис. 7. Концентрация тропонина T в слюне лиц среднего и пожилого возраста при отсутствии и наличии сердечно-сосудистой патологии.

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц среднего возраста.

** — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц пожилого возраста.

возраста к пожилому у лиц с ИМ концентрация тропонина T в слюне статистически значимо не различалась, также, как и при переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ГБ (рис. 7).

Результаты, продемонстрировавшие увеличение концентрации тропонина T в слюне пациентов среднего и пожилого возраста, страдающих ИМ, соответствуют литературным данным, полученным на материале крови. Особого внимания достоин тот факт, что в остальных исследуемых группах статистически значимого изменения концентрации тропонина T обнаружено не было, что свидетельствует о том, что тропонин T является специфическим маркером ИМ. Таким образом, концентрация тропонина T в слюне обладает высокой информативностью в отношении развития ИМ в любом возрасте, ее можно использовать для ранней диагностики ИМ.

Концентрация креатинкиназы в слюне у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии, при гипертонической болезни и инфаркте миокарда

У лиц без ССЗ среднего возраста концентрация креатинкиназы в слюне составила $0,010 \pm 0,001$ нг/мл. У пациентов пожилого возраста

в контрольной группе этот показатель повышался до $0,011 \pm 0,001$ нг/мл но статистически значимо не отличался (рис. 8). У пациентов среднего возраста с ИМ концентрация креатинкиназы в слюне составила $0,60 \pm 0,14$ нг/мл и была в 60,00 раза выше по сравнению с соответствующим контролем. У пациентов среднего возраста с ГБ концентрация креатинкиназы в слюне составила $0,011 \pm 0,003$ нг/мл и статистически значимо от контроля не отличалась (рис. 8). У пациентов пожилого возраста с ИМ концентрация креатинкиназы в слюне составила $0,53 \pm 0,10$ нг/мл, что в 48,18 раза выше по сравнению с соответствующим контролем. Кроме того, у пациентов пожилого возраста с ГБ концентрация креатинкиназы в слюне увеличивалась до $0,011 \pm 0,003$ нг/мл но статистически значимо от контроля не отличалась (рис. 8). При переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ИМ концентрация креатинкиназы в слюне статистически значимо не различалась, также, как и при переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ГБ (рис. 8).

Таким образом, концентрация креатинкиназы в слюне обладает высокой информативностью в отношении развития ИМ в любом возрасте, ее можно использовать для ранней диагностики ИМ.

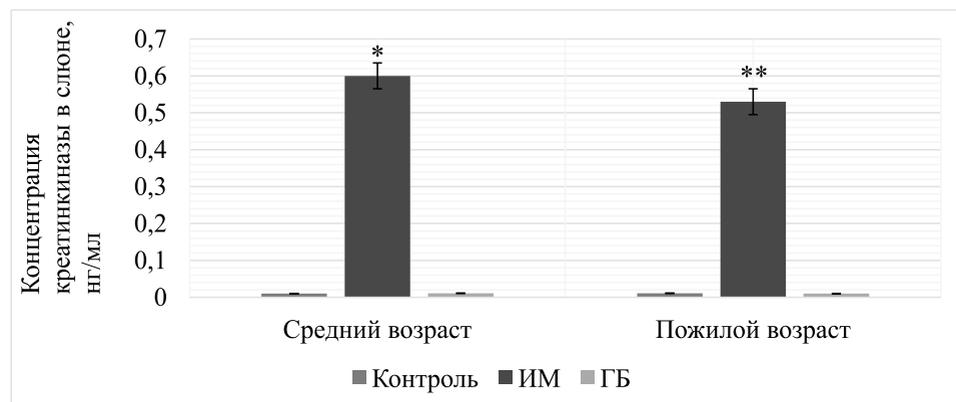


Рис. 8. Концентрация креатинкиназы в слюне лиц среднего и пожилого возраста при отсутствии и наличии сердечно-сосудистой патологии.

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц среднего возраста.

** — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц пожилого возраста.

КОНЦЕНТРАЦИЯ БЕЛКОВ-МАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ В СЛЮНЕ У ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА В НОРМЕ, ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Концентрация FNDC5 в слюне у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии, при гипертонической болезни и инфаркте миокарда

У лиц без ССЗ среднего возраста концентрация FNDC5 в слюне составила $3,55 \pm 0,10$ нг/мл. У пациентов пожилого возраста в контрольной группе этот показатель снижался в 1,80 раза до $1,97 \pm 0,09$ нг/мл (рис. 9). У пациентов среднего возраста с ИМ концентрация FNDC5 в слюне составила $2,00 \pm 0,16$ нг/мл и была в 1,78 раза ниже по сравнению с соответствующим контролем. У пациентов среднего возраста с ГБ концентрация FNDC5 в слюне составила $2,07 \pm 0,18$ нг/мл и была в 1,72 раза выше по сравнению с соответствующим контролем (рис. 9). У пациентов пожилого возраста с ИМ концентрация FNDC5 в слюне составила $2,05 \pm 0,15$ нг/мл и статистически значимо от контроля не отличалась. Кроме того, у пациентов пожилого возраста с ГБ концентрация FNDC5 в слюне составила $1,75 \pm 0,15$ нг/мл и статистически

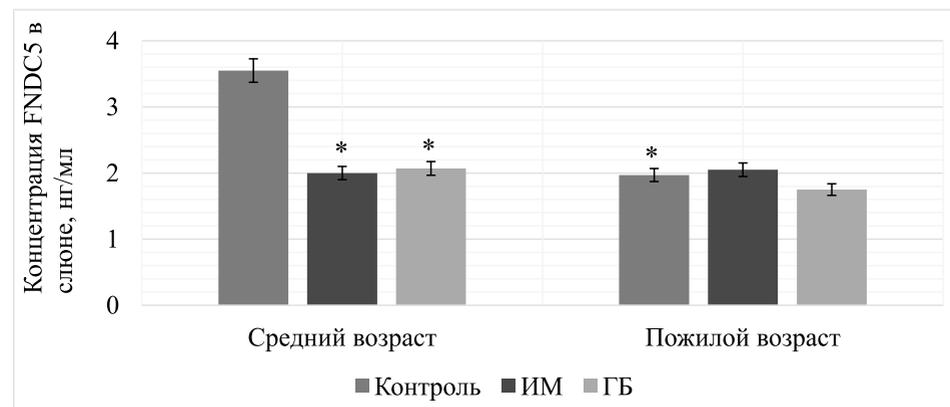


Рис. 9. Концентрация FNDC5 в слюне лиц среднего и пожилого возраста при отсутствии и наличии сердечно-сосудистой патологии.

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц среднего возраста.

значимо от контроля не отличалась (рис. 9). При переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ИМ концентрация FNDC5 в слюне статистически значимо не различалась, также, как и при переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ГБ (рис. 9).

Полученные результаты по исследованию концентрации FNDC5 в слюне и ее снижение при переходе от среднего к пожилому возрасту согласуются с данными литературы по исследованию данного маркера в крови и слюне при старении. Результаты, продемонстрировавшие снижение концентрации FNDC5 в слюне пациентов среднего возраста, страдающих ИМ и ГБ, также полностью соответствуют литературным данным, полученным на биологическом материале слюны и крови. Для пожилого возраста статистически значимых изменений концентрации FNDC5 в слюне пациентов, страдающих ИМ и ГБ, обнаружено не было. Таким образом, FNDC5 обладает высокой информативностью в отношении старения организма, и его концентрация в слюне статистически значимо уменьшается с возрастом. Также, концентрацию FNDC5 в слюне можно использовать для ранней диагностики ИМ и ГБ у лиц среднего возраста.

Концентрация p16 в слюне у людей разного возраста без сердечно-сосудистой патологии, при гипертонической болезни и инфаркте миокарда

У лиц без ССЗ среднего возраста концентрация p16 в слюне составила $0,20 \pm 0,03$ нг/мл. У пациентов пожилого возраста в контрольной группе этот показатель повышался в 4,75 раза до $0,95 \pm 0,11$ нг/мл (рис. 10). У пациентов среднего возраста с ИМ концентрация p16 в слюне составила $0,20 \pm 0,04$ нг/мл и статистически значимо от контроля не отличалась. У пациентов среднего возраста с ГБ концентрация p16 в слюне составила $0,23 \pm 0,04$ нг/мл и также статистически значимо от контроля не отличалась (рис. 10). У пациентов пожилого возраста с ИМ концентрация p16 в слюне составила $1,00 \pm 0,19$ нг/мл и статистически значимо от контроля не отличалась. Кроме того, у пациентов пожилого возраста с ГБ концентрация p16 в слюне увеличивалась в 3,27 раза до $3,11 \pm 0,17$ нг/мл по сравнению с контролем (рис. 10). При переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ИМ концен-

трация p16 в слюне повышалась в 5,00 раза, также было обнаружено повышение данного показателя в 13,52 раза при переходе от среднего возраста к пожилому у лиц с ГБ (рис. 10).

Полученные результаты по исследованию концентрации p16 в слюне и ее повышение при переходе от среднего к пожилому возрасту согласуются с данными литературы по исследованию данного маркера в крови при старении. Для среднего возраста статистически значимых изменений концентрации p16 в слюне пациентов, страдающих ИМ и ГБ обнаружено не было, также, как и для пациентов пожилого возраста, страдающих ИМ. Таким образом, p16 обладает высокой информативностью в отношении старения организма, и его концентрация в слюне статистически значимо увеличивается с возрастом. Также, концентрацию p16 в слюне можно использовать для ранней диагностики ГБ у лиц пожилого возраста.

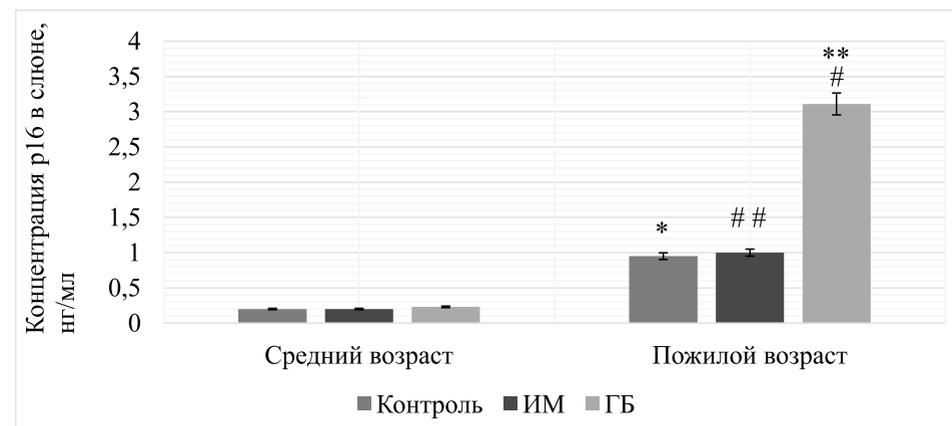


Рис. 10. Концентрация p16 в слюне лиц среднего и пожилого возраста при отсутствии и наличии сердечно-сосудистой патологии.

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц среднего возраста.

** — $p < 0,05$ по сравнению с контролем у лиц пожилого возраста.

— $p < 0,05$ по сравнению с группой «ГБ» у лиц среднего возраста.

— $p < 0,05$ по сравнению с группой «ИМ» у лиц среднего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ССЗ являются важнейшей медико-социальной проблемой здравоохранения всех высокоразвитых стран. Рост частоты встречаемости ССЗ связан с повышением доли лиц пожилого и старческого возраста в общей численности населения. Первое место в структуре смертности от ССЗ занимает ИБС, основным из проявлений которой является ИМ. Кроме того, в настоящее время в развитых и развивающихся странах наблюдается повышение в популяции удельного веса лиц пожилого и старческого возраста с ГБ. Каждый пятый человек в возрасте 40–60 лет страдает ГБ. В возрасте старше 60 лет частота встречаемости этого заболевания повышается. При этом ССЗ, как правило, диагностируются на поздних стадиях развития, когда подбор эффективной лекарственной терапии для их коррекции не всегда возможен. В связи с этим поиск новых, неинвазивных и информативных методов ранней диагностики ССЗ является актуальной задачей персонализированной медицины и геронтологии. В последнее десятилетие появились исследования о роли слюны в качестве диагностического материала для верификации ССЗ. Детектирование сигнальных молекул в слюне может служить неинвазивным, безопасным, легко и быстро выполняемым методом с минимальными затратами.

Была изучена экспрессия молекул (IL-8, TNF α , тропонин I, тропонин T, креатинкиназа, MMP-8, MMP-9, FNDC5 и p16) — маркеров сердечно-сосудистой патологии в слюне лиц среднего и пожилого возраста без патологии, с инфарктом миокарда и гипертонической болезнью. Указанные сигнальные молекулы играют важную роль в патогенезе ГБ, ИМ и старении организма.

Увеличение концентрации IL-8 в слюне и плазме крови было охарактеризовано в качестве предиктора ССЗ. Данные изменения прогрессировали с тяжестью и длительностью ГБ. TNF α стимулирует выделение каскада эндогенных медиаторов воспаления: IL-1, IL-6, IL-8 при развитии ССЗ. Кроме того, TNF α способен повышать проницаемость сосудистой стенки, что способствует повреждению эндотелиальных клеток, тромбозу, формированию геморрагических некрозов. Повышение уровня TNF- α в слюне было выявлено у пациентов

с каротидным атеросклерозом. Повышение экспрессии MMP в крови и снижение синтеза их ингибитора TIMP-1 ассоциированы с ГБ и ИБС. Ирисин (FNDC5) — мембранный белок, являющийся предшественником пептидного гормона ирисина, который способствует снижению вероятности образования атеросклеротических бляшек. Содержание FNDC5 в крови снижается с возрастом. Переливание крови старым мышам от молодых повышало концентрацию этого белка у старых животных и способствовало нормализации функций сердечно-сосудистой системы. Более того, чем выше у людей в крови была концентрация FNDC5 при ИБС, тем более благоприятным оказывался прогноз заболевания и тем реже возникали острый ИМ и ишемические инсульты, в том числе, с летальным исходом. Белок p16, ингибитор циклин-зависимых киназ, является маркером клеточного старения. Его экспрессия в эндотелии и других тканях увеличивается с возрастом.

При исследовании молекул IL-8, TNF α и p16 в слюне здоровых доноров было обнаружено, что при переходе от среднего к пожилому возрасту их концентрация статистически значимо возрастала. Концентрация молекул MMP-8 и FNDC5 статистически значимо снижалась у лиц контрольной группы. Концентрация тропонина I, тропонина T, креатинкиназы и MMP-9 от возраста не зависела. Кроме того, было продемонстрировано статистически значимое увеличение концентрации IL-8, TNF α , тропонина I, тропонина T, креатинкиназы, MMP-8, MMP-9 в слюне пациентов среднего и пожилого возраста, страдающих ИМ. А также снижение концентрации молекулы FNDC5 в слюне пациентов среднего возраста, страдающих ИМ. Концентрация p16 в случае ИМ не изменялась. Также, было обнаружено статистически значимое увеличение концентрации MMP-8, MMP-9 в слюне пациентов среднего и пожилого возраста и повышение концентрации молекул IL-8, TNF α и p16 у лиц пожилого возраста, страдающих ГБ. А также снижение концентрации молекулы FNDC5 в слюне пациентов среднего возраста, страдающих ГБ. Концентрации молекул тропонина I, тропонина T, креатинкиназы в случае ГБ не изменялась.

Полученные результаты позволяют сделать следующее заключение. Исследование концентрации молекул IL-8, TNF α , FNDC5 и p16 в слюне может быть применимо для оценки темпа старения организ-

ма у лиц без ССЗ среднего и пожилого возраста. Кроме того, транскрипционный фактор p16 также обладал высокой информативностью в отношении старения организма у лиц с ИМ. Для ранней диагностики ИМ у лиц среднего возраста можно использовать концентрацию молекул IL-8, TNF α , MMP8, MMP9, тропонин I, тропонин T, креатинкиназу и FNDC5 в слюне. Для лиц пожилого возраста диагностической информативностью в отношении ИМ обладают сигнальные молекулы IL-8, TNF α , тропонин I, тропонин T, креатинкиназа, MMP8 и MMP9 при исследовании их концентрации в слюне.

Кроме того, исследование концентрации молекул IL-8, FNDC5 и p16 в слюне обладает наибольшей информативностью для оценки темпа старения организма при ГБ и у лиц без ССЗ старше 40 лет. Для ранней диагностики ГБ у лиц среднего возраста по материалу слюны можно использовать матриксные металлопротеиназы (MMP-8, MMP-9) и гормон ирисин (FNDC5). Для лиц пожилого возраста диагностической информативностью в отношении ГБ обладают молекулы IL-8, TNF α , MMP-8, MMP-9 и p16.

Таким образом, слюна может использоваться для диагностики темпа старения организма, ИМ и ГБ в качестве альтернативы плазме крови как неинвазивный и высокоинформативный биоматериал.

На основании полученных данных была разработана панель маркеров для оценки степени старения организма и диагностики сердечно-сосудистой патологии (рис. 11). Для оценки темпа старения организма у лиц среднего и пожилого возраста без патологии сердечно-сосудистой системы по материалу слюны можно использовать IL-8, TNF α , MMP8, FNDC5 и p16. Для диагностики ГБ используется та же панель маркеров, что и у лиц без патологии сердечно-сосудистой системы, и к ней добавляется MMP9.

У лиц среднего и пожилого возраста для диагностики ИМ по материалу слюны используются те же маркеры, что для ГБ, и к ним добавляются тропонины I и T и креатинкиназа. При этом следует отметить, что если у лиц без сердечно-сосудистой патологии изменение концентрации описанных выше маркеров в слюне в среднем составляет 2–3 раза, то при наличии ГБ, и, особенно ИМ, изменение этих показателей может достигать десятков раз.

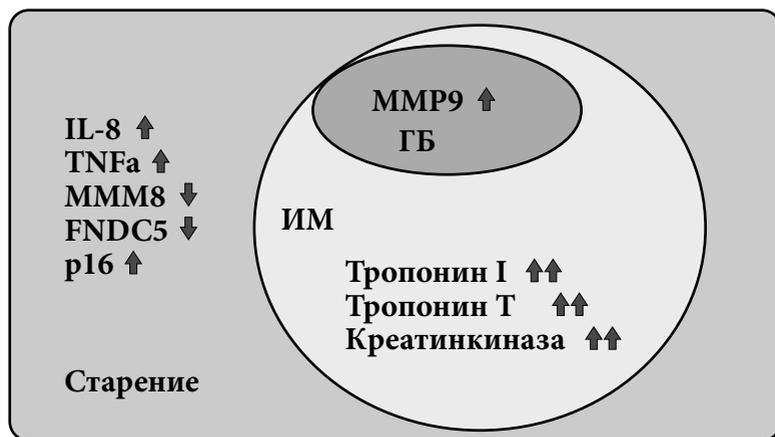


Рис. 11. Схематичное изображение панели маркеров для оценки степени старения организма и диагностики сердечно-сосудистой патологии у людей среднего и пожилого возраста.

КОНТРОЛЬНЫЙ ТЕСТ

1. *Что является одним из основных факторов повышения числа инфарктов миокарда, инсультов, случаев сердечной недостаточности?*
 - А) неуклонное старение населения
 - Б) неправильный образ жизни
 - В) плохое питание
 - Г) плохая экология
 - Д) генетическая предрасположенность
2. *Для какого процента пациентов с гипертонической болезнью характерен ускоренный темп старения организма?*
 - А) 60%
 - Б) 62%
 - В) 72%
 - Г) 70%
 - Д) 22%
3. *Повышенная экспрессия каких сигнальных молекул характерна для эндотелиальной дисфункции и развития гипертонической болезни?*
 - А) ICAM-1, VCAM-2, sP-селектина
 - Б) CD45, VCAM-1, sP-селектина
 - В) ICAM-2, VCAM-1, sP-селектина
 - Г) CD45, ICAM-2, sP-селектина
 - Д) ICAM-1, VCAM-2, CD45
4. *При гипертонической болезни содержание JAM-A в плазме крови возрастает. К какому семейству относится эта молекула?*
 - А) матриксных металлопротеиназ
 - Б) желатиназ
 - В) иммуноглобулинов
 - Г) секретоглобинов
 - Д) молекул адгезии
5. *Тропонины TnT и TnI определяются в плазме крови и слюне*
 - А) только в норме
 - Б) при развитии инфаркта миокарда
 - В) и в норме, и при инфаркте миокарда
 - Г) только при гипертонической болезни
 - Д) в норме и при гипертонической болезни
6. *К концу первых суток после инфаркта миокарда уровень креатинкиназы-MB в плазме крови ...*
 - А) возвращается к норме
 - Б) в 3–20 раз ниже нормы
 - В) в 2 раза ниже нормы
 - Г) в 3–20 раз превышает норму
 - Д) в 2 раза выше нормы
7. *В норме в крови постоянно присутствует минимальное количество С-реактивного белка (<10 мг/л). На 2-ые сутки после инфаркта миокарда уровень С-реактивного белка в крови ...*
 - А) повышается и может превышать показатель нормы в 10 раз
 - Б) повышается и может превышать показатель нормы в 100 раз
 - В) понижается и может быть меньше показателя нормы в 10 раз
 - Г) понижается и может быть меньше показателя нормы в 100 раз
 - Д) повышается и может превышать показатель нормы в 5–25 раз
8. *Какие преимущества имеет определение уровня сигнальных молекул в слюне по сравнению с традиционным методом исследования крови?*
 - А) неинвазивность, более дешевый метод исследования
 - Б) неинвазивность, атравматичность для пациента, отсутствие стресса, характерного для забора крови, более простые условия хранения и транспортировки
 - В) неинвазивность, атравматичность для пациента, отсутствие стресса, характерного для забора крови, более быстрое по времени исследование
 - Г) более быстрое по времени исследование, более простые условия хранения и транспортировки

- Д) неинвазивность, атравматичность для пациента, отсутствие стресса, характерного для забора крови
9. *Какие сигнальные молекулы слюны целесообразно использовать для оценки развития и прогнозирования исхода ГБ?*
- А) С-реактивный белок, MMP-9, LTB4, PGE2, креатинин, лизоцим
 - Б) С-реактивный белок, α -амилаза, LTB4, PGE2, креатинин, лизоцим
 - В) TIMP-2, MMP-9, LTB4, PGE2, креатинин, лизоцим
 - Г) TIMP-2, MMP-1, LTB4, PGE2, креатинин, лизоцим
 - Д) С-реактивный белок, α -амилаза, LTB4, PGE2, FGF, BDNF
10. *Концентрация каких сигнальных молекул в слюне у пациентов с инфарктом миокарда повышается по сравнению со здоровыми донорами?*
- А) С-реактивного белка, натрийуретического пептида мозга (NTproBNP), CD11
 - Б) С-реактивного белка, α -амилазы, LTB4, PGE2, FGF, BDNF
 - В) С-реактивного белка, натрийуретического пептида мозга (NTproBNP), MMP-1, MMP-2
 - Г) TIMP-2, MMP-1, LTB4, PGE2, креатинина, лизоцима
 - Д) С-реактивного белка, натрийуретического пептида мозга (NTproBNP), MMP-9, TNF α
11. *Повышение экспрессии в слюне каких молекул свойственно только для развития ишемической болезни сердца?*
- А) С-реактивного белка и грелина
 - Б) обестатина и С-реактивного белка
 - В) креатинина и грелина
 - Г) грелина и обестатина
 - Д) креатинина и обестатина
12. *Повышение экспрессии в слюне какой молекулы свойственно только для атеросклероза?*
- А) IL-1
 - Б) IL-9
 - В) IL-2
 - Г) IL-6
 - Д) IL-4
13. *Какую функцию белок ирисин выполняет в отношении сердечно-сосудистой системы?*
- А) Ирисин способствует снижению вероятности образования атеросклеротических бляшек
 - Б) Ирисин способствует повышению вероятности образования атеросклеротических бляшек
 - В) Ирисин способствует повышению вероятности образования инфаркта миокарда
 - Г) Ирисин способствует снижению вероятности образования инфаркта миокарда
 - Д) Ирисин способствует снижению вероятности возникновения сердечной недостаточности
14. *Какие сигнальные молекулы можно использовать для ранней диагностики гипертонической болезни у лиц среднего возраста по материалу слюны?*
- А) матриксные металлопротеиназы MMP-8, MMP-9 и ирисин
 - Б) матриксные металлопротеиназы MMP-1, MMP-9 и ирисин
 - В) матриксные металлопротеиназы MMP-2, MMP-9 и ирисин
 - Г) матриксные металлопротеиназы MMP-8, MMP-9 и секретоглобин
 - Д) матриксные металлопротеиназы MMP-1, MMP-9 и секретоглобин
15. *Какие сигнальные молекулы можно использовать для ранней диагностики гипертонической болезни у лиц пожилого возраста по материалу слюны?*
- А) IL-6, TNF α , MMP-8, MMP-9 и p16
 - Б) IL-8, TNF α , MMP-8, MMP-9 и p16
 - В) IL-8, TNF α , MMP-8, MMP-9 и p21
 - Г) IL-6, TNF α , MMP-8, MMP-9 и p21
 - Д) IL-6, TNF α , MMP-1, MMP-9 и p21

16. Выберите правильное утверждение.

- А) каждый второй человек в возрасте 40–60 лет страдает гипертонической болезнью
- Б) каждый пятый человек в возрасте 40–60 лет страдает гипертонической болезнью
- В) каждый десятый человек в возрасте 40–60 лет страдает гипертонической болезнью
- Г) каждый сотый человек в возрасте 40–60 лет страдает гипертонической болезнью
- Д) каждый тысячный человек в возрасте 40–60 лет страдает гипертонической болезнью

17. Исследование каких молекул в слюне может быть применимо для оценки темпа старения организма у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний среднего и пожилого возраста?

- А) IL-6, TNF α , FNDC5, p21
- Б) IL-8, INF α , FNDC5, p21
- В) IL-6, INF α , FNDC5, p21
- Г) IL-6, INF α , FNDC5, p16
- Д) IL-8, TNF α , FNDC5, p16

18. Определение концентрации сигнальных молекул в слюне проводят методом...

- А) иммунофлуоресцентного анализа
- Б) иммуноцитохимического анализа
- В) иммуногистохимического анализа
- Г) морфометрического анализа
- Д) иммуноферментного анализа

19. Что общего имеют молекулы грелина и обестатина?

- А) грелин и обестатин являются транскрипционными факторами и представляют собой многофункциональные пептиды, которые регулируют энергетический гомеостаз организма
- Б) грелин и обестатин являются продуктами ядерных генов и представляют собой многофункциональные пептиды, которые регулируют энергетический гомеостаз организма

- В) грелин и обестатин являются продуктами одного гена и представляют собой многофункциональные пептиды, которые регулируют энергетический гомеостаз организма
- Г) грелин и обестатин являются транскрипционными факторами и представляют собой многофункциональные белки, которые регулируют антиоксидантную функцию
- Д) грелин и обестатин являются продуктами одного гена и представляют собой многофункциональные пептиды, которые регулируют антиоксидантную функцию

20. Как часто в европейской популяции лиц среднего и пожилого возраста экспрессия тропонина TnI в ткани миокарда возрастает при атеросклерозе в сочетании с ишемической болезнью сердца?

- А) в 99% случаев
- Б) в 80% случаев
- В) в 95% случаев
- Г) в 85% случаев
- Д) в 55% случаев

ОТВЕТЫ

1. А	11. Г
2. Б	12. Г
3. В	13. А
4. Д	14. А
5. Б	15. Б
6. Г	16. Б
7. Б	17. Д
8. Б	18. Д
9. А	19. В
20. Д	20. А

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Маркелова Е. В., Здор В. В., Романчук А. Л., Бирко О. Н. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016. № 2. С. 11–22.
2. Пальцев М. А., Сараев Г. Б., Бунин В. А., Белушкина Н. Н., Поправка Е. С., Линькова Н. С., Козлов К. Л., Седова Е. В., Кветной И. М. Слюна как биологический объект для неинвазивной молекулярной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний // Молекулярная медицина. 2018. Т. 16, № 5. С. 3–8.
3. Сараев Г. Б., Миронова Е. С., Линькова Н. С., Бунин В. А., Пальцев М. А., Кветной И. М. Исследование сигнальных молекул в слюне: перспективы применения для диагностики инфаркта миокарда и темпа старения людей разного возраста // Успехи геронтологии. 2019. Т. 32. № 3. С. 364–369.
4. Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012. Т. 11. № 4. С. 93–100.
5. Ahearn J., Shields K. J., Liu C. C., Manzi S. Integrative Medicine for Cardiovascular Disease and Prevention // Med. Clin. North. Am. 2017. Vol. 101. № 5. P. 895–923.
6. Ahearn J., Shields K. J., Liu C. C., Manzi S. Cardiovascular disease biomarkers across autoimmune diseases // Clin. Immunol. 2015. Vol. 161. № 1. P. 59–63.
7. Gohel V., Jones J. A., Wehler C. J. Salivary biomarkers and cardiovascular disease: a systematic review // Clin. Chem. Lab. Med. 2018. Vol. 56. № 9. P. 1432–1442.
8. Jarrah A. A., Schwarskopf M., Wang E. R., LaRocca T., Dhume A., Zhang S., Hadri L., Hajjar R. J., Schechter A. D., Tarzami S. T. SDF-1 induces TNF-mediated apoptosis in cardiac myocytes // Apoptosis. 2018. Vol. 23. № 1. P. 79–91.
9. Iyer R. P., Jung M., Lindsey M. L. MMP-9 signaling in the left ventricle following myocardial infarction // Am J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2016. Vol. 1. № 311. P. 190–198.
10. Pavkova Goldbergova M., Jarkovsky J., Lipkova J., Littnerova S., Poloczek M., Spinar J., Kubkova L., Kluz K., Kala P., Manousek J., Vasku A., Parenica J. Relationship of long-term prognosis to MMP and TIMP polymorphisms in patients after ST elevation myocardial infarction // J. Appl. Genet. 2017. Vol. 3. № 58. P. 331–341.
11. Rehman S. A., Khurshid Z., Niazi F. H., Naseem M., Al Waddani H., Sahibzada H. A., Sannam Khan R. Role of Salivary Biomarkers in Detection of Cardiovascular Diseases (CVD) // Proteomes. 2017. Vol. 5. № 3. P. 21.
12. Wang Y., Li J., Zheng X., Jiang Z., Hu S., Wadhera R. K., Bai X., Lu J., Wang Q., Li Y., Wu C., Xing C., Normand S. L., Krumholz H. M., Jiang L. Risk Factors Associated with Major Cardiovascular Events 1 Year After Acute Myocardial Infarction // JAMA Netw. Open. 2018. Vol. 4. № 1. P. 79.
13. Zhang Y., Chen Y., Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding // J. Clin. Neurosci. 2018. № 47. P. 1–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ЛИНЬКОВА Наталья Сергеевна — профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА РФ, заведующая лабораторией молекулярных механизмов старения отдела биogerонтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, доцент, доктор биологических наук, автор более 300 научных работ.

САРАЕВ Глеб Борисович — научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, автор 45 научных работ.

БОРИСОВА Екатерина Викторовна — доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. И. Ф. Владимирского, старший научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, доктор медицинских наук, автор более 40 научных работ.

ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич — директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии (консультативного центра ЭКОСОС ООН по вопросам старения), главный научный сотрудник Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, заведующий лабораторией качества личности Северо-Западного института управления РАНХиГС при Президенте РФ, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный изобретатель РФ, профессор, доктор медицинских наук, автор более 1000 научных работ, более 200 патентов, 6 лекарственных препаратов и 45 пептидных биорегуляторов.

КВЕТНОЙ Игорь Моисеевич — руководитель центра молекулярной биомедицины Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, руководитель отдела клеточной биологии и патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, профессор кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, автор более 500 научных работ.

