

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Гусакова А.М.¹, Сулова Т.Е.¹, Рябов В.В.^{1,2,3}, Керчева М.А.¹

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МУЛЬТИПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА НА ПЛАТФОРМЕ LUMINEX В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ ДИНАМИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ БИОМАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

¹ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 634012, Томск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 634050, Томск, Россия;

³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», 634050, Томск, Россия

Многмаркерный подход способен более точно отражать ключевые механизмы патогенеза и биохимических взаимодействий, по сравнению с использованием отдельных показателей. В связи с этим наблюдается стабильно растущий интерес к разработке и использованию разнообразных комбинаций биомаркеров в оценке прогноза и стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов широкого кардиологического профиля. Технология мультиплексного анализа на платформе Luminex является оптимальным инструментом для одновременного количественного определения комплекса различных биомаркеров в одном образце. С помощью диагностической мультимаркерной панели MILLIPLEX® MAP Human Cardiovascular Disease Panel было показано многократное увеличение содержания FABP, тропонин I, CK-MB, BNP, Nt-proBNP, BNP в течение первых 24 часов после ИМ, снижающееся через 6 месяцев с высокой степенью достоверности. Не выявлено статистически значимых отличий в содержании LIGHT между этапами наблюдения, а также в сравнении с референсным диапазоном концентраций. Количество LIGHT в первые сутки ИМ продемонстрировало сильные позитивные ассоциации с маркерами повреждения миокарда и миокардиального стресса. В первые сутки ИМ установлено значительное увеличение содержания ESM-1, снижающееся через 6 месяцев после ИМ до уровня референсных значений. Корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязей ESM-1 с уровнями Тропонина I и BNP. Показано значительное увеличение провоспалительного цитокина OSM в первые сутки ИМ, снижающееся в отдаленном постинфарктном периоде до референсных значений. Показатель OSM продемонстрировал прямые взаимосвязи с содержанием Тропонина I, CK-MB, Nt-proBNP и BNP. Использование диагностической мультимаркерной панели MILLIPLEX® MAP Human Cardiovascular Disease Panel 1 даёт возможность выполнить одновременный количественный анализ 11 биохимических показателей, патогенетически связанных с воспалением, атерогенезом, эндотелиальной дисфункцией и некрозом миокарда. Полученные результаты могут быть использованы для повышения эффективности комплексной диагностики у пациентов, перенесших первичный инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; лабораторная диагностика; биомаркеры; xMAP® технология; мультиплексный анализ.

Для цитирования: Гусакова А.М., Сулова Т.Е., Рябов В.В., Керчева М.А. Использование мультиплексного анализа на платформе Luminex в комплексной оценке динамики сердечно-сосудистых биомаркеров у пациентов с острым инфарктом миокарда. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (9): 525-529. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821.0869-2084-2019-64-9-525-529>

Gusakova A.M.¹, Suslova T.E.¹, Ryabov V.V.^{1,2,3}, Kercheva M.A.¹

MULTIPLYX ANALYSIS ON THE LUMINEX PLATFORM IN COMPLEX ESTIMATION OF CARDIOVASCULAR BIOMARKER DYNAMICS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 634012, Tomsk, Russia;

² Siberian State Medical University, 634050, Tomsk, Russia;

³ National Research Tomsk State University, 634050, Tomsk, Russia

The multimarker approach more accurately reflects the key mechanisms of pathogenesis and biochemical interactions, compared with the use of individual indicators. It is a reason of steadily growing interest in the development and use of various combinations of biomarkers in assessing the prognosis and stratification of cardiovascular risk in patients with a wide range of cardiological profiles. Multiplex analysis technology on the Luminex platform is the best tool for the simultaneous quantitative determination of a complex of different biomarkers in a single. Using the MILLIPLEX® MAP Human Cardiovascular Disease Panel, a multiple-fold increase of FABP, Troponin I, CK-MB, BNP, Nt-proBNP, BNP in the first 24 hours after MI, decreasing in 6 months with a high degree of confidence, was shown. There were no differences in the content of LIGHT between the stages of observation, as well as in comparison with the reference range. The content of LIGHT on the first day of MI showed strong positive associations with markers of damage of myocardium and myocardial stress. On the first day of MI, a significant increase in the content of ESM-1, decreasing in 6 months after MI to the reference values was found. Strong positive associations of ESM-1 with Troponin I and BNP levels were established. A significant increase of proinflammatory cytokine OSM on the first day of MI, decreasing in the late post-infarction period to reference values was shown. Correlation analysis revealed direct relationships of OSM with Troponin I, CK-MB, Nt-proBNP and BNP. The use of the MILLIPLEX® MAP Human Cardiovascular Disease Panel 1 diagnostic multimarker panel allowed for the simultaneous quantitative analysis of 11 biochemical parameters, associated with inflammation, atherogenesis, endothelial dysfunction, ischemia and myocardial necrosis. The results can be used to improve the effectiveness of complex diagnostics in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation.

Для корреспонденции: Гусакова Анна Михайловна, канд. фарм. наук, науч. сотр. отд-ния функциональной и лабораторной диагностики; e-mail: mag_a@mail.ru

Key words: myocardial infarction; laboratory diagnostics; biomarkers; xMAP® technology; multiplex analysis.

For citation: Gusakova A.M., Suslova T.E., Ryabov V.V., Kercheva M.A. Multiplex analysis on the luminex platform in complex estimation of cardiovascular biomarker dynamics in patients with acute myocardial infarction. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (9): (in Russ.) 525-529. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-9-525-529>

For correspondence: Gusakova A.M., PhD, researcher of the department of functional and laboratory diagnosis; e-mail: mag_a@mail.ru

Information about authors:

Gusakova Anna <https://orcid.org/0000-0002-3147-3025>

Suslova Tatiana <http://orcid.org/0000-0001-9645-6720>

Ryabov Vyacheslav <http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Kercheva Maria <https://orcid.org/0000-0003-1444-1037>

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 16.05.2019
Accepted 25.06.2019

Введение. Инфаркт миокарда (ИМ) – одна из острых клинических форм ишемической болезни сердца (ИБС). Несмотря на успехи современной медицинской науки, а также широкое применение в клинической практике различных методов и режимов реперфузии миокарда, алгоритмов и рекомендаций по ведению больных с ИМ, широкое использование лекарственных средств различных фармакологических групп, смертность от ИМ остается очень высокой [1-2]. Биохимические маркеры являются неотъемлемым ежедневным инструментом для своевременной диагностики, коррекции лечения и прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Обзор исследований последних лет выявил тенденцию к использованию в оценке прогноза и стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов широкого кардиологического профиля разнообразных комбинаций маркеров [3-7]. Предполагается, что комплекс биомаркеров будет более точно отражать различные процессы и патофизиологические механизмы ИМ, развития и прогрессирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде, по сравнению с использованием отдельных показателей. Однако обзор публикаций свидетельствует о том, что большинство предлагаемых мультимаркерных моделей либо не обладает достаточной диагностической и прогностической ценностью, либо изучены на малой выборке и требуют подтверждения.

Технология мультиплексного анализа на платформе Luminex (xMAP® технология) является важным инструментом для одновременного количественного определения комплекса различных биомаркеров в одном образце. xMAP® технология характеризуется рядом существенных преимуществ, таких как, открытая аналитическая платформа, позволяющая использовать диагностические тест-системы, наборы и реагенты различных производителей, небольшой объем исследуемого образца, высокая производительность, позволяющая за максимально короткий промежуток времени выполнить определение до 50 отдельных аналитов в одном исследуемом образце [8-9], высокая чувствительность, широкий диапазон определяемых концентраций и полностью автоматизированный процесс обработки данных и расчета концентрации. В настоящее время для изучения сердечно-сосудистых заболеваний с использованием xMAP® технологии доступны несколько мультимаркерных панелей,

однако сведения о применении у пациентов с острым первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) малочисленны.

Цель исследования - изучить динамику кардиоваскулярных биомаркеров у пациентов с острым первичным ИМпСТ в первые сутки и через 6 мес после ИМ с использованием мультиплексного иммуноанализа и диагностической панели MILLIPLEX® MAP Human Cardiovascular Disease Panel 1 (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) на приборе FLEXMAP 3D® System (Luminex® Corporation, США).

Материал и методы. В исследование включено 17 пациентов (58,46±8,54 лет) с острым первичным передним ИМпСТ, поступивших в палату интенсивной терапии в течение первых 24 ч от начала заболевания. Критерии исключения: возраст >75 лет, неудовлетворительная визуализация сердца, острая недостаточность ЛЖ III-IV функциональный класс по T.Killip, синусовая брадикардия, наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, клапанных пороков сердца, декомпенсация ХСН (III-IV ФК по NYHA), тяжелая сопутствующая патология. Исследование зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT02562651. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (выписка из протокола №116). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

У всех пациентов при поступлении в стационар и через 6 мес после ИМ из локтевой вены методом венепункции выполнялся забор крови, полученные образцы инкубировали и центрифугировали при скорости 3000 об/мин. в течение 15 мин при комнатной температуре. Образцы сывороток крови хранились при -40°С. Методом мультиплексного иммуноанализа с использованием системы FLEXMAP 3D Luminex Corporation и диагностической панели Human Cardiovascular Disease Panel 1 определяли содержание в сыворотке крови следующих показателей: тропонин I, мозговой натрийуретический пептид (BNP), N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), креатинфосфокиназа фракция MB (CK-MB), сердечный белок, связывающий жирные кислоты (FABP), эндокан-1 (ESM-1), онкостатин M (OSM), плацентарный фактор роста (PIGF), хемокиновые лиганды 16 и 6 (CXCL16 и CXCL6), а также лиганд фактора некроза опухоли (LIGHT).

Таблица 1

Характеристика биохимических маркеров, включенных в диагностическую панель MILLIPLEX® MAP Human Cardiovascular Disease Panel 1

Процессы	Биомаркеры
Воспаление	CXCL6, CLXL16, ESM-1, LIGHT, PIGF, OSM
Эндотелиальная дисфункция	ESM-1, PIGF
Нестабильность бляшки	LIGHT
Ишемические повреждения, миокардиальный некроз, дисфункция миокарда	СК-МВ, Тропонин I, FABP, BNP, NT-proBNP

Анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 и SPSS 10.0. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова. В связи с малыми объемами выборок и отличием распределений в группах от нормального, все количественные признаки описывались значением медианы (Me) и интерквартильным размахом (Q_{25} - Q_{75}), а также использовались непараметрические критерии. Для попарного сравнения использовался ранговый критерий Краскала-Уоллиса. Оценка достоверности различий проводилась с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. Для оценки взаимосвязи признаков был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Возможности xMAP® технологии позволили нам с высокой чувствительностью выполнить одновременный количественный анализ комплекса из 11 биохимических аналитов, содержащихся в одном образце сыворотки крови больных ИМпСТ в ранние и отдаленные сроки ИМ. Используемая диагностическая панель включает в себя лабораторные показатели, отражающие различные патофизиологические процессы развития и течения сердечно-сосудистых заболеваний (табл.1). В табл. 2 представлены результаты количественного анализа изучаемых биохимических маркеров при поступлении в стационар (исход) и через 6 мес после ИМ. Нормальные (референсные) значения исследуемых аналитов, полученные и рекомендуемые производителем тест-систем MILLIPLEX® MAP KIT, представлены в виде среднего, минимального и максимального значений (C_{cp} ; Мин., Макс.)

Анализ полученных данных показал, что в течение первых 24 ч от начала заболевания концентрации маркеров ишемии и миокардиального некроза – FABP, тропонин I, СК-МВ, высвобождающихся в кровь при ИМ

вследствие нарушения целостности клеточных мембран, были ожидаемо многократно выше референсных значений (табл. 2).

Через 6 месяцев после перенесенного ИМ выявлено снижение концентраций указанных показателей с высокой степенью достоверности ($p < 0,0005$).

Содержание маркеров Nt-proBNP и BNP течение первых 24 ч также превышало диапазон референсных значений. В отдаленном постинфарктном периоде Nt-proBNP и BNP статистически значимо снижались по сравнению с исходом ($p < 0,0005$). Принимая во внимание высокую диагностическую и прогностическую значимость данных маркеров в оценке развития СН, смерти от сердечно-сосудистых осложнений и инсульта, можно предположить, что существенное снижение показателей через 6 месяцев после ИМ будет ассоциировано с благоприятным отдаленным постинфарктным прогнозом у наблюдаемых пациентов.

Корреляционный анализ показал наличие выраженных положительных ассоциаций между изучаемыми показателями в первые сутки ИМ (табл. 3).

Высокие концентрации тропонина I также ассоциировались с величиной подъема сегмента ST в первые

Таблица 2

Динамика биохимических маркеров при поступлении в стационар, через 6 месяцев после ИМ и их референсные значения

Показатель	Исход	6 месяцев после ИМ	Референсные значения C_{cp} (Мин.; Макс.)	Значение p
	Me (25%; 75%)	Me (25%; 75%)		
Тропонин I, нг/мл	147,48 (18,65; 431,18)	0,06 (0,03; 0,21)	0,240 (0,0; 1,154)	$p=0,0003$
СК-МВ, нг/мл	213,63 (125,156; 239,69)	2,85 (1,88; 3,13)	2,036 (0,876; 3,779)	$p=0,0004$
FABP, пг/мл	32155,0 (8058,0; 77051,0)	2717,0 (2045,0; 3684,0)	1956,40 (531,0; 3605,0)	$p=0,0004$
BNP, пг/мл	90,27 (5,260; 279,07)	2,06 (0,31; 4,8)	0,0 (0,0; 0,0)	$p=0,0009$
Nt-proBNP, пг/мл	1127,00 (467,02; 1611,00)	325,64 (235,65; 554,53)	299,85 (0,0; 632,0)	$p=0,022$
PIGF, пг/мл	6,73 (2,54; 14,44)	3,58 (1,44; 6,19)	8,72 (0,0; 39,98)	$p=0,034$
CXCL16, пг/мл	300,10 (220,13; 327,07)	287,86 (233,71; 315,44)	547,30 (430,0; 766,0)	н/д
CXCL6, пг/мл	161,81 (120,55; 265,44)	149,82 (77,86; 237,78)	160,12 (93,19; 287,0)	н/д
LIGHT, пг/мл	148,85 (77,68; 265,31)	82,31 (50,19; 135,24)	337,66 (0,0; 1627,0)	н/д
ESM-1, пг/мл	2950,00 (2012,0; 3923,0)	1401,0 (960,14; 1575,0)	935,5 (650,0; 1720,0)	$p=0,0006$
OSM, пг/мл	46,90 (18,91; 75,73)	13,12 (6,88; 19,58)	22,73 (4,07; 53,83)	$p=0,0005$

Примечание. p – степень достоверности различий исхода и 6 месяцев.

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа взаимосвязей между изучаемыми маркерами в первые сутки ИМ

	СК-МВ	FABP	Nt-proBNP	BNP
Тропонин I	R=0,735 <i>p</i> =0,0008	R=0,613 <i>p</i> =0,009	R=0,809 <i>p</i> =0,0001	R=0,925 <i>p</i> =0,0000
BNP	R=0,728 <i>p</i> =0,0009	R=0,591 <i>p</i> =0,0125	R=0,851 <i>p</i> =0,0000	–

сутки ИМ перед чрескожным коронарным вмешательством ($R=0,598$, $p=0,019$).

В нашем исследовании у пациентов с острым первичным ИМпСТ в первые сутки ИМ содержание циркулирующего PIGF, используемого в качестве маркера дисфункции эндотелия, находилось в пределах референсного диапазона, а через 6 месяцев концентрации PIGF статистически значимо снижались по сравнению с исходом ($p=0,034$).

Содержание CXCL6 на протяжении всех этапов наблюдения было в пределах нормального диапазона значений, без статистически значимых отличий между этапами наблюдения.

Результаты нашего исследования не выявили статистически значимых отличий в содержании хемокина CXCL16 между исходом и отдаленным постинфарктным периодом. Анализ динамики хемокина CXCL16 показал, что концентрации, полученные в первые сутки госпитализации и через 6 мес после, были ниже диапазона референсных значений. Полученные нами результаты подтверждают противоречивость данных о хемокине CXCL16 при сердечно-сосудистых заболеваниях. Так, в исследовании M. Lehrke et al. [10] у пациентов с ишемической болезнью сердца были обнаружены повышенные концентрации CXCL16, положительно коррелирующие с тяжестью острого коронарного синдрома (ОКС). A.M. Jansson et al. [11] в своей работе показали высокие уровни CXCL16 в течение первых 24 часов ОКС, достоверно ассоциированные со смертностью в отдаленном периоде. В то же время, Y. Sheikine et al. [12] выявили снижение уровня CXCL16 как при стабильной, так и при нестабильной стенокардии. Неоднозначность результатов может быть связана с наличием двух форм CXCL16 – трансмембранной и растворимой, выполняющих разные биологические функции.

Анализ динамики биомаркера LIGHT, являющегося членом суперсемейства фактора некроза опухоли, показал, что концентрации маркера в первые 24 часа и через 6 месяцев после ИМ находились в пределах диапазона референсных значений, сравнительный анализ содержания LIGHT между этапами наблюдения не выявил статистически значимых отличий. Однако значения концентраций LIGHT в первые сутки после ИМ продемонстрировали сильные позитивные ассоциации с маркерами повреждения миокарда и миокардиального стресса (табл. 4).

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи показателей LIGHT и OSM в первые сутки ИМ

	Тропонин I	СК-МВ	Nt-proBNP	BNP	FABP
LIGHT	R=0,860 <i>p</i> =0,000009	R=0,517 <i>p</i> =0,034	R=0,806 <i>p</i> =0,00009	R=0,823 <i>p</i> =0,00005	R=0,525 <i>p</i> =0,031
OSM	R=0,797 <i>p</i> =0,0001	R=0,532 <i>p</i> =0,028	R=0,713 <i>p</i> =0,0013	R=0,777 <i>p</i> =0,0002	–

В настоящее время показатель LIGHT используется как маркер, отражающий нестабильность атеросклеротической бляшки. Известно, что LIGHT принимает участие во врожденном и адаптивном иммунных ответах, в регуляции выживания и пролиферации клеток, способствует атерогенезу и дестабилизации бляшки. В ряде работ высокий уровень экспрессии LIGHT наблюдали у пациентов с атеросклерозом и хронической сердечной недостаточностью [13-14]. Отсутствие выраженной динамики и низкие концентрации LIGHT в нашем исследовании могут быть обусловлены характерной особенностью взаимодействия лигандов и рецепторов, а именно, избыточностью сигнала, при которой лиганд может взаимодействовать сразу с несколькими рецепторами, а рецептор принимать сигнал от нескольких лигандов [15].

В первые сутки ИМ содержание ESM-1 было выше диапазона референсных значений. В отдаленном периоде наблюдали значимое снижение ($p=0,0006$) по сравнению с исходом, при этом уровни сывороточного ESM-1 находились в пределах нормальных. Значения артериального давления более 140/90 у пациентов с ИМпСТ были ассоциированы с повышенными уровнями ESM-1 при поступлении и спустя 6 мес ($p<0,008$). Корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязей ESM-1 с уровнями Тропонина I и BNP ($R_{\text{Троп. I}}=0,809$ $p=0,0001$; $R_{\text{BNP}}=0,569$ $p=0,017$, соответственно). Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым ESM-1 экспрессируется в повышенном количестве у пациентов при остром коронарном синдроме [16], инфаркте миокарда [17]. С. Qiu et al. [18] с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа показали, что уровни ESM-1 в сыворотке могут быть независимым предиктором серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Нами было установлено значительное увеличение провоспалительного цитокина OSM в первые сутки ИМ, что может свидетельствовать о ведущей роли воспаления в этот период ИМ. Содержание OSM значимо снижалось через 6 мес после перенесенного ИМ ($p=0,0005$) и находилось в диапазоне референсных значений. Согласно данным ряда исследований, основной индуктор синтеза острофазовых белков и белков внеклеточного матрикса OSM вовлечен в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний и принимает участие в таких процессах, как воспаление, тканевая регенерация, пролиферация клеток [19-22]. На сегодняшний день информация о количественном анализе и содержании OSM у пациентов с ИМсСТ ограничена. Обзор публикаций выявил результаты единичных исследований концентрации OSM у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и метаболическими нарушениями, демонстрирующие повышение содержания изучаемого маркера во всех случаях [23-26].

Показатель OSM в нашем исследовании продемонстрировал прямые взаимосвязи с широко известными и хорошо изученными маркерами повреждения миокарда и миокардиального стресса (табл. 4). В отдаленном постинфарктном периоде взаимосвязь OSM и тропонина I сохранялась ($R=0,751$, $p=0,0005$). Выявленные особенности динамики OSM и анализ полученных ассоциаций согласуются с данными литературы, которые указывают на участие OSM в процессах воспаления и ремоделирования сердца, и возможность использования результатов динамики его концентрации в плазме крови для выявления

пациентов с гипертрофией ЛЖ и избыточным кардиоваскулярным ремоделированием [19].

Выводы.

1. С помощью диагностической мультимаркерной панели MILLIPLEX® MAP Human Cardiovascular Disease Panel было показано многократное увеличение содержания FABP, тропонин I, СК-МВ, BNP, Nt-proBNP, BNP в течение первых 24 ч после ИМ, снижающееся через 6 мес с высокой степенью достоверности. Не выявлено статистически значимых отличий в содержании LIGHT между этапами наблюдения, а также в сравнении с референсным диапазоном концентраций. Количество LIGHT в первые сутки ИМ продемонстрировало сильные позитивные ассоциации с маркерами повреждения миокарда и миокардиального стресса.

2. В первые сутки ИМ установлено значительное увеличение содержания ESM-1, снижающееся через 6 мес после ИМ до уровня референсных значений. Корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязей ESM-1 с уровнями Тропонина I и BNP.

3. Показано значительное увеличение провоспалительного цитокина OSM в первые сутки ИМ, снижающееся в отдаленном постинфарктном периоде до референсных значений. Показатель OSM продемонстрировал прямые взаимосвязи с содержанием Тропонина I, СК-МВ, Nt-proBNP и BNP.

4. Использование диагностической мультимаркерной панели MILLIPLEX® MAP Human Cardiovascular Disease Panel 1 даёт возможность выполнить одновременный количественный анализ 11 биохимических показателей, патогенетически связанных с воспалением, атерогенезом, эндотелиальной дисфункцией, ишемией и некрозом миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3–18, 20–26 см. REFERENCES)

1. Вишневецкий А. Г., Андреев Е. М., Тимонин С. А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. *Демографическое обозрение*. 2016; 1 (3): 6-34.
2. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал* 2018; 23 (5): 103-58.
19. Ковалева О. Н., Кочубей О. А. Онкостатин М и его роль в формировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. Сер. Медицина. Фармация. 2014; 11 (182): 5-8.

REFERENCES

1. Vishnevsky AG, Andreev EM, Timonin SA. The mortality from diseases of the circulatory system and life expectancy in Russia. *Demograficheskoe obozrenie*. 2016;3,1: 6-34. (in Russian)
2. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2018; 23 (5): 103-58. (in Russian)
3. Yin X., Subramanian S., Hwang S.J., O'Donnell C.J., Fox C.S., Courchesne P. et al. Protein biomarkers of new-onset cardiovascular disease: prospective study from the systems approach to biomarker research in cardiovascular disease initiative. *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol*. 2014; 34: 939-45.
4. Klingenberg R., Aghlmandi S., Räber L., Gencer B., Nanchen D., Heg D. et al. Improved risk stratification of patients with acute coronary syndromes using a combination of hsTnT, NT-proBNP and hsCRP

- with the GRACE score. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2018 Mar; 7 (2): 129-38.
5. Zethelius B., Berglund L., Sundstrom J., Ingelsson E., Basu S., Larsson A et al. Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes. *N. Engl. J Med*. 2008; 358: 2107-16.
 6. Demissei B. G., Cotter G., Prescott M. F., Felker G. M., Filippatos G., Greenberg B. H. et al. A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: results from the RELAX-AHF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2017; 19: 1001-10.
 7. Sharma A., Hijazi Z., Andersson U., Al-Khatib S. M., Lopes R. D., Alexander J. H. et al. Use of biomarkers to predict specific causes of death in patients with atrial fibrillation insights From the ARISTOTLE trial. *Circulation*. 2018; 138: 1666-76.
 8. Dowall S.D., Graham V.A., Fletcher T., Hewson R. Use and reliability of multiplex bead-based assays (Luminex) at Containment Level 4. *Methods*. 2019; 158: 17-21.
 9. Overview of the xMAP Technology. Available at: <https://www.luminexcorp.com/xmap-technology>.
 10. Lehrke M., Millington S.C., Lefterova M., Cumarantunge R.G., Szapary P., Wilensky R., Rader D.J., Lazar M.A., Reilly M.P. CXCL16 is a marker of inflammation, atherosclerosis, and acute coronary syndromes in humans. *J. Am. Coll Cardiol*. 2007; 49: 442-9.
 11. Jansson A.M., Aukrust P., Ueland T., Smith C., Omland T., Hartford M., Caidahl K. Soluble CXCL16 predicts long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2009; 119: 3181-8.
 12. Sheikine Y., Bang C.S., Nilsson L., Samnegard A., Hamsten A., Jonasson L., Eriksson P., Sirsjo A. Decreased plasma CXCL16/SR-PSOX concentration is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2006; 188: 462-6.
 13. Dahl C.P., Gullestad L., Fevang B., Holm A.M., Landrø L., Vinje L.E., Fiane A.E., Sandberg W.J. Increased expression of LIGHT/TNFSF14 and its receptors in experimental and clinical heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008 Apr; 10(4): 352-9.
 14. Yuan X., Gu Y., Lai X., Gu Q. LIGHT is increased in patients with coronary disease and regulates inflammatory response and lipid metabolism in oxLDL-induced THP-1 macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Aug; 490(3): 732-8.
 15. Aggarwal B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2003 Sep; 3(9): 745-56.
 16. Kose M., Emet S., Akpinar T. S., Kocaaga M., Cakmak R., Akarsu M., Yuruyen G., Arman Y., Tuke, T. Serum endocan level and the severity of coronary artery disease: a pilot study. *Angiology* 2015; 66(8): 727-31.
 17. Chong-Rong Qiu, Qiang Fu, Jian Sui, Qian Zhang, Peng Wei, Yan Wu, Ke Zhu, Yi Lu, Bing Zong. Serum endothelial cell-specific molecule 1 (Endocan) levels in patients with acute myocardial infarction and its clinical significance: a pilot study. *Angiology*. 2017; 68(4): 354-9.
 18. Qiu C., Sui J., Zhang Q., Wei P., Wang P., Fu Q. Relationship of endothelial cell-specific molecule 1 level in stress hyperglycemia patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *Angiology*. 2016; 67(9): 829-34.
 19. Kovalyova O.N., Kochubei O.A. Oncostatin M is a proinflammatory cytokines and its role in the cardiovascular disease. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Seriya: Meditsina. 2014; 11 (182): 5-8. (in Russian)
 20. Hunter J. J., Chien K. R. Signaling pathway for cardiac hypertrophy and failure. *New Engl. J. Med*. 1999; 341:1276-83.
 21. Tanaka M., Miyajima A. Oncostatin M, a multifunctional cytokine. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol*. 2003; 1 (149): 39-52.
 22. Nagata T., Kai H., Shibata R., Koga M., Yoshimura A., Imaizumi T. Oncostatin M, an interleukin-6 family cytokine, upregulates matrix metalloproteinase-9 through the mitogen-activated protein kinase kinase-extracellular signal-regulated kinase pathway in cultured smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2003; 23: 588-93.
 23. Li X., Zhang X., Wei L., Xia Y., Guo X. Relationship between serum oncostatin M levels and degree of coronary stenosis in patients with coronary artery disease. *Clinical Laboratory*. 2014; 60(1): 113-8.
 24. Gruson D., Ferracin B., Ahn S.A., Rousseau M.F. Elevation of plasma oncostatin M in heart failure. *Future Cardiol*. 2017; 13(3): 219-27.
 25. Ashcheulova T., Kochubei O., Demydenko G., Gerasimchuk N., Maliy A. Oncostatin M, interleukin-6, glucometabolic parameters and lipid profile in hypertensive patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2017; 24(4): 345-54.
 26. Xie J., Zhu S., Dai Q., Lu J., Chen J., Li G., Wu H., Li R., Huang W., Xu B., Xu W. Oncostatin M was associated with thrombosis in patients with atrial fibrillation. *Medicine*. 2017; 96 (18): pe6806.

Поступила 16.05.19

Принята к печати 25.06.19