

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2016

УДК 616.12-009.72-06:616.127-005.8-008.6-036.11]-008.9-074

Титов В.Н.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ТРОПОНИНА И БЕЛКА КАРДИОМИОЦИТОВ, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Содержание белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) в сыворотке крови, начинает повышаться через 2–3 ч после острого коронарного синдрома (ОКС) и инфаркта миокарда (ИМ) и достигает максимального значения в среднем через 8,5 ч после начала гибели кардиомиоцитов. К концу 1-х суток ОКС содержание БСЖК в крови существенно снижается (экскреция с мочой); уровень БСЖК в крови остается несколько выше исходного в течение суток. Высокая клиническая чувствительность и относительно высокая органоспецифичность характерна для БСЖК в сроки 12 ч после ОКС; в ранние сроки ИМ клиническая специфичность БСЖК преобладает над концентрацией тропонинов (Тн). Через 12 ч после ОКС более высокую клиническую чувствительность и диагностическую специфичность начинают проявлять тропонины, которые далее главенствуют в течение нескольких суток ИМ. При одновременном измерении БСЖК и Тн чувствительность биохимической диагностики в первые 12 ч возрастает на 30%. В более поздние сроки преимущество одновременного определения БСЖК и Тн перестает быть необходимым; БСЖК в это время выводятся почками при экскреции с мочой; после 12 ч диагностическая значимость определения Тн становится доминирующей. Не выявлено связи между содержанием в сыворотке крови БСЖК и признаками реперфузии миокарда, по данным электрокардиограммы, вероятно, по причине редкого взятия крови на определение БСЖК — столь динамичного теста. Тест не подходит для оценки состояния пациентов с недостаточностью кровообращения из-за получения не в полной мере адекватных результатов. Лучшим вариантом дифференциальной диагностики ОКС в течение 1-х суток было бы использование комбинированного экспресс-иммунохроматографического теста, который позволит «у постели» пациента или в машине скорой помощи динамично одновременно определить в цельной крови содержание БСЖК, Тн и «сохранить» результаты до объективной оценки.

Ключевые слова: белок связывающий жирные кислоты; тропонины; инфаркт миокарда; острый коронарный синдром; нестабильная стенокардия.

Для цитирования: Титов В.Н. Диагностическое значение содержания в плазме крови тропонина и белка кардиомиоцитов, связывающего жирные кислоты при остром коронарном синдроме. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(10):672-680

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-672-680

Titov V.N.

THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE CONTENT IN BLOOD PLASMA OF TROPONIN AND PROTEIN OF CARDIOMYOCYTES BINDING FATTY ACIDS UNDER ACUTE CORONARY SYNDROME

The Russian Cardiológic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

The content of fatty acids-binding protein in blood serum increases in 2-3 hours after acute coronary syndrome and myocardium infarction and reaches its maximal value after 8/5 hours in average after beginning of cardiomyocytes destruction. To the end of the first day of acute coronary syndrome the content of fatty acids-binding protein in blood significantly decreases due to excretion with urine. The level of fatty acids-binding protein in blood during a day remains slightly higher than initial one. The high clinical sensitivity and relatively high organ specificity is characteristic for fatty acids-binding protein in 12 hours after acute coronary syndrome. In early terms of myocardium infarction clinical specificity of fatty acids-binding protein is prevailed over concentration of troponins. In 12 hours after acute coronary syndrome troponins begin to manifest higher clinical and sensitivity and diagnostic specificity that dominate during several days of myocardium infarction. Under simultaneous measurement of fatty acids-binding protein and troponins sensitivity and of biochemical diagnostic increases up to 30% during first 12 hours. In later time periods advantage of simultaneous detection of fatty acids-binding protein and troponins stops to be necessary.

At this time, fatty acids-binding proteins are evacuated through kidneys with urine excretion. After 12 hours the diagnostic significance of detection of troponins becomes dominating. No relationship between was established between content and of fatty acids-binding proteins in blood serum and indications of reperfusion of myocardium according electrocardiogram data. The possible cause is probably related to rare blood sampling for detection of fatty acids-binding protein such a dynamic test. The test doesn't do for evaluating the condition of patients with circulatory deficiency because of results not enough adequate. The best alternative of differentiate diagnostic during first day of acute coronary syndrome would be application of combined express

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клинической биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, e-mail: vn_titov@mail.ru

immune chromatographic test permitting "at bedside of patient" or in ambulance car to dynamically and simultaneously detect fatty acids-binding proteins and troponins in whole blood and "to preserve" the results up to objective assessment.

Key words: *fatty acids-binding proteins; troponins; myocardium infarction; acute coronary syndrome; unstable angina pectoris.*

For citation: Titov V.N. The diagnostic significance of the content in blood plasma of troponin and protein of cardiomyocytes binding fatty acids under acute coronary syndrome. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (10): 672-680. (in Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-672-680

For correspondence: *Titov V.N.*, doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of clinical biochemistry of lipoproteins of Institute of clinical cardiology of the Russian Cardiology R&D production complex of Minzdrav of Russia, e-mail: vn_titov@mail.ru

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

Financing. *The study had no sponsor support.*

Received 20.02.2016
Accepted 15.03.2016

Характерной особенностью начала XXI века в медицине стало то, что достижения биолого-медицинских, диагностических дисциплин значительно опережают успехи, которые достигнуты в клинике при лечении наиболее распространенных в популяции заболеваний. Это атеросклероз, резистентность к инсулину, эссенциальная (метаболическая) артериальная гипертензия, метаболический синдром и ожирение; такие заболевания мы именуем метаболическими пандемиями. Частота их в популяциях экономически развитых стран продолжает возрастать, и все усилия клиницистов и фармацевтических фирм желаемого результата пока не приносят; этиология метаболических пандемий становится более понятной, чего, однако, не скажешь в отношении их патогенеза.

Если большие ожидания относительно использования в клинике достижений генетики и геномики, полиморфизма генов себя явно не оправдали, то возможности метаболомики (липидомики) и протеомики столь велики, что использование их в диагностике практически не начато [1]. Мы не готовы в плане диагностики трактовать физико-химические данные, которые предоставляют нам современные методы физической химии; это касается одновременного определения концентрации десятков протеинов, субстратов и метаболитов. Мы не можем использовать результаты современных методов диагностики; у нас нет теоретической базы — современной теории патологии.

Совершенствование диагностики, включая методы секвенирования и экспрессии генов, протеомики, метаболомики (липидомики), — результат развития физической химии, биохимии и аналитического приборостроения за последние десятилетия. Теория же становления болезней, теория общей патологии, которую мы имеем, сформирована более чем на 150 лет ранее работами К. Рокитанского и Р. Вирхова. Совершенствование медицинской науки и практики, тенденции развития общей биологии, физической химии и диагностических дисциплин требуют новой теории патологии, теории XXI века. Важными становятся системное воззрение на медицину как на биологическую, «историческую» науку и анализ длительного развития на ступенях филогенезе вида *Homo sapiens*. Новая теория патологии призвана сформировать положения фундаментальной медицины и на ее основе, используя системный подход, продолжить развитие медицинской науки. Необходимо разобраться в общности и различии этиологии и патогенеза столь распространенных в популяциях заболеваний, как метаболические пандемии [2].

Дифференциальная диагностика острого коронарного синдрома. Среди диагностических методов, которые используют при обследовании больных в отделениях неотложной кардиологии, лабораторным тестам клинической химии отведена важная роль; клиническая биохимия в кардиологии развивается наиболее интенсивно. Это можно объяснить

как совершенствованием тестов диагностики, повышением их органоспецифичности, так и созданием новых методов клинической биохимии, определение энзимов, концентрации ранее не исследованных протеинов, биологически активных предшественников и метаболитов. Дифференциальная диагностика острого коронарного синдрома (ОКС) — важный раздел в клинике кардиологии [3].

ОКС — сочетание клинических симптомов, которые обусловлены единым патогенезом; они позволяют провести дифференциальную диагностику состояния нестабильной стенокардии (НС) и инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом или без подъема сегмента *ST* на электрокардиограмме (ЭКГ). ОКС — не окончательный диагноз; используют его при первом контакте клинициста кардиолога с пациентом. Далее функциональные и биохимические методы дифференциальной диагностики дают основание поставить диагноз — НС или ИМ.

ОКС без подъема сегмента *ST*, с преходящей или стойкой депрессией *ST*, изменениями зубца *T* на ЭКГ, что сопровождается сжимающей болью за грудиной с иррадиацией в левое плечо, чаще обусловлен острой ишемией миокарда — состоянием НС [4]. Тактика ведения таких пациентов направлена на устранение ишемии. При НС — повторное снятие и анализ ЭКГ, определение динамики содержания в сыворотке крови маркеров некроза кардиомиоцитов: тропонины *T* и *I* (ТнТ и ТнI), активность кретинкиназы (КК), кардиоспецифичного изофермента *MB* (КК-*MB*) или специфичного для кардиомиоцитов (по кинетическим параметрам) белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) в клетках. При отсутствии в крови биомаркеров гибели кардиомиоцитов клинические проявления ОКС рассматривают как картину НС. При повышении содержания маркеров некроза миокарда в сыворотке крови — как проявление субэндокардиального (мелкоочагового, интрамурального) ИМ без подъема интервала *ST*. Для быстрой, достоверной дифференциальной диагностики НС и ИМ без подъема сегмента *ST* надо определять содержание маркеров гибели кардиомиоцитов; в настоящее время для большинства случаев ОКС в экстренном порядке это недоступно. ОКС без подъема сегмента *ST* и состояние нестабильной стенокардии рассматривают как равнозначные, взаимозаменяемые понятия.

ОКС с подъемом сегмента *ST* на ЭКГ, который сопровождается болевым приступом, впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса, обусловлен, как правило, острой окклюзией коронарной артерии. Это ИМ; диагноз предполагает быстрое проведение реперфузионной терапии в форме тромболитика, прямой ангиопластики или экстренного стентирования коронарных артерий. ОКС — обострение стабильного течения ишемической болезни сердца — клинически проявляется формированием ИМ, развитием НС или состояния внезапной смерти. Единение патогенеза (разрыв мягкой атеротромботической бляшки, локальная, воспалительная

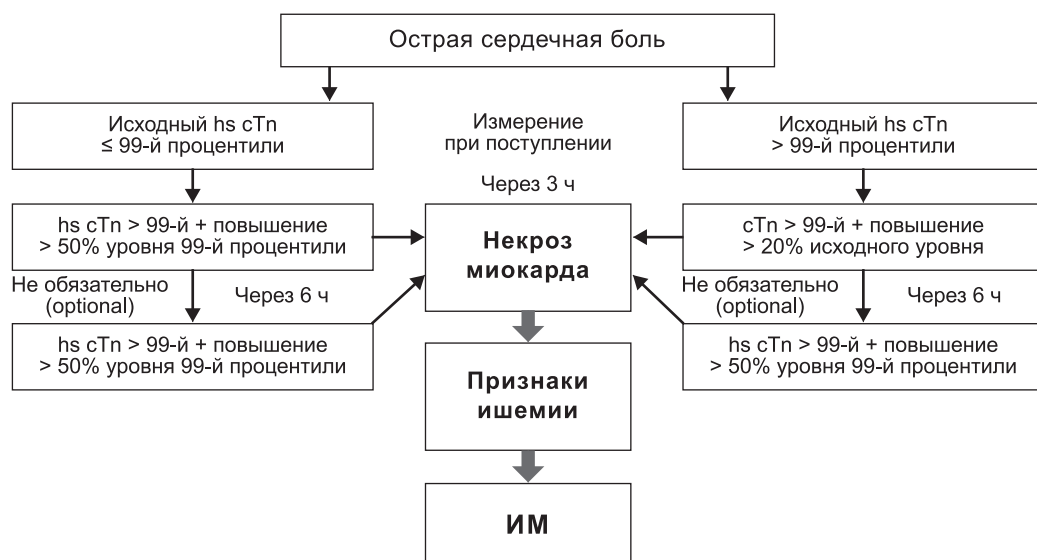


Рис. 1. Алгоритм диагностических тестов клинической биохимии при ОКС для дифференциальной диагностики состояния НС и ИМ.

эрозия монослия эндотелия, окклюдующий, пристеночный тромбоз атероматозной бляшки коронарной артерии) позволяет, с определенными допущениями, объединить клиническую картину НС и ИМ единым понятием — ОКС (рис. 1).

Ишемия миокарда — основная причина повреждения кардиомиоцитов и гибели их по типу некроза; гибель может быть обусловлена: а) критическим стенозом коронарных артерий атеротромботическими массами липидов в интиме артерий эластического типа или б) атеротромбозом (образование тромба при разрыве покрывки мягких, богатых ТГ, атером), прекращением кровотока и отсутствием подвоза эритроцитами O_2 к кардиомиоцитам. За десятки секунд ишемии миокарда в кардиомиоцитах выражено изменяются биохимические реакции: а) блокада аэробного метаболизма — β -окисления жирных кислот (ЖК) в митохондриях; б) активация анаэробного гликолиза, гликогенолиза в цитоплазме; в) истечение из цитоплазмы K^+ при одновременном увеличении содержания Ca^{2+} ; г) блокада образования энергии в форме АФТ в дыхательной цепи митохондрий при отсутствии окисления ЖК; д) падение сократимости левого желудочка, снижение ударного, минутного объемов крови и нарушения оксигенации тканей *in vivo* [5]. Все функциональные изменения быстро находят отражение на ЭКГ.

В следующие минуты происходят выраженные нарушения метаболизма; они создают условия для формирования синдрома цитолиза — выхода из цитоплазмы кардиомиоцитов, специфичных протеинов, развитие внутриклеточного ацидоза, гиперкальциемии и повышение осмолярности межклеточной среды. Наиболее ранними ультраструктурными изменениями оказываются набухание митохондрий, отек их с увеличением в цитоплазме Na^+ и формирование большого количества эндосом из канальцев эндоплазматической сети, феномен «блэббинга». Основная причина происходящего — дефицит энергии, блокада синтеза АТФ в дыхательной цепи митохондрий. Точкой невозврата, началом гибели кардиомиоцитов являются нарушения целостности сарколеммы, истечение в лимфо- и кровяной ток специфичных маркеров кардиомиоцитов; отток от миокарда маркеров последовательно проходит вначале в потоке лимфы, а позже в крови.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ диагноз «инфаркт миокарда» основывают на наличии болевого приступа, характерных изменений ЭКГ и повышении в крови активности «кардиоспецифичных» протеинов. В случаях повторных ин-

фарктов при выраженных явлениях кардиосклероза, нарушениях ритма сердца, когда данные ЭКГ становятся исходно измененными, биохимические тесты доминируют в диагностике. По данным проспективного исследования, проведенного в США, только 25% ИМ можно диагностировать без определения активности, количества ферментов и концентрации кардиоспецифичных белков. Это вызвано тем, что чувствительность ЭКГ, при высокой их специфичности, не превышает 80%, а более четверти больных с диагнозом ИМ, подтвержденным на аутопсии, не имели изменений на ЭКГ. За последнее десятилетия основными способами диагностики ИМ стало

определение в крови кардиоспецифичных протеинов, включая ТнТ и ТнИ (рис. 2), активности КК и содержание кардиоспецифичного изофермента МВ-КК.

Общепризнанные, специфичные маркеры гибели кардиомиоцитов — белки Тн с молекулярной массой около 30 кДа; располагаются они на мембране кардиомиоцитов; семейство тропонинов включает ТнТ, ТнИ и ТнС. Тропонин С столь прочно фиксирован на сарколеммальной мембране, что выходит в кровяной ток только по окончании деструкции кардиомиоцитов. Органоспецифичными маркерами кардиомиоцитов являются также изофермент МВ-КК, изофермент-1 лактатдегидрогеназы и кинетически специфичный для поперечнополосатых кардиомиоцитов БСЖК. Этот белок функционирует в цитоплазме каждой из клеток, однако члены большого семейства белков различаются кинетическими параметрами, скоростью и производительностью переноса ЖК от мембраны к митохондриям. Скорость развития афизиологичных, патологических процессов при гипоксии, ишемии и гибели клеток по типу некроза, параметры истечения специфичных маркеров из миокарда определены *in vivo* многими факторами [6].

1. Каталитическая активность и содержание ферментов и протеинов в цитозоле. Повышение в кардиомиоцитах Ca^{2+} становится причиной экспрессии синтеза и возрастания активности энзимов, включая фосфолипазы, фосфорилазы [7] и протеазы — каспазы. Каспазы (cysteine-dependent aspartate specific protease) — семейство цистеиновых протеаз, которые

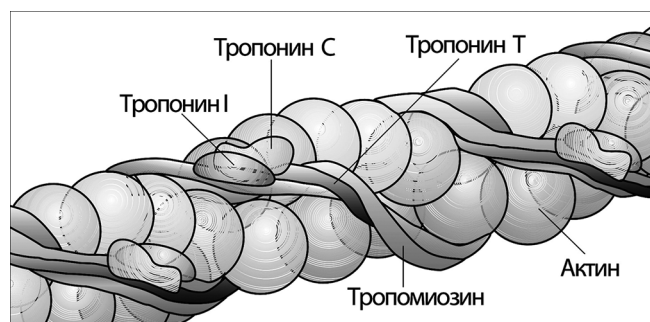


Рис. 2. Расположение трех молекул тропонина на цепях актина в кардиомиоцитах.

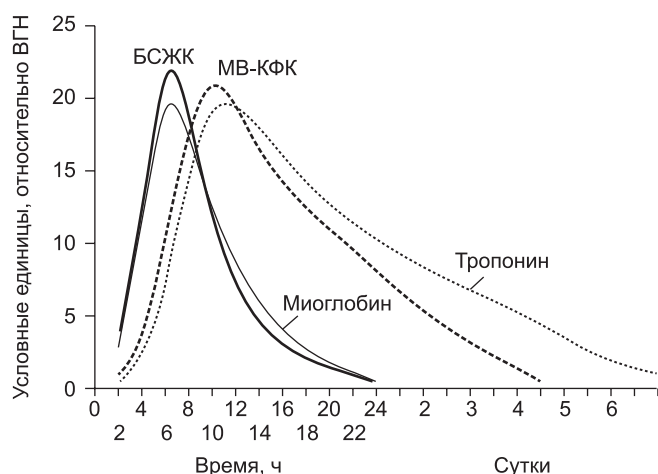


Рис. 3. Сравнение динамики в крови активности маркеров острого инфаркта миокарда в течение часов и суток.

гидролизуют полипептидную связь после аминокислотного остатка аспартата. Каспазы активированы при апоптозе, гибели клеток по типу некроза и при воспалительных процессах; они-то и высвобождают в цитоплазму кардиомиоцитов фибриллярные белки — Тн, белки-маркеры патологии миокарда. Афизиологичное повышение активности гидролитических ферментов, деструкция субклеточных образований начинается через несколько часов после начала гипоксии.

2. Локализация протеина в клетке: свободно расположен в цитоплазме миоглобин, БСЖК при синдроме цитолиза истекают в лимфатические пути раньше, чем структурированные на сарколемме Тн (рис. 3).

3. Молекулярная масса протеина: малые размеры молекул БСЖК и миоглобина — условие быстрого истечения их в лимфотоке в сравнении с изоферментом МВ-КК — тетрамером молекулярной массой 360 кДа.

4. Параметры клиренса маркера из локального внутрисосудистого пула межклеточной среды при реализации биологической функции эндоекологии, биологической реакции экскреции. БСЖК и миоглобин фильтрует базальная мембрана гломерул в паракринно регулируемых сообществах нефрона. Далее клетки проксимальных, извитых канальцев эпителия реабсорбируют протеины, переносят их в цитоплазме от апикального к базолатеральной стороне клеток и путем биологической реакции экзоцитоза выводят в паратубулярное пространство нефрона.

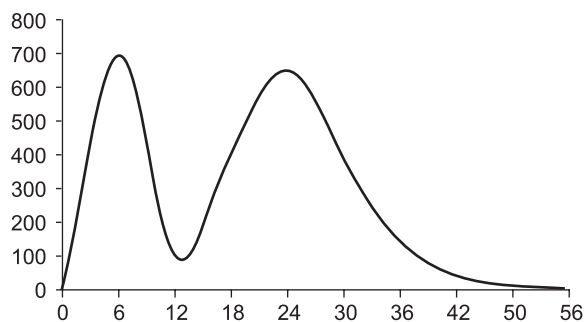


Рис. 4. Два инцидента истечения БСЖК из кардиомиоцитов, верификация повторного инфаркта миокарда.

По оси ординат — содержание БСЖК в плазме крови; по оси абсцисс — часы от момента ОКС.

Далее маркеры локально поглощают оседлые макрофаги и утилизируют их с образованием свободных аминокислот и коротких пептидов, которые по лимфатическим путям оттекают в кровоток. Если количество протеинов, которые субстрат-зависимо приходится реабсорбировать оседлым макрофагам, включая альбумин, становится столь большим и клетки с утилизирующей их не справляются, макрофаги начинают синтезировать хемиаттрактивный гуморальный медиатор и «зывают» из кровотока в паратубулярное пространство нефрона моноциты гематогенного происхождения. Моноциты после короткого срока специализации *ex tempore in situ* превращаются в моноциты → макрофаги и начинают исполнять функцию оседлых макрофагов. Это состояние всегда сопровождается инфильтрацией паратубулярного пространства лейкоцитами с формированием локального паратубулярного нефроза.

5. Динамика более быстрого поступления в кровоток и скорой фильтрации в клубочках дает возможность зафиксировать несколько пиков БСЖК и миоглобина. При динамичном наблюдении содержания маркеров можно в течение короткого времени видеть несколько пиков повышения в плазме крови содержания миоглобина. Это дает основание полагать, что гибель кардиомиоцитов может происходить и не одномоментно; возможно несколько эпизодов гибели кардиомиоцитов. Быстрое нарастание в плазме крови (прирост) содержания маркера может зависеть и от формирования кардиогенного шока и состояния острой почечной недостаточности (рис. 4). Первый пик повышения БСЖК соответствует патофизиологичной его длительности; второе столь длительное повышение содержания связано, более вероятно, с развитием: а) кардиогенного шока после 2-го инцидента гибели кардиомиоцитов и (или) б) сердечной и почечной недостаточности, падением уровня фильтрации первичной мочи в клубочках нефрона и уменьшением экскреции БСЖК с мочой.

6. Значение градиента концентрации цитоплазма → межклеточная среда, как и скоростные параметры лимфотока, способны оказать влияние на содержание маркеров в плазме крови.

Независимо от возможностей клинично-диагностических лабораторий, лечебных учреждений при ферментной диагностике необходимо принимать во внимание ряд положений, которые повышают чувствительность и специфичность диагностических методов. При диагностике ИМ необходимо учитывать время, прошедшее от момента возникновения ангинозного приступа. Выход из миоцитов больших белковых молекул, какими являются ферменты, оказывается следствием нарушения целостности сарколеммальной плазматической мембраны (см. рис. 3). Выходя за пределы клеточной мембраны, ферменты попадают в межклеточную жидкость и далее оттекают от сердца по лимфатическим путям, а не непосредственно в кровоток. Это и определяет относительно длительный промежуток времени от момента появления ангинозных болей до появления активности «кардиоспецифичных» ферментов в крови. Вначале возрастает в крови активность самого малого из диагностически важных протеинов — Тн, далее — общая активность КК и содержание в плазме крови кардиоспецифичного изофермента МВ-КК. Клиническая чувствительность определения активности ферментов зависит от времени, прошедшего от начала приступа загрудинных болей. Так, для КК чувствительность в первые часы после возникновения приступа болей составляет только 25—45%, и она возрастает до 89—98% в последующие 6—8 ч. Ранее 8 ч ложноотрицательные результаты дает определение активности КК в 31% случаев. Желание кардиолога иметь данные об активности ферментов в крови в сроки ранее 8 ч после начала болевых приступов часто приводит к диагностической ошибке, когда даже при обширном ИМ активность ферментов и изоферментов в крови порой оказывается в норме.

Диагностику ИМ проводят комплексно и экономически обоснованно, определяя в сыворотке крови: а) общую активность КК; б) содержание ТнТ или ТнI и в) активность КК, изофермента МВ-КК и БСЖК. Комплексный подход обусловлен тем, что а) при исследовании активности одного фермента можно допустить ошибку; б) каждый из ферментов в вышеупомянутом комплексе отличается по времени появления в сосудистом русле и параметрам клиренса; в) определение отношения активности ферментов, которые входят в комплекс, позволяет повысить органоспецифичность диагностики. Повышенная активность КК — достоверный признак ИМ, начиная с 6—8 ч после болевого приступа, и этот фермент даже при обширном ИМ может быть выведен из кровотока в течение 48 ч. Скорость истечения КК из зоны поражения кардиомиоцитов зависит от величины очага поражения, присоединения кардиогенного шока, применения сердечных гликозидов.

Повышает органоспецифичность диагностики и динамическое исследование активности ферментов на протяжении суток после появления болей при определении их с интервалом в 4—6 ч. Однократное определение активности КК и содержания Тн дает возможность диагностировать ИМ в 66% случаев. Определение динамики активности ферментов в течение суток повышает органоспецифичность поражения кардиомиоцитов до 86%. Определение динамики маркеров в течение суток позволяет провести дифференциальную диагностику между ИМ и гиперферментемией при поражении скелетных мышц, интенсивных тренировках, в частности после марафонского бега. В сроки 8—12 ч после ангинозного приступа динамика активности ферментов и изоферментов настолько показательна, что если нет нарастания активности КК, Тн и МВ-КК, то нет и ИМ.

БСЖК плазмы крови — маркер состояния нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда. Исходя из специфичной, непрерывной сократительной функции кардиомиоцитов, необходимости большого количества энергии, субстратов для наработки митохондриями макроэргического АТФ; отсутствия синтеза в кардиомиоцитах *in situ de novo* ЖК из ацетил-КоА, из глюкозы; отсутствия в кардиомиоцитах депо НЖК и МЖК в форме неполярных эфиров со спиртом глицерином — триглицеридов (ТГ), кинетически специфичный для кардиомиоцитов БСЖК привлекает внимание исследователей. Это в полной мере относится и к диагностике ОКС. Содержание в кардиомиоцитах БСЖК велико; оно превышает 5% всего количества протеинов цитоплазмы. При этом снабжение митохондрий кардиомиоцитов субстратами для наработки энергии, НЖК + МЖК, для β -окисления и наработки АТФ происходит практически «с колес»: подвезли и тут же использовали.

Филогенетически позднюю биологическую функцию локотомии, замкнутой системы кровообращения, обеспечивает субстратами для наработки АТФ специализированный, столь же поздний в филогенезе пул жировых клеток — подкожных адипоцитов. Однако между адипоцитами и поперечнополосатыми кардиомиоцитами «дистанция огромного размера». Преодолевают ее: а) функция альбумина, который специфично связывает и переносит в межклеточной среде, внутрисосудистом локальном пуле мононенасыщенные жирные кислоты (МЖК) и насыщенные ЖК (НЖК) в форме полярных, неэтерифицированных ЖК (НЭЖК); б) липидтранспортный белок клатриновых кавеола [8], которые транспортируют ЖК через бислой полярных фосфолипидов сарколеммы кардиомиоцитов и в) семейство БСЖК [9], которые переносят ЖК в цитоплазму всех клеток от сарколеммы кардиомиоцитов к пероксисомам и митохондриям.

Внутренняя мембрана митохондрий проницаема для короткоцепочечных ЖК, олеиновой ω -6 С18: 1 ЖК растений и ω -9 С18: 1 олеиновую МЖК животных, синтез которой *in vivo* из глюкозы в животных клетках экспрессирует филогене-

нетически поздний инсулин. Филогенетически наиболее ранняя С16: 0 пальмитиновая НЖК не может быстро преодолеть внутреннюю мембрану митохондрий. Поэтому митохондрии рано в филогенезе сформировали специфичный транспортер карнитинпальмитоилацилтрансферазу. Снаружи внутренней мембраны митохондрий происходит перэтерификация пальмитиновой НЖК из тиоэфира с коэнзимом А (КоА) в эфир со спиртом карнитином. В этой форме пальмитиновая НЖК преодолевает внутреннюю мембрану митохондрий; после этого перэтерификация происходит в обратном порядке пальмитоилкарнитин \rightarrow пальмитоил-КоА.

В скелетных миоцитах БСЖК составляет не более 20% количества, которое содержат кардиомиоциты; одновременно содержание миоглобина в скелетных миоцитах в 2 раза ниже, чем в миоцитах миокарда. Кроме того, определение в плазме крови содержания БСЖК является более органоспецифичным тестом дифференциальной диагностики по сравнению с миоглобином при постановке диагноза ИМ в ранние сроки ОКС [10] или при нескольких эпизодах гибели кардиомиоцитов. При ОКС достоверного возроста содержания БСЖК в плазме крови не выявлено [11].

Диагностическое значение БСЖК отмечено во многих клинических протоколах как достоверный тест гибели кардиомиоцитов и активации реперфузии в условиях повышения сегмента ST [12, 13]. В отношении же прогностического значения БСЖК при ОКС не все мнения авторов не всегда однозначны. В сопоставлении с иными тестами ОКС как содержание в плазме крови белков-тропонинов, С-реактивного белка мономера — гуморального медиатора (высокочувствительный метод определения) и натрийуретического пептида дает возможность комплексно оценивать клиническую картину ОКС при использовании комплекса только относительно специфичных методов диагностики [14, 15].

Истечение из клеток свободно расположенных в цитоплазме миоглобина, БСЖК, КК и кардиоспецифичного МВ-КК, тем более фиксированных в структуре сарколеммы протеинов как Тн, оказывается достоверным тестом необратимого повреждения кардиомиоцитов, а не увеличения проницаемости сарколеммы при длительной, выраженной ишемии миокарда. В то же время длительное состояние гипоксии и дефицит энергии (образования АТФ) может привести к нарушению проницаемости мембраны кардиомиоцитов с истечением в кровоток малых протеинов цитоплазмы — БСЖК и миоглобина, но не структурированных Тн. Достоверное повышение в сыворотке крови содержания ТнТ и ТнI становится тестом гибели и деструкции кардиомиоцитов. Низкую проницаемость мембраны клеток миокарда поддерживает гиперкалиемия и физиологично низкое содержание ионов Na^+ в цитоплазме кардиомиоцитов. Это требует постоянной затраты энергии, расхода АТФ, в частности для функции «клеточной помпы» — Na^+ , K^+ АТФазы. Энергозависимый насос постоянно вводит в цитоплазму кардиомиоцитов, как и иных клеток, три K^+ в обмен на выведение двух Na^+ . Появление же в плазме крови маркеров гибели митохондрий — доказательство гибели клеток.

Полностью специфичных маркеров поражения миокарда пока не найдено. Органоспецифичность изоферментной диагностики основана на различии процентного соотношения активности изоферментов в отдельных органах и тканях, а следовательно, и в сыворотке крови при их поражении. МВ-КК специфичен для клеток миокарда не потому, что в иных клетках его нет, а потому, что в кардиомиоцитах активность МВ-КК составляет 15—17% общей активности КК. В то время как в миоцитах скелетной мускулатуры не более 3%. При патологии миокарда и скелетной мускулатуры активность КК в плазме крови может быть повышена в одинаковой мере, но активность МВ-КК в процентах от активности КК будет достоверно выше. Масса МВ-КК, если она повышена, является

достоверным тестом ИМ. Возможно мнение, что длительные периоды ишемии миокарда могут сопровождаться выходом ферментов в кровь. Однако даже целенаправленные исследования не позволили отметить увеличения активности КК выше уровня дискриминации.

Согласно ВОЗ критерии диагноза ИМ — изменения на ЭКГ и достоверное изменение активности ферментов и Тн в сыворотке крови. Они включают измерения активности КК, количества КК-МБ и Тн. Не ослабевает интерес клиницистов и к динамике истечения из кардиомиоцитов и специфичного для них БСЖК. Разработчики тест-систем, откликаясь на запросы клиницистов, работают над созданием иммунохроматографической тест-системы для одновременного, специфичного определения содержания Тн + БСЖК для объективной оценки состояния кардиомиоцитов при ОКС [16—18]. При каждом инциденте ОКС в плазме крови в несколько раз увеличивается содержание и НЭЖК; это реализация *in vivo* биологической функции адаптации [1].

Белок, связывающий (переносящий) ЖК в цитозоле кардиомиоцитов и в сыворотке крови. БСЖК в цитоплазме кардиомиоцитов — семейство небольших, специфичных по кинетическим параметрам белков-переносчиков молекулярной массой 14—15 кДа; полипептид молекулярной массой 15 кДа состоит из 132 аминокислотных остатков [20]. Белки имеют один центр связывания и переносят в цитоплазме кардиомиоцитов от плазматической мембраны к митохондриям одну НЖК или МЖК. БСЖК выделили из атероматозных бляшек интимы артерий эластического типа. По структуре БСЖК напоминает две половины речной раковины двуустки, соединенные подвижной стороной; они открываются и закрываются. Внутренняя поверхность их гидрофобная; они как бы «заглатывают» НЭЖК из гидрофильной среды цитоплазмы, после того как они преодолели плазматическую мембрану. Имея молекулярную массу меньше, чем миоглобин (18 кДа), БСЖК раньше выходит в межклеточную среду; быстрее движется с потоком лимфы по лимфатическим путям и через *ductus thoracicus* изливается в кровоток. После этого БСЖК становится доступным для количественного определения иммунохимическими, иммунохроматографическими способами.

После гибели кардиомиоцитов БСЖК наиболее рано появляется в сыворотке крови; это маркер с достаточно высокой органоспецифичностью при диагностике. Метод определения БСЖК обладает чувствительностью в 94,4, 100% специфичностью, 100% способностью предсказать развитие ИМ или же его отсутствие со столь же высоко по сравнению с ТнТ [21], в том числе и без повышения сегмента ST.

БСЖК — около 20 членов семейства белков, которые переносят полярные ЖК в клетках между плазматической мембраной и внутриклеточными органеллами в процессе многоэтапного окисления (β -, α - и ω -окисления). Метаболизм ЖК в клетках происходит в пероксисомах и митохондриях при окислении физиологических, афизиологических ЖК и избытка в пище пальмитиновой НЖК. БСЖК-1 функционирует, главным образом, в цитоплазме гепатоцитов; БСЖК-2 доминирует в эритроцитах. Основное количество БСЖК-3 сосредоточено в филогенетически поздних поперечнополосатых миоцитах и кардиомиоцитах; содержание в них белка в 30 раз выше, чем в скелетных миоцитах. БСЖК-3 доминируют в филогенетически ранних висцеральных жировых клетках сальника и БСЖК-4 — в поздних в филогенезе подкожных адипоцитах [22].

БСЖК-7 и -8 переносят ЖК в цитоплазме нейтронов мозга и астроцитах периферической нервной системы; функционирует белок в клетках тестикул. Остальные члены семейства БСЖК функционируют в клетках рыб. Определение БСЖК характеризует высокую чувствительность и специфичность. Сравнительные исследования, в которых сопо-

ставлена динамика концентрации ТнТ молекулярной массой 27 кДа и БСЖК молекулярной массой 15 кДа, приведены в клинических протоколах [23]. За рубежом тест БСЖК известен десятки лет, там он и предложен, однако в лечебных учреждениях, согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, используют преимущественно Тн. Нарушение функциональной активности нефронов, явления кардиогенного шока с понижением артериального давления, формирование сердечной недостаточности может оказать влияние на динамику содержания в сыворотке крови как миоглобина, так и БСЖК. Определение БСЖК является диагностически важным даже при наличии некротических изменений в миокарде, когда повышение в сыворотке крови содержания ТнТ и ТнI еще не наступает [24].

При обследовании больших групп пациентов с ИМ динамика прироста БСЖК наиболее выражена в первые 6 ч ОКС и ИМ; она во многом сходна с миоглобином. В течение первых 6 ч после ОКС клиническая чувствительность (специфичность) определения содержания ТнТ, СК-МБ и БСЖК составляет 38, 76 и 95% соответственно. В эти сроки чувствительность БСЖК оказывается выше, чем ТнТ. Клиническая чувствительность этих же параметров при определении их в интервале 6—24 ч после ОКС составила 100, 90 и 91%. В этот период клиническая специфичность ТнТ более высока, чем БСЖК [18]. В срок же 24 ч после ОКС клиническая чувствительность ТнТ составила 100%, СК-МБ — 90% и БСЖК — только 27%. Следовательно, диагностическое значение определения БСЖК оказывается более достоверным в течение первых 12 ч после ОКС. БСЖК — более чувствительный маркер гибели кардиомиоцитов, но только в течение первых 6—12 ч после ОКС. Далее клиническое значение определения БСЖК понижается, уступая пальму первенства Тн; динамику Тн далее при ИМ можно проследить на протяжении нескольких суток.

Клинические исследования показали, что после высокого диагностического значения в сроки ранее 6 ч после ОКС при формировании ИМ возвращение к исходному уровню БСЖК происходит через 12—24 ч после ОКС. У пациентов с ИМ в первые 6—12 ч заболевания клиническая (диагностическая) чувствительность и специфичность БСЖК позволяют получить достоверную диагностическую информацию. В первые часы от начала заболевания чувствительность БСЖК достоверно ($p < 0,05$) выше, чем ТнТ [25]. При схожей с миоглобином чувствительности более высокая специфичность БСЖК, а также более высокая прогностическая значимость определения содержания БСЖК в течение 1-х суток ИМ расширяет его диагностические возможности. Именно в первые часы ИМ БСЖК превосходит биомаркеры ТнТ и СК-МБ по чувствительности, а миоглобин — по специфичности. Имея небольшую молекулярную массу, БСЖК при повышении проницаемости (нарушение целостности сарколеммальной мембраны) быстро и количественно истекает из кардиомиоцитов.

Интересно определение содержания БСЖК в сыворотке крови у пациентов до и после электроимпульсной терапии; сразу после нанесения разряда, по данным ЭКГ, отмечено повышение интервала ST. При проведении одного разряда и повышения ST содержание БСЖК в сроки до, через 30, 60 мин, 3 и 6 ч составили соответственно 5,35 → 4,98 → 5,21 → 5,84 → 6,40 нг/мл. При необходимости повторного разряда дефибриллятора содержание БСЖК в сыворотке крови возросло: 6,36 → 9,65 → 12,41 → 11,01 нг/мл. Это дает возможность оценить количество и параметры истечения БСЖК, главным образом из кардиомиоцитов [12]. Граница между нормой и патологией для БСЖК в сыворотке и цельной крови составила 6 нг/мл (рис. 5).

Результаты измерения содержания БСЖК, которые получены в ранние сроки ИМ в многоцентровом исследовании в Японии при применении высокочувствительного иммуно-

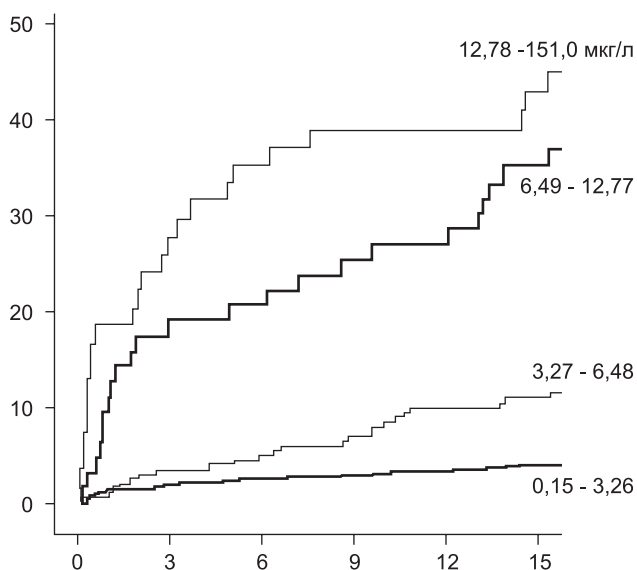


Рис. 5. Кривые Каплана—Майера — частота случаев летального исхода (ось ординат) в зависимости от содержания в плазме крови БСЖК.

По оси абсцисс — сроки летальности в месяцах после ОКС [26].

роматографического метода при определении белка в цельной крови, дает позитивный ответ при содержании БСЖК в концентрации выше 6,2 мкг/л [27]. Частота летальных исходов при ОКС прямо зависит от содержания в сыворотке крови БСЖК. У 1128 пациентов [28] с ОКС выполнены 2492 определения БСЖК. Тест БСЖК обладает высокой клинической чувствительностью, начиная с 3 ч после ОКС (64,3% позитивных результатов); эта величина возрастает до 85,3% в сроки 6—12 ч. Одновременное определение содержания ТnI увеличивает клиническую чувствительность до 71,4% в первые 3 ч и до 88,2% в сроки до 6 ч. Статистическая обработка результатов показала, что диагностическая чувствительность БСЖК в первые 6 ч достигает 97%. Одновременное использование двух тестов позволяет выявить гибель кардиомиоцитов при ОКС с инверсией интервала ST на ЭКГ во все сроки клинического наблюдения за пациентами с ИМ.

Через 12 ч диагностическое значение определения содержания БСЖК становится менее информативным: время проходит. Однако клиницисты также полагают, что диагностическое значение определения Тн более достоверно, поскольку органоспецифичность тропонинов более выражена по сравнению с меньшей мерой специфичности для БСЖК [29]. Авторы полагают, что сколь бы высокой не была клиническая чувствительность определения тестов гибели кардиомиоцитов в первые 6—12 ч ОКС и роль Тн в последующие сроки, динамическое наблюдение концентрации в сыворотке крови обоих маркеров (БСЖК + Тн) целесообразно [30]. Одновременно полагают, что для определения БСЖК в цельной крови достаточно использовать полуколичественный метод, если экспресс-иммунохроматографический тест технологически хорошо исполнен [31].

У пациентов с осложненным течением при поступлении уровень БСЖК в крови достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при неосложненном течении ИМ. Максимальное повышение содержания БСЖК в крови у больных наблюдали в первые 6 ч после болевого приступа с постепенным снижением в сроки до 12 ч. Динамика содержания миоглобина у пациентов с осложненным и неосложненным течением ИМ схожа с данными, которые характеризуют кинетические параметры БСЖК. Содержание миоглобина повышается через 2 ч после

начала болевого приступа, достигает максимальных значений через 4—6 ч, и возвращается к нормальным значениям в сроки 18—24 ч. Выраженных различий в группах пациентов с разными формами течения ОКС и при тромболитисе в течение 3 сут не выявлено [32].

У каждого 5-го пациента в течение 3 сут после успешного тромболитиса охраняется повышенное содержание БСЖК в крови [34]; у части больных содержание БСЖК достигало диагностически значимых для ИМ значений [35], когда в течение года после выписки пациенты повторно поступали на стационарное лечение с прогрессированием ишемической болезни сердца и клиникой ОКС, прогрессированием нарушения функции левого желудочка. И в этих ситуациях повышение в крови содержания БСЖК в первые часы после ОКС является надежным тестом гибели кардиомиоцитов, свидетельством повреждении миокарда [13] (рис. 6). Повышенное содержание БСЖК в течение 3 сут после ОКС — предиктор ранних и поздних осложнений, которые могут быть связаны с повторными эпизодами острой ишемии миокарда. В последнее время предложено проводить определение содержания БСЖК в цельной крови непосредственно у постели пациента (по месту лечения) или в машине скорой помощи [7].

В клинических исследованиях установлено диагностическое значение определения содержания в крови БСЖК в ранние сроки ИМ, а в более поздние сроки в диагностике доминируют тропонины. Накоплены и достоверные результаты сопоставления динамика КК, массы МВ-КК в течение всего времени ИМ. У кардиохирургических больных в отсутствие других инструментально подтвержденных признаков некроза миокарда определение динамики концентрации БСЖК отражает «хирургическую травму» сердечной мышцы. Высокое содержание в сыворотке крови одновременно БСЖК и Тн в первые 12 ч ИМ — достоверный прогностический фактор летального исхода (рис. 7).

При коронарном шунтировании максимальное содержание БСЖК отмечено при операциях, проводимых в условиях искусственного кровообращения. Показано, что уровень в крови БСЖК у мужчин в 1-е сутки ИМ выше, чем у жен-

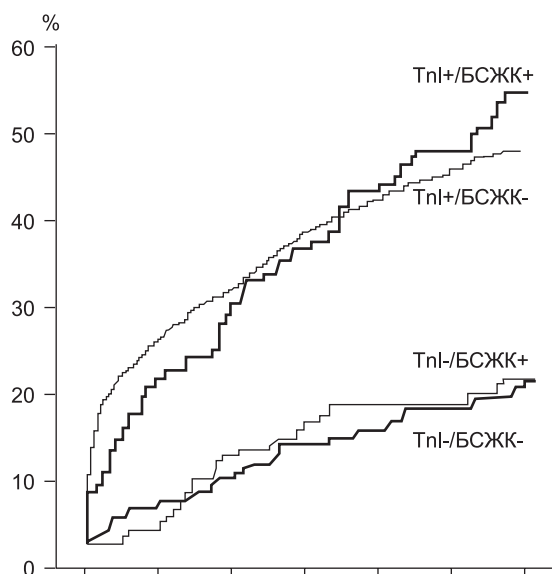


Рис. 6. При ОКС определение содержания БСЖК — достоверный предвестник летального исхода при сравнении с ТnI.

По оси ординат — все причины летальности; по оси абсцисс — время после ОКС в годах.

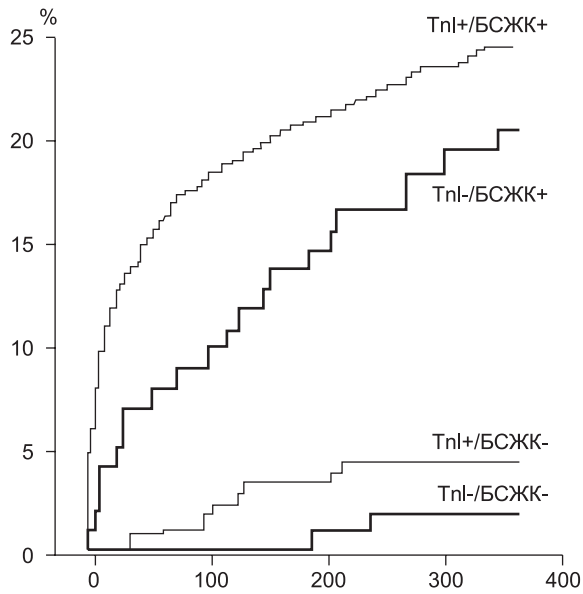


Рис. 7. Высокое содержание и ТнI и БСЖК отражает риск летального исхода (верхние кривые).

Отсутствие при ОКС повышения ТнI и БСЖК — прогноз отсутствия летальности в течение 6 мес. По оси ординат — летальность в процентах; по оси абсцисс — дни после ОКС.

щин. Концентрация в плазме крови БСЖК значимо коррелирует с иными клиническими проявлениями ИМ, в том числе Q-позитивными маркерами ОКС как Тн, активность КК и масса изофермента МВ-КК, а также с тестами активности биологической реакции воспаления. Диагностическая чувствительность метода является высокой при определении БСЖК иммуноферментным методом (иммунотурбидиметрией) при проведении измерений на автоматизированных анализаторах. Относительно концентраций БСЖК, которые необходимо измерять, достаточным оказывается и применение современных методов иммунохроматографии [37]; они позволяют определять даже содержание в сыворотке крови наркотиков.

Таким образом, содержание БСЖК в сыворотке крови начинает повышаться через 2—3 ч после ОКС и достигает максимального значения в среднем через 8,5 ч [12]. В конце 1-х суток ОКС содержание БСЖК в крови существенно понижается (экскреция с мочой) значительно уменьшается; уровень БСЖК в крови остается несколько выше исходного в течение 1-х суток. Высокая клиническая чувствительность и относительно высокая органоспецифичность характерна для БСЖК в сроки 12 ч после клинической картины ОКС; в ранние сроки клиническая специфичность БСЖК выражено преобладает над концентрацией тропонинов [38].

Через 12 ч после ОКС более высокую клиническую чувствительность и диагностическую специфичность начинают проявлять тропонины, которые далее главенствуют в течение нескольких суток ИМ. При одновременном измерении БСЖК и Тн чувствительность биохимической диагностики в первые 12 ч возрастает на 30% [39]. В более поздние сроки преимущество одновременного определения БСЖК и Тн перестает быть необходимым; БСЖК в это время выводятся почками при экскреции с мочой; после 12 ч диагностическая значимость определения тропонинов становится доминирующей [13]. Не выявлено связи между содержанием в сыворотке крови БСЖК и признаками реперфузии, миокарда, по данным ЭКГ, вероятно, по причине редкого взятия крови на определение столь динамичного теста как БСЖК. Тест не подходит для оценки

состояния пациентов с недостаточностью кровообращения по причине получения не в полной мере адекватных результатов. Мы полагаем, что лучший выход из диагностически сложной ситуации ОКС в течение 1-х суток — использование экспресс-иммунохроматографического теста, который позволит у постели пациента, в машине скорой помощи определить сразу содержание в цельной крови БСЖК и тропонина с возможностью «сохранить» результаты определения.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 3—4, 6—7, 9—11, 16—31, 33, 36 см. REFERENCES)

1. Лохов П.Г., Маслов Д.Л., Балашова Е.Е., Трифонова О.П., Медведева Н.В., Торховская О.П. и др. Масс-спектрометрический анализ липидома плазмы крови, как способ диагностики заболеваний, оценки эффективности и оптимизации лекарственной терапии. *Биомедицинская химия*. 2015; 61(1): 7-18.
2. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.
5. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Мерфи А.Н., Старков А.А. Митохондриальный метаболизм активных форм кислорода: десять лет спустя. *Биохимия*. 2015; 80(5): 612—30.
8. Тараховский Ю.С. Трансфекция клеток ДНК-липидными комплексами — липоплексами. *Биохимия*. 2009; 74(12): 1589—602.
12. Трифонов И.Р. *Характеристика сердечного белка, связывающего жирные кислоты, как маркера некроза миокарда в часто встречающихся клинических ситуациях*: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2009.
13. Мазовец О.Л., Трифонов И.Р., Катруха А.Г., Медведева М.В., Грацианский Н.А. Уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида у больных, госпитализированных по поводу ухудшения сердечной недостаточности при поступлении и перед выпиской. Связь с риском смерти в последующие 6—12 месяцев. *Кардиология*. 2009; 49(1): 34—8.
14. Мазовец О.Л., Трифонов И.Р., Катруха А.Г., Медведева М.В., Березникова А.В., Деев А.Д. и др. Прогностическое значение сердечного белка, связывающего жирные кислоты, у больных, госпитализированных из-за ухудшения сердечной недостаточности. Результаты 6—12 месячного наблюдения. *Кардиология*. 2008; 48(1): 24—9.
15. Эрлих А.Д., Катруха А.Г., Трифонов И.Р., Березникова А.В., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ. Прогностическое значение определения сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты. Результаты 12-месячного наблюдения. *Кардиология*. 2005; 45(5): 13—21.
32. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М. Роль биологических маркеров в неотложной кардиологии. *Медицина неотложных состояний*. 2011; (7-8): 20.
34. Деметьева И.И., Морозов Ю.А., Чарная М.А. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в оценке повреждений миокарда в кардиологии и кардиохирургии. *Врач скорой помощи*. 2010; (1): 53—8.
35. Титов В.Н., Вельков В.В. *Руководство по кардиологии*. Том 2. Чазова Е.И., ред. М.: Практика; 2014.
37. Яковлева Е.А., Андреева И.П., Григоренко В.Г., Осипов А.П. Иммунохроматографический экспресс-анализ белка, связывающего жирные кислоты, для диагностики острого инфаркта миокарда. *Вестник Московского университета*. Серия 2: Химия. 2011; 52(6): 432—7.
38. Мартынов А.И., Воевода М.И., Арутюнов Г.П., Кокорин В.А., Спасский А.А. Клиническая эффективность ранней диагностики острого миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты. *Российский кардиологический журнал*. 2012; (3): 7—11.
39. Рябов В.В., Киргизова М.А., Марков В.А. Использование экспресс-теста для определения сердечного белка связывающего жирные кислоты в диагностике острого инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2014; (2): 84—8.

Поступила 20.02.16

REFERENCES

1. Lokhov P.G., Maslov D.L., Balashova E.E., Trifonova O.P., Medvedeva N.V., Torkhovskaya O.P. et al. Mass spectrometric analysis lipi-

- ing the effectiveness of drug therapy optimization. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015; 61(1): 7—18. (in Russian)
2. Titov V.N. *Phylogenetic Theory of General Pathology. The Pathogenesis of the Diseases of Civilization. Atherosclerosis [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Ateroskleroz]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
 3. Collinson P.O., Gaze D.C., Thokala P., Goodacre S. Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac markers — Contemporary Biomarker Evaluation (RATPAC CBE). *Health Technol. Assess.* 2013; 17(15): 1—122.
 4. McCann C.J., Glover B.M., Menown I., Moore M.J., McEneny J., Owens C.G. et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur. Heart J.* 2008; 29(23): 2843—50.
 5. Andreev A.Yu., Kushnarev Yu.E., Merfi A.N., Starkov A.A. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species: ten years later. *Biokhimiya*. 2015; 80(5): 612—30. (in Russian)
 6. Azzazy H.M., Pelsers M., Christenson R.H. Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications. *Clin. Chem.* 2006; 52(1): 19—29.
 7. Figiel L., Wraga M., Bednarkiewicz Z., Lipiec P., Smigielski J., Krzemińska-Pakuła M. et al. Direct comparison of the diagnostic value of point-of-care tests detecting heart-type fatty acid binding protein or glycogen phosphorylase isoenzyme BB in patients with acute coronary syndromes with persistent ST-segment elevation. *Kardiolog. Pol.* 2011; 69(1): 1—6.
 8. Tarakhovskiy Yu.S. Transfection of cells DNA-lipid complexes — lipoplexes. *Biokhimiya*. 2009; 74(12): 1589—602. (in Russian)
 9. Syamsunarno M., Iso T., Hanaoka H., Yamaguchi A., Obokata M., Koitabashi N. et al. A critical role of fatty acid binding protein 4 and 5 (FABP4/5) in the systemic response to fasting. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79386.
 10. Ishii J., Ozaki Y., Lu J., Kitagawa F., Kuno T., Nakano T. et al. Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponin T on admission in the early hours of acute coronary syndrome. *Clin. Chem.* 2005; 51(8): 1397—404.
 11. Seino Y., Ogata K., Takano T., Ishii J., Hishida H., Morita H. et al. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. *Am. J. Med.* 2003; 115(3): 185—90.
 12. Trifonov I.R. *Characterization of Cardiac Binding Protein Fatty Acid as a Marker of Myocardial Necrosis in Common Clinical Situations*: Diss. Moscow; 2009. (in Russian)
 13. Mazovets O.L., Trifonov I.R., Katrukha A.G., Medvedeva M.V., Gratsianskiy N.A. The levels of N-terminal brain natriuretic peptide precursor in patients hospitalized with worsening heart failure at admission and before discharge. Due to the risk of death in the next 6—12 months. *Kardiologiya*. 2009; 49(1): 34—8. (in Russian)
 14. Mazovets O.L., Trifonov I.R., Katrukha A.G., Medvedeva M.V., Berznikova A.V., Deev A.D. et al. The prognostic value of cardiac protein, fatty acid binding, in patients hospitalized for worsening heart failure. Results 6—12 month follow-up. *Kardiologiya*. 2008; 48(1): 24—9. (in Russian)
 15. Erlikh A.D., Katrukha A.G., Trifonov I.R., Berznikova A.V., Gratsianskiy N.A. Acute coronary syndrome without ST-segment elevation on ECG. The prognostic value of determining the cardiac form of the protein, fatty acid binding. The results of the 12-month follow-up. *Kardiologiya*. 2005; 45(5): 13—21. (in Russian)
 16. Chen L., Guo X., Yang F. Role of heart-type fatty acid binding protein in early detection of acute myocardial infarction in comparison with cTnI, CK-MB and myoglobin. *J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2004; 24(5): 449—51.
 17. Liyan C., Jie Z., Xiaozhou H. Prognostic value of combination of heart-type fatty acid-binding protein and ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values. *J. Clin. Lab. Anal.* 2009; 23(1): 14—8.
 18. Ruzgar O., Bilge A.K., Bugra Z., Umman S., Yilmaz E., Ozben B. et al. The use of human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic biochemical marker of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome, and its comparison with troponin-T and creatine kinase-myocardial band. *Heart Vessels*. 2006; 21(5): 309—14.
 19. Roy V.K., Kumar A., Joshi P., Arora J., Ahanger A.M. Plasma free Fatty Acid concentrations as a marker for acute myocardial infarction. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013; 7(11): 2432—4.
 20. Bertinchant J.P., Polge A. Diagnostic and prognostic value of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP), an early biochemical marker of myocardial injury. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2005; 98(12): 1225—31.
 21. Figiel L., Kasprzak J.D., Peruga J., Lipiec P., Drozd J., Krzeminska-Pakuta M. et al. Heart-type fatty acid binding protein—a reliable marker of myocardial necrosis in a heterogeneous group of patients with acute coronary syndrome without persistent ST elevation. *Kardiolog. Pol.* 2008; 66: 253—9.
 22. Gimeno R.E., Ortegon A.M., Patel S., Punreddy S., Ge P., Sun Y. et al. Characterization of a heart-specific fatty acid transport protein. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(18): 16039—44.
 23. Bathia D.P., Carless D.R., Viswanathan K., Hall A.S., Barth J.H. Serum 99th centile values for two heart-type fatty acid binding protein assays. *Ann. Clin. Biochem.* 2009; 46(Pt. 6): 464—7.
 24. Daly M.J., McCann C.J., Owens C.G., Harbinson M.T., Adgey J.A. Heart fatty acid-binding protein in combination with the 80-lead body surface potential map improves early detection of acute myocardial infarction in patients who are cardiac troponin T-negative at presentation. *J. Electrocardiol.* 2011; 44(4): 432—8.
 25. Li C., Li Y., Liang X., Li X., Cui J., Yang Z. et al. Point-of-care test of heart-type fatty acid-binding protein for the diagnosis of early acute myocardial infarction. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010; 31(3): 307—12.
 26. Viswanathan K., Kilcullen N., Morrell C., Thistlethwaite S.J., Sivanathan M.U., Hassan T.B. et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(23): 2590—8.
 27. Okamoto F., Sohmiya K., Ohkaru Y., Kawamura K., Asayama K., Kimura H. et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000; 38(3): 231—8.
 28. McMahon C.G., Lamont J.V., Curtin E., McConnell R.I., Crocford M. et al. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Am. J. Emerg. Med.* 2012; 30(2): 267—74.
 29. Kagawa Y., Toyofuku M., Masaoka Y., Muraoka Y., Okimoto T., Otsuka M. et al. Comparison of heart-type fatty acid binding protein and sensitive troponin for the diagnosis of early acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2013; 166(2): 347—51.
 30. Body R., McDowell G., Carley S., Wibberley C., Ferguson J., Mackway-Jones K. A FABP-ulous 'rule out' strategy? Heart fatty acid binding protein and troponin for rapid exclusion of acute myocardial infarction. *Resuscitation*. 2011; 82(8): 1041—6.
 31. Charpentier S., Maupas-Schwalm F., Cournot M., Elbaz M., Ducassé J.L., Bottela J.M. et al. Diagnostic accuracy of quantitative heart-fatty acid binding protein assays compared with cardiotect in the early detection of acute coronary syndrome. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2011; 104(10): 524—9.
 32. Parkhomenko A.N., Irkin O.I., Lutay Ya.M. The role of biological markers in emergency cardiology. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2011; (7-8): 20. (in Russian)
 33. O'Donoghue M., de Lemos J.A., Morrow D.A., Murphy S.A., Burros J.L., Cannon C.P. et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006; 114(6): 550—7.
 34. Dement'eva I.I., Morozov Yu.A., Charnaya M.A. Heart protein binding fatty acids in evaluating myocardial damage in cardiology and cardiac surgery. *Vrach skoroy pomoshchi*. 2010; (1): 53—8. (in Russian)
 35. Titov V.N., Vel'kov V.V. *Manual of Cardiology. Volume 2 [Rukovodstvo po kardiologii. Tom 2]*. Chazova E.I., ed. Moscow: Praktika; 2014. (in Russian)
 36. Kilcullen N., Viswanathan K., Morrell C., Thistlethwaite S.J., Sivanathan M.U., Hassan T.B. et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(23): 2590—8.
 37. Yakovleva E.A., Andreeva I.P., Grigorenko V.G., Osipov A.P. Immunochromatographic rapid analysis of protein, fatty acids to get involved, for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2: Khimiya*. 2011; 52(6): 432—7. (in Russian)
 38. Martynov A.I., Voevoda M.I., Arutyunov G.P., Kokorin V.A., Spasskiy A.A. The clinical efficacy of early diagnosis of acute myocardial infarction via binding protein fatty acid. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2012; (3): 7—11. (in Russian)
 39. Ryabov V.V., Kirgizova M.A., Markov V.A. Using a rapid test for determining cardiac fatty acid binding protein in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2014; (2): 84—8. (in Russian)