



Р.Р. ХАФИЗОВ, Б.И. ЗАГИДУЛЛИН, Н.Ш. ЗАГИДУЛЛИН, Е.О. ТРАВНИКОВА, Ш.З. ЗАГИДУЛЛИН

Больница скорой медицинской помощи, г. Набережные Челны, Республика Татарстан

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Перспективы применения новых биомаркеров в диагностике острого коронарного синдрома

Хафизов Радик Рашитович

врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения БСМП

423803, г. Набережные Челны, Набережночелнинский проспект, д. 18, тел. (8552) 30-48-56, e-mail: Radikos_H84@mail.ru

Инфаркт миокарда нередко приводит к смерти и ограничению трудоспособности. Своевременная его диагностика позволяет стратифицировать пациентов по степени риска и назначить соответствующее лечение. Биомаркеры используются при экстренной диагностике, в то время как все большее число новых маркеров могут предсказать исходы острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда. В обзоре рассматриваются эффективность использования при остром коронарном синдроме следующих перспективных биомаркеров: белок-связывающий жирные кислоты кардиального типа, копепптин, тропонин, N-концевой про-натрийуретический пептид, ST2, C-концевой про-эндотелин1, про-адреномедуллин, фактор дифференциации-15 и высокочувствительный C-реактивный белок.

Ключевые слова: биомаркеры, СРБ, тропонин, прогнозирование.

R.R. KHAFIZOV, B.I. ZAGIDULLIN, N.S. ZAGIDULLIN, E.O. TRAVNIKOVA, S.Z. ZAGIDULLIN

Hospital of emergency medical services Naberezhnie Chelni, the Republic of Tatarstan

Bashkir State Medical University, Ufa

Perspectives application of new biomarkers in the diagnosis of acute coronary syndrome

Myocardial infarction often leads to death and limit ability to work. Timely diagnosis allows to stratify patients according to risk and appropriate treatment. Biomarkers are used for emergency diagnosis, while a growing number of new markers can predict the outcome of acute coronary syndrome and myocardial infarction. In the review the efficacy of new promising biomarkers is discussed: Heart-type Fatty Acid Binding Protein, copeptin, Mid-regional pro-Atrial Natriuretic Peptide, ST2, C-Terminal pro-endothelin 1, Midregional pro-Adrenomedullin, Growth differentiation factor-15 and high-sensitivity C-reactive protein.

Keywords: biomarker, troponin, CRP, risk prognosing.

УДК 616-07:616-005.8

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) являются одними из основных причин заболеваемости и смертности. За последние 50 лет стало ясно, что каскад тромбообразования при разрыве атеросклеротической бляшки вызывает окклюзию коронарных артерий, прекращая доставку крови и кислорода к миокарду, в результате чего развивается ИМ. Ранее начатое лечение (тромболизис, аорто-коронарное шунтирование и чрескожные коронарные вмешательства) способно предотвращать развитие некроза миокарда и улучшать прогноз заболевания [1]. В связи с этим использование биомаркеров некроза миокарда стало важнейшим инструментом, способным улучшить точность диагностики заболевания. Кро-

ме того, они позволяют определить тактику и степень агрессивности лечения.

Биомаркеры позволяют получить количественные параметры, которые служат для оценки состояния органов и систем и определить риски заболеваний. Острый ИМ (ОИМ) можно диагностировать при обнаружении увеличения кардиального тропонина и одного из следующих признаков: кардиалгии, новых изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), в том числе патологического зубца Q и визуального подтверждения некроза миокарда (сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография). ЭКГ и кардиальный тропонин являются классическими маркерами ИМ, однако в последнее время были выделены

белки сыворотки крови, способные выявлять лиц с высоким риском развития ИМ и предсказывать долгосрочный прогноз для больного.

Идеальный биомаркер должен легко определяться в крови для использования в качестве суррогатного индикатора заболевания и его тяжести. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в большинстве стран продолжают оставаться тяжелым бременем, важно своевременно выявлять пациентов с высоким риском с целью предотвращения заболеваемости и смертности в более позднем периоде.

Современная терапия является весьма затратной, поэтому простые и недорогие диагностические тесты становятся все более необходимыми для выбора оптимальной стратегии лечения. Идеальные биомаркеры должны на порядок лучше существующих маркеров (то есть с более высокой специфичностью и чувствительностью) оценивать риск ИМ, а также долгосрочный риск.

БИОМАРКЕРЫ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Диагностические биомаркеры. В настоящее время для диагностики ОИМ используются два известных биомаркера: МВ фракция креатинфосфокиназы (КФК) и кардиальный тропонин. С 2000 года тропонин практически заменил МВ фракцию КФК в качестве биомаркера выбора в диагностике ОИМ [2]. Тропонин является белком, выделяющимся из кардиомиоцитов при некрозе миокарда. Уровень тропонина в крови зависит от размера инфаркта, что дает возможность оценить прогноз жизни больного в последующем периоде. Тропонин достигает своего пика через 12 часов после начала ИМ и остается повышенным в течение 10 или более дней. Повышенный уровень тропонина связан с высоким риском неблагоприятного исхода в течение 30 дней. Несмотря на то, что использование тропонина для диагностики ОИМ привело к настоящей революции в диагностике пациентов с кардиалгией, его «ахиллесовой пятой» остается поздний пик в крови после начала ИМ. Новые, более чувствительные тесты с тропонином внедряются для коррекции данного недостатка.

Копептин. Копептин является стабильным производным аргининового вазопрессина, воздействующим на осморегуляцию и сердечно-сосудистый гомеостаз. Считается, что после ОИМ вазопрессин усиливает периферическую вазоконстрикцию, тем самым увеличивая постнагрузку и напряжение стенки желудочков; повышает синтез белка в клетках, что приводит к гипертрофии левого желудочка и приводит к сужению коронарных артерий [3]. С помощью копейтина в дополнении к отрицательному тесту на тропонин можно исключить ОИМ в раннем периоде [4]. Уровень копейтина <14 пг/мл и тропонина $T < 0,01$ позволяет исключить ОИМ с площадью под кривой (AUC) при ROC-анализе 0,97 (отрицательная прогностическая ценность 99,7%) и тем самым в большинстве случаев позволяет избежать проведения мониторинга и повторных анализов крови. Копептин является хорошим маркером нейрогормонального стресса и он полезен также при стратификации риска при сепсисе [5], не будучи, таким образом, специфичным для сердечно-сосудистой (СС) системы.

Белок-связывающие жирные кислоты кардиального типа (БСЖК). БСЖК имеют низкую молекулярную массу, участвуют в метаболизме жирных кислот в кардиомиоцитах [6]. Уровень БСЖК в крови резко повышается в крови при ИМ. В исследованиях на мышах было показано, что он является ранним маркером ишемии (до морфологических признаков некроза миокарда, то есть в предынфарктном периоде) и поэтому предполагалось, что он может быть эффективным в диагности-

ке ИМ в более раннем периоде, чем, например, тропонин [7]. Однако рандомизированные клинические исследования (РКИ) показали недостаточную эффективность БСЖК для ранней диагностики ОИМ. Например, в одном из обзоров было показано положительная прогностическая ценность БСЖК только в 65,8% и отрицательная прогностическая ценность — в 82,0% [8]. С другой стороны, в недавних исследованиях было установлено, что БСЖК коррелирует с конечной точкой — смерть + ИМ + сердечная недостаточность через 10 месяцев после ИМ [9].

1) Биомаркеры биомеханического стресса

В результате различных РКИ определены факторы риска, позволяющие прогнозировать исходы после ИМ и нашедшие свое применение в скрининговых системах, что позволяют врачу стратифицировать риски заболевания и определить долгосрочный прогноз пациентов. Популярными шкалами являются TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) [10] и GRACE (из исследования Global Registry of Acute Coronary Events) [11], в которых для расчета риска используются следующие клинические индикаторы: уровень креатинина, гемодинамика, возраст, класс стенокардии по Киллип, сердечно-сосудистый анамнез и степень сердечной недостаточности, а также повышение кардиоспецифических ферментов и изменения на ЭКГ. Поэтому разрабатываемые шкалы с новыми биомаркерами по сравнению с действующими должны иметь больший прогностический потенциал. В настоящее время из биомаркеров только тропонин принят в качестве критерия оценки риска и определения тактики терапии у пациентов с ОКС.

Мозговой натрийуретический пептид (МНУП) и N-концевой пропептид натрийуретического пептида (НКпроПНУП).

Одним из самых известных биомаркеров биомеханического стресса является мозговой натрийуретический пептид (МНУП). Выделяемый из желудочков в ответ на напряжение миокардиальной стенки [12] МНУП связывает и активирует рецепторы, вызывая снижение системного сосудистого сопротивления, центрального венозного давления и натрийуреза. Высокий уровень МНУП помогает предвидеть неблагоприятные события после ИМ [13]. Этот биомаркер имеет короткий период полураспада, но связываясь с N-концевой частью пропептида (НКпроМНУП), становится более стабильным [14]. У пожилых людей НКпроМНУП/МНУП предоставляет больше информации о риске СС смертности на один год больше, чем шкала GRACE. В оценке внутригоспитальной смертности после ОИМ МНУП не только так же эффективен, как и шкала GRACE [15], но и вместе с ней улучшает точность прогноза. При non-ST ИМ этот биомаркер предсказывает внутригоспитальную смертность и смертность, общую сердечную недостаточность в течение последующих 180 дней [35].

Предсердный натрийуретический пептид (ПНУП) и MR пропептид ПНУП (MRпроПНУП).

В постинфарктный период ПНУП имеет схожий секреторный профиль с МНУП. Было показано, что ПНУП коррелирует с поздней смертностью после ОИМ [17]. Изучение фрагмента MR пропептида ПНУП (MRпроПНУП), существенно более стабильного по сравнению с ПНУП и МНУП, выявило, что он крайней мере так же эффективен в предсказании смертности и сердечной недостаточности, как и НКпроПНУП [18]. Оба биомаркера имели схожие показатели AUC (0,83) при ROC-анализе.

Фактор дифференцировки-15 (ФД-15). Как правило, ФД-15 не экспрессируется в сердце в норме, но при стрессе (например, при ишемии и реперфузии) его уровень увеличивается, что



может иметь прогностическое значение в отношении развития ИМ. В одном исследовании было показано, что увеличение ФД-15 у пациентов с ОКС ассоциировалось с возрастанием риска смерти на 14,1% в год (AUC при ROC анализе 0,757) [19]. В исследовании FRISC-II, в котором больные с nonST-ИМ были рандомизированы для получения консервативной или инвазивной терапий, было установлено, что ФД-15 может предсказывать риск смерти или повторного ИМ в группе с консервативным, но не инвазивным лечением [20]. Это свидетельствует о том, что использование ФД-15 способно улучшить отбор больных на раннюю инвазивную терапию. Тем не менее, ФД-15 не является специфичным для ССЗ, так как он может увеличиваться при злокачественных новообразованиях простаты, толстой кишки и глиальной ткани.

ST2. Белок ST2 схож с рецептором к интерлейкину-1, который увеличивается в сыворотке крови сердца при механическом стрессе стенки желудочков [21]. ST2 способен прогнозировать СС смертность после ОКС. После ИМ уровень ST2 коррелирует с уровнем НКпроМНУП [22], и оба этих биомаркера через полгода предсказывают риск летальных исходов и повторных ИМ или развития сердечной недостаточности. ST2 также повышается при обострении бронхиальной астмы и аутоиммунных заболеваний [23]. Поэтому, прежде чем рекомендовать его к использованию в реальной клинической практике, необходимо более подробно исследовать специфичность ST2.

2) Биомаркеры нейрогуморального гомеостаза

Эндотелин 1 (ЭТ1) и С-концевой проэндотелин-1 (СКпроЭТ1). Эндотелин1 (ЭТ1) или его более стабильный пропептид — С-концевой про-эндотелин-1 (СКпроЭТ1) являются предикторами смерти или развития сердечной недостаточности после ИМ. ЭТ1 является мощным вазопрессором и первоначально был определен в сосудистых эндотелиальных клетках, и впоследствии — в легких, почках и клетках гладкой мускулатуры [24]. Он активизирует рецепторы к ЭТ А и В типов; рецепторы ЭТ_A расположены в основном на гладких мышцах кровеносных сосудов, регулируя вазоконстрикцию и концентрацию натрия, в то время как рецепторы к ЭТ_B — преимущественно на эндотелиальных клетках, регулируя высвобождение оксида азота, натрийурез и диурез [25]. Эндотелин, по-видимому, выделяется в постинфарктном периоде, расширяя зону некроза и снижая коронарный кровоток. Кроме того, он значительно повышается при кардиогенном шоке [26]. ЭТ-1 очень нестабилен и быстро связывается с рецепторами и другими белками, что создает трудности при определении его уровня. СКпроЭТ1 также повышается после ИМ, а его высокий уровень может предсказать смерть или развитие сердечной недостаточности вне зависимости от возраста и класса стенокардии по Киллип.

Адреномедуллин (АДМ). АДМ в значительной степени экспрессирован в эндотелиальных клетках. Его активация приводит к увеличению циклического аденозинмонофосфата с развитием вазодилатации. Как и ПНУП, его уровень пропорционален степени тяжести сердечной недостаточности и обратно пропорционален фракции выброса левого желудочка. Первоначальные исследования с АДМ дали противоречивые результаты в отношении его прогностического значения. Тем не менее, последние наблюдения показали, что через один год после ИМ более стабильный пробелок MR (MRпроАДМ) лучше, чем СКпроМНУП, коррелирует с увеличением смертности, сердечной недостаточности или обоих показателей [27]. Объединение двух маркеров способно увеличить AUC ROC от 0,77 и 0,79 до 0,84.

3) Биомаркеры нестабильности бляшки и воспаления

Высокочувствительный СРБ (вСРБ). Как известно, ОКС возникает при нестабильности атеросклеротической бляшки. Считается, что воспаление является одним из важных механизмов, вызывающих их разрыв или эрозию, что приводит к каскаду событий и, в конечном итоге, к окклюзии коронарных артерий. Повышенный уровень С-реактивного белка у здоровых взрослых людей связан с повышением СС риска и коррелирует с атеротромбозом [28]. На основании показателей вСРБ пациенты могут быть стратифицированы на группы низкого, среднего и высокого СС риска, и тех, у которых агрессивная терапия ОКС наиболее эффективна. Хотя в первичной диагностике ИБС были показаны преимущества вСРБ, его прогностическое использование после ОКС или ИМ остается неясным. При наличии некроза миокарда после ИМ уровень вСРБ повышен и отражает наличие и степень воспалительных процессов в очаге некроза. В одном исследовании было показано, что повышение вСРБ через 12 до 24 часов после ИМ предсказывает появление сердечной недостаточности и смерти [29]. Повышенный уровень вСРБ в ранней стадии ИМ коррелирует с развитием ранних осложнений, в том числе, разрыва миокарда [30], аневризмы желудочков и образованием тромбов. Интересно, что вСРБ после ОИМ не позволяет прогнозировать повторный ИМ. Одной из проблем, связанных с вСРБ, является то, что он неспецифичен в отношении ИБС в присутствии других воспалительных заболеваний (ревматоидный артрит, васкулит, злокачественные опухоли и др.).

Миелопероксидазы (МПО). Лейкоциты играют центральную роль в разрыве атеросклеротической бляшки [31]. Миелопероксидазы (МПО) в лейкоцитах могут активировать металлопротеиназы и инактивировать ингибитор активатора плазминогена. Лейкоциты также потребляют оксид азота, что приводит к сужению сосудов и дисфункции эндотелия. МПО были найдены в атероматозных бляшках [32]. Было показано, что при ОКС повышенный уровень МПО может предсказывать будущую смерть или ИМ через 1 год. Кроме того, после ОИМ уровень МПО увеличивается достаточно рано, уменьшается с течением времени и не коррелирует с уровнем тропонина или нейтрофилов. Высокий уровень МПО не прогнозирует развитие сердечной недостаточности, но предсказывает смерть или повторный ИМ в течение одного года. Кроме того, повышение МПО и СРБ у здоровых лиц отражает риск развития ИБС в будущем [33].

4) Другие биомаркеры

Плазменный белок А (ПБА). ПБА является проатеросклеротической металлопротеиназой [34], которая значительно экспрессируется в нестабильных бляшках и их экстраклеточных матрицах и не увеличен в стабильных. Циркулирующий ПБА значительно возрастает при ОКС и ИМ и коррелирует с инсулиноподобным фактором роста-1 и СРБ, при отсутствии связи с тропонином. Интересно, что ПБА > 2,9 мМЕ/л прогнозирует 4,6-кратное повышение риска СС смерти, ИМ или реваскуляризации даже при отрицательных показателях тропонина [35]. Он также предсказывает риск СС смерти, но, в отличие от СРБ, не коррелирует с риском развития сердечной недостаточности, повторного ИМ и реваскуляризации.

Заключение

Несмотря на появление в кардиологической практике большого количества новых биомаркеров, понимание роли и биохимии различных пептидов в патогенезе ОКС по-прежнему остается довольно ограниченным. Имеющиеся данные не позволяют точно определить механизмы, посредством ко-

торых биомаркеры могут определять прогноз пациента при и после ИМ. В настоящее время известные биомаркеры (кроме тропонина) не дают информацию, которую можно было бы широко использовать в клинической практике. Существуют также данные, что комплекс биомаркеров может повысить точность исследований, но их оптимальное соотношение еще не определено. Исключением является НКпроМПУП, который используется в качестве биомаркера для диагностики сердечной недостаточности. Существует ряд доказательств, что стратегия использования мультимаркеров может улучшить диагностику, стратификацию риска и прогноз больных. Биомаркеры, которые, скорее всего, будут использованы в ближайшем будущем, являются МНУП, ПНУП, АДМ, копеппин, вСРБ и ФР-15. Мультимаркерные панели могут быть использованы для создания более точных алгоритмов принятия клинических решений.

Научное исследование было выполнено при поддержке Госконтракта Федерального агентства по образованию в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России».

ЛИТЕРАТУРА

1. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations / H. Tunstall-Pedoe, D. Vanuzzo, M. Hobbs et al. // *Lancet*. — 2000. — 355. — P. 688-700.
2. Alpert J.S. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction / J.S. Alpert, K. Thygesen, E. Antman, J.P. Bassand // *J Am Coll Cardiol*. — 2000. — 36. — P. 959-969.
3. Fukuzawa J., Haneda T., Kikuchi K. Arginine vasopressin increases the rate of protein synthesis in isolated perfused adult rat heart via the V1 receptor / J. Fukuzawa, T. Haneda, K. Kikuchi // *Mol Cell Biochem*. — 1999. — 195. — P. 93-98.
4. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction / T. Reichlin, W. Hochholzer, C. Stelzig et al. // *J Am Coll Cardiol*. — 2009. — 54. — P. 60-68.
5. Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients / S. Jochberger, N.G. Morgenthaler, V.D. Mayr et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2006. — 91. — P. 4381-4386.
6. Molecular mechanism of cellular uptake and intracellular translocation of fatty acids / J.F. Glatz, J.J. Luiken, F.A. van Nieuwenhoven et al. // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. — 1997. — 57. — P. 3-9.
7. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox / J.F. Glatz, M. van Bilsen, R.J. Paulussen et al. // *Biochim Biophys Acta*. — 1988. — 961. — P. 148-152.
8. Body R. Towards evidence based emergency medicine: Best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Bet 2. Heart Fatty Acid binding protein for rapid diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department / R Body // *Emerg Med J*. — 2009. — 26. — P. 519-522.
9. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes / M. O'Donoghue, J.A. de Lemos, D.A. Morrow et al. // *Circulation*. — 2006. — 114. — P. 550-557.
10. Validation of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk score for unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction in the TIMI III registry / B.M. Scirica, C.P. Cannon, E.M. Antman et al. // *Am J Cardiol*. — 2002. — 90. — P. 303-305.
11. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events / C.B. Granger, R.J. Goldberg, O. Dabbous et al. // *Arch Intern Med*. — 2003. — 163. — P. 2345-2353.
12. Levin E.R. Natriuretic peptides / E.R. Levin, D.G. Gardner, W.K. Samson // *N Engl J Med*. — 1998. — 339. — P. 321-328.
13. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / J.A. de Lemos, D.A. Morrow, J.H. Bentley et al. // *N Engl J Med*. — 2001. — 345. — P. 1014-1021.
14. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples / T. Mueller, A. Gegenhuber, B. Dieplinger et al. // *Clin Chem Lab Med*. — 2004. — 42. — P. 942-944.
15. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome / S.Q. Khan, H. Narayan, K.H. Ng et al. // *Clin Sci (Lond)*. — 2009. — 117. — P. 31-39.
16. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18 / D.A. Morrow, J.A. de Lemos, M.S. Sabatine et al. // *J Am Coll Cardiol*. — 2003. — 41. — P. 1264-1272.
17. N-terminal pro-atrial natriuretic peptide (N-ANP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-BNP) in the prediction of death and heart failure in unselected patients following acute myocardial infarction / I.B. Squire, R.J. O'Brien, B. Demme et al. // *Clin Sci (Lond)*. — 2004. — 107. — P. 309-316.
18. Plasma N-terminal B-Type natriuretic peptide as an indicator of long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma midregional pro-atrial natriuretic peptide: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) study / S.Q. Khan, O. Dhillon, D. Kelly et al. // *J Am Coll Cardiol*. — 2008. — 51. — P. 1857-1864.
19. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome / K.C. Wollert, T. Kempf, T. Peter et al. // *Circulation*. — 2007. — 115. — P. 962-971.
20. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction / T. Kempf, E. Bjorklund, S. Olofsson et al. // *Eur Heart J*. — 2007. — 28. — P. 2858-2865.
21. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction / E.O. Weinberg, M. Shimpo, G.W. De Keulenaer et al. // *Circulation*. — 2002. — 106. — P. 2961-2966.
22. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction / M.S. Sabatine, D.A. Morrow, L.J. Higgins et al. // *Circulation*. — 2008. — 117. — P. 1936-1944.
23. Identification of human ST2 protein in the sera of patients with autoimmune diseases / K. Kuroiwa, T. Arai, H. Okazaki S. et al. *Biochem Biophys Res Commun*. — 2001. — 284. — P. 1104-1108.
24. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells / M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura et al. // *Nature*. — 1988. — P. 332:411-415.
25. Inoue A. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes / A. Inoue, M. Yanagisawa, S. Kimura et al. // *Proc Natl Acad Sci*. — 1989. — 86. — P. 2863-2867.
26. Cernacek P., Stewart D.J. Immunoreactive endothelin in human plasma: marked elevations in patients in cardiogenic shock / P. Cernacek, D.J. Stewart // *Biochem Biophys Res Commun*. — 1989. — 161. — P. 562-567.
27. Prognostic value of midregional proadrenomedullin in patients with acute myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) study / S.Q. Khan, R.J. O'Brien, J. Struck et al. // *J Am Coll Cardiol*. — 2007. — 49. — P. 1525-1532.
28. Pasceri V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J.T. Willerson, E.T. Yeh. *Circulation*. — 2000. — 102. — P. 2165-2168.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru