

30. Maki K.C., Orloff D.G., Nocholls S.J. et al. A highly bioavailable omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial). *Clin. Ther.* 2013; 35(9): 1400–11.
31. Kastelein J.J., Maki K.C., Susekov A. et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the epanova for lowering very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J. Clin. Lipidool.* 2014; 8(1): 94–106.
32. Offman E., Marenco T., Ferber S. et al. Steady-state bioavailability of prescription omega-3 on a low-fat diet is significantly improved with a free fatty acid formulation compared with an ethyl ester formulation: the ECLIPSE II study. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2013; 9: 563–73.
33. Shyu K.G., Chen S.C., Wang B.M. et al. Mechanism of the inhibitory effect of atorvastatin on leptin expression induced by angiotensin II in cultured human coronary artery smooth muscle cells. *Clin. Sci.* 2012; 122(1): 33–42.
34. Lee S.J., Lee I., Lee J. et al. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, potentiate the anti-angiogenic effects of bevacizumab by suppressing angiopoietin2, BiP, and Hsp90 $\alpha$  in human colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2014; 111(3): 497–505.
35. Li N., Zhang Q., Qian H. et al. Atorvastatin induces autophagy of mesenchymal stem cells under hypoxia and serum deprivation conditions by activating the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase pathway. *Clin. Med. J.* 2014; 127(6): 1046–51.
36. Talameh J.A., Kitzmiller J.P. Pharmacogenetics of Statin-Induced Myopathy: A Focused Review of the Clinical Translation of Pharmacokinetic Genetic Variants. *J. Pharmacogenomics. Pharmacoproteomics.* 2014; 5(2): 128–32.
37. Akisato Y., Ishii I., Kitahara M. et al. Effect of pitavastatin on macrophage cholesterol metabolism. *Yakugaki Zasshi.* 2008; 128(3): 357–63.
38. Bouitbir J., Charles A.L., Echaniz-Laguns A. et al. Opposite effects of statins on mitochondria of cardiac and skeletal muscles: a 'mitohormesis' mechanism involving reactive oxygen species and PGC-1. *Eur. Heart. J.* 2012; 33(11): 1397–407.
39. Keizer H.G. The "Mevalonate hypothesis": a cholesterol-independent alternative for the etiology of atherosclerosis. *Lipids. Health. Dis.* 2012; 11: 149–57.

Received 05.02.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.831-005.4-036.11-02:616.13-004.6]-078.33

Соловьева Л.Н.<sup>1</sup>, Шмонин А.А.<sup>1,2</sup>, Эмануэль Ю.В.<sup>1</sup>, Столяров М.С.<sup>3</sup>, Бондарева Е.А.<sup>1</sup>, Мазинг А.В.<sup>1</sup>, Лазарева Н.М.<sup>1</sup>, Холопова И.В.<sup>1</sup>, Блинова Т.В.<sup>1</sup>, Харитоновна Т.В.<sup>4</sup>, Лапин С.В.<sup>1</sup>, Эмануэль В.Л.<sup>1</sup>, Мельникова Е.В.<sup>1</sup>

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, 197341, г. Санкт-Петербург; <sup>3</sup>Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 198103, г. Санкт-Петербург; <sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Александровская больница», 193312, г. Санкт-Петербург

*Лабораторные биомаркеры атеросклероза могут влиять на выбор тактики лечения у пациентов с атеросклеротическими стенозами сонных артерий и высоким риском инсульта. Однако в настоящее время нет доказанных лабораторных критериев значимого атеросклеротического поражения внутренней сонной артерии (ВСА).*

**Цель исследования** – изучить информативность биомаркеров атеросклероза в клинико-молекулярной панели экспертной системы определения риска инсульта у пациентов со значимыми стенозами ВСА.

В исследование были включены пациенты с 50–90% атеросклеротическими стенозами ВСА в остром периоде атеротромботического инсульта или транзиторной ишемической атаки (1-я группа), пациенты со стабильными 50–90% атеросклеротическими стенозами ВСА, не переносившие сосудистых событий в течение 30 дней до включения в исследование (2-я группа) и группа здоровых добровольцев без атеросклероза ВСА. Обследование пациентов включало сбор анамнеза, оценку неврологического статуса, исследование сыровоточного уровня биомаркеров атеросклероза (липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (ЛПА-ФЛ-А2), плазменного белка А, ассоциированного с беременностью (РАРР-А), липопротеина (а) (ЛП(а)), асимметричного диметиларгинина (АДМА), С-реактивного белка, определенное высокочувствительным методом (вчСРБ), и липидного спектра крови) методом иммуноферментного анализа, дуплексное ультразвуковое сканирование брахиоцефальных артерий. Критериями исключения были факторы риска инсульта другой этиологии, кроме атеротромботической. Для определения различий между группами использовались тесты Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, для выявления закономерностей в исследуемой выборке – методы Data Mining.

Из 356 обследованных в исследование были включены 30 пациентов 1-й группы, 51 больной 2-й группы и 16 здоровых добровольцев. Все пациенты были сопоставимы по полу и возрасту (50–80 лет). Сыровоточный уровень вчСРБ и АДМА в группе пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта был значимо выше, чем в группах больных со стабильными стенозами и здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ). При сравнении между тремя группами не выявлено статистически значимых различий в сыровоточной концентрации РАРР-А, ЛПА-ФЛ-А2, ЛП(а). АДМА, вчСРБ и РАРР-А могут быть рекомендованы для включения в клинико-молекулярную панель для персонализированной диагностики причин инсульта наряду с клинико-анамнестическими данными.

**Заключение.** Сыровоточный уровень АДМА и вчСРБ значимо повышается в остром периоде атеротромботического инсульта. Для улучшения качества диагностики причин инсульта могут быть предложены исследования уровней АДМА, вчСРБ, РАРР-А, интерпретируемые с учетом клинико-анамнестических данных.

Ключевые слова: атеросклероз; биомаркеры; стенозы сонных артерий; ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (10): 12–16.

Для корреспонденции: Соловьева Людмила Николаевна, milastukova@gmail.com

For correspondence: Solovyeva L.N., milastukova@gmail.com

Solovyeva L.N.<sup>1</sup>, Shmonin A.A.<sup>1,2</sup>, Emanuel Yu.V.<sup>1</sup>, Stolyarov M.S.<sup>3</sup>, Bondareva E.A.<sup>1</sup>, Mazing A.V.<sup>1</sup>, Lazareva N.M.<sup>1</sup>, Kholopova I.V.<sup>1</sup>, Blinova T.V.<sup>1</sup>, Kharitonova T.V.<sup>4</sup>, Lapin S.V.<sup>1</sup>, Emanuel V.L.<sup>1</sup>, Melnikova E.V.<sup>1</sup>

#### THE CLINICAL LABORATORY MARKERS OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH ATHERO-THROMBOTIC STROKE

<sup>1</sup>The I.P. Pavlov first St. Petersburg state medical university, 197022 St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup>The North-Western federal medical research center of Minzdrav of Russia, 197341 St. Petersburg, Russia; <sup>3</sup>The St. Petersburg clinical complex "The N.I. Pirogov national medical surgical center" of Minzdrav of Russia, 198103 St. Petersburg, Russia; <sup>4</sup>The St. Petersburg "Aleksandrovskaia bolnitsa (hospital)", 193312 St. Petersburg, Russia

*The laboratory biomarkers can effect on choice of tactics of treatment in patients with atherosclerotic stenosis of carotids and high risk of stroke. However, nowadays there is no established laboratory criteria of significant atherosclerotic affection of internal carotid.*

*The purpose of study was to investigate informativeness of biomarkers of atherosclerosis in clinical molecular panel of expertise system of determining risk of stroke in patients with significant stenosis of carotid.*

*The study included patients with 50-90% atherosclerotic stenosis of internal carotid in acute period of atherothrombotic stroke or transitory ischemic attack (group I), patients with stable 50-90% atherosclerotic stenosis of inner carotid having no vascular events during 30 days before engaging into study (group II) and group of healthy volunteers without atherosclerosis of inner carotid. The examination of patients included anamnesis collection, evaluation of neurological status, analysis of serum level of biomarkers of atherosclerosis (lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PL A2), serum protein A associated with pregnancy (PAPP-A), lipoprotein (a) (LP(a)), asymmetric dimethylarginine (ADMA), C-reactive protein detected by highly sensitive technique (hsCRP) and lipid spectrum of blood) using enzyme-linked immunosorbent assay, duplex ultrasound scanning of brachiocephalic arteries. The stroke risk factors of other etiology were chosen as exclusion criteria except atherothrombotic one. The Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were applied to establish group differences. The Data Mining techniques were applied to establish patterns of analyzing sample.*

*Out of 356 examined patients, 30 patients of group I, 51 patients of group II and 16 healthy volunteers were included in the study. All patients were comparable by gender and age (50-80 years). The serum level of hsCRP and ADMA in the group of patients of acute period of ischemic stroke was significantly higher than in groups of patients with stable stenosis and healthy volunteers ( $p < 0.05$ ). The comparison between three groups established no statistically significant differences in serum concentration of PAPP-A, LP-PL A2 and LP(a). The ADMA, hsCRP and PAPP-A can be recommended for including into clinical molecular panel for personalized diagnostic of causes of stroke along with clinical anamnestic data.*

*The serum level of ADMA and hsCRP significantly increases in acute period of atherothrombotic stroke. The analysis of levels of ADMA, hsCR and PAPP-A interpreted with regard to clinical anamnestic data can be proposed for enhancing quality of diagnostic of causes of stroke.*

**Key words:** atherosclerosis; bio-marker; stenosis; carotid; ischemic stroke; transitory ischemic attack.

**Citation:** *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (10) : 12–16. (in Russ.)*

**Введение.** Не вызывает сомнения медико-социальная актуальность острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), в частности атеротромботических инсультов [1]. Показано, что у лиц с атеросклерозом сонных артерий риск ишемического инсульта в 3 раза выше по сравнению с обследованными без атеросклеротического поражения сонных артерий [2]. Приблизительно 87% инсультов составляют ишемические [1, 3], 30–50% от общего числа ишемических инсультов – атеротромботические [3].

Согласно современным рекомендациям (AHA/ASA, 2013 [4]) в комплексе диагностики при ОНМК входит исследование крови на холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности. Однако по результатам ряда эпидемиологических исследований, липопротеиды низкой плотности, холестерин и другие липидные факторы не всегда являются достаточно надежными прогностическими факторами риска развития инсульта [3, 5], что определяет необходимость поиска лабораторных маркеров атеросклероза, более значимо связанных с прогрессированием атеросклероза, дестабилизацией атеросклеротической бляшки и риском инсульта.

В настоящее время проводятся исследования по «новым» лабораторным маркерам атеросклероза: липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (ЛПА-ФЛ-A2), С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вЧСРБ), липопротеин (а) (ЛП(а)), ассоциированный с беременностью плазменный белок А (РАРР-А), асимметричный диметиларгинин (АДМА) и др. [6, 7]. Однако перечисленные биомаркеры не включены в рекомендации по диагностике инсульта в связи с отсутствием достаточной научной доказательной базы. Данные опубликованных исследований весьма противоречивы. Ряд исследователей подтверждают связь повышенного уровня ЛПА-ФЛ-A2 [8–10], вЧСРБ [9, 11–13], ЛП(а) [14–16], РАРР-А [17], АДМА [13, 18] с развитием инсульта и транзиторной ишемической атаки

(ТИА) [19], в то время как другие исследования не подтверждают данных закономерностей [8, 9, 14, 19].

Отсутствие единого подхода к оценке риска атеротромботического инсульта и/или ТИА определяет необходимость пересмотра имеющихся представлений об объеме скринингового обследования пациентов с атеросклеротическим поражением внутренней сонной артерии (ВСА). Требуется поиск и внедрение в клиническую практику более чувствительных и специфичных маркеров, что позволит разрабатывать индивидуализированную терапию, направленную на эффективную коррекцию данных патологий.

Цель исследования – изучить информативность биомаркеров атеросклероза в клинко-молекулярной панели экспертной системы определения риска инсульта у пациентов со значимыми стенозами ВСА.

**Задачи:**

- исследовать связь степени неврологического и когнитивного дефицита, особенностей течения заболевания, выраженности поражения головного мозга по данным нейровизуализации с концентрацией ЛПА-ФЛ-A2, вЧСРБ, РАРР-А, АДМА, ЛП(а) у пациентов с атеротромботическими инсультами;

- выделить наиболее значимые лабораторные маркеры атеросклероза, сопоставить их с клиническими и объективными данными для оценки вероятности развития инсульта;

- разработать на основании полученных данных рекомендации по включению новых биомаркеров в лабораторную панель для скринингового обследования пациентов с атеросклеротическими стенозами сонных артерий, что позволит определять тактику дальнейшей эффективной вторичной профилактики и лечения инсульта.

**Материалы и методы.** Проведено одностороннее слепое среднее клиническое исследование лабораторных биомаркеров атеросклероза у пациентов с атеросклеротическим стено-

зом ВСА 50–99% и у здоровых добровольцев. Применялись методы рандомизации и маскировки: исполнители лабораторной части исследования и специалист по статистике не владели информацией о принадлежности биоматериалов пациента к какой-либо из обследуемых групп.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и проводилось на базах ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова: кафедры неврологии и нейрохирургии, клиники неврологии, клиники факультетской хирургии, кафедры клинической лабораторной диагностики, лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине; клиники сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМЦЦ им. Н.И. Пирогова»; РСЦ для больных с ОНМК СПб ГБУЗ «Александровская больница».

Группы пациентов:

– 1-я группа: пациенты в остром периоде ишемического атеротромботического ОНМК или ТИА (до 3 сут от сосудистого события) со стенозом ВСА 50–99%;

– 2-я группа: пациенты с атеросклеротическим стенозом ВСА 50–99%, в том числе подгруппа пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения без клинических проявлений, соответствующих ипсилатеральному стенозу бассейна мозгового кровообращения, и подгруппа пациентов, имеющих в анамнезе ОНМК или резидуальный неврологический дефицит (последствия симптомных и «немых» инсультов) или ТИА в сроки более 1 мес до начала исследования;

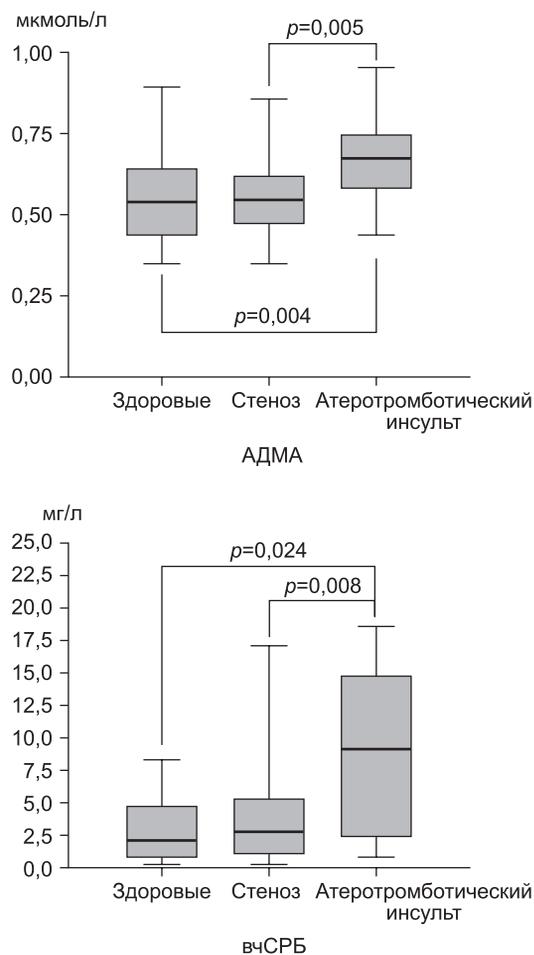
– 3-я группа: здоровые добровольцы без атеросклероза ВСА (толщина комплекса интима-медиа менее 1,0 мм), не имеющие инсультов и ТИА и критериев невключения.

Критерии включения: возраст от 50 до 80 лет, подписание информированного согласия. Критерии невключения: факторы риска неатеротромботического инсульта по критериям TOAST [20], злокачественное онкологическое заболевание или заболевание крови, обострение или декомпенсированное течение хронических заболеваний, инфекции, острые заболевания сердечно-сосудистой системы, большая операция в течение 1 мес.

Обследование пациентов включало сбор анамнеза, оценку неврологического статуса, выполнение нейровизуализации (магнитно-резонансной томографии или мультисрезовой компьютерной томографии), дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, суточного электрокардиографического мониторинга, эхокардиографии. Тяжесть ОНМК при его наличии оценивалась с использованием шкал NIHSS, Ривермид, модифицированной шкалы Рэнкина. Когнитивные функции оценивали по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). Биомаркеры атеросклероза определяли в сыворотке крови пациентов методом иммуноферментного анализа с использованием следующих наборов реагентов: Lp-PL-A2 ELISA (Cloud-Clone Corp., США), PAPP-A ELISA (IBL, Германия), Lp(a) ELISA Kit (AssayPro, США), ADMA ELISA Kit (ImmunDiagnostik, Германия), hsCRP ELISA (Biomerica, Германия), согласно инструкциям производителей. Оптическую плотность образцов и стандартов измеряли на микропланшетном ридере Bio-Tek (США) при длине волны, указанной в инструкции производителя набора. Расчет концентрации определяемых биомаркеров осуществляли с помощью программного обеспечения SOFTmaxPRO.

Статистический анализ данных проводили с применением программного пакета SPSS 12.0. Для статистической оценки использовали методы одномерного статистического анализа (критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса) и метод компьютерного моделирования – технологию добычи данных (дерево решений) с помощью программы Rapid Miner (Data Mining).

**Результаты и обсуждение.** Всего обследовано 356 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях сосудистой неврологии участвовавших в исследовании клиник с 2011 по 2014 г. С начала исследования было включено 97



Сравнение уровней АДМА и вчСРБ у здоровых добровольцев, больных со значимыми стабильными стенозами ВСА и пациентов в остром периоде ОНМК, вызванных стенозом ВСА ( $U, p < 0,05$ ).

человек, не имеющих критериев невключения и готовых пройти все процедуры исследований, в том числе 30 пациентов 1-й группы, 51 пациент 2-й группы и 16 здоровых добровольцев.

Во всех группах наблюдалось повышенное артериальное давление (АД), и в анамнезе во всех группах пациентов выявлена артериальная гипертензия. Причем во время осмотра у пациентов со стабильными стенозами ВСА наблюдалась тенденция к более высоким значениям системного АД, чем в группе здоровых лиц и 1-й группе ( $p < 0,000001$ ), что, вероятно, определяло гемодинамическую компенсацию значимого стенозирования ВСА. Также пациенты со стенозами чаще получали профилактическую терапию до включения в исследование (антигипертензивную терапию при необходимости, антиагрегантную и гиполипидемическую). Распределение пациентов, злоупотребляющих курением, во всех группах было одинаковым, что наиболее вероятно связано с маленькой выборкой.

Сывороточный уровень вчСРБ в группе пациентов с инсультом составил 10,4 мг/л (95% доверительный интервал (ДИ) 2,6–18,2) по сравнению с 2,7 мг/л (95% ДИ 1,0–5,1) в группе со стабильными стенозами ( $p = 0,008$ ) и 2,4 мг/л (95% ДИ 0,7–4,9) в группе здоровых добровольцев ( $p = 0,02$ ). Уровень АДМА в сыворотке в 1-й группе составил 0,68 мкмоль/л (95% ДИ 0,6–0,7) по сравнению с 0,54 мкмоль/л (95% ДИ 0,47–0,61) во 2-й группе ( $p = 0,005$ ) и 0,54 мкмоль/л (95% ДИ 0,45–0,64) в группе здоровых добровольцев ( $p = 0,04$ ) (см. рисунок).

По другим биомаркерам атеросклероза (ЛП(а)-ФЛ-А2, липидный спектр крови, PAPP-A и ЛП(а)) значимой разницы между группами не выявлено ( $p = 0,69; 0,5; 0,99$  и  $0,86$  соответственно,

критерий Краскела–Уоллиса). Отсутствие значимых различий в уровне данных маркеров между группами пациентов со стенозами ВСА и группой контроля может быть связано с маленьким объемом выборок и требует дальнейшего исследования.

В результате последующего анализа по методике добычи данных была разработана экспертная система, где в качестве критериев построения алгоритмов выступала «симптомность» атеросклеротического стеноза, основанная на наличии резидуального неврологического дефицита, соответствующего поражению ВСА, и/или сосудистого события (инсульта или ТИА), вызванного стенозом ВСА. Для асимптомных стенозов ВСА (отсутствие в анамнезе сосудистых событий и резидуальной неврологической симптоматики) по сравнению с симптомными стенозами (наличие в анамнезе сосудистых событий и/или резидуальной неврологической симптоматики) сывороточная концентрация PAPP-A (мкг/мл)  $\leq 0,326$ , точность классификатора согласно кросс-валидации составила  $85 \pm 14\%$ . Выявленная закономерность позволяет рекомендовать проведение проспективных исследований для уточнения того, ассоциирован ли данный уровень PAPP-A с нестабильностью атеросклеротической бляшки, переходом асимптомного стеноза в симптомный и, соответственно, риском развития атеротромботического инсульта. Это позволит определить показания к скрининговому исследованию PAPP-A у пациентов с атеросклеротическими стенозами ВСА, а также возможность использования данного маркера у пациентов с высоким риском дестабилизации атеросклеротической бляшки при определении показаний к оперативному лечению. По остальным критериям построить систему с точностью классификатора более 80% не удалось.

Таким образом, можно предложить для включения в клинично-молекулярную панель для персонализированной диагностики причин инсульта сывороточные концентрации вЧСРБ, АДМА, PAPP-A.

**Выводы.** Сывороточные уровни АДМА и вЧСРБ значимо повышаются в остром периоде ишемического инсульта, вызванного атеросклеротическим стенозом ВСА, в сравнении со стабильными стенозами вне острого периода инсульта и отсутствием атеросклероза.

Сывороточные концентрации вЧСРБ, АДМА и PAPP-A могут иметь прогностическое значение в оценке риска атеротромботического инсульта у пациентов с 50–99% стенозом ВСА. Целесообразно их включение в клинично-молекулярную панель для персонализации диагностики инсульта с целью выявления прогностического значения повышения уровней перечисленных маркеров в проспективном исследовании.

**Ограничения исследования.** Данные проведенного исследования нельзя напрямую переносить на популяцию, поскольку выборка пациентов производилась не в случайном порядке.

Отсутствие значимых различий в уровне ряда исследованных маркеров между группами пациентов может быть связано с маленьким объемом выборок и требует дальнейшего исследования.

*Авторы статьи выражают глубокую благодарность канд. биол. наук, руководителю отдела фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Елене Владимировне Вербицкой, д-ру мед. наук, ведущему научному сотруднику НИЦ Кире Константиновне Токаревич, д-ру мед. наук, профессору кафедры факультетской хирургии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Валерию Николаевичу Вавилову и д-ру мед. наук, вед. науч. сотр. Валентине Михайловне Лапиной за активное участие и помощь в проведении исследования и подготовке статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сковрцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А., Мешкова К.С. Вторичная профилактика инсульта. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (12): 70–3.

2. Li C., Engström G., Berglund G., Janzon L., Hedblad B. Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study. *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 26(3): 297.
3. Gorelick P.B. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke. *AM. J. Cardiol.* 2008; 101(12A): 34–40.
4. AHA/ASA (2013). Available at <https://www.aan.com/Guidelines/Home/GetGuidelineContent/581>.
5. Moussa I.D., Rundek T., Mohr J.P. Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Primer on Risk Stratification and Management. *Informa UK Ltd.* 2007; 141–8.
6. Шмонин А.А., Лазарева Н.М., Стукова Л.Н., Бондарева Е.А., Ачкасова В.В., Александрова М.А. и др. Исследование системы инсулиноподобного фактора роста у пациентов с атеросклеротическими стенозами сонных артерий. *Журнал Клинико-лабораторный консилиум*. 2012; 2–3 (46): 45–50.
7. A.A. Shmonin, L.N. Stukova, E.A. Bondareva, E.V. Melnikova, Y.V. Emanuel. Acute stroke: new treatment concepts. Erythropoietin serum level in patients with atherosclerotic symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Abstract E-book. 22. European Stroke conference*. 2013: 301.
8. Van Lammeren G.W., Moll F.L., De Borst G.J., De Kleijn D.P.V., De Vries J.P.M., Pasterkamp G. Atherosclerotic Plaque Biomarkers: Beyond the Horizon of the Vulnerable Plaque. *Current Cardiology Reviews*. 2011; 7 (1): 22–7.
9. Elkind M.S.V., Tai W., Coates K., Paik M.C., Sacco R.L. High-Sensitivity C-Reactive Protein, Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, and Outcome After Ischemic Stroke. *Arch Intern Med.* 2006; 166(19): 2073–9.
10. Oei H.S., Van der Meer I.V., Hofman A., Koudstaal P.J., Stijnen T., Breteler M.M.B., Witteman J.C.M. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is Associated With Risk of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2005; 111 (5): 570–5.
11. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(20): 1557–65.
12. Di Napoli M., Schwaninger M., Cappelli R., Ceccarelli E., Di Gianfilippo G., Donati C. et al. Evaluation of C-Reactive Protein Measurement for Assessing the Risk and Prognosis in Ischemic Stroke: A Statement for Health Care Professionals From the CRP Pooling Project Members. *Stroke*. 2005; 36 (6): 1316–29.
13. Соловьева Л.Н., Шмонин А.А., Бондарева Е.А., Лазарева Н.М., Холопова И.В., Блинова Т.В. и др. Биомаркеры атеросклеротического стеноза внутренней сонной артерии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». Казань. 6–10 октября 2014; 114(8): 206–7.
14. Smolders B., Lemmens R., Thijs V. Lipoprotein (a) and Stroke: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Stroke*. 2007; 38(6): 1959–66.
15. Christogiannis L., Milionis H.J., Elisaf M. Lipoprotein (a) and Stroke: An Overview. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2010; 19(6):498.
16. Shintani S., Kikuchi S., Hamaguchi H., Shiigai T. High serum lipoprotein(a) levels are an independent risk factor for cerebral infarction. *Stroke*. 1993; 24 (7): 965–9.
17. Fialová L., Pilecková N., Bauer J., Soukupová J., Kalousová M., Malbohan I. et al. Pregnancy-associated plasma protein-A in patients with cerebrovascular diseases—a pilot study. *Prague Med. Rep.* 2006; 107(1): 37–45.
18. Chen S., Li N., Deb-Chatterji M., Dong Q., Kielstein J.T., Weissenborn K. et al. Asymmetric Dimethylarginine as Marker and Mediator in Ischemic Stroke. Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(12): 15983–6004.
19. Cucchiara B.L., Messe S.R., Sansing L., MacKenzie L., Taylor R.A., Pacelli J. et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and C-Reactive Protein for Risk-Stratification of Patients With TIA. *Stroke*. 2009; 40 (7): 2332–6.
20. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1): 35–41.

Поступила 09.04.15

## REFERENCES

- Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Pryanikova N.A., Meshkova K.S. The secondary stroke prevention. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (12): 70–3. (in Russian)
- Li C., Engström G., Berglund G., Janzon L., Hedblad B. Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study. *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 26(3): 297.
- Gorelick P.B. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke. *AM. J. Cardiol.* 2008; 101(12A): 34–40.
- AHA/ASA (2013). Available at <https://www.aan.com/Guidelines/Home/GetGuidelineContent/581>.
- Moussa I.D., Rundek T., Mohr J.P. Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Primer on Risk Stratification and Management. *Informa UK Ltd.* 2007; 141–8.
- Shmonin A.A., Lazareva N.M., Stukova L.N., Bondareva E.A., Ачкасова В.В., Alexandrova M.A. et al. Insulin-like growth factor study in patients with atherosclerotic carotid stenosis. *Zhurnal Kliniko-laboratornyy konsilium*. 2012; 2–3 (46): 45–50. (in Russian)
- Shmonin A.A., Stukova L.N., Bondareva E.A., Melnikova E.V., Emanuel Y.V. Acute stroke: new treatment concepts. Erythropoietin serum level in patients with atherosclerotic symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Abstract E-book. 22. European Stroke conference*. 2013: 301.
- Van Lammeren G.W., Moll F.L., De Borst G.J., De Kleijn D.P.V., De Vries J.P.M., Pasterkamp G. Atherosclerotic Plaque Biomarkers: Beyond the Horizon of the Vulnerable Plaque. *Current Cardiology Reviews*. 2011; 7 (1): 22–7.
- Elkind M.S.V., Tai W., Coates K., Paik M.C., Sacco R.L. High-Sensitivity C-Reactive Protein, Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, and Outcome After Ischemic Stroke. *Arch Intern Med*. 2006; 166(19): 2073–9.
- Oei H.S., Van der Meer I.V., Hofman A., Koudstaal P.J., Stijnen T., Breteler M.M.B., Witteman J.C.M. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is Associated With Risk of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2005; 111 (5): 570–5.
- Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(20) : 1557–65.
- Di Napoli M., Schwaninger M., Cappelli R., Ceccarelli E., Di Gianfilippo G., Donati C. et al. Evaluation of C-Reactive Protein Measurement for Assessing the Risk and Prognosis in Ischemic Stroke : A Statement for Health Care Professionals From the CRP Pooling Project Members. *Stroke*. 2005; 36 (6): 1316–29.
- Soloveva L.N., Shmonin A.A., Bondareva E.A., Lazareva N.M., Kholopova I.V., Blinova T.V. et al. Atherosclerosis biomarkers in patients with atherosclerotic carotid artery stenosis. *Zhurnal Nevrologii. i Psikiatrii im. S.S. Korsakova. Materialy III Rossiyskogo mezhdunarodnogo kongressa «Tserebrovaskulyarnaya patologiya i insul'v»*. Kazan'. 6–10 October 2014; 114(8): 206–7. (in Russian)
- Smolders B., Lemmens R., Thijs V. Lipoprotein (a) and Stroke A Meta-Analysis of Observational Studies. *Stroke*. 2007; 38(6): 1959–66.
- Christogiannis L., Milionis HJ, Elisaf M. Lipoprotein (a) and Stroke: An Overview. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010; 19(6): 498.
- Shintani S., Kikuchi S., Hamaguchi H., Shiigai T. High serum lipoprotein(a) levels are an independent risk factor for cerebral infarction. *Stroke*. 1993; 24 (7): 965–9.
- Fialová L., Pilecková N., Bauer J., Soukupová J., Kalousová M., Malbohan I. et al. Pregnancy-associated plasma protein-A in patients with cerebrovascular diseases—a pilot study. *Prague Med. Rep.* 2006; 107(1): 37–45.
- Chen S., Li N., Deb-Chatterji M., Dong Q., Kielstein J.T., Weissenborn K. et al. Asymmetric Dimethylarginine as Marker and Mediator in Ischemic Stroke. Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(12): 15983–6004.
- Cucchiara B.L., Messe S.R., Sansing L., MacKenzie L., Taylor R.A., Pacelli J. et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and C-Reactive Protein for Risk-Stratification of Patients With TIA. *Stroke*. 2009; 40 (7): 2332–6.
- Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1): 35–41.

Received 09.04.15

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.153.96-078.33

Гуманова Н.Г., Климушина М.В., Метельская В.А., Бойцов С.А.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ PROTEIN MICROARRAY (МИКРОЧИПОВ) ДЛЯ АНАЛИЗА БЕЛКОВОГО СОСТАВА СЫВОРОТКИ КРОВИ

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, 101990, г. Москва

Микрочиповая технология представляет собой удобный и относительно экономичный инструмент анализа специфичных биомаркеров с целью диагностики заболеваний, оценки эффективности терапии, исследования сигнальных путей. Для анализа белкового состава сыворотки крови нами были протестированы некоторые виды готовых микрочипов, ранее не применявшиеся на территории России. Нам удалось без предварительного обеднения сыворотки (удаления белков мажорных фракций) обнаружить 2% и 5% от матрицы чипов в зависимости от их разновидности. Таким образом, частичный белковый состав сыворотки крови можно анализировать с помощью микрочипов даже без предварительного удаления из нее белков мажорных фракций.

Ключевые слова: микрочипы; сыворотка крови; белковый состав.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (10): 16–21.

Для корреспонденции: Климушина Марина Вячеславовна, [mklimushina@gmail.com](mailto:mklimushina@gmail.com), [mklimushina@gnicpm.ru](mailto:mklimushina@gnicpm.ru)  
For correspondence: [Klimushina M.V., mklimushina@gmail.com](mailto:Klimushina M.V., mklimushina@gmail.com)