

Чаулин А. М.<sup>1,2</sup>, Карслян Л. С.<sup>1,2</sup>, Григорьева Е. В.<sup>2</sup>, Нурбалтаева Д. А.<sup>2</sup>, Дупляков Д. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КАРДИОМАРКЕРОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ЧЕЛОВЕКА

Ключевые слова: лабораторная диагностика, тропонины I и T, кардиомаркеры в ротовой жидкости, неинвазивная диагностика, острый инфаркт миокарда.

Ссылка для цитирования: Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В., Нурбалтаева Д. А., Дупляков Д. В.

Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66–75.

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена вопросам клинико-диагностической ценности определения кардиоспецифичных тропонинов в биологических жидкостях человека. Совершенствование лабораторного оборудования и появление высокочувствительных методов анализа позволило идентифицировать тропонины в моче, диализате и ротовой жидкости. В проведенном обзоре литературы представлены актуальные сведения, касающиеся исследования тропонинов в сыворотке крови, сообщаются данные об определении кардиоспецифичных тропонинов в моче, диализате и ротовой жидкости. Особое внимание уделено определению ряда кардиомаркеров в ротовой жидкости с подробным анализом диагностической ценности и эффективности проведенных исследований.

Chaulin A. M.<sup>1,2</sup>, Karslyan L. S.<sup>1,2</sup>, Grigoriyeva E. V.<sup>2</sup>, Nurbaltaeva D. A.<sup>2</sup>, Duplyakov D. V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup> Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

## CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF CARDIAC MARKERS IN HUMAN BIOLOGICAL FLUIDS

Keywords: laboratory diagnosis; troponin I; troponin T; cardiac biomarkers; saliva; non-invasive diagnosis; acute myocardial infarction.

For citation: Chaulin A. M., Karslyan L. S., Grigoriyeva E. V., Nurbaltaeva D. A., Duplyakov D. V.

Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiia*. 2019;59 (11):66–75.

### SUMMARY

The article is devoted to problems of clinical-diagnostic value of determination of cardio-specific troponins in human biological fluids. Improvement of laboratory instrumentation and emergence of high sensitivity methods of analysis have allowed to identify troponins in urine, dialysate, and oral fluid. In the review we present actual information related to measurement of troponins in blood serum, data on testing of cardio-specific troponins in urine, dialysate, and oral fluid. Special attention is paid to determination of some cardio-markers in oral fluid with thorough analysis of diagnostic value and effectiveness of the conducted studies.

Information about the corresponding author: Chaulin Aleksey M. – MD. Email: alekseymichailovich22976@gmail.com

Актуальность лабораторной диагностики острого коронарного синдрома (ОКС) трудно переоценить, поскольку она является ключевым методом верификации диагноза. За последние годы было проведено немало клинических исследований, посвященных недавно открытым маркерам некроза миокарда, среди них наряду с высокочувствительными тропонинами I и T особо следует отметить копептин, натрийуретические пептиды (BNP, pro-BNP, NT-proBNP), легкие цепи миозина, Са-АТФфазу эндоплазматического ретикулаума кардиомиоцитов, изофермент ВВ гликогенфосфорилазы, дезоксирибонуклеазу 1-го типа, карбоангидразу III типа, ишемией модифицированный альбумин (ИМА), карди-

альный белок, связывающий миозин типа С, кардиальный белок, связывающий жирные кислоты, растворимый интерлейкин ST2L, фактор хемотаксиса моноцитов (MCP-1), высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), аденозин, микро-РНК и др. [1–3].

Повышение уровня кардиомаркеров, в том числе тропониновых белков, возникает при повреждении или гибели кардиомиоцитов вследствие любых причин, довольно часто не связанных с ишемией, а в некоторых случаях – и в отсутствие повреждения клеток миокарда [3]. Согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда, следует различать 2 термина: «повреждение миокарда» и «острый инфаркт миокарда»

(ОИМ)» [4]. Повреждение миокарда может считаться ОИМ только в случае, если есть доказательства ишемии миокарда в виде клинических симптомов и данных электрокардиограммы (ЭКГ). Таким образом, лабораторные данные, в том числе тропониновый тест, не являются «золотым стандартом» диагностики ОИМ.

Тропониновый комплекс миокарда представлен тремя важнейшими регуляторными белками (тропонины I, T, C), необходимыми для нормального сокращения и расслабления кардиомиоцитов. Важность их функционирования определяется правильным строением. Незначительные мутации, приводящие к замене одной или нескольких аминокислот в тропониновых белках, могут приводить к дисфункции сокращения миокарда и кардиомиопатиям. J. Mogensen и соавт., обследуя 748 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), обнаружили у 3% из них мутации гена тропонина I (TnI) [5]. Было описано 27 различных видов мутаций гена TnI, ассоциированных с развитием ГКМП. У пациентов с рестриктивной кардиомиопатией мутации гена TnI встречаются гораздо чаще – около 30% [6]. Дальнейшее развитие геномных и протеомных технологий позволит расширить представления и получить ряд новых данных.

Экспрессия генов, ответственных за синтез тропониновых белков, зависит от стадии гистогенеза миокарда. Так, в эмбриональном миокарде синтезируются как кардиальные изоформы белков, так и изоформы тропонинов, характерные для скелетных мышц. По мере дальнейшего развития гены, ответственные за синтез некардиальных тропониновых изоформ в миокарде, постепенно блоки-

руются, а кардиальные стимулируются, и после рождения в миокарде присутствуют только кардиальные изоформы TnI и TnT [7].

### Диагностическая ценность тропонинов в венозной крови

Кардиальные тропонины обнаруживаются в крови в диагностических концентрациях, начиная с 1–12 ч после начала некроза миокарда, амплитуда концентрации регистрируется в промежутке от 12 до 48 ч после появления симптомов ишемии, длительность циркуляции в повышенных концентрациях (диагностическое окно) – от 3 ч до 14 дней. Эти диапазоны весьма широкие, и точное время зависит от многих факторов: состояния реперфузии миокарда и феномена вымывания, длительности ишемии, размера ишемизированного участка, индивидуальных особенностей (демография, метаболизм, различный болевой порог, определяющий субъективные данные), наличия сопутствующих заболеваний (хроническая почечная недостаточность – ХПН, сахарный диабет, увеличивающий вероятность безболевой ишемии миокарда, и др.), а также используемые диагностические тест-системы. Появление тестов нового поколения (высокочувствительных) и их дальнейшее совершенствование позволило ускорить раннюю диагностику ОИМ, благодаря более раннему определению тропонинов в сыворотке крови – в 1–3-й час от момента возникновения ишемии. В настоящее время существуют одночасовые (0→1 ч) и трехчасовые (0→3 ч) алгоритмы по раннему выявлению ОИМ с использованием высоко- и ультрачувствительных тропониновых тест-систем (табл. 1).

**Таблица 1.** Диагностические алгоритмы с применением высоко- и ультрачувствительных тропониновых тест-систем

Когорта	Алгоритмы	NPV, %	PPV, %
ADAPT [8]	0→2 ч концентрации тропонина ниже порогового значения (включая hs-TnI <30 нг/л + неишемическая ЭКГ)	99,7	19,0
APACE [9]	0 ч hs-TnI <1,9 нг/л	100,0	–
	<b>Исключение ОИМ:</b> 0 ч hs-TnI <5,2 нг/л + 0–1 ч изменения концентрации <1,9 нг/л <b>Диагноз ОИМ:</b> 0–1 ч изменения hs-TnI ≥ 5,7 нг/л	99,2	74,9
	<b>Исключение ОИМ:</b> 0 ч hs-TnT <12 нг/л + 0–1 ч изменения <3 нг/л <b>Диагноз ОИМ:</b> 0 ч hs-TnT ≥ 52 нг/л или 0/1 ч изменения ≥ 5 нг/л	100,0	76,0
BACC [10]	0 ч hs-TnI ≤ 3,0 нг/л + неишемическая ЭКГ	100,0	–
	<b>Исключение ОИМ:</b> 0→1 ч hs-TnI ≤ 6,0 нг/л <b>Диагноз ОИМ:</b> 1 ч hs-TnI >6 нг/л + 0–1 ч изменение >12 нг/л	99,0	87,1
N. Bandstein и соавт. [11]	0 ч hs-TnT <5 нг/л + неишемическая ЭКГ	99,8	–
High-STEACS [12]	0 ч hs-TnI <5 нг/л	99,6	–
Stenocardia [13]	<b>Исключение ОИМ:</b> 3 ч hs-TnI ≤ 30 нг/л <b>Диагноз ОИМ:</b> 3 ч hs-TnI >30 нг/л + 0–3 ч изменения концентрации ≥ 20%	99,4	84,6
TI-AMO [14]	<b>Исключение ОИМ:</b> 0–4 ч hs-TnI изменения <20 нг/л <b>Диагноз ОИМ:</b> 0–4 ч hs-TnI изменения >100 нг/л	98,7	57,6
TRUST [15]	0 ч hs-TnI <1,2 нг/л + неишемическая ЭКГ	99,5	–
UTROPIA [16]	0 ч hs-TnI <1,9 нг/л	99,6	–

NPV – прогностическая ценность отрицательного результата теста; PPV – положительная прогностическая ценность теста; hs-TnI – высокочувствительный тропонин I; ЭКГ – электрокардиограмма, ОИМ – острый инфаркт миокарда.

В исследовании ADAPT проводилось серийное определение (при поступлении и через 2 ч) концентрации hs-TnI у пациентов (n=1975), доставленных в отделение неотложной помощи с подозрением на ОКС. Значения hs-TnI менее 30 нг/л в сочетании с неишемической ЭКГ обеспечивали высокую NPV 99,7% для основных неблагоприятных сердечных событий (MACE) [8]. В исследовании APACE для исключения ОИМ предложено предельное значение концентрации hs-TnI = 5,2 нг/л в сочетании с одночасовым изменением менее 1,9 нг/л. А для установления диагноза ОИМ исследователи предложили использовать одночасовые изменения hs-TnI >5,7 нг/л. Данный подход позволил получить NPV=99,2% и PPV=74,9% [9]. Исследователи ВАСС сообщили, что значения hs-TnI у пациентов при поступлении и через 1 ч  $\leq 6$  нг/л для исключения ОИМ, а одночасовое повышение >12 нг/л для установления ОИМ обеспечивают NPV 99,8% и PPV 87,1% [10]. В некоторых исследованиях показано, что исключать ОИМ можно путем однократного измерения (при поступлении пациента) концентрации высокочувствительных тропонинов [9–16]. Так, например, по данным исследования High-STEACS базовое значение hs-TnI <5 нг/л привело к исключению ОИМ у 61% поступивших пациентов, NPV составило 99,6% [12].

Для высокочувствительного тропонина Т (вч-TnT) характерна циркадная вариация концентраций. L.J.J. Klinkenberg и соавт., проводя почасовые определения уровней вч-TnT и вч-TnI в сыворотке крови здоровых лиц, обнаружили, что вч-TnI свойственна ритмическая суточная вариация концентраций, характеризующаяся постепенным уменьшением концентрации в дневное время, затем повышением концентрации в вечернее и ночное время, которые достигают своей максимальной амплитуды утром (в среднем 16,2 нг/л – в 8:30 и 12,1 нг/л – в 17:30). Для вч-TnI циркадная вариация колебаний концентраций составляла не более 1 нг/л, на основании чего авторы пришли к заключению об ее отсутствии для данной изоформы тропонина [17]. Эти данные следует принять во внимание при выполнении скрининговых исследований с TnT, и для точной оценки и интерпретации риска ишемии рекомендуется производить определение TnT в одно и то же время. Учитывая циркадную вариацию, следует осторожнее относиться к введению одночасовых алгоритмов диагностики ОИМ, при которых подъем уровня тропонина в течение 1-го часа не столь значителен. Так, при использовании алгоритмов когортных исследований ВАСС и APACE в течение 1-го часа допускается подъем уровня тропонина всего на 5–6 нг/л для постановки диагноза, однако в момент их выполнения не было известно о циркадных особенностях тропонина, что в данном случае не учиты-

вает влияние суточной вариации, которая может повышать количество ложноположительных или ложноотрицательных случаев, искажая прогностическую ценность теста.

Тропонины представляют собой небольшие (низкомолекулярные) белки. Так, размер молекулы TnI составляет 24 кДа, а TnT – 37 кДа; помимо этого, они протеолитически деградируют на более мелкие фрагменты как в самих клетках миокарда (внутриклеточный протеолиз), так и в кровотоке, размерами 5–10 кДа и менее [18]. Внутриклеточный протеолиз тропониновых белков тесно связан с метаболизмом кардиомиоцитов: в условиях кислородного голодания миокард вынужден переходить на анаэробный метаболизм, что ведет к накоплению молочной кислоты (лактата) и сдвигу реакции в кислую сторону (ацидоз). Это приводит к активации ряда внутриклеточных протеиназ, расщепляющих структурные белки биомембран и контрактильного аппарата кардиомиоцитов. В конечном итоге происходит следующее:

1. Повышение мембранной проницаемости для ряда кардиомаркеров, способность и скорость выхода в кровоток которых прямо пропорциональны их размеру и локализации в кардиомиоците (первыми попадут в системный кровоток миоглобин и цитозольные тропонины);
2. Образование более мелких фрагментов тропонинов, что облегчает их прохождение через биомембрану кардиомиоцита. По всей видимости, именно эти небольшие тропониновые фрагменты способны проходить через ряд гистогематических барьеров (гематосаливарный, гематоэнцефалический и др.) в ряд биологических жидкостей (ротовая жидкость, ликвор, моча и др.) и реагируют с моноклональными антителами, входящими в состав высокочувствительных тропониновых тест-систем.

Уровень кардиальных тропонинов нередко повышается у пациентов с заболеваниями скелетных мышц без признаков ишемии миокарда. Отмечено повышение уровня TnT, но не TnI у многих пациентов с различными видами наследственных и врожденных миопатий без предшествующей/сопутствующей патологии сердца. Наиболее вероятной причиной считают перекрестную реакцию на скелетные тропонины. В то же время не отрицается вероятность реэкспрессии генов кардиальных тропонинов [19]. При некоторых видах миопатий в скелетной мускулатуре отмечается экспрессия кардиальных тропонинов.

В 2017 г. впервые показано, что тромбин человека специфически расщепляет кардиальный TnT на два пептидных фрагмента (2–68 и 69–289), которые исследователям удалось идентифицировать с помощью иммуноблоттинга и масс-спектрометрии. По данным литературы, в плазме человека содержится 500–1500 нмоль/л протромбина (2-й фактор), который при активации

системы гемостаза превращается в тромбин. Дегградация тропонина, по мнению авторов, происходит во время приготовления сыворотки, поскольку при добавлении гирудина (специфический ингибитор тромбина) и инкубации с гепарином дегградация не наблюдалась [20]. Дегградацию тропониновых белков следует учитывать при их определении в сыворотке или плазме крови в связи с весьма вероятным искажением результатов анализа, а также для разработки новых иммунохимических тест-систем определения тропонина.

### **Диагностическая ценность кардиальных тропонинов в моче и диализной жидкости**

В качестве альтернативы крови для диагностики ОИМ возможно использование мочи и ротовой жидкости. До недавнего времени вопрос об участии почек в элиминации тропонинов оставался нерешенным, поскольку ряд попыток определения тропонинов в моче остался безуспешным. Косвенно участие почек в постепенном удалении тропонинов из кровотока доказывалось тем, что на конечной стадии ХПН у пациентов без кардиальной патологии нередко наблюдалась повышенная концентрация тропонинов в сыворотке крови. В исследовании CRIC вч-ТnT был обнаружен у 81% пациентов с нарушенной функцией почек, но без предшествующего/сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) [21].

Недавно показано, что почки являются основными органами, элиминирующими молекулы тропонина из крови. Авторы обследовали две группы пациентов: в основной группе, представленной пациентами с гипертонической болезнью, средняя концентрация TnI составила 26,59 пг/мл (нг/л); в контрольной (с уровнем артериального давления – АД <140/90 мм рт.ст.) группе – 14,95 пг/мл (нг/л). Кроме того, авторы отметили, что концентрация тропонина в моче коррелировала с уровнем АД, и, по их мнению, это можно использовать в диагностике и мониторинге гипертонической болезни [22]. Однако следует отметить небольшой размер выборки в данном исследовании и весьма значительный разброс по возрасту в опытной и контрольной группах. Весьма примечательно, что в данном исследовании использовали высокочувствительную диагностическую тест-систему Abbott Architect с порогом определения 5 нг/л, которая на данный момент по своим параметрам, оцененным Международной федерацией клинической химии (IFCC), является одной из лучших. Таким образом, авторы продемонстрировали прямое доказательство участия почек в элиминации тропонина из кровотока. Однако следует отметить, что для надежного и точного определения концентраций тропонина в моче необходимо использовать высокочувствительные анализы на тропонин. Отсутствие тропонина в моче в ряде предшествующих работ других

исследователей, вероятнее всего, связано с недостаточной чувствительностью (низким порогом определения) используемых тест-систем, не позволяющих обнаружить такие концентрации тропонина.

В 2018 г. впервые были определены концентрации высокочувствительных TnI и TnT в диализате пациентов, находящихся в терминальной (анурической) стадии ХПН. TnT был обнаружен во всех 15 анализируемых образцах (среднее содержание 13,42±1,18 нг/л), в то время как TnI – только в 8 образцах (среднее содержание 0,14±0,16 нг/л). Тем самым было окончательно доказано, что тропонин элиминируется через диализную мембрану у пациентов с ХПН. Авторы обратили внимание на значительные различия в концентрации TnT и TnI: несмотря на более мелкие, чем у TnT, размеры молекулы TnI, концентрация TnT была в десятки раз выше [18]. Авторы объясняют это способностью TnI связываться с диализной мембраной, из-за чего он не может пройти в диализную жидкость, в отличие от TnT. Учитывая средний объем диализата, равный 120 л, можно производить расчет общей концентрации тропонина у пациентов с ХПН и ОИМ для более точной оценки динамики снижения уровня тропонина в постинфарктном периоде, а также оценки степени ущерба, нанесенного миокарду при проведении гемодиализа. Кардиотоксичность гемодиализа связывают с нарушением гемоперфузии (кровоснабжения) миокарда, возникающей прежде всего из-за резких перепадов объема циркулирующей крови, и возникающими периодами гипотонии и снижения кровоснабжения органов и тканей, в том числе миокарда, а также влиянием на реологические свойства крови и сосудистую стенку. Согласно результатам исследования S. Assa и соавт. (2012), перфузия миокарда при гемодиализе снижается до 44% [23]. Уменьшение перфузии приводит к снижению сократимости определенных сегментов миокарда, что подтверждается данными эхокардиографии. Кроме того, гемодиализ стимулирует воспалительный ответ, который, являясь одним из ведущих факторов в патофизиологии атеросклероза, приводит к преждевременному атеросклерозу сосудов, в том числе коронарных, у молодых пациентов, что влечет за собой уменьшение просвета, гипоперфузию и постепенное развитие ишемической болезни сердца (ИБС).

### **Диагностическая ценность кардиомаркеров в ротовой жидкости**

По данным ряда исследователей, ротовую жидкость (смешанную слюну) можно использовать в качестве альтернативы сыворотки крови при исследовании большинства биохимических и гормональных параметров. Данные исследования имеют не только большую теоретическую ценность, но и практическую значимость. Стоит отме-

тить, что определение ряда биохимических и гормональных показателей уже давно применяется в клинической практике [24–27]. Представляет интерес возможность использования маркеров ротовой жидкости в вопросах диагностики ССЗ, а именно ОИМ.

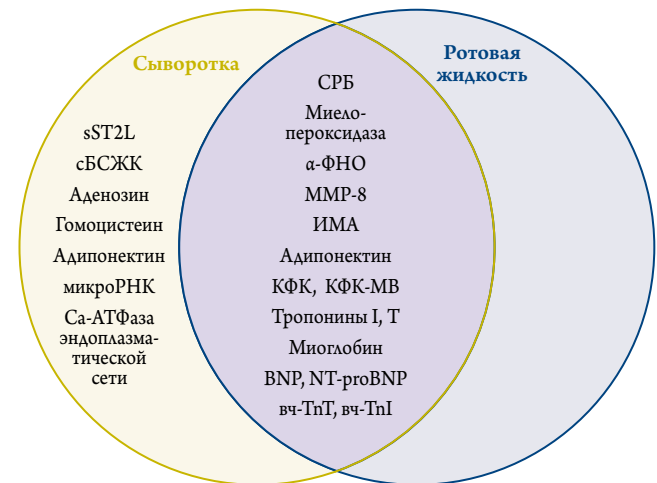
Ротовая жидкость является потенциальным источником облегчения ранней диагностики ОИМ, поскольку ее быстрее и легче получить неинвазивным, атравматичным и безболезненным для пациента путем; она содержит тысячи различных биомаркеров, идентичных таковым в сыворотке крови; возможно более частое взятие ротовой жидкости, не приводящее к постепенной анемизации пациента, в отличие от исследования крови. Использование ротовой жидкости будет важным для людей, боящихся венепункции и страдающих гемофилией. Получение ротовой жидкости не требует специального обучения медицинского персонала и сводит к минимуму риски заражения гемоконтактными инфекциями (ВИЧ, гепатит и др.). По своим физико-химическим свойствам слюна является прозрачной и бесцветной жидкостью, в то время как сыворотка крови может быть липемической из-за нарушения липидного обмена или взятия крови не натощак; нередко случаи гемолиза и гипербилирубинемии при поражениях печени и желчевыводящих путей, а также нарушении техники взятия крови. Это необходимо учитывать при интерпретации результатов, поскольку искажается результат анализа при определении большинства показателей, в том числе тропонинов [28, 29]. Исследование ротовой жидкости лишено подобных недостатков.

Согласно последним данным протеомных исследований, в слюне содержится более 1000 белков и около 19 000 уникальных пептидных последовательностей, клиническая ценность большинства из них требует дальнейшего изучения и уточнения [30]. Об актуальности исследования белково-пептидных соединений слюны свидетельствует значительный рост количества исследований за сравнительно небольшой отрезок времени, практически во всех медицинских специальностях.

Среди огромного спектра заболеваний, диагностируемых по ротовой жидкости, ряд работ посвящен проблемам диагностики ССЗ, из которых наибольшего внимания заслуживает ОИМ. Биомаркеры ССЗ, которые обнаруживаются в сыворотке крови, и были найдены/представляют потенциальный интерес в ротовой жидкости, представлены на рис. 1.

К. Jones и соавт. обнаружили повышение концентрации фактора активации тромбоцитов в ротовой жидкости пациентов с ИБС и ОИМ [31]. В последующем не всегда удавалось адекватно определять концентрацию некоторых биомаркеров в связи с недостаточной чувствительностью методов, не позволяющих выявлять столь низкие

Рисунок 1. Основные биомаркеры ССЗ, обнаруживаемые в сыворотке крови и ротовой жидкости



ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; сБСЖК – кардиальный белок, связывающий жирные кислоты; α-ФНО – α-фактор некроза опухоли; ММР-8 – матриксная металлопротеиназа-8; ИМА – ишемией модифицированный альбумин; КФК – креатинфосфокиназа; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

концентрации. Совершенствование методов лабораторной диагностики, базирующихся на фундаментальных биохимических открытиях, изменило ситуацию.

Концентрации TnI в сыворотке крови и ротовой жидкости пациентов с ИБС положительно коррелируют со стадией заболевания [32]. В ротовой жидкости у людей пожилого возраста без ССЗ среднее содержание TnI составило 0,67 нг/мл, при стенокардии I и II функционального класса (ФК) оно достоверно возрастало до 1,37 и 2,28 нг/мл соответственно, достигая 3,42 нг/мл при стенокардии III ФК.

В 2009 г. P. Floriano и соавт. одними из первых подтвердили наличие в ротовой жидкости ряда кардиомаркеров. В своей работе авторы исследовали 21 биомаркер в нестимулированной ротовой жидкости у 41 пациента с ОИМ, взятой в интервал от 12 до 48 ч от момента возникновения болевого приступа, в сочетании с данными ЭКГ. Оказалось, что набор биомаркеров (СРБ, миоглобин и миелопероксидаза) обладает значительной диагностической способностью (AUC=0,85), которая повышается с добавлением данных ЭКГ (AUC=0,96), и сопоставима с таковой набора традиционных маркеров – BNP, TnI, фракции МВ креатинфосфокиназы (КФК-МВ), миоглобин (AUC=0,98). Тем самым авторы пришли к заключению, что мультимаркерный подход к анализу ротовой жидкости в сочетании с ЭКГ практически не уступает анализу сыворотки крови в диагностике ОИМ, а в отдельных случаях превосходит его [33]. Однако при всех преимуществах неинвазивного

исследования следует отметить, что 48-часовой интервал не соответствует критериям быстрой диагностики ОИМ, и к тому же использование мультимаркерного подхода экономически невыгодно, а отдельно взятые маркеры показали умеренно-низкую диагностическую ценность, которая не позволяет их надежно применять в клинической практике.

Уровни TnI в нестимулированной ротовой жидкости ассоциированы с уровнями TnI в сыворотке крови. V. Mishra и соавт. изучили две группы пожилых пациентов (средний возраст  $60 \pm 10$  лет): в 1-ю группу вошли пациенты с клиническими признаками ОИМ и подъемом сегмента ST на ЭКГ, биоматериал сыворотки и крови был собран в промежутке 12–24 ч от момента возникновения болевого приступа; во 2-ю (контрольную) группы вошли лица без явной патологии сердца. Средний уровень TnI в сыворотке крови 1-й и 2-й групп составил  $4,27 \pm 1,79$  и  $0,158 \pm 0,05$  мг/л соответственно. Средний уровень кардиального TnI в ротовой жидкости пациентов в 1-й и 2-й группах составил  $0,67 \pm 0,10$  и  $0,160 \pm 0,05$  нг/л соответственно. Таким образом, это исследование указывает наличие положительной корреляции между уровнями TnI в сыворотке крови и ротовой жидкости.

Кроме того, авторы обратили внимание на связь уровней TnI в крови и ротовой жидкости с факторами риска развития ССЗ: курением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и наследственными факторами. Отмечено, что среди пациентов контрольной группы лица с привычкой к курению и наследственной предрасположенностью имели более высокие уровни TnI как в сыворотке крови, так и ротовой жидкости [34].

В 2010 г. C. S. Miller и соавт. отметили значительное повышение и положительную корреляцию уровня миоглобина, СРБ,  $\alpha$ -фактора некроза опухоли, матричной металлопротеиназы-9, миелопероксидазы в ротовой жидкости и сыворотке крови у пациентов с ОИМ, однако им не удалось обнаружить повышение концентрации КФК-МВ и TnI в ротовой жидкости у большинства пациентов с ОИМ. Кроме того, уровни КФК-МВ и TnI в ротовой жидкости и сыворотке крови не коррелировали [35].

I. Mirzaei-Dizgah и M. Jafari-Sabet исследовали активность общей КФК в нестимулированной ротовой жидкости у пациентов с подтвержденным ОИМ и обнаружили, что средний уровень КФК в сыворотке крови и ротовой жидкости пациентов в 1-й и 2-й дни с момента развития ОИМ был достоверно выше, чем в контрольной здоровой группе. Концентрация КФК в ротовой жидкости у пациентов с ОИМ умеренно коррелировала с уровнем КФК в сыворотке как в 1-й день ( $r=0,442$ ;  $p<0,01$ ), так и 2-й день ( $r=0,268$ ;  $p<0,01$ ) [36].

В другой работе сообщается, что концентрация КФК-МВ в ротовой жидкости у пациентов с установленным

ОИМ ( $n=30$ ; КФК-МВ  $72,41 \pm 14,15$  ед/л) была значительно выше, чем в здоровой контрольной группе ( $n=30$ ; КФК-МВ  $8,16 \pm 0,54$  ед/л;  $p=0,001$ ). Кроме того, авторы продемонстрировали очень сильную корреляцию между уровнем КФК-МВ в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с ОИМ ( $r=0,92$ ) [37]. Таким образом, концентрация КФК-МВ сыворотки крови полностью отражала концентрацию данного показателя в ротовой жидкости, что можно использовать в неинвазивной диагностике ОИМ.

Однако в исследовании H. Mortazavi и соавт. разница в концентрациях КФК-МВ в ротовой жидкости в группах случай–контроль не была выражена ( $24,0$  ед/л у пациентов с ОИМ против  $19,5$  ед/л у пациентов контрольной группы;  $p=0,30$ ). Статистический анализ с использованием критерия U Манна–Уитни и Спирмена не показал достоверной корреляции между уровнями КФК-МВ в сыворотке крови и ротовой жидкости ( $r=0,14$ ;  $p=0,39$ ). В качестве возможного объяснения они отметили вариации по преаналитическому этапу, размеру выборки и демографическим характеристикам пациентов, а также использование другого метода определения КФК-МВ – иммуноингибирования, который считается более точным [38].

В отношении TnI и вч-TnT оказалось, что по сравнению с контрольной группой их концентрации в ротовой жидкости были значительно выше у пациентов с ОИМ спустя 12–24 ч после развития заболевания, а также умеренно коррелировали с уровнями TnI и вч-TnT в сыворотке крови [39, 40]. Показано, что концентрация TnI у пациентов с ОИМ одновременно увеличивается в сыворотке крови и ротовой жидкости [41].

R. Vijayvergiya отметил весьма существенные недостатки некоторых исследований, заключающиеся в довольно широком временном интервале взятия биоматериала от момента возникновения болей в грудной клетке у некоторых пациентов, что не дает никаких терапевтических преимуществ [42]. Таким образом, в настоящее время определение тропонина в ротовой жидкости не может использоваться как самостоятельный тест для постановки диагноза ОИМ, а может применяться только в качестве дополнительного теста к определению сывороточного тропонина.

Y. S. Shen и соавт. показали ценность определения активности  $\alpha$ -амилазы ротовой жидкости в диагностике ОИМ. В проспективном когортном исследовании, включавшем 473 пациента, авторы сравнили начальную активность  $\alpha$ -амилазы между пациентами с окончательным диагнозом ОИМ и контрольной группой. Начальная активность  $\alpha$ -амилазы у пациентов с подтвержденным ОИМ была значительно выше ( $n=85$ ;  $266 \pm 127,6$  ед/мл), чем активность  $\alpha$ -амилазы в контрольной группе ( $n=388$ ;  $130 \pm 92,8$  ед/мл;  $p<0,001$ ). Кроме того, исследователи

отметили, что в опытной группе у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ активность  $\alpha$ -амилазы была выше ( $n=53$ ;  $300 \pm 141,1$  ед/мл), чем у пациентов с ОИМ без ST ( $n=32$ ;  $210 \pm 74,1$  ед/мл;  $p < 0,001$ ). Авторы рассчитали, что концентрацию амилазы в ротовой жидкости  $197,7$  ед/мл можно использовать в качестве верхней границы нормы для постановки диагноза ОИМ с диагностической чувствительностью  $78,8\%$  и специфичностью  $74,5\%$ . Повышение активности амилазы при ОИМ связывается со стимулирующим влиянием симпатико-адреналовой системы на синтез и секрецию амилазы, что также было отмечено при стрессах [43]. Таким образом, показаны весьма умеренные чувствительность и специфичность  $\alpha$ -амилазы ротовой жидкости в качестве независимого предиктора ОИМ.

СРБ является маркером сердечно-сосудистых осложнений (ССО), и установлено, что уровень вч-СРБ оказался более сильным предиктором тяжелых ССО, чем уровень холестерина липопротеинов низкой плотности. Ряд работ показывает возможность его неинвазивного определения. Так, I. Mirzaii-Dizgah и соавт. сообщают о повышении концентрации вч-СРБ как в сыворотке крови, так и ротовой жидкости (стимулированной и нестимулированной) у пациентов с ОИМ в 1-й и 2-й дни с момента его возникновения. Нестимулированную ротовую жидкость собирали в состоянии покоя. Сбор стимулированной ротовой жидкости осуществлялся после естественного стимула слюноотделения – жевания. Показано наличие незначительной корреляции между концентрацией СРБ в сыворотке и нестимулированной ротовой жидкости ( $r=0,289$ ;  $p=0,038$ ); корреляция между сывороткой и стимулированной ротовой жидкостью была менее выражена ( $r=0,249$ ;  $p=0,044$ ) [44]. С. Labat и соавт. обнаружили статистически намного более значимую корреляцию между уровнями СРБ в крови и ротовой жидкости у 250 пациентов с ИБС ( $r=0,73$ ;  $p < 0,0001$ ) [45]. Полученные данные указывают на то, что слюна может быть альтернативным средством оценки риска развития ССО.

Сложность постановки диагноза ОКС в клинических условиях, вызванная отсутствием ранних кардиомаркеров, заставляет вести поиск новых маркеров, которые будут свидетельствовать об ишемии за некоторое время до возникновения некроза миокарда, что позволит значительно раньше начать соответствующее лечение и улучшить прогноз. Известно, что N-концевая часть сывороточного альбумина, состоящая из аминокислотной последовательности (аспартат аланин гистидин лизин), является сайтом связывания ионов переходных металлов (кобальт, медь и никель). Свободные радикалы, образующиеся при ишемии миокарда вследствие нарушения аэробного метаболизма, модифицируют N-концевые аминокислотные остатки альбумина и изменяют способ-

ность альбумина связывать ионы переходных металлов с образованием ИМА. Он обнаруживается в диагностических концентрациях в течение 6–10 мин от момента ишемии и возвращается к норме через 6 ч.

A. Toker и соавт. сообщили, что концентрация ИМА сыворотки обладает положительной корреляцией с ИМА ротовой жидкости. Уровни ИМА измерялись у 60 пациентов в 1-й и 2-й дни от момента возникновения ОИМ в ротовой жидкости и сыворотке крови фотоколориметрическим методом. Наблюдалась положительная корреляция между уровнями ИМА в ротовой жидкости и уровнями ИМА в сыворотке как в 1-й, так и 2-й день у пациентов с ОИМ ( $r=0,298$ ;  $p < 0,05$  и  $r=0,319$ ;  $p < 0,05$  соответственно), на основании чего авторы пришли к выводу о возможном использовании ИМА слюны в качестве альтернативы ИМА сыворотки крови в диагностике ОИМ [46].

Однако ИМА не лишен недостатков, главный из которых – отсутствие тканеспецифичности. Так, уровень ИМА был повышен при легочной эмболии, ревматоидном артрите, системном атеросклерозе, хронических заболеваниях почек и печени и травматических повреждениях [47, 48]. Отечественные исследования показали возможность использования ИМА для оценки вероятности развития ишемии миокарда при выполнении операции аортокоронарного шунтирования и нормализации коронарного кровотока в послеоперационном периоде [49].

Изучая концентрацию фактора хемотаксиса моноцитов (МСР-1) в ротовой жидкости, В.А. Бунин и соавт. отметили достоверное повышение его уровня у пациентов в зависимости от ФК стенокардии. Так, у лиц пожилого возраста без ССЗ средняя концентрация МСР-1 в ротовой жидкости составила  $0,37$  нг/мл (при референсе для сыворотки крови  $0,228–0,475$  нг/мл), у пациентов со стенокардией I и III ФК уровень МСР-1 был повышен в 2,7 раза (до  $1,15$  нг/мл) и в 6 раз (до  $2,21$  нг/мл) соответственно [50].

Таким образом, ИМА, вч-TnT и ряд воспалительных интерлейкинов хорошо зарекомендовали себя для диагностики ишемии миокарда. Как TnT, так и ряд воспалительных интерлейкинов претендуют в том числе на роль скрининговых молекул. Наиболее важные исследования, при которых концентрации кардиомаркеров в ротовой жидкости достоверно коррелировали с сывороткой крови, используемые при этом объекты и методы исследования, суммированы в табл. 2.

Представленные противоречивые результаты по определению кардиомаркеров в ротовой жидкости мы можем объяснить следующим образом. Так, при определении пептидных гормонов было установлено, что вещества пептидной природы нестабильны в ротовой жидкости в связи с их способностью адсорбироваться на стенках пробирки при сборе слюны, а также из-за гидролиза

Таблица 2. Биомаркеры ротовой жидкости, ассоциированные с ОИМ

Показатель	Объект исследования	Метод исследования	Источник
КФК	Опытная/контрольная группы – 30/30	Фотоколориметрический	[36]
КФК-МВ	Опытная/контрольная группы – 30/30	Фотоколориметрический иммуноингибирование	[37]
Высокочувствительный тропонин Т	Опытная/контрольная группы – 30/30	Иммуоферментный анализ	[39]
ИМА	Опытная/контрольная группы – 60/40	Фотоколориметрический	[46]
21 биомаркер (СРБ, матричная миелопероксидаза-9, адипонектин, интерлейкин-1b, миелопероксидаза, растворимый лиганд CD-40, интерлейкин-6, тропонин I, миоглобин, BNP, и др.)	Опытная/контрольная группы – 41/43	Иммуоферментный – технология Beadlyte (Luminex); нанобиочипы	[33]
α-Амилаза ротовой жидкости	Опытная/контрольная группы – 85/388	Ферментативный кинетический	[43]
TnI	Опытная/контрольная группы – 30/30	Иммуоферментный анализ	[40]
TnI	Опытная/контрольная группы – 34/52	Иммуоферментный анализ (BioTek Instruments, модель ELx808)	[32]
Фактор хемотаксиса моноцитов	Опытная/контрольная группы – 34/32	Иммуоферментный анализ (BioTek Instruments, модель ELx808)	[51]
СРБ, КФК-МВ, растворимый лиганд CD-40	Опытная/контрольная группы – 92/105	Иммуоферментный – технология Beadlyte (Luminex); нанобиочипы	[52]
Матричная металлопротеиназа-8	Опытная/контрольная группы – 47/28	Иммуофлюориметрический метод	[53]
КФК-МВ	Опытная/контрольная группы	Фотометрический метод, коммерческий Pars-Azmoon	[38]

ОИМ – острый инфаркт миокарда; КФК – креатинфосфокиназа; ИМА – ишемией модифицированный альбумин; СРБ – С-реактивный белок; BNP – натрийуретический пептид.

протеолитическими ферментами. Выход из этой ситуации заключается в исследовании образцов сразу после их получения или же добавление консервантов, таких как ЭДТА [51]. Соответственно временные задержки при определении пептидных гормонов и/или использование обычных пробирок без консервантов могут приводить к диагностически значимому занижению результатов исследований. Учитывая, что кардиомаркеры по своей природе являются белково-пептидными соединениями, весьма вероятным будет их ложноотрицательная интерференция в ряде случаев, где не соблюдаются наиболее оптимальные преаналитические условия. Однако в отношении кардиомаркеров достоверное подтверждение этого отсутствует, поскольку не изучалось влияние долабораторных факторов на результаты этих показателей в ротовой жидкости. Другим, возможно, не менее важным, искажающим фактором является выбор тест-системы для анализа исследования ротовой жидкости.

### Заключение

В настоящее время существует значительный интерес в использовании ротовой жидкости в качестве диагностического биоматериала во всех областях медици-

ны из-за неинвазивности, отсутствия травматичности и безболезненности для пациента, большей безопасности для медицинского персонала. При этом анализ слюны практически не уступает по чувствительности и специфичности анализу крови.

Лимитирующими факторами по внедрению ротовой жидкости в клиническую практику на данный момент являются:

1. Недостаточное распространение и относительная дороговизна высоко- и ультрочувствительных тест-систем, необходимых для обнаружения очень низких концентраций тропонина;
2. Небольшое количество клинических исследований, посвященных кардиомаркерам, в частности тропонину ротовой жидкости;
3. Отсутствие четких референтных границ и стандартизации преаналитического этапа.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, направленные для изучения возможностей анализа ротовой жидкости в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kremneva L.V. Significance of copeptin in diagnostics of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(11):93–7. [Russian: Кремнева Л.В. Значение копептина для диагностики инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(11):93–7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-93-97
- Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V., Uchashova E.G., Kuzmina A.A., Karetnikova V.N. Stimulating growth factor ST2 in cardiology: the present and prospects. *Treating doctor*. 2017;11:65–71. [Russian: Дылева Ю.А., Груздева О.В., Учасова Е.Г., Кузьмина А.А., Каретникова В.Н. Стимулирующий фактор роста ST2 в кардиологии: настоящее и перспективы. *Лечащий врач*. 2017;11:65–71]
- Krikunova O.V., Viskov R.V. Heart troponin in practice of the doctor. –M.: MEDpress-inform; 2016. - 240p. [Russian: Крикунова О.В., Висков Р.В. Сердечные тропонины в практике врача. –М.: МЕДпресс-информ, 2016. - 240с]. ISBN 978-5-00030-390-0
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Wax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
- Mogensen J, Murphy RT, Kubo T, Bahl A, Moon JC, Klausen IC et al. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(12):2315–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.088
- Youshenko M.V., Shlyakhto E.V., Novik G.A., Kostareva A.A., Gudkova A.Ya. Clinical features of cardiomyopathies caused by cardiac troponin I mutations (review). *Arterial hypertension*. 2009;15(6):648–51. [Russian: Ющенко М.В., Шляхто Е.В., Новик Г.А., Костарева А.А., Гудкова А.Я. Особенности течения кардиомиопатий, обусловленных мутациями гена тропонина I. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(6):648–51]. DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-6-648-651
- Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Moscow)*. 2013;78(13):1447–65. DOI: 10.1134/S0006297913130063
- Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J et al. 2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(23):2091–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.035
- Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, Schindler C, Puelacher C, Wildi K et al. One-hour Rule-in and Rule-out of Acute Myocardial Infarction Using High-sensitivity Cardiac Troponin I. *The American Journal of Medicine*. 2015;128(8):861–870.e4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.01.046
- Neumann JT, Sørensen NA, Ojeda F, Schwemer T, Lehmacher J, Gönner S et al. Immediate Rule-Out of Acute Myocardial Infarction Using Electrocardiogram and Baseline High-Sensitivity Troponin I. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):394–402. DOI: 10.1373/clinchem.2016.262659
- Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable High-Sensitivity Cardiac Troponin T Level in the Emergency Department and Risk of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(23):2569–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.017
- Jaeger C, Wildi K, Twerenbold R, Reichlin T, Rubini Gimenez M, Neuhaus J-D et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *American Heart Journal*. 2016;171(1):92–102.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.022
- Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C et al. Serial Changes in Highly Sensitive Troponin I Assay and Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *JAMA*. 2011;306(24):2684–93. DOI: 10.1001/jama.2011.1896
- Goorden SMI, van Engelen RA, Wong LSM, van der Ploeg T, Verdelt GJE, Buijs MM. A novel troponin I rule-out value below the upper reference limit for acute myocardial infarction. *Heart*. 2016;102(21):1721–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308667
- Carlton E, Greenslade J, Cullen L, Body R, Than M, Pickering JW et al. Evaluation of High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiology*. 2016;1(4):405–12. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1309
- Sandoval Y, Smith SW, Shah ASV, Anand A, Chapman AR, Love SA et al. Rapid Rule-Out of Acute Myocardial Injury Using a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin I Measurement. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):369–76. DOI: 10.1373/clinchem.2016.264523
- Klinkenberg LJJ, Wildi K, van der Linden N, Kouw IWK, Niens M, Twerenbold R et al. Diurnal Rhythm of Cardiac Troponin: Consequences for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*. 2016;62(12):1602–11. DOI: 10.1373/clinchem.2016.257485
- Svagusa T, Golub A, Pikivaca T, Savuk A, Perkov S, Jurekovic Z et al. High sensitive troponin concentration stability in dialysate of anuric patients on haemodialysis. *Signa Vitae*. 2018;4(Suppl 1):35–8. [Av at: <http://www.signavitae.com/wp-content/uploads/2018/03/SIGNA-VITAE-2018-14SUPPL1-35-38.pdf>]
- Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B et al. Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(14):1540–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.070
- Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, Serebryakova MV, Koshkina EV, Bereznikova AV et al. Thrombin-Mediated Degradation of Human Cardiac Troponin T. *Clinical Chemistry*. 2017;63(6):1094–100. DOI: 10.1373/clinchem.2016.266635
- Dubin RF, Li Y, He J, Jaar BG, Kallem R, Lash JP et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrology*. 2013;14(1):229. DOI: 10.1186/1471-2369-14-229
- Pervan P, Svagusa T, Prkačin I, Savuk A, Bakos M, Perkov S. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae - A Journal In Intensive Care And Emergency Medicine*. 2017;13(Suppl 3):62–4. DOI: 10.22514/SV133.062017.13
- Assa S, Dasselaaar JJ, Slart RHJA, de Jong PE, Voors AA, Tio RA et al. Comparison of Cardiac Positron Emission Tomography Perfusion Defects During Stress Induced by Hemodialysis Versus Adenosine. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;59(6):862–4. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.01.018
- Gilmiyarova F.N., Radomskaya V.M., Gergel N.I., Babichev A.V., Baisheva G.M., Ryskina E.A. et al. Analytical approaches to the study of metabolism indicators in the oral fluid. –M.: *Izvestia*; 2006. –312p. [Russian: Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Гергель Н.И., Бабичев А.В., Баишева Г.М., Рыскина Е.А. и др. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости. – М.: *Известия*, 2006. – 312с]. ISBN 5-206-00686-6
- Vavilova T.P., Medvedev A.E. Biological chemistry. *Biochemistry of the oral cavity*. –M.: GEOTAR-Media; 2016. – 560p. [Russian: Вавилова Т.П. Медведев А.Е. Биологическая химия. Биохимия полости рта. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 560 с]. ISBN 978-5-9704-3634-9
- Vavilova T.P., Yanushevich O.O., Ostrovskaya I.G. Saliva. Analytical capabilities and prospects. –M.: BINOM; 2014. – 312p. [Russian: Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская И.Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. – М.: Издательство БИНОМ, 2014. – 312с]. ISBN 978-5-9518-0577-5
- Myakisheva Yu.V., Kolsanov A.V., Vlasov M.Yu., Sokolov A.V. Noninvasive diagnosis of status of exchange processes in the organism: routine liquid markers. *Modern problems of science and education*. 2017;5:14. [Russian: Мякишева Ю.В., Колсанов А.В., Власов М.Ю., Соколов А.В. Неинвазивная диагностика состояния обменных процессов в организме: маркеры ротовой жидкости. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;5:14]

28. Bais R. The Effect of Sample Hemolysis on Cardiac Troponin I and T Assays. *Clinical Chemistry*. 2010;56(8):1357–9. DOI: 10.1373/clinchem.2010.144139
29. Lippi G, Avanzini P, Dipalo M, Aloe R, Cervellin G. Influence of hemolysis on troponin testing: studies on Beckman Coulter UniCel Dxl 800 Accu-TnI and overview of the literature. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2011;49(12):2097–100. DOI: 10.1515/CCLM.2011.703
30. Foley JD, Sneed JD, Steinhubl SR, Kolasa J, Ebersole JL, Lin Y et al. Oral fluids that detect cardiovascular disease biomarkers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2012;114(2):207–14. DOI: 10.1016/j.oooo.2012.03.003
31. Jones KP, Reynolds SP, Gray M, Hughes KT, Rolf S, Davies BH. Salivary PAF in acute myocardial infarction and angina: Changes during hospital treatment and relationship to cardiac enzymes. *Thrombosis Research*. 1994;75(5):503–11. DOI: 10.1016/0049-3848(94)90225-9
32. Bunin V.A., Kozlov K.L., Lin'kova N.S., Pal'tseva E.M. An increase in troponin-I concentration in the saliva of patients with coronary heart disease correlates with the stage of disease development. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2017;6(S4):13–4. [Russian: Бунин В.А., Козлов К.Л., Линькова Н.С., Пальцева Е.М. Повышение концентрации тропонина-I в слюне пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует со стадией развития заболевания. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(S4):13–4]
33. Floriano PN, Christodoulides N, Miller CS, Ebersole JL, Spertus J, Rose BG et al. Use of Saliva-Based Nano-Biochip Tests for Acute Myocardial Infarction at the Point of Care: A Feasibility Study. *Clinical Chemistry*. 2009;55(8):1530–8. DOI: 10.1373/clinchem.2008.117713
34. Mishra V, Patil R, Khanna V, Tripathi A, Singh V, Pandey S et al. Evaluation of Salivary Cardiac Troponin-I as Potential Marker for Detection of Acute Myocardial Infarction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018;12(7):44–7. DOI: 10.7860/JCDR/2018/32109.11791
35. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, Christodoulides N et al. Current developments in salivary diagnostics. *Biomarkers in Medicine*. 2010;4(1):171–89. DOI: 10.2217/bmm.09.68
36. Mirzaii-Dizgah I, Jafari-Sabet M. Unstimulated whole saliva creatine phosphokinase in acute myocardial infarction: Saliva CPK in acute MI. *Oral Diseases*. 2011;17(6):597–600. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2011.01817.x
37. Mirzaii-Dizgah I, Hejazi SF, Riahi E, Salehi MM. Saliva-based creatine kinase MB measurement as a potential point-of-care testing for detection of myocardial infarction. *Clinical Oral Investigations*. 2012;16(3):775–9. DOI: 10.1007/s00784-011-0578-z
38. Mortazavi H, Ebrahimi S, Baharvand M, Sabour S. Salivary creatine kinase MB in myocardial infarction. *South African Dental Journal*. 2016;71(3):112–5. [Av. at: [http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0011-85162016000300005](http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0011-85162016000300005)]
39. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with acute myocardial infarction. *Oral Diseases*. 2013;19(2):180–4. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2012.01968.x
40. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary troponin I as an indicator of myocardial infarction. *The Indian Journal of Medical Research*. 2013;138(6):861–5. PMID: 24521627
41. Haybar H, Yousefimanesh H, Ahmadzadeh A, Malekzadeh H, Nikjoofar T. Relation of Saliva and Blood Troponin Levels in Patients with Myocardial Infarction: Cross- Sectional Clinical Study. *International Journal of Cardiovascular Research*. 2012;1(5):1000112. DOI: 10.4172/2324-8602.1000112
42. Vijayvergiya R. Role of salivary cardiac troponin I in acute myocardial infarction. *The Indian Journal of Medical Research*. 2013;138(6):831. PMID: 24521622
43. Shen Y-S, Chen W-L, Chang H-Y, Kuo H-Y, Chang Y-C, Chu H. Diagnostic Performance of Initial Salivary Alpha-Amylase Activity for Acute Myocardial Infarction in Patients with Acute Chest Pain. *The Journal of Emergency Medicine*. 2012;43(4):553–60. DOI: 10.1016/j.jemermed.2011.06.040
44. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E, Miri R. Serum and Saliva Levels of High-Sensitivity C-reactive Protein in Acute Myocardial Infarction. *Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis*. 2012;3(4):128. DOI: 10.4172/2155-9929.1000128
45. Labat C, Temmar M, Nagy E, Bean K, Brink C, Benetos A et al. Inflammatory mediators in saliva associated with arterial stiffness and subclinical atherosclerosis: *Journal of Hypertension*. 2013;31(11):2251–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328363dccc
46. Toker A, Aribas A, Yerlikaya FH, Tasyurek E, Akbuğa K. Serum and Saliva Levels of Ischemia-Modified Albumin in Patients with Acute Myocardial Infarction: Serum and Saliva Levels of Ischemia-Modified Albumin. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2013;27(2):99–104. DOI: 10.1002/jcla.21569
47. Leitemperguer MR, Tatsch E, Kober H, De Carvalho JAM, Moresco RN, Da Silva JEP. Assessment of ischemia-modified albumin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Laboratory*. 2014;60(6):1065–70. PMID: 25016715
48. Chen C-Y, Tsai W-L, Lin P-J, Shiesh S-C. The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011;49(11). DOI: 10.1515/cclm.2011.675
49. Lopatin Yu.M., Litus E.A., Zaytsev V.G., Ostrovskiy O.V., Dronova E.P., Podvorchan M.A. et al. Cobalt-binding capacity of serum – marker of myocardial ischemia in patients after coronary artery bypass grafting. *Modern problems of science and education*. 2011;6:40. [Russian: Лопатин Ю.М., Литус Е.А., Зайцев В.Г., Островский О.В., Дронова Е.П., Подворчан М.А. и др. Кобальт-связывающая способность сыворотки крови как маркер ишемии миокарда у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Современные проблемы науки и образования*. 2011;6:40]
50. Bunin V.A., Lin'kova N.S., Pal'tseva E.M., Kozlov K.L. Levels MCP-1 in peripheral tissues as a marker of progression of coronary heart disease in elderly people. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2017;6(S4):14–5. [Russian: Бунин В.А., Линькова Н.С., Пальцева Е.М., Козлов К.Л. Уровень цитокина MCP-1 в периферических тканях как маркер прогрессирования ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(S4):14–5]
51. Vavilova T.P., Ostrovskaya I.G., Medvedev A.E. Lecture: prospects of hormone analyses in saliva. *Biomedical Chemistry*. 2014;60(3):295–307. [Russian: Вавилова Т.П., Островская И.Г., Медведев А.Е. Возможности и перспективы исследования гормонов в слюне. *Биомедицинская химия*. 2014;60(3):295–307]
52. Miller CS, Foley JD, Floriano PN, Christodoulides N, Ebersole JL, Campell CL et al. Utility of Salivary Biomarkers for Demonstrating Acute Myocardial Infarction. *Journal of Dental Research*. 2014;93(7 suppl):72S–79S. DOI: 10.1177/0022034514537522
53. Buduneli E, Mäntylä P, Emingil G, Tervahartiala T, Pussinen P, Bariş N et al. Acute Myocardial Infarction is Reflected in Salivary Matrix Metalloproteinase-8 Activation Level. *Journal of Periodontology*. 2011;82(5):716–25. DOI: 10.1902/jop.2010.100492

Поступила 12.01.19 (Received 12.01.19)