

## ОБЗОРЫ

DOI: 10.15372/ATER20180309

## ПРОТЕОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Ю.И. Рагино, Е.М. Стахнёва

*НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Обзор посвящен анализу литературных данных, связанных с ролью протеомных исследований при изучении атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Приводятся результаты исследований по поиску новых протеомных потенциальных биомаркеров коронарного атеросклероза, ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, атеросклероза сонных артерий, а также протеомных маркеров нестабильной атеросклеротической бляшки. Обсуждается, что протеомный анализ является перспективной развивающейся областью исследований.

**Ключевые слова:** протеомика, атеросклероз, биомаркеры, масс-спектрометрия.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

2D-электрофорез – двумерный электрофорез	TNFSF14 – член суперсемейства фактора некроза опухолей 14
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	ОКС – острый коронарный синдром
ИБС – ишемическая болезнь сердца	СОД – супероксиддисмутаза
МП – миелопероксидаза	САА – сывороточный белок амилоида А
ЛВП – липопротеины высокой плотности	CDK – циклин зависимые киназы
ХС – холестерин	CD5 – антигеноподобный кластер дифференцировки 5
ЛНП – липопротеины низкой плотности	
PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9	

Одной из наиболее перспективных областей молекулярной биологии является протеомика, в задачи которой входит изучение белковых продуктов геномной экспрессии, включая их посттрансляционные модификации и их сравнительный анализ. Протеомные исследования – это системное изучение всех белков организма, вовлеченности каждого индивидуального белка в различные физиологические и патологические процессы, определение потенциальной возможности использования белков в качестве эффективных диагностических маркеров. Как правило, протеомные исследования осуществляются с помощью комбинированного использования методов: дву-

мерного электрофореза (2D-электрофорез), масс-спектрометрического анализа молекулярной массы и последовательности, разделенных электрофорезом белков биологического материала с последующим анализом полученных результатов методами биоинформатики.

Интенсивное развитие масс-спектрометрического анализа способствовало появлению в последние годы целой группы направлений протеомных исследований. С помощью комбинации этих методов можно создать протеомную карту биологического материала, которая представляет собой фенотипическое проявление генома клетки, ткани или даже целого органа. Протеомный

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, член-кор. РАН, зам. руководителя по научной работе, e-mail: ragino@mail.ru

Стахнёва Екатерина Михайловна – старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: stahneva@yandex.ru

© Рагино Ю.И., Стахнёва Е.М., 2018

анализ может быть использован не только для инвентаризации белков конкретного биологического объекта, но и для контроля обратимых посттрансляционных модификаций белков специфическими ферментами, таких как фосфорилирование, гликозилирование, ацилирование и т.д. Таким образом, протеомное профилирование успешно применяется для поиска специфических наборов белков (паттернов) для различных тканей при патологии [1].

Белки крови являются наиболее перспективными источниками для поиска биомаркеров. На сегодняшний день идентифицировано более чем 10 тысяч белков в плазме крови [2]. Однако диапазон концентраций очень обширен: от фемтомолярных концентраций до мажорных фракций белков, таких как сывороточный альбумин и иммуноглобулины, составляющие около 99 % от общего количества белка в крови. Кроме того, белки крови очень вариабельны ввиду посттрансляционных модификаций.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются самой большой причиной заболеваемости и смертности во всем мире. От вскрытия этиологии заболевания до определения прогностических маркеров для лучшего управления заболеванием все еще остается много нерешенных вопросов для исследователей. В эпоху секвенирования генома человека большая часть направленности исследований была сосредоточена на применении передовых геномных инструментов наряду с оценкой традиционных факторов риска. С развитием подходов протеомики следующего поколения и метаболизма следующего поколения стало возможным понять сеть взаимодействия белка и метаболическую перестройку, которые приводят к нарушениям фенотипа болезни. За последние годы проведено много исследований, в которых протеомика успешно применена для выявления потенциальных прогностических и диагностических маркеров, а также для понимания механизмов заболевания для различных типов ССЗ. Обнаружение и верификация новых белковых биомаркеров ССЗ, в частности атеросклероза коронарных артерий, являются весьма сложной задачей. Поэтому очень важен выбор метода протеомного анализа, позволяющего преодолеть трудности, связанные с широким концентрационным диапазоном присутствующих белков и их посттрансляционными модификациями.

Проведены многоцентровые проекты по оценке и контролю качества проводимых протеомных исследований. Так, в крупномасштабном многоцентровом исследовании на основе количественной оценки измерений множественного реакционного мониторинга белков плазмы крови человека методом масс-спектрометрии оценена вос-

производимость, определены линейный динамический диапазон, пределы обнаружения и количественная оценка мультиплексированных протеомных анализов. Определена высокая воспроизводимость и чувствительность протеомных анализов в плазме крови внутри каждой из лабораторий-участниц многоцентрового исследования. Предоставлены данные и контрольные показатели, по которым отдельные лаборатории могут сравнивать свою эффективность и оценивать новые технологии для проверки протеомных биомаркеров в плазме крови [3, 4].

В настоящем обзоре представлены результаты исследований на основе протеомики, которые являются важными для выявления потенциальных биомаркеров ранней диагностики или прогноза атеросклеротических ССЗ, выяснения новых особенностей механизмов, понимания патофизиологии ССЗ, прежде всего коронарного атеросклероза.

В основном в работах по указанной тематике сравнительный протеомный анализ проводили на образцах сыворотки или плазмы крови как на одном из самых доступных биологических материалов.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТЕОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ КРОВИ В ПОПУЛЯЦИОННЫХ ГРУППАХ ЛИЦ И ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

Р. Ganz с коллегами проведено проспективное когортное исследование у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) (когорты № 1: г. Сан-Франциско, 11,1 года проспекции; когорты № 2: Норвегия, 5,6 года проспекции). С помощью протеомного анализа исследовали в плазме крови 1130 белков. Из когорты № 1 проанализировано 938 проб, средний возраст участников составил 67,0 года, 82 % были мужчинами. Из когорты № 2 проанализирован 971 образец, средний возраст участников составил 70,2 года, 72 % были мужчинами. Проведено сравнение двух систем рискметрии (комплекс из 9 белков протеомного анализа против рискметра Фремингема) в отношении предсказательной оценки риска развития осложнений ИБС в течение пяти лет наблюдения. У пациентов с ИБС оценка риска развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и смерти от всех причин в 5-летний период с использованием комплекса из девяти белков протеомного анализа продемонстрировала лучшие результаты в сравнении с рискметром Фремингема. Авторы заключили, что необходимы дальнейшие исследования для оценки риска развития этих осложнений с использо-

ванием комплекса из девяти белков у населения не только с ИБС, но и без нее [5].

G. Wang и коллеги исследовали влияние милопероксидазы (МП) на функцию холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и на ЛПВП-протеом в четырех группах этнических китайцев (по 20 пациентов в группе): 1) лица с низким уровнем ХС ЛПВП, без ИБС; 2) лица с низким уровнем ХС ЛПВП, с ИБС; 3) лица с высоким уровнем ХС ЛПВП, без ИБС; 4) лица с высоким уровнем ХС ЛПВП, с ИБС. Протеом цитокинов, МП, МП-окисленные фрагменты тирозина в сыворотке крови и протеомом ЛПВП оценивали по масс-спектрометрии индивидуально в четырех группах. Авторы заключили, что МП-опосредованный окислительный стресс и изменения состава ХС ЛПВП не являются основной причиной дисфункции частиц ЛПВП у китайских субъектов с ИБС. Результаты исследования отражают этнические различия в дисфункции ЛПВП между когортами Китая и Соединенных Штатов, где получены противоположные результаты [6].

A. V и коллеги с помощью протеомного анализа у 63 человек (33 с ИБС и 30 контрольной группы) прицельно исследовали 298 белков, ассоциированных с патогенезом коронарного атеросклероза. Значимые результаты, отличающие именно коронарный атеросклероз, выявлены для 82 белков, особенно для С-реактивного протеина, фактора роста эндотелия сосудов, синтазы NO и адгезивных молекул сосудистого эндотелия 1 типа [7].

S. Krishnan с коллегами проведено комбинированное протеомическое и гликомическое профилирование частиц ЛПВП у 10 пациентов с коронароангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом и 10 лиц контрольной группы. У пациентов с ИБС выявлено более низкое содержание в крови ЛПВП (в частности, apoA-I, apoA-II и apoE), амилоида A2 (SAA2 и SAA), но более высокое содержание сиалилированных гликанов. Авторы заключили, что комбинированное протеомическое и гликомическое профилирование частиц ЛПВП было протестировано как новый аналитический подход для разработки потенциально новых биомаркеров коронарного атеросклероза [8].

Церулоплазмин – специфический медьсодержащий гликопротеин плазмы, относится к белкам острой фазы. Синтез церулоплазмينا осуществляется гепатоцитами. В организме белок выполняет ряд важных биологических функций: повышает стабильность всех клеточных мембран, участвует в реакциях иммунного ответа, предотвращает перекисное окисление липидов, инактивируя свободные радикалы кислорода, стиму-

лирует гемопоэз, участвует в реакциях присоединения железа к гемоглобину [9]. С помощью протеомных методов исследования показано, что у больных с ИБС и сердечной недостаточностью сниженный уровень церулоплазмينا является неблагоприятным прогностическим признаком [10].

Витронектин – один из основных белковых компонентов плазмы крови, принимает участие в фибринолизе, ингибирует мембраноатакующий цитолитический комплекс системы комплемента. В исследовании A.J. Lepedda и соавторов с помощью 2Д-электрофореза и масс-спектрометрического анализа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа обнаружены повышенные концентрации субкомпонентов системы комплемента C1r, C3 и C4-B, альфа-1-антитрипсина и витронектина по сравнению с контрольной группой. Авторы считают, что витронектин, по-видимому, играет важную роль в развитии диабетического атеросклероза [11].

Пропропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) относится к семейству пропротеиновых конвертаз, которые активируют ферменты, отщепляя от них пептид, ингибирующий их каталитическую активность. PCSK9 играет важную регуляторную роль в гомеостазе холестерина (ХС). Связывание PCSK9 с EGF-A доменом рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) приводит к деградации рецептора. Снижение уровня рецептора ЛПНП, в свою очередь, вызывает сниженный метаболизм ЛПНП, что может привести к гиперхолестеринемии [12]. В исследовании J. Ljungberg была проанализирована сыворотка крови 334 пациентов с помощью технологии Proximity Extension Assay. Показаны ассоциации между развитием стеноза аортального клапана у пациентов с коронарным атеросклерозом и некоторыми белками, такими как дифференциальный фактор роста-15, галектин-4, фактор Виллебранда, интерлейкин-17, белок рецептора трансферрина-1 и PCSK9 [13].

Галектин-3 принадлежит к семейству β-галактозид-связывающих протеинов, играет важную роль в клеточной адгезии, активации макрофагов, ангиогенезе, апоптозе. Белок усиливает провоспалительные сигналы, обладая хемотаксическими свойствами по отношению к макрофагам и моноцитам, индуцирует адгезию нейтрофилов, участвует в фагоцитозе нейтрофилов макрофагами. В исследовании S.R. Langley при изучении белков – потенциальных биомаркеров прогрессирования атеросклероза – выявили четыре белка (матриксная металлопротеиназа-9, кальпротектин, катепсин-D и галектин-3), позволившие улучшить прогнозирование риска осложнений атеросклеротического процесса [14].

L. Lind с коллегами с помощью расширенного протеомного анализа (Proseek Multiplex CVD, Olink Bioscience, Uppsala, Sweden) исследовали 82 белка плазмы крови, ассоциированные с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в популяции пожилых людей (931 человек, 50 % мужчин и 50 % женщин в возрасте 70 лет) с целью выявления связи этих белков с распространением бляшек в сонных артериях. Определены семь белков, значительно ассоциированных с количеством атеросклеротических бляшек в сонных артериях (остеопротегерин, Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина-1, дифференциальный фактор роста-15, матриксная металлопротеиназа-12, ренин, член суперсемейства фактора некроза опухолей-14 (TNFSF14) и гормон роста). Из них ренин (отношение шансов [OR] 1,30; доверительный интервал 95 % [ДИ] 1,13–1,49 на стандартное отклонение), гормон роста (OR 1,24; 95 % ДИ 1,08–1,43), остеопротегерин (OR 1,22; 95 % ДИ 1,05–1,43) и TNFSF14 (OR 1,17; 95 % ДИ 1,01–1,35) были связаны с распространением бляшек независимо друг от друга и от традиционных факторов риска ССЗ [15].

Выявлена активация системы комплемента при атеросклерозе [16]. Также с помощью протеомного анализа обнаружено, что при коронарном атеросклерозе происходит снижение белка острой фазы церулоплазмينا и повышение белка системы комплемента С4 [17]. Кроме того, известно, что уровень мРНК белка С4 значительно повышен в атеросклеротической бляшке [18].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТЕОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ И ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

С помощью дифференциальной Q-протеомики V.C. de Noog с коллегами исследовали белки сывороточных внеклеточных везикул у 471 пациента с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) в сравнении с контрольной группой лиц. Выявлены достоверные независимые связи полигенного иммуноглобулинового рецептора, цистатина С и фактора комплемента С5а с ОКС, особенно у мужчин. По мнению авторов, эти наблюдения должны быть подтверждены в большом перспективном исследовании для оценки потенциальной роли указанных белков в диагностике риска развития ОКС [19].

С помощью масс-спектрометрии X. Yin с коллегами изучили 861 белок плазмы крови у 135 человек с инфарктом миокарда и у 135 человек контрольной группы. Определен комплекс из семи белков (циклофилин А, антигеноподобный

кластер дифференцировки 5 (CD5), клеточный поверхностный гликопротеин муциновой клетки, связанной с белком 18, цепь коллагена-1, слюнная  $\alpha$ -амилаза-1, С-реактивный белок и мультимерин-2), независимо ассоциированный с инфарктом миокарда и с его более благоприятным прогнозом. Также определен комплекс из четырех белков ( $\alpha$ -1-кислотный гликопротеин-1, параоксаназа-1, тетранектин и CD5), ассоциированный с риском развития ОКС. Авторы заключили, что результаты их исследования способствуют совершенствованию ранней диагностики ОКС и лучшему пониманию механизмов его развития [20].

В. Naas с коллегами проанализировали протеом плазмы 30 пациентов с острым инфарктом миокарда для поиска новых прогностических биомаркеров. Протеомный анализ образцов крови проводили с помощью 2D-электрофореза после очистки от альбумина и иммуноглобулинов G. Выявлено, что низкий уровень гаптоглобина и его изоформ в плазме крови, а также наличие его генотипа  $\alpha 2$ - $\alpha 2$  ассоциированы с более тяжелым классом сердечной недостаточности и отрицательным прогнозом течения инфаркта миокарда. Уровень гаптоглобина в плазме ниже 1,4 г/л предсказывал возникновение сердечной недостаточности (по NYHA 2, 3, 4) в течение одного года со 100%-й чувствительностью [21].

А. Raizada с коллегами с помощью протеомного анализа обнаружили биомаркеры, ассоциированные с сердечной недостаточностью при ОКС, – натриуретический пептид В-типа, дифференциальный фактор роста-15, белок из суперсемейства трансформирующего фактора роста бета [22].

Дифференциальный фактор роста-15 играет роль в регуляции воспаления и апоптоза в тканях при повреждении и во время патологических процессов. X. Xu с коллегами считают, что более высокое содержание в крови этого белка является прогностическим фактором сердечной недостаточности и ОКС [23].

Кальпротектины – группа внутриклеточных протеинов, участвующих в росте, размножении, сокращении и дифференциации клеток, синтезе РНК, фосфорилировании белковых молекул, формировании иммунной реакции. Кальпротектины способны связывать кальций, цинк и медь. Отдельные виды кальпротектина являются тканеспецифическими. У людей кальпротектин коррелирует со степенью коронарного и каротидного атеросклероза и с нестабильным типом бляшки, является маркером повреждения миокарда. Повышенный уровень кальпротектина в плазме крови связан с повышенным риском развития коронарных событий у здоровых людей и позволяет

оценивать степень риска осложнений после инфаркта миокарда [24].

В клиническом плане все больше доказательств роли протеомной технологии в обнаружении новых потенциальных биомаркеров. Предполагается, что протеомика предоставит новую информацию о молекулярных событиях, связанных с ОКС, и потенциально приведет к идентификации новых мишеней для лекарств. Протеомный подход очень важен для идентификации новых биомаркеров, связанных с функцией тромбоцитов, их метаболизмом при ОКС [25, 26].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТЕОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ КРОВИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ И ИНСУЛЬТЕ

Супероксиддисмутаза (СОД) вместе с каталазой и другими антиоксидантными ферментами СОД защищает организм от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов. СОД, обладая самой высокой известной каталитической скоростью реакции, катализирует дисмутацию супероксидного радикала ( $O_2^{\cdot-}$ ) в кислород и пероксид водорода. Существует три типа СОД: СОД1 находится в цитоплазме, СОД2 – в митохондриях, а СОД3 – это внеклеточная форма. СОД1 и СОД3 содержат медь в активном центре и цинк как структурный компонент, а СОД2 содержит марганец в активном центре [27]. В исследовании N.M. Rao были проанализированы белковые профили тромбов, извлеченных во время операции тромбэктомии у 20 пациентов с острым ишемическим инсультом с неясной этиологией инсульта. Анализ белковых профилей проводился методом наножидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Во всех эмболах обнаружен 81 белок, из них 5 (септин-2, фосфоглицератакиназа-1, интегрин альфа-М, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, митохондриальная SOD2) положительно коррелировали с высоким уровнем ЛПНП [28].

Сывороточный белок амилоида А (САА) является нормальным белком сыворотки крови, синтезируется гепатоцитами, является маркером острой фазы. Увеличение синтеза САА при воспалительных заболеваниях стимулируется макрофагальным медиатором – интерлейкином 1. У пациентов с атеросклерозом сонных артерий, перенесших каротидную эндартерэктомию, значительно повышена концентрация белка САА по сравнению с протеомным профилем контрольной группы (пациентов без атеросклероза). Составив протеомную карту аполипопротеидов в разных фракциях липопротеидов (ЛПНП, ЛПВП), A.J. Leredda с коллегами установили, что уровень САА

повышен во всех фракциях липопротеидов при атеросклерозе, но во фракции ЛПНП его уровень был особенно высок (увеличение в 14 раз), что указывает на связь этого белка с развитием патологического атеросклеротического процесса в сонных артериях [29].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТЕОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

С помощью масс-спектрометрического анализа D.M. Herrington и коллеги исследовали артериальный протеом человека и протеомические особенности, ассоциированные с ранним атеросклерозом, коронарных артерий и образцов аорты (секционный материал 100 молодых взрослых, 200 артериальных образцов). Обнаружены значительные различия в распространенности митохондриального белка, фактора некроза опухоли альфа, инсулинового рецептора, рецепторов, активированных пролифераторами пероксисом-альфа и гамма между коронарными и аортальными образцами, между атеросклеротическими и нормальными тканями. Показано, что некоторые биомаркеры тканевых белков, указывающих на ранний атеросклероз, предсказывают анатомически определенный коронарный атеросклероз, тем самым подтверждая возможности использования протеомики человеческой ткани для клинико-диагностических целей. Авторы пришли к выводу, что человеческий артериальный протеом можно рассматривать как сложную сеть, архитектурные особенности которой значительно различаются в зависимости от анатомического положения и наличия или отсутствия атеросклероза [30].

Циклин-зависимые киназы (CDK) являются серин/треониновыми киназами и фосфорилируют соответствующие аминокислотные остатки в белках. Известно 11 циклин-зависимых киназ, каждая из которых активируется одним или более циклинами и другими подобными молекулами после достижения их критической концентрации. CDK9 активируется циклинами T1, T2a, T2b и K. При уменьшении внутриклеточной концентрации циклина происходит обратимая инактивация CDK. В исследовании Y. Han с коллегами у пациентов с коронарным атеросклерозом обнаружены высокие концентрации фермента CDK9 по сравнению с контрольной группой. Кроме того, высокие значения фермента коррелировали с высоким содержанием антигенподобного кластера дифференцировки-14 и моноцит/макрофагов в атеросклеротическом очаге. Авторы предполагают, что CDK9 может быть потенциальным биомаркером атеросклеротического воспаления [31].

В более раннем исследовании A.J. Lepedda с коллегами применяли протеомный анализ к гомогенатам атеросклеротических бляшек, полученных во время эндартерэктомии у пациентов с атеросклерозом сонных артерий. Из всей массы белков авторы выявили группу из 33 белков, имеющих разную концентрацию в стабильных и нестабильных бляшках. В нестабильных бляшках обнаружено устойчивое увеличение белков ферритина, СОД2 и фибриногена (фрагмент D) и снижение уровня глутатионтрансферазы и СОД3. Данные масс-спектрометрии были подтверждены вестерн-блот анализом. Функциональная важность разных изоформ СОД пока не ясна. Повышенный уровень фибриногена (фрагмент D), возможно, способствует нестабильности атеросклеротических бляшек. Кроме того, получены положительные корреляции между уровнем ферритина в крови и в гомогенатах атеросклеротических бляшек, что позволило авторам рассматривать ферритин как потенциальный маркер прогрессирования атеросклероза [32].

Похожие результаты получены и другой группой ученых. При сравнении протеомных профилей гомогенатов стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек одного и того же человека обнаружено, что в нестабильной бляшке доминирует высокая концентрация ферритина и фибриногена, а в стабильной атеросклеротической бляшке преобладают ароЕ, актин и L-лактатдегидрогеназа В. Выявленные белки, по мнению авторов, возможно, являются потенциальными маркерами осложнений атеросклеротических поражений [33].

В исследовании S. Rocchiccioli и коллеги изучили 463 белка, выделенного из атеросклеротических бляшек и плазмы крови пациентов с атеросклерозом ( $n = 34$ ), перенесших каротидную эндартерэктомию ( $n = 14$ ), и сравнили их с белковым профилем здоровых добровольцев. У пациентов с атеросклерозом получены устойчиво высокие уровни тромбоспондина-1, белка, регулирующего взаимодействия клеток между собой и с внеклеточным матриксом, и витамин D связывающего белка. Данные были получены с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии и подтверждены вестерн-блот анализом [34].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что на последних ежегодных международных конгрессах по протеомике докладываются приоритетные результаты мета-анализа проведенных исследований по поиску и определению новых протеомных биомаркеров для ранней эффективной диагностики и рискметрии

развития ССЗ. Озвучивается также информация о проводимых в настоящее время, но еще не законченных подобных исследованиях при атеросклеротических ССЗ. Результаты исследований, проведенных европейскими и американскими учеными в последние годы, свидетельствуют о высокой перспективности и крайней актуальности протеомных исследований в области атеросклероза, направленных на поиск и определение новых протеомных биомаркеров для ранней эффективной диагностики и рискметрии развития заболевания и его осложнений.

Литературный обзор выполнен в рамках проекта Российского фонда фундаментальных исследований № 18-415-540006 p\_a.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Арчаков А.И.** Биоинформатика, геномика и протеомика – науки о жизни XXI столетия // *Вопр. мед. химии*. 2000. № 1. С. 13–18.
2. <http://www.plasmaproteomedatabase.org>
3. **Addona T.A., Abbatiello S.E., Schilling B. et al.** Multi-site assessment of the precision and reproducibility of multiple reaction monitoring-based measurements of proteins in plasma // *Nat. Biotechnol.* 2009. Vol. 27, N 7. P. 633–641.
4. **Xia J.Q., Sedransk N., Feng X.** Variance component analysis of a multi-site study for the reproducibility of multiple reaction monitoring measurements of peptides in human plasma // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 1. P. e14590.
5. **Ganz P., Heidecker B., Hveem K. et al.** Development and validation of a protein based risk score for cardiovascular outcomes among patients with stable coronary heart disease // *JAMA*. 2016. Vol. 315, N 23. P. 2532–2541.
6. **Wang G., Mathew A.V., Yu H. et al.** Myeloperoxidase mediated HDL oxidation and HDL proteome changes do not contribute to dysfunctional HDL in Chinese subjects with coronary artery disease // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 3. P. e0193782.
7. **VA., Nayar P.G., Murugesan R. et al.** A systems biology and proteomics-based approach identifies SRC and VEGFA as biomarkers in risk factor mediated coronary heart disease // *Mol. Biosyst.* 2016. Vol. 12, N 8. P. 2594–2604.
8. **Krishnan S., Huang J., Lee H. et al.** Combined High-Density Lipoprotein Proteomic and Glycomic Profiles in Patients at Risk for Coronary Artery Disease // *J. Proteome Res.* 2015. Vol. 14, N 12. P. 5109–5118.
9. **Cao D.J., Hill J.A.** Copper Futures. Ceruloplasmin and Heart Failure // *Circ. Res.* 2014. Vol. 114. P. 1678–1680.
10. **Cabassi A., Binno S.M., Tedeschi S.** Low Serum ferroxidase activity is associated with mortality in heart failure and related to both peroxynitrite-induced cysteine oxidation and tyrosine nitration of ceruloplasmin // *Circ. Res.* 2014. Vol. 114. P. 1723–1732.
11. **Lepedda A.J., Lobina O., Rocchiccioli S. et al.** Identification of differentially expressed plasma proteins in atherosclerotic patients with type 2 diabetes // *J. Diabetes Compl.* 2016. Vol. 30, N 5. P. 880–886.

12. **Shan L., Pang L., Zhang R. et al.** PCSK9 binds to multiple receptors and can be functionally inhibited by an EGF-A peptide // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 375, N 1. P. 69–73.
13. **Ljungberg J., Janiec M., Bergdahl I.A. et al.** Proteomic biomarkers for incident aortic stenosis requiring valvular replacement // *Circulation*. 2018. pii: CIRCULATIONAHA.117.030414. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030414.
14. **Langley S.R., Willeit K., Didangelos A. et al.** Extracellular matrix proteomics identifies molecular signature of symptomatic carotid plaques // *J. Clin. Invest.* 2017. Vol. 127, N 4. P. 1546–1560.
15. **Lind L., Ärnlov J., Lindahl B. et al.** Use of a proximity extension assay proteomics chip to discover new biomarkers for human atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 242, N 1. P. 205–210.
16. **Patzelt J., Verschoor A., Langer H.F.** Platelets and the complement cascade in atherosclerosis // *Front. Physiol.* 2015. Vol. 6. P. 49–54.
17. **Stakhneva E.M., Meshcheryakova I.A., Demidov E.A. et al.** Proteomic study of blood serum in coronary atherosclerosis // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. Vol. 162, N 3. P. 343–345.
18. **Yasojima K., Schwab C., McGeer E.G., McGeer P.L.** Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques // *Am. J. Pathol.* 2001. Vol. 158, N 3. P. 1039–1051.
19. **De Hoog V.C., Timmers L., Schoneveld A.H. et al.** Serum extracellular vesicle protein levels are associated with acute coronary syndrome // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2013. Vol. 2, N 1. P. 53–60.
20. **Yin X., Subramanian S., Hwang S.J. et al.** Protein biomarkers of new-onset cardiovascular disease: prospective study from the systems approach to biomarker research in cardiovascular disease initiative // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. Vol. 34, N 4. P. 939–945.
21. **Haas B., Serchi T., Wagner D.R. et al.** Proteomic analysis of plasma samples from patients with acute myocardial infarction identifies haptoglobin as a potential prognostic biomarker // *J. Proteomics*. 2011. Vol. 75, N 1. P. 229–236.
22. **Raizada A., Bhandari S., Khan M.A. et al.** Brain type natriuretic peptide (BNP)-A marker of new millennium in diagnosis of congestive heart failure // *Indian J. Clin. Biochem.* 2007. Vol. 22, N 1. P. 4–9.
23. **Xu X., Li Z., Gao W.** Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside // *Biomarkers*. 2011. Vol. 16, N 6. P. 466–475.
24. **Schiopu A., Cotoi O.S.** S100A8 and S100A9: DAMPs at the crossroads between innate immunity, traditional risk factors, and cardiovascular disease // *Mediators Inflamm.* 2013. Vol. 828, N 3. P. 54–61.
25. **Navas-Carrillo D., Marín F., Valdés M., Orenes-Piñero E.** Deciphering acute coronary syndrome biomarkers: High-resolution proteomics in platelets, thrombi and microparticles // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2017. Vol. 54, N 1. P. 49–58.
26. **Basak T., Varshney S., Akhtar S., Sengupta S.** Understanding different facets of cardiovascular diseases based on model systems to human studies: a proteomic and metabolomic perspective // *J. Proteomics*. 2015. Vol. 127 (Pt A). P. 50–60.
27. **Sentman M.L., Granström M., Jakobson H. et al.** Phenotypes of mice lacking extracellular superoxide dismutase and copper- and zinc-containing superoxide dismutase // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281, N 11. P. 6904–6909.
28. **Rao N.M., Capri J., Cohn W. et al.** Peptide composition of stroke causing emboli correlate with serum markers of atherosclerosis and inflammation // *Front. Neurol.* 2017. Vol. 8. P. 427–431.
29. **Lepedda A.J., Nieddu G., Zinellu E. et al.** Proteomic analysis of plasma-purified VLDL, LDL, and HDL fractions from atherosclerotic patients undergoing carotid endarterectomy: identification of serum amyloid A as a potential marker // *Oxidat. Med. and Cell. Long.* 2013. Vol. 38, N 5. P. 214–225.
30. **Herrington D.M., Mao C., Parker S.J. et al.** Proteomic Architecture of Human Coronary and Aortic Atherosclerosis // *Circulation*. 2018. Vol. 137, N 25. P. 2741–2756.
31. **Han Y., Zhao S., Gong Y. et al.** Serum cyclin-dependent kinase 9 is a potential biomarker of atherosclerotic inflammation // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, N 2. P. 1854–1862.
32. **Lepedda A.J., Cigliano A., Cherchi G.M. et al.** A proteomic approach to differentiate histologically classified stable and unstable plaques from human carotid arteries // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 203, N 1. P. 112–118.
33. **Olson F.J., Sihlbom C., Davidsson P. et al.** Consistent differences in protein distribution along the longitudinal axis in symptomatic carotid atherosclerotic plaques // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 401, N 4. P. 574–580.
34. **Rocchiccioli S., Pelosi G., Rosini S. et al.** Secreted proteins from carotid endarterectomy: an untargeted approach to disclose molecular clues of plaque progression // *J. Transl. Med.* 2013. Vol. 11. P. 260–267.

**PROTEOMIC STUDIES IN ATHEROSCLEROSIS**

**Yu.I. Ragino, E.M. Stakhneva**

*Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research  
Institute of Cytology and genetics of SB RAS  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The review is devoted to the analysis of literature data related to the role of proteomic technologies in the study of atherosclerotic cardiovascular diseases. The results of research on the search for new proteomic potential biomarkers of coronary atherosclerosis, coronary heart disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction, carotid atherosclerosis, and proteomic markers of unstable atherosclerotic plaque are presented. It is discussed that proteomic analysis is a promising developing field of research.

**Keywords:** proteomics, atherosclerosis, biomarkers, mass spectrometry.

*Статья поступила 13 июля 2018 г.,  
принята в печать 17 августа 2018 г.*