

Роль мієлопероксидази як діагностичного та прогностичного фактора при серцево-судинній патології (гострому коронарному синдромі)

М. П. Копиця^{ID A,C,E,F}, Ю. В. Родіонова^{ID *A,B,D,E}, Н. В. Титаренко^{ID C,B,E},
І. М. Кутя^{ID B,E}, Я. В. Гільова^{ID B,E}

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Мієлопероксидаза – один із ключових ферментів, що бере участь в окислювальному стресі та запаленні. Його підвищені рівні визначають у широкому діапазоні при гострих і хронічних формах серцево-судинних захворювань. Запалення призводить до вивільнення ензиму з лейкоцитів із формуванням таких продуктів, як гіпохлоритна кислота, негативно впливаючи на білки-мішені. Суперечливі наукові дані щодо прогностичної ролі цього біомаркера під час захворювання органів кровообігу породжують науковий інтерес, актуалізують дослідження в цьому напрямі.

Мета роботи – аналіз відомостей фахової літератури щодо мієлопероксидази та можливості її клінічного використання для діагностики та стратифікації ризику пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Матеріали та методи. Пошук та узагальнення відомостей провідних фахових джерел, що індексуються наукометричними базами PubMed, Scopus, Web of Science.

Результати. Результати досліджень свідчать, що мієлопероксидаза активно залучена в патофізіологію серцево-судинних захворювань через участь у запаленні, окислювальному стресі, надмірному утворенні проатерогенних ліпопротеїнів, зміні активності оксиду азоту, ендотеліальної дисфункції, а також через вплив на нестабільність атеросклеротичних бляшок. У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, включаючи ішемічну хворобу серця, концентрація цього протеїну збільшена та часто пов'язана з поганим прогнозом, зокрема з підвищеним ризиком смертності. Метаболіти мієлопероксидази часто є чинниками, що зумовлюють пошкодження клітин в умовах ішемії. Розглянули також взаємозв'язок ензиму з розвитком рестенозу, ефективністю ревазуляризації після черезшкірного коронарного втручання.

Висновки. Відомості, що наводимо, здебільшого визначають мієлопероксидазу як вагомий маркер прогнозування віддалених результатів спостереження та розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій, смертності в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Незважаючи на успіхи в вивченні комплексних ефектів мієлопероксидази, привертає увагу суперечливість результатів, що зумовлює необхідність наступних досліджень для з'ясування повного клінічного потенціалу мієлопероксидази у пацієнтів із серцево-судинною патологією.

Ключові слова:

мієлопероксидаза, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, рестеноз, серцево-судинна патологія, прогноз, стратифікація ризику.

Патологія. 2021.
Т. 18, № 2(52).
С. 229-242

*E-mail:
julia.rodionova26@
gmail.com

The role of myeloperoxidase as a diagnostic and prognostic factor in cardiovascular pathology (acute coronary syndrome)

M. P. Kopytsia, Yu. V. Rodionova, N. V. Tytarenko, I. M. Kutia, Ya. V. Hilova

Myeloperoxidase is one of the key enzymes involved in oxidative stress and inflammation. Its elevated levels are determined in a wide range of both acute and chronic forms of cardiovascular diseases. The inflammation results in the release of the enzyme from the white blood cells to form products such as hypochlorous acid, which in turn can have a negative effect on the target proteins. Inconsistent evidence on the predictive role of this biomarker in diseases of the circulatory system generates scientific interest and provokes further research in this direction.

The aim of this review is to analyze the scientific literature data on myeloperoxidase as a possible clinical use for the diagnosis and risk stratification of patients with cardiovascular diseases.

Materials and methods. Searching and generalization of data from leading specialized sources, which are indexed by scientific databases PubMed, SCOPUS, Web of Science.

Results. The results of the studies indicate that myeloperoxidase is actively involved in the pathophysiology of cardiovascular diseases through participation in oxidative stress and inflammation, excessive production of proatherogenic lipoproteins, changes in nitric oxide activity, endothelial dysfunction, and due to the effect on the instability of atherosclerotic plaques. In patients with cardiovascular diseases, including ischemic heart disease, the concentration of the indicated protein is increased and is often associated with a poor prognosis, including an increased risk of mortality. Myeloperoxidase metabolites are often the factors that contribute to cell damage under conditions of ischemia. The review also considers the relationship of the enzyme with the development of restenosis and the effectiveness of revascularization after percutaneous coronary intervention.

Conclusions. The presented data mainly define myeloperoxidase as a significant marker for predicting long-term follow-up results and the development of serious adverse cardiovascular events, mortality in patients with cardiovascular disease. At the same time, despite the great achievements in disclosing the complex effects of myeloperoxidase, inconsistency in the available results is noteworthy. This controversy necessitates further research to elucidate and reveal the full clinical potential of myeloperoxidase in patients with cardiovascular pathology.

Key words:

myeloperoxidase, acute coronary syndrome, myocardial infarction, restenosis, cardiovascular pathology, prognosis, risk stratification.

Pathologia
2021; 18 (2), 229-242

Ключевые слова: миелопероксидаза, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, рестеноз, сердечно-сосудистая патология, прогноз, стратификация риска.

Патология. 2021.
Т. 18, № 2(52).
С. 229-242

Роль миелопероксидазы как диагностического и прогностического фактора при сердечно-сосудистой патологии (остром коронарном синдроме)

Н. П. Копица, Ю. В. Родионова, Н. В. Титаренко, И. Н. Кутя, Я. В. Гилёва

Миелопероксидаза – один из ключевых ферментов, который участвует в окислительном стрессе и воспалении. Его повышенные уровни определяют в широком диапазоне при острых и хронических формах сердечно-сосудистых заболеваний. Воспаление приводит к высвобождению энзима из лейкоцитов с формированием таких продуктов, как хлорноватистая кислота, которая может оказать негативное влияние на белки-мишени. Противоречивые научные данные о прогностической роли данного биомаркера при заболеваниях органов кровообращения порождают научный интерес и актуализируют исследования в этом направлении.

Цель работы – анализ научной литературы о миелопероксидазе и возможности её клинического использования для диагностики и стратификации риска пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материалы и методы. Поиск и обобщение данных ведущих специализированных источников, которые индексируются наукометрическими базами PubMed, Scopus, Web of Science.

Результаты. Результаты исследований свидетельствуют, что миелопероксидаза активно вовлечена в патофизиологию сердечно-сосудистых заболеваний через участие в окислительном стрессе и воспалении, избыточном образовании проатерогенных липопротеинов, изменении активности оксида азота, эндотелиальной дисфункции и из-за влияния на нестабильность атеросклеротических бляшек. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца, увеличена концентрация этого протеина и часто связана с плохим прогнозом, в том числе с повышенным риском смертности. Метаболиты миелопероксидазы часто являются факторами, способствующими повреждению клеток в условиях ишемии. В обзоре рассмотрена взаимосвязь энзима с развитием рестеноза, эффективностью реваскуляризации после чрескожного коронарного вмешательства.

Выводы. Приведённые данные в основном определяют миелопероксидазу как весомый маркер прогнозирования отдалённых результатов наблюдения и развития серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на успехи в раскрытии комплексных эффектов миелопероксидазы, привлекает внимание противоречивость результатов, что обуславливает необходимость дальнейших исследований для выяснения и раскрытия полного клинического потенциала миелопероксидазы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною смертності та інвалідності у світі, на їхню частку припадає 30 % смертності, а такі фактори ризику, як куріння, гіпертонія, діабет, абдомінальне ожиріння та дисліпідемія зумовлюють їхні клінічні результати/наслідки. Це загальний термін, який використовують для ідентифікації низки пов'язаних патологій, як-от ішемічна хвороба серця (ІХС), цереброваскулярні захворювання, захворювання периферичних артерій, ревматичних, уроджених вад серця, венозної тромбоемболії [1].

З'ясування механізмів, що лежать в основі різних серцево-судинних захворювань, можуть дати нове уявлення про прогресування захворювання, а також виявити потенційні цілі для терапевтичного втручання.

Миелопероксидаза (МПО) – член суперсімейства пероксидази гема. Зберігається передусім в азурофільних гранулах лейкоцитів. Вона секретується при активації лейкоцитів і відіграє важливу роль у вродженому імунітеті [2]. МПО виявляють у нейтрофілах, менше – в моноцитах і макрофагах. Крім цих типів запальних клітин, експресію МПО також спостерігають у нейронах [3,4] і ендотеліальних клітинах [5].

Під час запалення МПО вивільняється з лейкоцитів і каталізує утворення кількох реактивних частинок, включаючи гіпохлоритну кислоту (НОСІ) і гіпотіоціанову кислоту, які можуть посттрансляційно модифікувати білки-мишені [6,7]. Оскільки ця функція важлива для її антимікробної активності та вродженого імунітету, нерегульоване вивільнення МПО також може призводити до пошкодження тканин, що спостерігають під час різних захворювань [8]. Похідні від МПО відіграють ключову

роль в антимікробній активності нейтрофілів і захисті людини від різних патогенів передусім шляхом участі у фагоцитозі. Система МПО/НОСІ виконує важливу роль у знищенні мікробів нейтрофілами. Крім того, продемонстровано, що МПО є місцевим медіатором пошкодження тканин, що виникає в результаті запалення під час різних захворювань [8–10]. На відміну від її шкідливого впливу на ділянки запалення, нещодавні дослідження показали: дефіцит МПО призводить до посилення запальної реакції та впливає на функції нейтрофілів, включаючи продукцію цитокінів [11]. Зважаючи на названі ефекти, зростає інтерес до ролі цього добре вивченого ферменту в нормі та при патології. Підвищений рівень МПО у кровотоку широко пов'язаний з умовами підвищеного окисного стресу й запалення [12].

МПО вважають біомаркером стратифікації ризику при різних серцево-судинних захворюваннях, включаючи гострий коронарний синдром (ГКС) [13–15], атеросклероз, серцеву недостатність (СН) [16, 17], гіпертонію [18], інсульт [19] та хронічну хворобу нирок (ХХН) [20].

У кількох дослідженнях повідомляли про тісний зв'язок між МПО та широким спектром ССЗ; підвищений рівень МПО, що циркулює, пов'язаний із поганим прогнозом і підвищеним ризиком смертності від ССЗ (рис. 1) [9,21].

МПО при ГКС як діагностичний маркер. При ГКС окислювальний стрес і запалення відіграють важливу роль у дестабілізації атеросклеротичних коронарних бляшок [22], а отже визначення терапевтичних цілей, що роблять внесок у цей патофізіологічний процес, може мати прямі клінічні наслідки.

Низка досліджень спрямована на оцінювання рівня МПО у плазмі як потенційного біомаркера для диференціювання болю у грудях при ГКС від інших причин больового синдрому [15,23,24], а також як прогностичний фактор гострих коронарних подій [13].

МПО – запальний маркер, рівень якого підвищений при гострих коронарних синдромах, особливо під час гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Дослідження M. M. Omran et al. спрямоване на оцінювання діагностичної важливості МПО в пацієнтів із ГІМ. Автори встановили, що для діагностики ГІМ у пацієнтів із ГКС МПО ефективніший, ніж інші маркери – 82,5 % протягом 0–6 годин після початку болю в грудях. Прогностична оцінка, що залежить від комбінації вихідних рівнів трьох маркерів (МПО, СК-МВ і TnI), правильно визначена в 91 % пацієнтів із ГІМ із високою специфічністю – 76 %. Використання вихідних рівнів трьох біомаркерів може дати інформацію, що необхідна для найкращої доступної ранньої діагностики ГІМ [24].

Для диференціювання ГКС вивчали діагностичну ефективність рівня МПО у плазмі окремо або в поєднанні з серцевим тропоніном I (сTnI) протягом 6 годин після госпіталізації. МПО та сTnI істотно нижчі в пацієнтів без ГКС. Вищу концентрацію МПО виявили в пацієнтів із ГКС і негативним тропоніном, котрий через 6 год ставав позитивним, а це свідчить, що поєднання МПО і сTnI чутливіше, ніж оцінювання тільки сTnI для виявлення ГКС [25].

Julia Searle et al. із клініки Шаріте (м. Берлін, ФРН), оцінюючи цінність визначення МПО в 432 пацієнтів із негативним серцевим тропоніном I (сTnI) з припущенням про наявність ГКС, які надходили до відділення невідкладної допомоги, встановили, що рівень МПО мав чутливість (Sens) 82,1 %, специфічність (Spec) 37,2 % для несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕ) порівняно з Sens 60,7 % і Spec 61,4 % для високочутливого сTnI. МПО показав високу значущість у прогнозуванні МАСЕ. МПО має незалежну прогностичну цінність загалом і передусім у пацієнтів, які отримали негативний результат аналізу серцевого тропоніну I. МПО – перспективний біомаркер для первинного оцінювання пацієнтів, які скаржаться на біль у грудях, потребує продовження вивчення [26].

Високий рівень МПО дає можливість диференціювати біль у грудях при гострому інфаркті міокарда і біль під час стенокардії [22]. З'ясували, що підвищений рівень МПО також пов'язаний із наступними ускладненнями, як-от серцева недостатність, аритмії, ниркова недостатність.

В іншому дослідженні, яке здійснили P. Calmarza et al., показано: рівень МПО, який оцінювали під час надходження і через 6 год, дав змогу розрізнити ГКС, викликаний стенокардією, та іншими причинами [15].

Мета роботи A. Trentini et al. – оцінювання специфічної активності ферменту в пацієнтів зі стабільною ІХС і ГІМ. У дослідження залучені здорові суб'єкти ($n = 60$), пацієнти з гострим інфарктом міокарда (ГІМ, $n = 25$), пацієнти зі стабільною ІХС (SCAD, $n = 25$) і супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Аналіз показав, що в пацієнтів із ГІМ, і зі стабільною ІХС були вищі рівні МПО, ніж у контрольній групі ($p < 0,0001$ і $p < 0,01$ відповідно). Питома



активність МПО вища в пацієнтів зі стабільною ІХС порівняно з контрольною групою та ГІМ ($p < 0,0001$) [27].

У дослідженнях серцево-судинної патології основну увагу приділяють не тільки визначенню простого рівня холестерину ЛПВЩ, а вивченню функцій ХС-ЛПВЩ як біомаркера серцево-судинних захворювань. МПО – головний ефекторний фермент вродженої імунної системи, все частіше негативно впливає на функцію ХС-ЛПВЩ за допомогою різних хімічних модифікацій білків, пов'язаних із ХС-ЛПВЩ.

В огляді U. Tietge показано, що модифікація ХС-ЛПВЩ ензимом (МПО) при ГІМ викликає дисфункцію ЛПВЩ. Характеристики дисфункції ХС-ЛПВЩ можна використовувати для стратифікації пацієнтів з ІМ і, мабуть, вони пов'язані з наслідками. МПО буде мішенню для поліпшення дисфункції ХС-ЛПВЩ при ІМ і буде клінічно корисною для пацієнтів [28].

Рівень маркерів системного запалення – С-реактивного білка, мієлопероксидази, розчинного ліганда CD40 і фактора росту плаценти, виміряних у периферичній венозній крові, суттєво підвищений у хворих із ГКС порівняно з пацієнтами з хронічною стабільною стенокардією. Рівні маркерів, виміряних у великому колі кровообігу, безпосередньо показували такі в місцевому коронарному кровообігу. Отже, названі маркери можуть бути корисним інструментом для прогнозування вразливості бляшок у майбутньому [29].

Tan Y. et al. [30] намагалися вивчити зв'язок між МПО та ерозією бляшок у пацієнтів з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI). У дослідження залучили 252 пацієнтів зі STEMI, у 92 і 80 із цих хворих виявили розрив та ерозію бляшки відповідно. Рівень МПО у плазмі істотно вищий у пацієнтів з ерозією бляшки порівняно з розривом бляшки: 96,3 (44,2–173,3) нг/мл проти 41,7 (29,2–66,3) нг/мл, $p < 0,001$. Логістичний регресійний аналіз показав, що МПО у плазмі незалежно пов'язана з ерозією бляшки (відношення шансів 3,25; 95 % довірчий інтервал, 1,37–7,76; $p = 0,008$). Площа ROC-кривої становила 0,75 для МПО для диференціювання ерозії бляшки від розриву бляшки. Рівень МПО у плазмі вірогідно корелював з ерозією бляшок у пацієнтів зі STEMI [30].

Порівнюючи діагностичну точність при ГІМ високочутливого серцевого тропоніну T (hs-cTnT), МПО та

асоційованого з вагітністю білка плазми А (РАРР-А) у пацієнтів під час звернення у відділення невідкладної допомоги, виявили: у хворих із ГІМ рівень усіх трьох маркерів мав кращу діагностичну ефективність, ніж МПО і РАРР-А для пацієнтів із ГІМ [31].

Динаміка підвищення МПО при ГІМпСТ у пацієнтів, яким здійснили черезшкірне втручання (ПЧКВ), показала двофазну криву з найвищими рівнями, котрі визначили через 4 і 24 години після ПЧКВ із помітним зниженням через 8 і 12 годин, досягла найнижчого рівня через 168 годин. Рівень 24-годинної МПО корелював із рівнем тропоніну І та СН. У цьому дослідженні МПО вважали незалежним предиктором внутрішньолікарняної смертності [32].

Оцінюючи роль МПО й високочутливого тропоніна Т у ранній діагностиці гострого коронарного синдрому в 120 осіб, М. D. Mehta et al. встановили, що рівень МПО істотно вищий у пацієнтів із ГКС порівняно з контрольною групою. При пороговому значенні $>11,87$ Од/мл для МПО його чутливість становила 87 % (95 % ДІ 73,7–95,1), специфічність – 97,3 % (95 % ДІ 90,6–99,7), позитивна прогностична цінність – 94,6 %, негативна прогностична цінність значення – 92,6 %. Відповідні значення в разі hs-сТnТ становили 95,6 % (95 % ДІ 85,2–99,5), 61,3 % (95 % ДІ 49,5–72,6), 59,7 %, 95,8 % для рівнів >14 пг/мл. Площі під кривими ROC (AUC) МПО і hscTnT через 0–6 годин становили 0,971 (95 % ДІ 0,92–0,99, $p < 0,001$) і 0,797 (95 % ДІ 0,71–0,86, $p < 0,001$) відповідно. Модель, що об'єднує два маркери, дала чутливість, специфічність, позитивну прогностичну цінність і негативну прогностичну цінність 95,7 %, 97,3 %, 98,2 % і 93,7 % відповідно. Встановили, що МПО і hs-сТnТ – цінні інструменти для стратифікації ризику ГКС, які можна використовувати разом із більшою точністю під час ранньої діагностики ГКС [33].

Концентрація МПО у плазмі може навіть збільшуватися швидше, ніж тропонін, і тому вказує на пацієнтів із високим ризиком раніше [34]. Опубліковані відомості, що мієлопероксидаза не має достатньо точності для ухвалення рішень у пацієнтів із припущенням про ГКС [35].

Недавнє дослідження показало кореляцію між МПО, розміром інфаркту та мікросудинною обструкцією в 40 пацієнтів із ГІМ. Порівняно з пацієнтами з низьким рівнем МПО пацієнти з високим рівнем МПО (>640 нг/мл) мали більший розмір інфаркту та мікросудинну обструкцію в гострій фазі і через 6 місяців після гострої події. МПО в інфаркт-залежній артерії позитивно корелювала з МПО в неінфаркт-залежній артерії та сироватці, а також із серцевим тропоніном і піковим рівнем креатинінази. Систолічне ремоделювання лівого шлуночка вираженіше з високим рівнем МПО [36].

Baldus S. et al. [37] показали вищий рівень МПО у плазмі через 9 ± 4 год після реперфузії в пацієнтів із ГІМ, ніж у контрольній групі здорових людей. Спостерігали інтенсивне залучення МПО-позитивних нейтрофілів в артерії, не пов'язані з інфарктом. Виявили зворотну кореляцію між ендотелій-залежною мікросудинною функцією (ацетилхолін-залежне збільшення кровотоку в передпліччі в пацієнтів з ІХС) і рівнем МПО у плазмі. Це дослідження показало: споживання NO –

важливий механізм, за допомогою якого МПО бере участь в ішемії та пошкодженні міокарда, пов'язаного з реперфузією.

Інше дослідження типу «випадок – контроль» включало 680 пацієнтів зі стабільною ІХС або ГКС і 194 осіб контролю без ангіографічно підтвердженої ІХС. Показано, що рівень МПО суттєво вищий за наявності цих патологій, ніж контрольні дані (74,5 [52,5–135,3] мкг/л порівняно з 61,2 [44,6–80,9] мкг/л; $p < 0,001$). В обстежених спостерігали поступове збільшення рівня МПО, найменший – зі стабільною ІХС, вищий – при ГКС без підйому сегмента ST, найбільші значення – ГКС із підйомом сегмента ST. Підвищений рівень МПО визначав наявність ГКС із площею під кривою (AUC ROC) 0,731 ($p < 0,001$) [38].

У дослідження В. U. Goldmann et al. [39] залучили 38 пацієнтів із ГІМ, які надійшли до відділення протягом 2 год з часу появи симптомів, і 50 пацієнтів зі стабільною ІХС. Виявили, що в пацієнтів із ГІМ рівень МПО суттєво вищий, ніж у пацієнтів зі стабільним перебігом ІХС [39]. У пацієнтів з ІМ рівень МПО у плазмі залишався підвищеним до 4 годин після появи симптомів, а потім знижувався. Автори зробили висновок: підвищений рівень МПО та швидкий пік МПО після виникнення симптомів передбачає активацію нейтрофілів, що виникає на ранніх етапах після початку ішемії та попереднього етапу пошкодження міокарда в пацієнтів із гострим ІМ.

У пацієнтів із болем у грудях, але без змін сегмента ST і серцевого тропоніну А. G. Rebeiz et al. [40] показали, що коронарний стеноз (≥ 70 % звуження просвіту), виразка бляшок, наявність тромбу й необхідність черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) виникали частіше зі збільшенням рівня МПО.

Оскільки високий рівень МПО – прогностичний фактор розвитку серцево-судинних захворювань у здорових осіб, виникає питання про те, чи буде дефіцит МПО у людей самим по собі захищати судинну мережу, якщо припустити, що дефіцит МПО повинен бути дуже корисний для здоров'я. На жаль, досліджень, які вірогідно підтверджують цю ідею, поки не здійснили. Але D. Kutter et al. спостерігали за 92 пацієнтами з дефіцитом МПО і відповідною контрольною групою [41] й виявили: кількість пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, включаючи інфаркт міокарда та атеросклеротичні бляшки в коронарній артерії, була суттєво нижчою серед осіб із дефіцитом МПО.

Нейтрофіли відіграють важливу роль у патогенезі летального пошкодження міокарда при ішемії/реперфузії [42,43], і МПО часто використовують як важливий маркер активації нейтрофілів у цих умовах. Продукти МПО спрямовані на широкий спектр клітинних компонентів, що спричиняють пошкодження клітин в умовах циклу ішемії/реперфузії. Підвищений рівень МПО виявляли вже через 2 години після початку болю у грудях у пацієнтів із гострим ІМ, а отже можна припустити, що активація нейтрофілів є ранньою подією в них [39].

МПО як маркер прогнозу при гострих коронарних подіях. У кількох дослідженнях вивчали зв'язок МПО з серцево-судинними наслідками.

Чимало робіт показали, що в пацієнтів, у яких вперше з'явився біль у грудях або на тлі ГКС, рівень

МПО істотно вищий порівняно з контрольною групою і навіть давав прогностичну інформацію про несприятливі серцево-судинні події.

У дослідженні W. Khalil et al. обстежено 215 пацієнтів зі STEMI. За результатами регресійного аналізу, МПО >412 нг/мл – незалежний предиктор і тяжкості захворювання, і лікарняної смертності [44].

Важливо, що МПО дає змогу прогнозувати несприятливий результат і майбутній ризик прогресування ІХС не тільки у пацієнтів із гострою або стабільною ІХС, але й у практично здорових суб'єктів після виключення ІХС [45].

Нещодавня публікація Далласького дослідження серця, в якому брали участь 2924 дорослі особи, котрі не мали серцево-судинних захворювань, показала: співвідношення МПО/ЛПВЩ-ХС пов'язане зі збільшенням на 74 % скоригованого ризику серцево-судинних захворювань (перший нефатальний ІМ, нефатальний інсульт, коронарна ревазуляризація або смерть від серцево-судинних захворювань) і на 91 % зі збільшенням скоригованого ризику загальних серцево-судинних захворювань (епізодичні серцево-судинні події плюс периферична ревазуляризація, госпіталізація з приводу ХСН або фібриляції передсердь) у середньому за 9,4 року, розраховане для найбільшого і найнижчого квартилей відношення МПО/ЛПВЩ-ХС [46].

За даними Koch S. et al. [47], смертність серед пацієнтів із підвищеним рівнем МПО в плазмі крові на наступний день після коронарної ангіографії значно збільшилася ($p < 0,01$). Пацієнти зі значенням МПО понад 306,3 пмоль/л мали вірогідно вищу частоту 6-місячних серйозних серцевих подій (MACE), $p < 0,0001$, ніж пацієнти з нижчими значеннями МПО в плазмі. Багатофакторний регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса показав, що МПО – незалежний маркер MACE після припущення про наявність гострої коронарної ішемії ($p = 0,048$). У пацієнтів із припущенням про ІМ рівень МПО понад 306,3 пмоль/л, вимірний через 24 години після появи симптомів, – незалежний предиктор 6-місячної смертності та MACE [47].

У дослідженні CLARITY-TIMI 28, що вивчало в періоді 30 днів 3491 пацієнта з ІМпST, які звернулися протягом 12 годин після появи симптомів, встановили: 3 біомаркери є значущими та додатковими предикторами серцево-судинної смерті або СН (ST2 (ВШ: 2,87; 1,61–5,12), тропонін Т і МПО (2,49; 1,04–5,96)). Коли додати до шкали ризику TIMI, оцінювання мультимаркерного ризику істотно поліпшило статистичну значущість: площа під кривою = 0,75 [95 % ДІ, 0,69–0,81] до 0,82 [0,78–0,87], $p = 0,001$. Показано, що у пацієнтів з ІМпST багатомаркерна стратегія, яка об'єднує біомаркери міокардіального стресу, некрозу міоцитів і запалення, з включенням МПО надає додаткову інформацію для прогнозування смерті від серцево-судинних захворювань або серцевої недостатності [48].

У великому дослідженні, що включало 1090 пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST (ГКСбпST) і вивчало наслідки, а саме смертність від усіх причин і нефатальний ІМ протягом середнього періоду спостереження 4 роки, R. M. Oemrawsingh et al. показали: використання комбінацій біомаркерів (TnT, IL-10,

мієлопероксидази, PIGF (плацентарний фактор росту)) дає додаткову прогностичну цінність до стратифікації ризику в однорідній популяції ГКСбпST. Композитна кінцева точка досягнута у 15,3 % пацієнтів. Рівні TnT, IL-10, мієлопероксидази >350 мкг/л і PIGF під час надходження – значущі предиктори для оцінювання смертності від усіх причин або нефатального ІМ в багатовимірному розрахунку. Високочутливий С-реактивний білок (СРБ), пов'язаний із вагітністю білок плазми А і sCD40L мали зв'язок тільки з кінцевою точкою в одновимірному аналізі. Мультимаркерна модель, що складається з TnT, IL-10, мієлопероксидази і PIGF, передбачала 4-річну частоту подій, яка варіювала від 6,0 % (всі маркери в нормі) до 35,8 % (три або більше біомаркери відхилялися від норми). У пацієнтів із ГКСбпST біомаркери, які характеризують різні аспекти, що лежать в основі атеросклеротичного процесу і пошкодження міокарда в результаті початкового серцевого нападу, можуть допомогти в прогнозуванні віддалених несприятливих серцевих результатів [49].

Дослідження, де оцінювали підвищений рівень МПО як предиктора віддалених несприятливих серцевих подій у 127 пацієнтів з ІМпST, яким виконали черезшкірне коронарне втручання, показало: МПО – значущий прогностичний маркер у них. Через 14 місяців спостереження у 20 % хворих виникли серйозні несприятливі серцево-судинні події (MACE – позапланова процедура ревазуляризації коронарних судин, інсульт, повторний інфаркт або смерть від усіх причин). Підвищений рівень МПО, виявлений на 3–4 день ІМпST, – предиктор смерті, повторного інфаркту, необхідності коронарної ревазуляризації та загалом усіх несприятливих подій. У багатофакторному аналізі рівні МПО і СРБ, оцінені на 3–4 день госпіталізації, показали, що вони є значущими предикторами MACE. МПО краще передбачає MACE, ніж рівень NT-proBNP [50].

Дворічне спостереження за 73 хворими з діагнозом гострого ІМпST показало, що високий рівень мієлопероксидази у плазмі визначають у пацієнтів із гіршим прогнозом після гострого ІМпST. Частота нефатального повторного інфаркту міокарда та підтвердженої серцевої смерті вища у групі з високим умістом мієлопероксидази. Високий рівень МПО у плазмі – незалежний предиктор MACE (відношення шансів = 3,843; довірчий інтервал <95 %, 1,625–6,563; $p = 0,003$). Оцінювання рівня мієлопероксидази у плазмі може бути корисним для визначення пацієнтів із високим ризиком смерті і MACE, яким може допомогти агресивне лікування та ретельніше спостереження [51].

Треба врахувати, що не всі дослідження показали схожі результати, в деяких роботах не виявлено кореляції між рівнем МПО і клінічними результатами після ГКС [52].

У публікації S. C. Liu et al., які вивчали прогнозування короткострокових і віддалених результатів у пацієнтів із ГКС через оцінювання різниці початкових і наступних рівнів МПО, показано: цей показник не може вірогідно передбачити короткострокові або віддалені результати в цих пацієнтів. Але автори підкреслили,

що рівень МПО у плазмі суттєво вищий у пацієнтів зі STEMI, ніж у пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST [53].

У дослідженні E. Kimak et al. 67 пацієнтів зі стабільною стенокардією поділили на групи залежно від рівня МПО: перша – <200 нг/мл, друга – 200–300 нг/мл, третя – >300 нг/мл. Результати показали, що помірна дисліпідемія та дисліпопротеїнемія, посилення запалення та низькоградієнтне запалення викликають підвищення концентрації МПО, що знижує рівень апоА і ХС-ЛПВЩ і порушує функцію ЛПВЩ. Підвищення рівня МПО та співвідношень МПО/ХС-ЛПВЩ, МПО/апоА може диференціювати пацієнтів зі стабільною ІХС із підвищеним ризиком ГКС та інсульту [54].

Цікаві результати проспективного обсерваційного дослідження з вивчення можливості мієлопероксидази для діагностики та прогнозу ГКС у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Автори з'ясували кардіальний маркер для прогнозування 30-денних і 6-місячних несприятливих серцевих подій (НСП), що визначені як смерть, пов'язана з серцевою недостатністю, інфаркт міокарда та фібриляція шлуночків. НСП через 30 днів і 6 місяців становили 15,1 % і 21,7 % відповідно. Рівень МПО істотно не відрізнявся в пацієнтів із НСП порівняно з хворими без них і через 30 днів, і 6 місяців. Площа під кривою (AUC) для мієлопероксидази становила 0,50 ($p > 0,05$). Це дослідження включало 724 пацієнтів: 60,6 % чоловіків, здебільшого китайців, середній вік – 67 років. Особливість спостережень – наявність вираженої коморбідної ниркової патології: 88,3 % осіб мали ХХН 4 і 5 стадії, 33,5 % перебували на діалізі. Ймовірно, можна прийняти пояснення авторів про низьку діагностичну та прогностичну ефективність МПО тим, що підвищені рівні ферменту могли бути викликані іншими причинами в пацієнтів із ХХН. На слабку специфічність маркера могло вплинути також застосування одиничного (одномоментного) тестування під час госпіталізації, а не кількох послідовних (серійних) вимірювань. Pek J. H. et al. вважають актуальними дослідження зі встановлення зв'язку мінливості МПО з пошкодженням міокарда [55].

Роль МПО під час оцінювання віддаленого прогнозу. Baldus S. et al. [13] оцінювали 6-місячний рівень смертності або ІМ у 547 пацієнтів із ГКС. Пацієнти з рівнем МПО >350 мкг/л мали підвищений ризик 6-місячної смерті або нефатального ІМ (18,1 % проти 8,8 %, $p = 0,002$). Утім різниця була вірогідною протягом перших 72 годин (14,0 % проти 5,1 %, $p = 0,001$), і частота подій кривих у пацієнтів із високим і низьким рівнем МПО в сироватці після цього не розходилися. Ба більше, різниця в 6 місяців зумовлена передусім збільшенням частоти нефатального ІМ у пацієнтів із високим рівнем МПО. Після поправок МПО залишалась незалежно пов'язаною з підвищеним ризиком 6-місячної смерті або ІМ. Дослідження показало, що МПО – маркер і медіатор судинного запалення, а також підкреслило роль активації нейтрофілів у патофізіології ГКС.

Brennan M. L. et al. [14] оцінювали зв'язок між МПО і серцево-судинними подіями у 604 пацієнтів із болем у грудях. Початковий рівень МПО в плазмі передбачав ризик ІМ навіть у тропонін-негативних пацієнтів.

Підвищений рівень МПО передбачав ризик серйозних несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕ): сукупності ІМ, смерті або ревазуляризації – через 30 днів і 6 місяців після звернення у всіх пацієнтів і пацієнтів без некрозу міокарда (відсутність підвищення тропоніну).

Cavusoglu E. et al. [56] показали підвищений ризик ІМ через 2 роки у пацієнтів із ГКС з рівнем МПО >20,34 нг/мл (середнє значення) порівняно з пацієнтами з рівнем МПО $\leq 20,34$ нг/мл (виживаність без ІМ – 74 % проти 88 %, $p = 0,0249$).

У 1524 пацієнтів із ГКС, які отримували тирофібан (антитромбоцитарний препарат для внутрішньовенного введення) в період спостереження до 180 днів, D. A. Morgow et al. [57], показали: підвищений початковий рівень МПО (>884 рМ) пов'язаний із більшим ризиком нефатального ІМ або повторної госпіталізації з приводу ГКС через 30 днів (9,3 % проти 4,6 %, $p < 0,001$). МПО залишалася пов'язаною з ризиком повторних ішемічних подій після поправки на вік, підйом сегмента ST, діабет, ІХС в анамнезі, ХСН, серцевий тропонін I, високочутливий СРБ і розчинний ліганд CD40. У 356 пацієнтів, які перебували на діалізі, на кожні 1000 пмоль/л вищого рівня МПО ризик 3-річної смертності збільшився на 14 % із поправкою на вік, расу, діабет, час здійснення діалізу, оцінку супутньої патології Чарлсона, історію попередніх серцево-судинних захворювань, рівень гемоглобіну та сироваткові концентрації альбуміну, СРБ, інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлини альфа [58].

Інше дослідження, що включало пацієнтів зі стабільною ІХС і ГКС, показало незалежний зв'язок між початковим рівнем МПО та ризиком госпітальних серйозних несприятливих серцево-судинних подій (смерть, рецидив стенокардії, серцева недостатність або серцева аритмія) [59].

Wong N. D. et al. [60] оцінили зв'язок між МПО й частотою виникнення серцево-судинних подій (ІМ, коронарна ревазуляризація, інсульт або смерть від серцево-судинних захворювань) у 1302 безсимптомних дорослих без відомих серцево-судинних захворювань за період спостереження тривалістю 3,8 року. Особи з рівнем МПО вище, ніж медіана (257 рМ) – частіше жінки, які мали більший індекс маси тіла, вищий рівень холестерину ЛПНЩ, більші значення систолічного та діастолічного артеріального тиску та нижчий рівень холестерину ЛПВЩ. МПО корелювала з коронарним кальцієм. Події ССЗ частіше спостерігали в обстежених із рівнем МПО, що вище за середній (4,6 % проти 2,3 %, $p = 0,02$). Зв'язок залишався значущим після поправки на вік, стать, коронарний кальцій та інші відомі фактори ризику.

У дослідженні T. J. Mocatta et al. [61], що включало 512 пацієнтів із гострим ІМ і 156 здорових осіб контрольної групи, рівень МПО вище за медіану пов'язаний із більшим ризиком 5-річної смертності (21 % проти 10 %, $p = 0,001$). Після поправок на інші чинники МПО залишалася незалежно пов'язаною з ризиком 5-річної смертності.

Tang W. H. et al. [62] оцінили зв'язок між МПО і розвитком серйозних несприятливих серцево-судинних подій (СНССС) – МАСЕ (смерть, ІМ або інсульт) протягом 3-річного періоду спостереження у пацієнтів

зі встановленою ІХС. Дослідження показало, що пацієнти з рівнем МПО >322 пмоль/л мали підвищений ризик виникнення МАСЕ навіть після поправки на традиційні фактори серцевого ризику, кліренс креатиніну, натрійуретичний пептид В-типу й високочутливий СРБ. Щодо окремих кінцевих точок, то підвищений рівень МПО пов'язаний із підвищеним ризиком 3-річної смерті та ІМ, але не з інсультом. У новішому дослідженні W. H. Tang et al. [63], що включало 3635 пацієнтів, які мали коронарну ангіографію, показано: рівень МПО >322 пмоль/л пов'язаний із 43 % і 32 % збільшенням нескоригованого та скоригованого ризику МАСЕ відповідно, який визначається як смерть, нефатальний ІМ або інсульт.

Nicholls S. J. et al. [64] досліджували взаємозв'язок між концентраціями МПО в 490 пацієнтів із гострим болем у грудях і СНССС – МАСЕ (нефатальний ІМ, коронарна ревазуляризація або смерть) протягом 6 місяців спостереження. Вищий вихідний рівень МПО пов'язаний із 2,4-разовим підвищенням ризику МАСЕ через 6 місяців, що розрахований для 4 і 1 квартилей. Серед усіх послідовних вимірювань МПО (через 4, 8 і 16 годин) найсильніший зв'язок виявили для вимірювань через 16 годин. МПО передбачала події навіть у пацієнтів, в яких рівні серцевого тропоніну відповідали нормі. Серійний моніторинг МПО передбачив ризик МАСЕ краще, ніж тільки базові вимірювання МПО. Дослідження показало: комбіновані серійні вимірювання МПО й серцевого тропоніну І поліпшили прогноз МАСЕ протягом 6 місяців та класифікацію ризику у 26,1 % пацієнтів.

У дослідженні LURIC брали участь 3036 осіб (2391 хворий з ангіографічно підтвердженою ІХС), тривалість спостереження – майже 7,75 року. Після коригування на фактори ризику серцево-судинних захворювань рівень МПО пов'язаний із вірогідним підвищенням ризику загальної смертності на 34 % і підвищенням ризику серцевої смертності на 42 %, що розраховано для найвищого квартиля порівняно з найменшим квартилем МПО. Концентрація МПО позитивно пов'язана з віком, діабетом, курінням, маркерами запалення (інтерлейкін-6, фібриноген, СРБ, сироватковий амілоїд А) і маркерами судинного ушкодження (молекула судинної клітинної адгезії [VCAM]-1 і молекула міжклітинної адгезії [ICAM]-1), негативний зв'язок встановлений із холестеринем ЛПВЩ і аполіпопротеїном А-I. Автори оцінили 5 поліморфізмів МПО й виявили, що вони пов'язані з рівнем МПО, але не зі смертністю. Аналіз Менделівської рандомізації не виявив причинно-наслідкового зв'язку між МПО та загальною або серцево-судинною смертністю [65].

Метааналіз A. R. Kolodziej, що включав 13 досліджень із 9090 учасниками (середній період спостереження – 11 років 4 місяці) показав: високий рівень МПО вірогідно передбачав смертність (відношення шансів (OR) 2,03; 95 % довірчий інтервал (CI): 1,40–2,94; $p < 0,001$), але не був значущим передвісником серйозних несприятливих серцевих подій і повторного інфаркту міокарда (ІМ) (ЗВШ 1,28; ДІ: 0,92–1,77, $p = 0,14$ і ЗШ 1,23; ДІ: 0,96–1,58, $p = 0,101$ відповідно). Гіпертонія, цукровий діабет і вік не вплинули на прогностичну цінність МПО для клінічних результатів,

а жіноча стать і статус куріння мали сильний вплив на прогностичну цінність МПО в аспекті смертності та рецидивів ІМ (коефіцієнт метарегресії – 8,616: 95 % ДІ від -14,59 до -2,633, $p = 0,0048$ і 4,88: 95 % ДІ від 0,756 до 9,0133, $p = 0,0204$ відповідно). Результати метааналізу показали: високий рівень МПО пов'язаний із ризиком смертності, МПО можна включити в моделі стратифікації ризику, які визначають терапію пацієнтів із ГКС високого ризику [66].

Для пацієнтів з ІХС підвищені рівні МПО у плазмі прямо корелювали з тяжкістю ІХС і ризиком МАСЕ протягом 6 місяців спостереження. Площа під кривою (AUC) і чутливість рівня МПО для прогнозування МАСЕ були вищі, ніж гомоцистеїну і вч-СРБ ($p < 0,05$). МПО може ефективно прогнозувати МАСЕ й має важливе клінічне значення для оцінювання стану та поліпшення прогнозу пацієнтів з ІХС [67].

Кілька ліній доказів механічно пов'язують мієлопероксидазу, запалення та гострі, хронічні прояви атеросклерозу. Показано, що МПО й оксиданти, похідні від МПО, сприяють утворенню пінистих клітин, ендотеліальної дисфункції та апоптозу, активації латентних матриксних металопротеїназ та експресії тканинного фактора, який може спричиняти розвиток уразливих бляшок. Отже, виявлення, кількісне оцінювання та візуалізація маси й активності МПО стали корисними для стратифікації серцевого ризику, оцінювання захворювання, ідентифікації пацієнтів із ризиком розриву бляшки. В огляді N. Teng et al. показано можливу роль МПО в розриві бляшки при ІХС [68].

У кількох дослідженнях не вдалося встановити зв'язок між МПО і серцево-судинними наслідками. У 457 пацієнтів із ГКС F. S. Apple et al. [69] оцінили зв'язок між 7 біомаркерами, включаючи МПО, і небажаними явищами (ІМ, необхідність ревазуляризації або смерть) протягом 4-місячного періоду. МПО (>125,6 мкг/л проти $\leq 125,6$ мкг/л) пов'язана з ризиком смертності або тяжких небажаних явищ.

Stefanescu A. et al. [70] не змогли показати незалежний зв'язок між МПО та смертністю у 382 пацієнтів з ангіографічно підтвердженою ІХС за середній період спостереження 3,5 року. Зв'язок був вірогідним у нескоригованому аналізі, але ця кореляція ослаблена після поправки на чинники ризику серцево-судинних захворювань.

Eggers L. M. et al. [71] не показали клінічну можливість застосування вимірювань МПО в пацієнтів із болем у грудях в аспекті діагностики ІМ або прогнозу майбутньої смертності.

Scirica B. M. et al. [72] оцінили зв'язок серцевого тропоніну I, N-кінцевого мозкового натрійуретичного пептиду, СРБ і МПО з несприятливими серцевими подіями у 4352 пацієнтів без підйому сегмента ST протягом середнього періоду спостереження 343 дні. У повністю скоригованих моделях МПО пов'язана з ризиком ХСН, але не з ризиком серцево-судинної смерті або ІМ. Додавання МПО в багатовимірні моделі поряд із клінічними характеристиками та іншими біомаркерами не дало значущої додаткової прогностичної інформації під час оцінювання разом із серцевим тропоніном I і N-кінцевим мозковим натрійуретичним пептидом.

Rudolph V. et al. [73] оцінили діагностичну та прогностичну цінність серійних вимірювань МПО у 1818 пацієнтів із гострим боєм у грудях. Чутливість і специфічність МПО для діагностики гострого ІМ становили 73,5 % і 45,5 % відповідно, що поступалося тропоніну I (чутливість 90,7 %, специфічність 90,2 %). Хоча рівень МПО пов'язаний із підвищеним ризиком несприятливих серцевих подій через 30 днів і 6 місяців, цей зв'язок послабшав після поправки коваріант. Рівень МПО істотно не збільшував важливість діагностичної інформації в пацієнтів із боєм у грудях при додаванні до чутливого тропоніну I.

Вплив МПО на смертність оцінено в дослідженні ERICO, результати якого опубліковані A. V. Quidim et al. Обстежили 342 осіб, виявили, що вищі рівні активності МПО – в чоловіків, курців, діабетиків і тих, хто отримував аспірин. Але рівень активності МПО був значущим фактором щодо смертності або виживання в період до 7 років. Отже, дослідження ERICO не показало взаємозв'язок між підвищеним рівнем активності МПО в пацієнтів із ГКС і смертністю в період до 7 років спостереження [74].

У роботі J. Wang et al. зазначено: наявні результати не пропонують доказів прямого причинного зв'язку ензиму з ризиком несприятливих клінічних результатів, а тому роль МПО у виявленні пацієнтів із ризиком ІМ обмежена. Як і раніше, необхідні дослідження, що спеціально вивчають реальну роль МПО, а рутинне вимірювання цього біомаркера не рекомендоване у жодних клінічних умовах [75].

Отже, опубліковані нині результати не дають однозначної відповіді на питання про визначеність МПО як прогностичного маркера. Втім наявні тверді передумови для використання МПО як предиктора або учасника мультимаркерних прогностичних моделей, надалі необхідні дослідження МПО як фактора, що визначає кардіоваскулярні події.

МПО та рестеноз. Розуміння точних взаємозв'язків між МПО та рестенозом всередині стента – актуальне питання, що потребує вивчення. Дослідження, що вивчало зміни сироваткових рівнів МПО, IL-17A і HB-EGF (гепарин-зв'язувального епідермального фактора росту) до і після ЧКВ, а також зв'язок рівнів МПО, IL-17A і HB-EGF з річною частотою рестенозу в пацієнтів з ІХС, яким виконували ЧКВ для імплантації стента з лікарським покриттям у стаціонарі, показало: МПО і IL-17A поряд із HB-EGF можна використовувати для прогнозування рестенозу, але їхнє прогностичне значення виявилось невірогідним, має бути вивчене в майбутніх дослідженнях [76].

Через складність процесу рестенозу його передопераційне прогнозування дуже складне [77–79]. Перед ЧКВ потрібне балонне розширення ураженої судинної стінки, яке може збільшити її ушкодження та викликати агрегацію тромбоцитів. Після імплантації стента скупчення активованих тромбоцитів на поверхні стента може викликати утворення дрібних тромбів. Наступні реакції організму можуть призвести до вивільнення великої кількості тканинних факторів, які спричиняють ремоделювання судин і неоптимальну гіперплазію, врешті викликаючи рестеноз [80]. Частота рестенозу через 3–6 місяців вища на 20 % [81,82].

Відносно висока (близько 25 %) частота рестенозу пов'язана зі старінням (середній вік – $65,5 \pm 9,5$ року). Зі збільшенням віку пацієнтів частота рестенозу поступово підвищується [77].

Фактори ризику рестенозу включають клінічні фактори, як-от чоловіча стать, похилий вік, артеріальна гіпертензія, процедура ЧКВ, інфекційні фактори, генетичні й біохімічні фактори [77,78,81]; триваліше спостереження та вищі клініко-анамнестичні та соціоекономічні параметри пацієнтів можуть пояснити, принаймні частково, вищу 10-річну частоту рестенозу.

Tyuerli V. et al. [83] показали, що процедури стентування пов'язані з секрецією МПО. У дослідженні рівень МПО не просто збільшився після ЧКВ, але був єдиним маркером, який залишався високим через 6 місяців після ЧКВ. Слід зазначити, що рівень МПО через 6 місяців у контрольній групі поступово знижувався до вихідного рівня, а рівень МПО в групі рестенозу залишався вищим за вихідний. Ці результати дають змогу припустити, що високий рівень МПО через 6 місяців після ЧКВ може передбачити рестеноз. Автори вважають, що механізми, які лежать в основі, можуть бути пов'язані з деградацією похідного ендотелійрелаксувального фактора NO під дією МПО, який знижував біоактивність NO, послаблював розширення кровоносних судин і протизапальні властивості, призводячи до спазму коронарних судин.

МПО може також індукувати експресію ендотеліального Р-селектину та тканинних факторів, що спричиняють агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення [10,84,85].

Отже, як біомаркер окисного стресу МПО можна виміряти для оцінювання ефективності ревазуляризації після ЧКВ, передбачаючи розвиток рестенозу. Це підтверджено в дослідженні L. Pleva et al. [86]. Claessen B. E. et al. [87] показали, що високі рівні МПО через 30 днів пов'язані з рестенозом.

Еозинофіли – основні учасники запалення та можуть брати участь у секреції МПО і IL-17A [88]. Але необхідні додаткові дослідження для побудови прогностичних моделей, які могли б включати кілька параметрів, крім МПО, IL-17A і HB-EGF.

Висновки

1. Зібрані відомості підтверджують важливу роль мієлопероксидази в утворенні атеросклеротичних бляшок і дестабілізації фіброзної капсули, які підвищують ризик розвитку атеросклеротичного серцево-судинного захворювання, особливо ІХС. Цей протеїн має вагомий діагностичний і прогностичний потенціал під час гострих і хронічних серцево-судинних захворювань.

2. Перспектива розв'язання суперечливих питань щодо застосування мієлопероксидази у разі гострого коронарного синдрому полягає у здійсненні досліджень, що мають чітко продуманий дизайн і більшу вибірку пацієнтів, зокрема через вивчення мієлопероксидази як компонента складних діагностичних формул (співвідношень), де вона може бути використана разом з іншими патогенетичними компонентами як перспективний біомаркер для стратифікації серцевого ризику та передбачення розвитку серйозних несприятливих подій при гострих формах ІХС.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 29.04.2021

Після доопрацювання / Revised: 07.06.2021

Прийнято до друку / Accepted: 16.06.2021

Відомості про авторів:

Копиця М. П., д-р мед. наук, професор, зав. відділу профілактики та лікування невідкладних станів, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0003-4779-7347](https://orcid.org/0000-0003-4779-7347)

Родіонова Ю. В., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу профілактики та лікування невідкладних станів, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-8438-9401](https://orcid.org/0000-0001-8438-9401)

Титаренко Н. В., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу профілактики та лікування невідкладних станів, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-9339-9262](https://orcid.org/0000-0002-9339-9262)

Кутя І. М., молодший науковий співробітник відділу профілактики та лікування невідкладних станів, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-5762-1826](https://orcid.org/0000-0001-5762-1826)

Гільова Я. В., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу профілактики та лікування невідкладних станів, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-4545-3009](https://orcid.org/0000-0002-4545-3009)

Information about authors:

Kopytsia M. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Prevention and Treatment of Emergency Conditions, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Rodionova Yu. V., MD, PhD, Researcher of the Department of Prevention and Treatment of Emergency Conditions, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Tytarenko N. V., MD, PhD, Researcher of the Department of Prevention and Treatment of Emergency Conditions, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Kutia I. M., MD, Junior Researcher of the Department of Prevention and Treatment of Emergency Conditions, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Hilova Ya. V. MD, PhD, Researcher of the Department of Prevention and Treatment of Emergency Conditions, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Гильова Я. В., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу профілактики та лікування невідкладних станів, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

Сведения об авторах:

Копица Н. П., д-р мед. наук, профессор, зав. отделом профилактики и лечения неотложных состояний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Родионова Ю. В., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела профилактики и лечения неотложных состояний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Титаренко Н. В., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела профилактики и лечения неотложных состояний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Кутя И. Н., канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела профилактики и лечения неотложных состояний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Гильова Я. В., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела профилактики и лечения неотложных состояний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Гильова Я. В., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела профилактики и лечения неотложных состояний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Список літератури

- [1] Stewart J., Manmathan G., Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM cardiovascular disease*. 2017. Vol. 6. P. 2048004016687211. <https://doi.org/10.1177/2048004016687211>
- [2] Odobasic D., Kitching A. R., Holdsworth S. R. Neutrophil-mediated regulation of innate and adaptive immunity: the role of myeloperoxidase. *Journal of immunology research*. 2016. Article ID 2349817. <https://doi.org/10.1155/2016/2349817>
- [3] Myeloperoxidase-immunoreactive cells are significantly increased in brain areas affected by neurodegeneration in Parkinson's and Alzheimer's disease / S. Gellhaar, D. Sunnemark, H. Eriksson et al. *Cell and tissue research*. 2017. Vol. 369, Iss. 3. P. 445-454. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2626-8>
- [4] Human myeloperoxidase (hMPO) is expressed in neurons in the substantia nigra in Parkinson's disease and in the hMPO- α -synuclein-A53T mouse model, correlating with increased nitration and aggregation of α -synuclein and exacerbation of motor impairment / R. A. Maki, M. Holzer, K. Motamedchaboki et al. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019. Vol. 141. P. 115-140. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.033>
- [5] Endothelial-transcytosed myeloperoxidase activates endothelial nitric oxide synthase via a phospholipase C-dependent calcium signaling pathway / T. Thai, F. Zhong, L. Dang et al. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021. Vol. 166. P. 255-264. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.448>
- [6] Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase oxidants induces endothelial dysfunction / A. I. Abdo, B. S. Rayner, D. M. van Reyk, C. L. Hawkins. *Redox biology*. 2017. Vol. 13. P. 623-632. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.004>
- [7] Cellular targets of the myeloperoxidase-derived oxidant hypothiocyanous acid (HOSCN) and its role in the inhibition of glycolysis in macrophages / D. T. Love, T. J. Barrett, M. Y. White et al. *Free radical biology & medicine*. 2016. Vol. 94. P. 88-98. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.016>
- [8] Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2018. Vol. 640. P. 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.01.004>
- [9] Ndrepepa G. Myeloperoxidase – A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2019. Vol. 493. P. 36-51. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.022>
- [10] Khan A. A., Alsahli M. A., Rahmani A. H. Myeloperoxidase as an Active Disease Biomarker: Recent Biochemical and Pathological Perspectives. *Medical sciences*. 2018. Vol. 6, Iss. 2. P. 33. <https://doi.org/10.3390/medsci6020033>
- [11] Strzepla A., Pritchard K. A., & Dittel B. N. Myeloperoxidase: A new player in autoimmunity. *Cellular immunology*. 2017. Vol. 317. P. 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.05.002>
- [12] Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease / N. Anatoliotakis, S. Deftereos, G. Bouras et al. *Current topics in medicinal chemistry*. 2013. Vol. 13, Iss. 2. P. 115-138. <https://doi.org/10.2174/1568026611313020004>
- [13] Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes / S. Baldus, C. Heeschen, T. Meinertz et al. *Circulation*. 2003. Vol. 108, Iss. 12. P. 1440-1445. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000090690.67322.51>
- [14] Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain / M. L. Brennan, M. S. Penn, F. van Lente et al. *The New England journal of medicine*. 2003. Vol. 349, Iss. 17. P. 1595-1604. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035003>
- [15] Utility of myeloperoxidase in the differential diagnosis of acute coronary syndrome / P. Calmarza, C. Lapresta, M. Martinez et al. *Archivos de cardiologia de Mexico*. 2018. Vol. 88, Iss. 5. P. 391-396. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2017.11.003>
- [16] Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma myeloperoxidase levels in chronic heart failure / W. H. Tang, W. Tong, R. W. Troughton et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. Vol. 49, Iss. 24. P. 2364-2370. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.053>
- [17] Avaliani T., Talakvadze T., Tabagari S. Prognostic value of plasma myeloperoxidase level's and echocardiographic determinants in chronic heart failure patients. *Georgian medical news*. 2019. Vol. 288. P. 55-60.
- [18] Low Molecular Weight Heparin Improves Endothelial Function in Pregnant Women at High Risk of Preeclampsia / K. McLaughlin, D. Baczyk, A. Potts et al. *Hypertension*. 2017. Vol. 69, Iss. 1. P. 180-188. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08298>
- [19] Association of Osteopontin, Neopterin, and Myeloperoxidase With Stroke Risk in Patients With Prior Stroke or Transient Ischemic Attacks: Results of an Analysis of 13 Biomarkers From the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Trial / P. Ganz, P. Amarenco, L. B. Goldstein et al. *Stroke*. 2017. Vol. 48, Iss. 12. P. 3223-3231. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017965>

- [20] Myeloperoxidase and the Risk of CKD Progression, Cardiovascular Disease, and Death in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study / S. Correa, J. K. Pena-Esparragoza, K. M. Scovner et al. *American journal of kidney diseases*. 2020. Vol. 76, Iss. 1. P. 32-41. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.09.006>
- [21] Myeloperoxidase As a Multifaceted Target for Cardiovascular Protection / C. Ramachandra, K. Ja, J. Chua et al. *Antioxidants & redox signaling*. 2020. Vol. 32, Iss. 15. P. 1135-1149. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7971>
- [22] Govindarajan S., Raghavan V. M., Rao, A. C. Plasma Myeloperoxidase and Total Sialic Acid as Prognostic Indicators in Acute Coronary Syndrome. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016. Vol. 10, Iss. 8. P. BC09-BC13. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/20715.8347>
- [23] Elevated serum myeloperoxidase activities are significantly associated with the prevalence of ACS and High LDL-C levels in CHD patients / C. Liu, G. Xie, W. Huang et al. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2012. Vol. 19, Iss. 5. P. 435-443. <https://doi.org/10.5551/jat.9704>
- [24] Role of myeloperoxidase in early diagnosis of acute myocardial infarction in patients admitted with chest pain / M. M. Omran, F. M. Zahran, M. Kadyr et al. *Journal of immunoassay & immunochemistry*. 2018. Vol. 39, Iss. 3. P. 337-347. <https://doi.org/10.1080/15321819.2018.1492423>
- [25] Diagnostic efficacy of myeloperoxidase for the detection of acute coronary syndromes / M. Sawicki, G. Sypniewska, M. Kozinski et al. *European journal of clinical investigation*. 2011. Vol. 41, Iss. 6. P. 667-671. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02457.x>
- [26] The role of myeloperoxidase (MPO) for prognostic evaluation in sensitive cardiac troponin I negative chest pain patients in the emergency department / J. Searle, J. Shih, R. Muller et al. *European heart journal. Acute cardiovascular care*. 2013. Vol. 2, Iss. 3. P. 203-210. <https://doi.org/10.1177/2048872613484688>
- [27] Development, optimization and validation of an absolute specific assay for active myeloperoxidase (MPO) and its application in a clinical context: role of MPO specific activity in coronary artery disease / A. Trentini, V. Rosta, S. Spadaro et al. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020. Vol. 58, Iss. 10. P. 1749-1758. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0817>
- [28] Tietge U. The impact of myeloperoxidase on HDL function in myocardial infarction. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2018. Vol. 25, Iss. 2. P. 137-142. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000394>
- [29] Systemic and coronary levels of CRP, MPO, sCD40L and PIGF in patients with coronary artery disease / S. W. Fong, L. L. Few, W. C. See Too et al. *BMC research notes*. 2015. Vol. P. 679. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1677-8>
- [30] High Plasma Myeloperoxidase Is Associated with Plaque Erosion in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / Y. Tan, S. Yang, R. Chen et al. *Journal of cardiovascular translational research*. 2020. Vol. 13, Iss. 6. P. 908-915. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10002-x>
- [31] Khan D. A., Sharif M. S., Khan F. A. Diagnostic performance of high-sensitivity troponin T, myeloperoxidase, and pregnancy-associated plasma protein A assays for triage of patients with acute myocardial infarction. *The Korean journal of laboratory medicine*. 2011. Vol. 31, Iss. 3. P. 172-178. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2011.31.3.172>
- [32] Time-dependent changes of myeloperoxidase in relation to in-hospital mortality in patients with the first anterior ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention / S. Stankovic, M. Asanin, D. Trifunovic et al. *Clinical biochemistry*. 2012. Vol. 45, Iss. 7-8. P. 547-551. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.02.015>
- [33] A Synergistic Role of Myeloperoxidase and High Sensitivity Troponin T in the Early Diagnosis of Acute Coronary Syndrome / M. D. Mehta, S. A. Marwah, S. Ghosh et al. *Indian journal of clinical biochemistry: IJCB*. 2016. Vol. 31, Iss. 1. P. 75-80. <https://doi.org/10.1007/s12291-015-0490-4>
- [34] Up-and-coming markers: myeloperoxidase, a novel biomarker test for heart failure and acute coronary syndrome application? / C. Sinning, R. Schnabel, W. F. Peacock, S. Blankenberg. *Congestive heart failure*. 2008. Vol. 14, Iss. 4, Suppl. 1. P. 46-48. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2008.tb00012.x>
- [35] Myeloperoxidase in the diagnosis of acute coronary syndromes: the importance of spectrum / W. F. Peacock, J. Nagurny, R. Birkhahn et al. *American heart journal*. 2011. Vol. 162, Iss. 5. P. 893-899. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.08.017>
- [36] Relation between high levels of myeloperoxidase in the culprit artery and microvascular obstruction, infarct size and reverse remodeling in ST-elevation myocardial infarction / K. Stamboul, M. Zeller, L. Rochette et al. *PLoS one*. 2017. Vol. 12, Iss. 7. P. e0179929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179929>
- [37] Myeloperoxidase enhances nitric oxide catabolism during myocardial ischemia and reperfusion / S. Baldus, T. Heitzer, J. P. Eiserich et al. *Free radical biology & medicine*. 2004. Vol. 37, Iss. 6. P. 902-911. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.003>
- [38] Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes / G. Ndrepepa, S. Braun, J. Mehilli et al. *European journal of clinical investigation*. 2008. Vol. 38, Iss. 2. P. 90-96. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01908.x>
- [39] Neutrophil activation precedes myocardial injury in patients with acute myocardial infarction / B. U. Goldmann, V. Rudolph, T. K. Rudolph et al. *Free radical biology & medicine*. 2009. Vol. 47, Iss. 1. P. 79-83. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.004>
- [40] Plasma myeloperoxidase concentration predicts the presence and severity of coronary disease in patients with chest pain and negative troponin-T / A. G. Rebeiz, H. M. Tamim, R. M. Sleiman et al. *Coronary artery disease*. 2011. Vol. 22, Iss. 8. P. 553-558. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32834c5e98>
- [41] Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit? / D. Kutter, P. Devaquet, G. Vanderstocken et al. *Acta haematologica*. 2000. Vol. 104, Iss. 1. P. 10-15. <https://doi.org/10.1159/000041062>
- [42] Jordan J. E., Zhao Z. Q., Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovascular research*. 1999. Vol. 43, Iss. 4. P. 860-878. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00187-x](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00187-x)
- [43] Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovascular research*. 2004. Vol. 61, Iss. 3. P. 481-497. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.10.011>
- [44] Khalil W., Abdelhamed M., Eldamhory A. Validity of QRS Configuration and Myeloperoxidase Level as Determinants of CAD Severity and Prognosis in Patients with STEMI. *World Journal of Cardiovascular Diseases*. 2021. Vol. 11. P. 82-97. <https://doi.org/10.4236/wjcd.2021.111010>
- [45] Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study / M. C. Meuwese, E. S. Stroes, S. L. Hazen et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. Vol. 50, Iss. 2. P. 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.033>
- [46] Association of the serum myeloperoxidase/high-density lipoprotein particle ratio and incident cardiovascular events in a multi-ethnic population: Observations from the Dallas Heart Study / H. W. Khine, J. F. Teiber, R. W. Haley et al. *Atherosclerosis*. 2017. Vol. 263. P. 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.007>
- [47] Koch C., Henrich M., Heidt M. C. Sequential analysis of myeloperoxidase for prediction of adverse events after suspected acute coronary ischemia. *Clinical cardiology*. 2014. Vol. 37, Iss. 12. P. 744-749. <https://doi.org/10.1002/clc.22336>
- [48] Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction / M. L. O'Donoghue, D. A. Morrow, C. P. Cannon et al. *Journal of the American Heart Association*. 2016. Vol. 5, Iss. 5. P. e002586. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002586>
- [49] Multimarker risk model containing troponin-T, interleukin 10, myeloperoxidase and placental growth factor predicts long-term cardiovascular risk after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / R. M. Oemrawsingh, T. Lenderink, K. M. Akkerhuis et al. *Heart (British Cardiac Society)*. 2011. Vol. 97, Iss. 13. P. 1061-1066. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.197392>
- [50] Kacprzak M., Zielinska M. Prognostic value of myeloperoxidase concentration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *International journal of cardiology*. 2016. Vol. 223. P. 452-457. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.258>
- [51] Potential role of plasma myeloperoxidase level in predicting long-term outcome of acute myocardial infarction / M. G. Kaya, R. Yalcin, K. Okyay et al. *Texas Heart Institute journal*. 2012. Vol. 39, Iss. 4. P. 500-506.
- [52] Myeloperoxidase, asymmetric dimethyl-arginine and the renin-angiotensin-aldosterone-system in cardiovascular risk patients: Cross-sectional findings from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study / S. Zelzer, D. Enko, S. Pilz et al. *Clinical biochemistry*. 2017. Vol. 50, Iss. 13-14. P. 739-745. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.03.013>
- [53] Prognostic value of myeloperoxidase concentration in patients with acute coronary syndrome / S. C. Liu, T. C. Yi, H. Y. Weng et al. *Chinese Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 46, Iss. 4. P. 284-291. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.04.007>
- [54] Myeloperoxidase level and inflammatory markers and lipid and lipoprotein parameters in stable coronary artery disease / E. Kimak, B. Zięba, D. Duma, J. Solski. *Lipids in health and disease*. 2018. Vol. 17, Iss. 1. P. 71. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0718-4>
- [55] Copeptin, myeloperoxidase and pro-adrenomedullin for acute coronary syndrome in patients with chronic kidney disease / J. H. Pek, S. M. C. Fook-Chong, J. C. J. Choo et al. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2019. Vol. 28, Iss. 3. P. 173-183. <https://doi.org/10.1177/2010105819843927>

- [56] Usefulness of baseline plasma myeloperoxidase levels as an independent predictor of myocardial infarction at two years in patients presenting with acute coronary syndrome / E. Cavusoglu, C. Ruwende, C. Eng et al. *The American journal of cardiology*. 2007. Vol. 99, Iss. 10. P. 1364-1368. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.060>
- [57] Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18 / D. A. Morrow, M. S. Sabatine, M. L. Brennan et al. *European heart journal*. 2008. Vol. 29, Iss. 9. P. 1096-1102. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn071>
- [58] Kalantar-Zadeh K., Brennan M. L., Hazen S. L. (2006). Serum myeloperoxidase and mortality in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2006. Vol. 48, Iss. 1. P. 59-68. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.03.047>
- [59] Prognostic value of myeloperoxidase in coronary artery disease: comparison of unstable and stable angina patients / R. M. Roman, P. V. Camargo, F. K. Borges et al. *Coronary artery disease*. 2010. Vol. 21, Iss. 3. P. 129-136. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e328333f50d>
- [60] Myeloperoxidase, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease events / N. D. Wong, H. Gransar, J. Narula et al. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2009. Vol. 2, Iss. 9. P. 1093-1099. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.05.012>
- [61] Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction / T. J. Moccata, A. P. Pilbrow, V. A. Cameron et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. Vol. 49, Iss. 20. P. 1993-2000. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.040>
- [62] Plasma myeloperoxidase predicts incident cardiovascular risks in stable patients undergoing medical management for coronary artery disease / W. H. Tang, Y. Wu, S. J. Nicholls, S. L. Hazen. *Clinical chemistry*. 2011. Vol. 57, Iss. 1. P. 33-39. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.152827>
- [63] Usefulness of cardiac biomarker score for risk stratification in stable patients undergoing elective cardiac evaluation across glycemic status / W. H. Tang, N. Iqbal, Y. Wu, S. L. Hazen. *The American journal of cardiology*. 2013. Vol. 111, Iss. 4. P. 465-470. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.10.027>
- [64] Risk prediction with serial myeloperoxidase monitoring in patients with acute chest pain / S. J. Nicholls, W. H. Tang, D. Brennan et al. *Clinical chemistry*. 2011. Vol. 57, Iss. 12. P. 1762-1770. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.166827>
- [65] Association of myeloperoxidase with total and cardiovascular mortality in individuals undergoing coronary angiography—the LURIC study / H. Scharnagl, M. E. Kleber, B. Genser et al. *International journal of cardiology*. 2014. Vol. 174, Iss. 1. P. 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.168>
- [66] Prognostic Role of Elevated Myeloperoxidase in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systemic Review and Meta-Analysis / A. R. Kolodziej, M. Abo-Aly, E. Elsalwaly et al. *Mediators of inflammation*. 2019. 2872607. <https://doi.org/10.1155/2019/2872607>
- [67] Cheng M., Cheng M., Wei Q. (2020). Association of myeloperoxidase, homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein with the severity of coronary artery disease and their diagnostic and prognostic value. *Experimental and therapeutic medicine*. 2020. Vol. 20, Iss. 2. P. 1532-1540. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8817>
- [68] The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture / N. Teng, G. J. Maghzal, J. Talib et al. *Redox report*. 2017. Vol. 22, Iss. 2. P. 51-73. <https://doi.org/10.1080/13510002.2016.1256119>
- [69] Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome / F. S. Apple, L. A. Pearce, A. Chung et al. *Clinical chemistry*. 2007. Vol. 53, Iss. 5. P. 874-881. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.080192>
- [70] Prognostic value of plasma myeloperoxidase concentration in patients with stable coronary artery disease / A. Stefanescu, S. Braun, G. Ndrepepa et al. *American heart journal*. 2008. Vol. 155, Iss. 2. P. 356-360. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.017>
- [71] Myeloperoxidase is not useful for the early assessment of patients with chest pain / L. M. Eggers, M. Dellborg, N. Johnston et al. *Clinical biochemistry*. 2010. Vol. 43, Iss. 3. P. 240-245. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.09.026>
- [72] Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial / B. M. Scirica, M. S. Sabatine, P. Jarolim et al. *European heart journal*. 2011. Vol. 32, Iss. 6. P. 697-705. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq468>
- [73] Diagnostic and prognostic performance of myeloperoxidase plasma levels compared with sensitive troponins in patients admitted with acute onset chest pain / V. Rudolph, T. Keller, A. Schulz et al. *Circulation. Cardiovascular genetics*. 2012. Vol. 5, Iss. 5. P. 561-568. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.962290>
- [74] Myeloperoxidase activity and acute coronary syndrome survival: long-term evaluation in the ERICO study / A. V. Quidim, T. C. Bruno, P. C. Lacerda Leocádio et al. *Biomarkers in medicine*. 2018. Vol. 12, Iss. 11. P. 1219-1229. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0110>
- [75] Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction / J. Wang, G. J. Tan, L. N. Han et al. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. 2017. Vol. 14, Iss. 2. P. 135-150. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.008>
- [76] Associations of myeloperoxidase, interleukin-17A and heparin-binding EGF-like growth factor levels with in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention: a single-centre case-control study in China / H. Jiang, H. Zhang, Y. Yang, X. Yang. *BMJ open*. 2020. Vol. 10, Iss. 11. P. e039405. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039405>
- [77] The risk of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with bare-metal and drug-eluting stents / N. Kukreja, Y. Onuma, H. M. Garcia-Garcia et al. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2009. Vol. 2, Iss. 6. P. 534-541. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.04.003>
- [78] Leukocyte counts and concentrations of soluble adhesion molecules as predictors of coronary atherosclerosis / J. Ikata, T. Wakatsuki, Y. Oishi et al. *Coronary artery disease*. 2000. Vol. 11, Iss. 6. P. 445-449. <https://doi.org/10.1097/00019501-200009000-00001>
- [79] Effectiveness of statin-eluting stent on early inflammatory response and neointimal thickness in a porcine coronary model / K. Miyachi, T. Kasai, T. Yokayama et al. *Circulation journal*. 2008. Vol. 72, Iss. 5. P. 832-838. <https://doi.org/10.1253/circj.72.832>
- [80] In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia / R. Kornowski, M. K. Hong, F. O. Tio et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998. Vol. 31, Iss. 1. P. 224-230. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00450-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00450-6)
- [81] Restenosis, Stent Thrombosis, and Bleeding Complications: Navigating Between Scylla and Charybdis / J. Torrado, L. Buckley, A. Durán et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 71, Iss. 15. P. 1676-1695. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.023>
- [82] Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice / P. Libby, Y. Okamoto, V. Z. Rocha, E. Folco. *Circulation journal*. 2010. Vol. 74, Iss. 2. P. 213-220. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0706>
- [83] Neutrophil-derived myeloperoxidase promotes atherogenesis and neointima formation in mice / V. Tiyerili, B. Camara, M. U. Becher et al. *International journal of cardiology*. 2016. Vol. 204. P. 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.128>
- [84] Association of monocyte myeloperoxidase with incident cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study / A. O. Oyenuga, D. Couper, K. Matsushita et al. *PLoS one*. 2018. Vol. 13, Iss. 10. P. e0205310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205310>
- [85] Role of Myeloperoxidase Oxidants in the Modulation of Cellular Lysosomal Enzyme Function: A Contributing Factor to Macrophage Dysfunction in Atherosclerosis? / F. O. Ismael, T. J. Barrett, D. Sheipouri et al. *PLoS one*. 2016. Vol. 11, Iss. 12. P. e0168844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168844>
- [86] Increased levels of MMP-3, MMP-9 and MPO represent predictors of in-stent restenosis, while increased levels of ADMA, LCAT, ApoE and ApoD predict bare metal stent patency / L. Pleva, P. Kusnierova, P. Plevova et al. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2015. Vol. 159, Iss. 4. P. 586-594. <https://doi.org/10.5507/bp.2015.037>
- [87] Relationship between biomarkers and subsequent clinical and angiographic restenosis after paclitaxel-eluting stents for treatment of STEMI: a HORIZONS-AMI substudy / B. E. Claessen, G. W. Stone, R. Mehran et al. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2012. Vol. 34, Iss. 2. P. 165-179. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0706-x>
- [88] Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review / G. A. Ramirez, M. R. Yacoub, M. Ripa et al. *BioMed research international*. 2018. 9095275. <https://doi.org/10.1155/2018/9095275>

References

- [1] Stewart, J., Manmathan, G., & Wilkinson, P. (2017). Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM cardiovascular disease*, 6, 2048004016687211. <https://doi.org/10.1177/2048004016687211>
- [2] Odobasic, D., Kitching, A. R., & Holdsworth, S. R. (2016). Neutrophil-Mediated Regulation of Innate and Adaptive Immunity: The Role of Myeloperoxidase. *Journal of immunology research*, 2016, 2349817. <https://doi.org/10.1155/2016/2349817>
- [3] Gellhaar, S., Sunnemark, D., Eriksson, H., Olson, L., & Galter, D. (2017). Myeloperoxidase-immunoreactive cells are significantly increased in brain areas affected by neurodegeneration in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Cell and tissue research*, 369(3), 445-454. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2626-8>
- [4] Maki, R. A., Holzer, M., Motamedchaboki, K., Malle, E., Masliha, E., Marsche, G., & Reynolds, W. F. (2019). Human myeloperoxidase (hMPO) is expressed in neurons in the substantia nigra in Parkinson's disease and in the hMPO- α -synuclein-A53T mouse model, correlating with increased nitration and aggregation of α -synuclein and exacerbation of motor impairment. *Free radical biology & medicine*, 141, 115-140. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.033>

- [5] Thai, T., Zhong, F., Dang, L., Chan, E., Ku, J., Malle, E., Geczy, C. L., Kearney, J. F., Jr, & Thomas, S. R. (2021). Endothelial-transcytosed myeloperoxidase activates endothelial nitric oxide synthase via a phospholipase C-dependent calcium signaling pathway. *Free radical biology & medicine*, 166, 255-264. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.448>
- [6] Abdo, A. I., Rayner, B. S., van Reyk, D. M., & Hawkins, C. L. (2017). Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase oxidants induces endothelial dysfunction. *Redox biology*, 13, 623-632. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.004>
- [7] Love, D. T., Barrett, T. J., White, M. Y., Cordwell, S. J., Davies, M. J., & Haskins, C. L. (2016). Cellular targets of the myeloperoxidase-derived oxidant hypochlorous acid (HOCl) and its role in the inhibition of glycolysis in macrophages. *Free radical biology & medicine*, 94, 88-98. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.016>
- [8] Aratani Y. (2018). Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Archives of biochemistry and biophysics*, 640, 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.01.004>
- [9] Ndrepepa G. (2019). Myeloperoxidase – A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 493, 36-51. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.022>
- [10] Khan, A. A., Alsalhi, M. A., & Rahmani, A. H. (2018). Myeloperoxidase as an Active Disease Biomarker: Recent Biochemical and Pathological Perspectives. *Medical sciences*, 6(2), 33. <https://doi.org/10.3390/medsci6020033>
- [11] Strzepa, A., Pritchard, K. A., & Dittel, B. N. (2017). Myeloperoxidase: A new player in autoimmunity. *Cellular immunology*, 317, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.05.002>
- [12] Anatoliotakis, N., Deftereos, S., Bouras, G., Giannopoulos, G., Tsounis, D., Angelidis, C., Kaoukias, A., & Stefanadis, C. (2013). Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease. *Current topics in medicinal chemistry*, 13(2), 115-138. <https://doi.org/10.2174/1568026611313020004>
- [13] Baldus, S., Heeschen, C., Meinertz, T., Zeiher, A. M., Eiserich, J. P., Münzel, T., Simoons-Sch, M. L., Hamm, C. W., & CAPTURE Investigators (2003). Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 108(12), 1440-1445. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000090690.67322.51>
- [14] Brennan, M. L., Penn, M. S., Van Lente, F., Nambi, V., Shishebor, M. H., Aviles, R. J., Goormastic, M., Pepoy, M. L., McErlane, E. S., Topol, E. J., Nissen, S. E., & Hazen, S. L. (2003). Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *The New England journal of medicine*, 349(17), 1595-1604. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035003>
- [15] Calmarza, P., Lapresta, C., Martínez, M., Lahoz, R., & Povar, J. (2018). Utility of myeloperoxidase in the differential diagnosis of acute coronary syndrome. *Archivos de cardiología de México*, 88(5), 391-396. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2017.11.003>
- [16] Tang, W. H., Tong, W. H., Troughton, R. W., Martin, M. G., Shrestha, K., Borowski, A., Jasper, S., Hazen, S. L., & Klein, A. L. (2007). Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma myeloperoxidase levels in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(24), 2364-2370. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.053>
- [17] Avalliani, T., Talakvadze, T., & Tabagari, S. (2019). Prognostic value of plasma myeloperoxidase level's and echocardiographic determinants in chronic heart failure patients. *Georgian medical news*, (288), 55-60.
- [18] McLaughlin, K., Baczyk, D., Potts, A., Hladunewich, M., Parker, J. D., & Kingdom, J. C. (2017). Low Molecular Weight Heparin Improves Endothelial Function in Pregnant Women at High Risk of Preeclampsia. *Hypertension*, 69(1), 180-188. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08298>
- [19] Ganz, P., Amarenco, P., Goldstein, L. B., Silleisen, H., Bao, W., Preston, G. M., Welch, K., & SPARCL Steering Committee (2017). Association of Osteopontin, Neopterin, and Myeloperoxidase With Stroke Risk in Patients With Prior Stroke or Transient Ischemic Attacks: Results of an Analysis of 13 Biomarkers From the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Trial. *Stroke*, 48(12), 3223-3231. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017965>
- [20] Correa, S., Pena-Esparragoza, J. K., Scovner, K. M., Waikar, S. S., & Mc Causland, F. R. (2020). Myeloperoxidase and the Risk of CKD Progression, Cardiovascular Disease, and Death in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *American journal of kidney diseases*, 76(1), 32-41. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.09.006>
- [21] Ramachandra, C., Ja, K., Chua, J., Cong, S., Shim, W., & Hausenloy, D. J. (2020). Myeloperoxidase As a Multifaceted Target for Cardiovascular Protection. *Antioxidants & redox signaling*, 32(15), 1135-1149. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7971>
- [22] Govindarajan, S., Raghavan, V. M., & Rao, A. C. (2016). Plasma Myeloperoxidase and Total Sialic Acid as Prognostic Indicators in Acute Coronary Syndrome. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 10(8), BC09-BC13. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/20715.8347>
- [23] Liu, C., Xie, G., Huang, W., Yang, Y., Li, P., & Tu, Z. (2012). Elevated serum myeloperoxidase activities are significantly associated with the prevalence of ACS and High LDL-C levels in CHD patients. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 19(5), 435-443. <https://doi.org/10.5551/jat.9704>
- [24] Omran, M. M., Zahran, F. M., Kadry, M., Belal, A., & Emran, T. M. (2018). Role of myeloperoxidase in early diagnosis of acute myocardial infarction in patients admitted with chest pain. *Journal of immunoassay & immunochemistry*, 39(3), 337-347. <https://doi.org/10.1080/15321819.2018.1492423>
- [25] Sawicki, M., Sypniewska, G., Kozinski, M., Gruszka, M., Krintus, M., Obonska, K., Pilaczynska-Cemel, M., & Kubica, J. (2011). Diagnostic efficacy of myeloperoxidase for the detection of acute coronary syndromes. *European journal of clinical investigation*, 41(6), 667-671. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02457.x>
- [26] Searle, J., Shih, J., Muller, R., Vollert, J. O., Müller, C., Danne, O., Datwyler, S., & Möckel, M. (2013). The role of myeloperoxidase (MPO) for prognostic evaluation in sensitive cardiac troponin I negative chest pain patients in the emergency department. *European heart journal. Acute cardiovascular care*, 2(3), 203-210. <https://doi.org/10.1177/2048872613484688>
- [27] Trentini, A., Rosta, V., Spadaro, S., Bellini, T., Rizzo, P., Vieceli Dalla Sega, F., Passaro, A., Zuliani, G., Gentili, V., Campo, G., & Cervellati, C. (2020). Development, optimization and validation of an absolute specific assay for active myeloperoxidase (MPO) and its application in a clinical context: role of MPO specific activity in coronary artery disease. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(10), 1749-1758. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0817>
- [28] Tietge U. (2018). The impact of myeloperoxidase on HDL function in myocardial infarction. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 25(2), 137-142. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000394>
- [29] Fong, S. W., Few, L. L., See Too, W. C., Khoo, B. Y., Nik Ibrahim, N. N., Yahaya, S. A., Yusof, Z., Mohd Ali, R., Abdul Rahman, A. R., & Yvonne-Tee, G. B. (2015). Systemic and coronary levels of CRP, MPO, sCD40L and PIGF in patients with coronary artery disease. *BMC research notes*, 8, 679. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1677-8>
- [30] Tan, Y., Yang, S., Chen, R., Sheng, Z., Zhou, P., Liu, C., Zhao, H., Song, L., Li, J., Zhou, J., Chen, Y., & Yan, H. (2020). High Plasma Myeloperoxidase Is Associated with Plaque Erosion in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of cardiovascular translational research*, 13(6), 908-915. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10002-x>
- [31] Khan, D. A., Sharif, M. S., & Khan, F. A. (2011). Diagnostic performance of high-sensitivity troponin T, myeloperoxidase, and pregnancy-associated plasma protein A assays for triage of patients with acute myocardial infarction. *The Korean journal of laboratory medicine*, 31(3), 172-178. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2011.31.3.172>
- [32] Stankovic, S., Asanin, M., Trifunovic, D., Majkic-Singh, N., Ignjatovic, S., Mrdovic, I., Matic, D., Savic, L., Marinkovic, J., Ostojic, M., & Vasiljevic, Z. (2012). Time-dependent changes of myeloperoxidase in relation to in-hospital mortality in patients with the first anterior ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Clinical biochemistry*, 45(7-8), 547-551. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.02.015>
- [33] Mehta, M. D., Marwah, S. A., Ghosh, S., Shah, H., Trivedi, A., & Haridas, N. (2016). A Synergistic Role of Myeloperoxidase and High Sensitivity Troponin T in the Early Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*, 31(1), 75-80. <https://doi.org/10.1007/s12291-015-0490-4>
- [34] Sinning, C., Schnabel, R., Peacock, W. F., & Blankenberg, S. (2008). Up-and-coming markers: myeloperoxidase, a novel biomarker test for heart failure and acute coronary syndrome application?. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn.)*, 14(4 Suppl 1), 46-48. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2008.tb0012.x>
- [35] Peacock, W. F., Nagurney, J., Birkhahn, R., Singer, A., Shapiro, N., Hollander, J., Glynn, T., Nowak, R., Safdar, B., Miller, C., Peberdy, M., Counselman, F., Chandra, A., Kosowsky, J., Neuenschwander, J., Schrock, J., Planthof, S., Lewandrowski, E., Wong, V., Kupfer, K., ... Diercks, D. (2011). Myeloperoxidase in the diagnosis of acute coronary syndromes: the importance of spectrum. *American heart journal*, 162(5), 893-899. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.08.017>
- [36] Stamboul, K., Zeller, M., Rochette, L., Cottin, Y., Cochet, A., Lecquerq, T., Porot, G., Guenancia, C., Fichot, M., Maillot, N., Vergely, C., & Lorgis, L. (2017). Relation between high levels of myeloperoxidase in the culprit artery and microvascular obstruction, infarct size and reverse remodeling in ST-elevation myocardial infarction. *PLoS one*, 12(7), e0179929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179929>
- [37] Baldus, S., Heitzer, T., Eiserich, J. P., Lau, D., Mollnau, H., Ortak, M., Petri, S., Goldmann, B., Duchstein, H. J., Berger, J., Helmchen, U., Freeman, B. A., Meinertz, T., & Münzel, T. (2004). Myeloperoxidase enhances nitric oxide catabolism during myocardial ischemia and reperfusion. *Free radical biology & medicine*, 37(6), 902-911. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.003>

- [38] Ndrepepa, G., Braun, S., Mehilli, J., von Beckerath, N., Schömig, A., & Kastrati, A. (2008). Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *European journal of clinical investigation*, 38(2), 90-96. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01908.x>
- [39] Goldmann, B. U., Rudolph, V., Rudolph, T. K., Holle, A. K., Hillebrandt, M., Meinertz, T., & Baldus, S. (2009). Neutrophil activation precedes myocardial injury in patients with acute myocardial infarction. *Free radical biology & medicine*, 47(1), 79-83. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.004>
- [40] Rebeiz, A. G., Tamim, H. M., Sleiman, R. M., Abchee, A. G., Ibrahim, Z., Khoury, M. Y., Youhanna, S., Skouri, H. N., & Alam, S. E. (2011). Plasma myeloperoxidase concentration predicts the presence and severity of coronary disease in patients with chest pain and negative troponin-T. *Coronary artery disease*, 22(8), 553-558. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32834c5e98>
- [41] Kutter, D., Devaquet, P., Vanderstocken, G., Paulus, J. M., Marchal, V., & Gothot, A. (2000). Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit?. *Acta haematologica*, 104(1), 10-15. <https://doi.org/10.1159/000041062>
- [42] Jordan, J. E., Zhao, Z. Q., & Vinten-Johansen, J. (1999). The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovascular research*, 43(4), 860-878. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00187-x](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00187-x)
- [43] Vinten-Johansen J. (2004). Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovascular research*, 61(3), 481-497. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.10.011>
- [44] Khalil, W., Abdelhamed, M., & Eldamany, A. (2021). Validity of QRS Configuration and Myeloperoxidase Level as Determinants of CAD Severity and Prognosis in Patients with STEMI. *World Journal of Cardiovascular Diseases*, 11, 82-97. <https://doi.org/10.4236/wjcd.2021.111010>
- [45] Meuwese, M. C., Stroes, E. S., Hazen, S. L., van Miert, J. N., Kuivenhoven, J. A., Schaub, R. G., Wareham, N. J., Luben, R., Kastelein, J. J., Khaw, K. T., & Boekholdt, S. M. (2007). Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(2), 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.033>
- [46] Khine, H. W., Teiber, J. F., Haley, R. W., Khera, A., Ayers, C. R., & Rohatgi, A. (2017). Association of the serum myeloperoxidase/high-density lipoprotein particle ratio and incident cardiovascular events in a multi-ethnic population: Observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis*, 263, 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.007>
- [47] Koch, C., Henrich, M., & Heidt, M. C. (2014). Sequential analysis of myeloperoxidase for prediction of adverse events after suspected acute coronary ischemia. *Clinical cardiology*, 37(12), 744-749. <https://doi.org/10.1002/clc.22336>
- [48] O'Donoghue, M. L., Morrow, D. A., Cannon, C. P., Jarolim, P., Desai, N. R., Sherwood, M. W., Murphy, S. A., Gerszten, R. E., & Sabatine, M. S. (2016). Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*, 5(5), e002586. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002586>
- [49] Oemrawsingh, R. M., Lenderink, T., Akkerhuis, K. M., Heeschen, C., Baldus, S., Fichtlscherer, S., Hamm, C. W., Simoons, M. L., Boersma, E., & CAPTURE investigators (2011). Multimarker risk model containing troponin-T, interleukin 10, myeloperoxidase and placental growth factor predicts long-term cardiovascular risk after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Heart (British Cardiac Society)*, 97(13), 1061-1066. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.197392>
- [50] Kacprzak, M., & Zielinska, M. (2016). Prognostic value of myeloperoxidase concentration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *International journal of cardiology*, 223, 452-457. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.258>
- [51] Kaya, M. G., Yalcin, R., Okyay, K., Poyraz, F., Bayraktar, N., Pasaoglu, H., Boyaci, B., & Cengel, A. (2012). Potential role of plasma myeloperoxidase level in predicting long-term outcome of acute myocardial infarction. *Texas Heart Institute journal*, 39(4), 500-506.
- [52] Zelzer, S., Enko, D., Pilz, S., Tomaschitz, A., März, W., & Meinitzer, A. (2017). Myeloperoxidase, asymmetric dimethyl-arginine and the renin-angiotensin-aldosterone-system in cardiovascular risk patients: Cross-sectional findings from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clinical biochemistry*, 50(13-14), 739-745. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.03.013>
- [53] Liu, S. C., Yi, T. C., Weng, H. Y., Zhang, L., Li, Y. X., Mohetaboer, M., Zhang, Y., Jiang, J., Li, J. P., & Huo, Y. (2018). Prognostic value of myeloperoxidase concentration in patients with acute coronary syndrome. *Chinese Journal of Cardiology*, 46(4), 284-291. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.04.007>
- [54] Kimak, E., Zięba, B., Duma, D., & Solski, J. (2018). Myeloperoxidase level and inflammatory markers and lipid and lipoprotein parameters in stable coronary artery disease. *Lipids in health and disease*, 17(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0718-4>
- [55] Pek, J. H., Fook-Chong, S. M. C., Choo, J. C. J., Tan, C. H. C., Lin, Z., Chan, C. M., Yeo, C. P., & Lim S. H. (2019). Copeptin, myeloperoxidase and pro-adrenomedullin for acute coronary syndrome in patients with chronic kidney disease. *Proceedings of Singapore Healthcare*, 28(3), 173-183. <https://doi.org/10.1177/2010105819843927>
- [56] Cavusoglu, E., Ruwende, C., Eng, C., Chopra, V., Yanamadala, S., Clark, L. T., Pinsky, D. J., & Marmur, J. D. (2007). Usefulness of baseline plasma myeloperoxidase levels as an independent predictor of myocardial infarction at two years in patients presenting with acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*, 99(10), 1364-1368. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.060>
- [57] Morrow, D. A., Sabatine, M. S., Brennan, M. L., de Lemos, J. A., Murphy, S. A., Ruff, C. T., Rifai, N., Cannon, C. P., & Hazen, S. L. (2008). Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *European heart journal*, 29(9), 1096-1102. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn071>
- [58] Kalantar-Zadeh, K., Brennan, M. L., & Hazen, S. L. (2006). Serum myeloperoxidase and mortality in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*, 48(1), 59-68. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.03.047>
- [59] Roman, R. M., Camargo, P. V., Borges, F. K., Rossini, A. P., & Polanczyk, C. A. (2010). Prognostic value of myeloperoxidase in coronary artery disease: comparison of unstable and stable angina patients. *Coronary artery disease*, 21(3), 129-136. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e328333f50d>
- [60] Wong, N. D., Gransar, H., Narula, J., Shaw, L., Moon, J. H., Miranda-Peats, R., Rozanski, A., Hayes, S. W., Thomson, L. E., Friedman, J. D., & Berman, D. S. (2009). Myeloperoxidase, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease events. *JACC. Cardiovascular imaging*, 2(9), 1093-1099. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.05.012>
- [61] Mocatta, T. J., Pilbrow, A. P., Cameron, V. A., Senthilmohan, R., Frampton, C. M., Richards, A. M., & Winterbourn, C. C. (2007). Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(20), 1993-2000. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.040>
- [62] Tang, W. H., Wu, Y., Nicholls, S. J., & Hazen, S. L. (2011). Plasma myeloperoxidase predicts incident cardiovascular risks in stable patients undergoing medical management for coronary artery disease. *Clinical chemistry*, 57(1), 33-39. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.152827>
- [63] Tang, W. H., Iqbal, N., Wu, Y., & Hazen, S. L. (2013). Usefulness of cardiac biomarker score for risk stratification in stable patients undergoing elective cardiac evaluation across glycemic status. *The American journal of cardiology*, 111(4), 465-470. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.10.027>
- [64] Nicholls, S. J., Tang, W. H., Brennan, D., Brennan, M. L., Mann, S., Nissen, S. E., & Hazen, S. L. (2011). Risk prediction with serial myeloperoxidase monitoring in patients with acute chest pain. *Clinical chemistry*, 57(12), 1762-1770. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.166827>
- [65] Schamagl, H., Kleber, M. E., Genser, B., Kickmaier, S., Renner, W., Weihrach, G., Grammer, T., Rossmann, C., Winkelmann, B. R., Boehm, B. O., Sattler, W., März, W., & Malle, E. (2014). Association of myeloperoxidase with total and cardiovascular mortality in individuals undergoing coronary angiography—the LURIC study. *International journal of cardiology*, 174(1), 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.168>
- [66] Kolodziej, A. R., Abo-Aly, M., Elsalwaly, E., Campbell, C., Ziada, K. M., & Abdel-Latif, A. (2019). Prognostic Role of Elevated Myeloperoxidase in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Mediators of inflammation*, 2019, 2872607. <https://doi.org/10.1155/2019/2872607>
- [67] Cheng, M., Cheng, M., & Wei, Q. (2020). Association of myeloperoxidase, homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein with the severity of coronary artery disease and their diagnostic and prognostic value. *Experimental and therapeutic medicine*, 20(2), 1532-1540. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8817>
- [68] Teng, N., Maghazal, G. J., Talib, J., Rashid, I., Lau, A. K., & Stocker, R. (2017). The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox report*, 22(2), 51-73. <https://doi.org/10.1080/13510002.2016.1256119>
- [69] Apple, F. S., Pearce, L. A., Chung, A., Ler, R., & Murakami, M. M. (2007). Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clinical chemistry*, 53(5), 874-881. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.080192>
- [70] Stefanescu, A., Braun, S., Ndrepepa, G., Koppa, T., Pavaci, H., Mehilli, J., Schömig, A., & Kastrati, A. (2008). Prognostic value of plasma myeloperoxidase concentration in patients with stable coronary artery disease. *American heart journal*, 155(2), 356-360. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.017>

- [71] Eggers, K. M., Dellborg, M., Johnston, N., Oldgren, J., Swahn, E., Venge, P., & Lindahl, B. (2010). Myeloperoxidase is not useful for the early assessment of patients with chest pain. *Clinical biochemistry*, 43(3), 240-245. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.09.026>
- [72] Scirica, B. M., Sabatine, M. S., Jarolim, P., Murphy, S. A., de Lemos, J. L., Braunwald, E., & Morrow, D. A. (2011). Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *European heart journal*, 32(6), 697-705. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq468>
- [73] Rudolph, V., Keller, T., Schulz, A., Ojeda, F., Rudolph, T. K., Tzikas, S., Bickel, C., Meinertz, T., Münzel, T., Blankenberg, S., & Baldus, S. (2012). Diagnostic and prognostic performance of myeloperoxidase plasma levels compared with sensitive troponins in patients admitted with acute onset chest pain. *Circulation. Cardiovascular genetics*, 5(5), 561-568. <https://doi.org/10.1161/CIRC-GENETICS.111.962290>
- [74] Quidim, A. V., Bruno, T. C., Lacerda Leocádio, P. C., Dos Reis Menta, P. L., Alvarez-Leite, J. I., Santos, I. S., Lotufo, P. A., Benseñor, I. M., & Goulart, A. C. (2018). Myeloperoxidase activity and acute coronary syndrome survival: long-term evaluation in the ERICO study. *Biomarkers in medicine*, 12(11), 1219-1229. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0110>
- [75] Wang, J., Tan, G. J., Han, L. N., Bai, Y. Y., He, M., & Liu, H. B. (2017). Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *Journal of geriatric cardiology : JGC*, 14(2), 135-150. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.008>
- [76] Jiang, H., Zhang, H., Yang, Y., & Yang, X. (2020). Associations of myeloperoxidase, interleukin-17A and heparin-binding EGF-like growth factor levels with in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention: a single-centre case-control study in China. *BMJ open*, 10(11), e039405. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039405>
- [77] Kukreja, N., Onuma, Y., Garcia-Garcia, H. M., Daemen, J., van Domburg, R., Serruys, P. W., & Interventional Cardiologists of the Thoraxcenter (2000 to 2005) (2009). The risk of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with bare-metal and drug-eluting stents. *JACC. Cardiovascular interventions*, 2(6), 534-541. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.04.003>
- [78] Ikata, J., Wakatsuki, T., Oishi, Y., Oki, T., & Ito, S. (2000). Leukocyte counts and concentrations of soluble adhesion molecules as predictors of coronary atherosclerosis. *Coronary artery disease*, 11(6), 445-449. <https://doi.org/10.1097/00019501-200009000-00001>
- [79] Miyauchi, K., Kasai, T., Yokayama, T., Aihara, K., Kurata, T., Kajimoto, K., Okazaki, S., Ishiyama, H., & Daida, H. (2008). Effectiveness of statin-eluting stent on early inflammatory response and neointimal thickness in a porcine coronary model. *Circulation journal*, 72(5), 832-838. <https://doi.org/10.1253/circj.72.832>
- [80] Kornowski, R., Hong, M. K., Tio, F. O., Bramwell, O., Wu, H., & Leon, M. B. (1998). In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(1), 224-230. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00450-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00450-6)
- [81] Torrado, J., Buckley, L., Durán, A., Trujillo, P., Toldo, S., Valle Raleigh, J., Abbate, A., Biondi-Zoccai, G., & Guzmán, L. A. (2018). Restenosis, Stent Thrombosis, and Bleeding Complications: Navigating Between Scylla and Charybdis. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(15), 1676-1695. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.023>
- [82] Libby, P., Okamoto, Y., Rocha, V. Z., & Folco, E. (2010). Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circulation journal*, 74(2), 213-220. <https://doi.org/10.1253/circj.09-0706>
- [83] Tiyerili, V., Camara, B., Becher, M. U., Schrickel, J. W., Lütjohann, D., Mollenhauer, M., Baldus, S., Nickenig, G., & Andrié, R. P. (2016). Neutrophil-derived myeloperoxidase promotes atherogenesis and neointima formation in mice. *International journal of cardiology*, 204, 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.128>
- [84] Oyenu, A. O., Couper, D., Matsushita, K., Boerwinkle, E., & Folsom, A. R. (2018). Association of monocyte myeloperoxidase with incident cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *PLoS one*, 13(10), e0205310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205310>
- [85] Ismael, F. O., Barrett, T. J., Sheipouri, D., Brown, B. E., Davies, M. J., & Hawkins, C. L. (2016). Role of Myeloperoxidase Oxidants in the Modulation of Cellular Lysosomal Enzyme Function: A Contributing Factor to Macrophage Dysfunction in Atherosclerosis?. *PLoS one*, 11(12), e0168844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168844>
- [86] Pleva, L., Kusnierova, P., Plevova, P., Zapletalova, J., Karpisek, M., Faldynova, L., Kovarova, P., & Kukla, P. (2015). Increased levels of MMP-3, MMP-9 and MPO represent predictors of in-stent restenosis, while increased levels of ADMA, LCAT, ApoE and ApoD predict bare metal stent patency. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 159(4), 586-594. <https://doi.org/10.5507/bp.2015.037>
- [87] Claessen, B. E., Stone, G. W., Mehran, R., Witzenbichler, B., Brodie, B. R., Wöhrle, J., Witkowski, A., Guagliumi, G., Zmudka, K., Henriques, J. P., Tijssen, J. G., Sanidas, E. A., Chantziara, V., Hakim, D., Leon, S., Xu, K., & Dangas, G. D. (2012). Relationship between biomarkers and subsequent clinical and angiographic restenosis after paclitaxel-eluting stents for treatment of STEMI: a HORIZONS-AMI substudy. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 34(2), 165-179. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0706-x>
- [88] Ramirez, G. A., Yacoub, M. R., Ripa, M., Mannina, D., Cariddi, A., Saporiti, N., Ciceri, F., Castagna, A., Colombo, G., & Dagna, L. (2018). Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *BioMed research international*, 2018, 9095275. <https://doi.org/10.1155/2018/9095275>