

у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, проживающих в районах с различной экологической обстановкой. *Казанский мед. ж.* 2013; 94 (6): 798–803. [Khabibrakhmanova Z.R., Makarova T.P., Sadykova D.I. Metabolism of quantity elements and essential trace elements in patients with essential arterial hypertension in different ecological settings. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 94 (6): 798–803. (In Russ.)]

9. Скальный А.В., Тармаева И.Ю., Скальная М.Г. и др. *Питание и элементный статус детского населения Восточной Сибири.* Иркутск: РИК ИВВАИУ. 2008; 293 с. [Skal'nyy A.V., Tarmaeva I.Yu., Skal'naya M.G. et al. *Pitanie i elementnyy status detskogo naseleniya Vostochnoy Sibiri.* (Nutrition and element status of child population of Eastern Siberia.) Irkutsk: RIK IVVAIU. 2008; 293 p. (In Russ.)]

10. Скальный А.В. *Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие.* М.: Эксмо. 2010; 288 с. [Skal'nyy A.V. *Mikroelementy: bodrost', zdorov'e, dolgoletie.* (Trace elements: liveliness, health, longevity.) Moscow: Eksmo. 2010; 288 p. (In Russ.)]

11. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, приём антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. ж.* 2006; (4): 45–50. [Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2006; (4): 45–50. (In Russ.)]

12. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. *Вестн. РАМН.* 2013; (2): 4–11. [Chazova I.E. Results of the Federal (National) Project for prevention

and treatment essential hypertension patients in Russia from 2002–2012 years. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2013; (2): 4–11. (In Russ.)]

13. *Global health risk: mortality and burden of disease attributable to selected major risks.* Geneva: World Health Organization. 2009; 125 p.

14. Kietadisorn R.I., Juni R.P., Moens A.L. Tackling endothelial dysfunction by modulating NOS uncoupling: new insights into its pathogenesis and therapeutic possibilities. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012; 302 (5): 481–495.

15. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380 (9859): 2224–2260.

16. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.

17. Momčilović B., Prejac J., Višnjević V. et al. High hair selenium as an indicator of mother to fetus placental transfer from brazil nuts (bertholletiaexcelsa). *Микроэлементы в мед.* 2015; 16 (3): 50–53.

18. Prejac J., Višnjević V., Drmić S. et al. A novel concept to derive iodine status of human population from frequency distribution properties of a hair iodine concentration. *J. Trace Elements Med. Biol.* 2014; 28: 205–211.

19. Zhang Z., Cogswell M.E., Gillespie C. et al. (2013) Association between usual sodium and potassium intake and blood pressure and hypertension among U.S. Adults: NHANES 2005–2010. *PLoS ONE.* 2013; 8 (10): e75289. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075289> (access date: 15.01.2016).

УДК616.127-005.8: 616.12-009.72: 616.12-07: 616.12-036

ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЛКОВЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Гюзелия Хатыбулловна Каюмова^{1,2*}, Владимир Александрович Разин²

¹«ВМ Клиник» многопрофильная больница, г. Ульяновск, Россия;

²Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

Поступила 14.01.2016; принята в печать 22.03.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/КМЖ2015-507

Цель. Анализ уровней ассоциированного с беременностью протеина А и инсулиноподобного фактора роста 1 в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом и определение гендерных и возрастных особенностей показателей белков.

Методы. В исследование был включён 71 пациент с острым коронарным синдромом, в том числе 47 мужчин и 24 женщины. Группу контроля составили 20 практически здоровых человек, сопоставимых по возрасту и полу, группу сравнения — 40 пациентов с диагнозами «артериальная гипертензия» и «хроническая ишемическая болезнь сердца». Проводилось определение ассоциированного с беременностью протеина плазмы А и инсулиноподобного фактора роста 1.

Результаты. Концентрация ассоциированного с беременностью протеина плазмы А была выше при остром коронарном синдроме по сравнению с группами контроля и сравнения. Содержание инсулиноподобного фактора роста 1 при инфаркте миокарда ниже, чем в группе сравнения. Повышение концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 при нестабильной стенокардии не имеет значимых различий с группами контроля и сравнения. Самые высокие уровни инсулиноподобного фактора роста 1 отмечены в группе сравнения, самые низкие — в подгруппе с летальным исходом. Статистически значимая разница между показателями мужчин и женщин продемонстрирована в группах с острым коронарным синдромом и нестабильной стенокардией для

инсулиноподобного фактора роста 1, в группе с инфарктом миокарда — для ассоциированного с беременностью протеина плазмы А. Уровень инсулиноподобного фактора роста 1 обратно коррелирует с возрастом, что подтверждает репаративную роль белка.

Вывод. Ассоциированный с беременностью белок плазмы А и инсулиноподобный фактор роста 1 — новые высокочувствительные биохимические маркеры сосудистого воспаления и повреждения, их уровни можно использовать для прогнозирования нестабильности атеросклеротической бляшки при острой коронарной патологии и оценки прогноза заболевания.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, ассоциированный с беременностью белок плазмы А, инсулиноподобный фактор роста 1, острый коронарный синдром.

AGE- AND GENDER-RELATED FEATURES OF INDICATORS OF PROTEIN GROWTH FACTORS AND DAMAGE IN ACUTE CORONARY SYNDROME

G.H. Kayumova^{1,2}, V.A. Razin²

¹«VM Clinic» Multidisciplinary Hospital, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Aim. To analyze the pregnancy associated protein A and insulin-like growth factor 1 levels in blood plasma of patients with acute coronary syndrome and determination of gender- and age-related features of proteins values.

Methods. The study included 71 patients with acute coronary syndrome, including 47 men and 24 women. The control group consisted of 20 healthy people matched for age and sex, the comparison group — 40 patients with a diagnosis of «hypertension» and «chronic ischemic heart disease». Pregnancy-associated plasma protein A, and insulin-like growth factor 1 determination was performed.

Results. The concentration of a pregnancy-associated plasma protein A was higher in acute coronary syndrome compared with control and comparison groups. The content of insulin-like growth factor-1 in myocardial infarction is lower than in the comparison group. An increase in concentration of insulin-like growth factor 1 in unstable angina has no significant differences from the control and comparison groups. The highest levels of insulin-like growth factor-1 are registered in the comparison group, the lowest ones — in the subgroup with a fatal outcome. A statistically significant difference between the parameters in men and women was demonstrated in the groups with acute coronary syndrome and unstable angina for insulin-like growth factor 1, in the group with myocardial infarction — for a pregnancy-associated plasma protein A. Insulin-like growth factor 1 levels inversely correlated with age, which confirms reparative role of the protein.

Conclusion. Pregnancy-associated plasma protein A and insulin-like growth factor 1 are new highly sensitive biochemical markers of vascular inflammation and injury, their levels can be used to predict the instability of atherosclerotic plaque in acute coronary pathology and assessing the disease prognosis.

Keywords: unstable angina, myocardial infarction, pregnancy-associated plasma protein A, insulin-like growth factor 1, acute coronary syndrome.

Значительное распространение сердечно-сосудистых заболеваний среди населения большинства стран мира заставило со второй половины XX века говорить о неинфекционной эпидемии этих болезней, две трети из которых составляют ишемическая болезнь сердца, инсульт и патология периферических артерий, поражённых атеросклерозом. Эти заболевания становятся основной причиной смерти населения всех экономически развитых стран мира и стран с переходной экономикой [1].

Эпидемиология ишемической болезни сердца охватывает население как молодого трудоспособного возраста, так и пожилого и старческого. В докладе «Раса против времени: проблема сердечно-сосудистых заболеваний в странах с развивающейся экономикой» S. Leeder и соавт. [1] сравнивают роль сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности в одной стране с низким уровнем доходов (Индия) и четырёх странах со средним уровнем доходов (Россия, Бразилия, Китай и Южная Африка) в 2000 г. и в будущем. Авторы прогнозируют, что во всех пяти странах, особенно в Индии и Южной Африке, в последующие 30 лет будет проис-

ходить драматическое вымирание населения трудоспособного возраста (35–64 лет) от сердечно-сосудистых заболеваний.

Прогнозы по увеличению количества потерянных продуктивных лет жизни из-за сердечно-сосудистых заболеваний в период 2000–2030 гг. следующие: Южная Африка — 28%, Китай — 57%, Бразилия — 64%, Индия — 95%. Для сравнения: по прогнозам к 2030 г. количество потерянных продуктивных лет жизни увеличится на 20% в США и на 30% — в Португалии. Прогноз статистики смертности в России считают неблагоприятным, но её оценка может быть неадекватной за счёт отрицательной демографии в стране в период 1990–2005 гг. [8].

Если ещё в прошлом столетии считали, что заболеваемость ишемической болезнью сердца выше среди мужчин, то за последние 10 лет гендерные свойства этого заболевания не выявляются, показатели заболеваемости у мужчин и женщин сравниваются. Однако увеличивается процент молодых мужчин с дебютом заболевания в 30–35 лет, что также указывает на регресс здоровья молодого населения и рост сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Активно разрабатываются и внедряются в медицину и общественную жизнь программы по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий. Актуально изучение новых маркёров ишемической болезни сердца, которые позволили бы улучшить стратификацию риска и диагностику у пациентов с симптомами острого коронарного синдрома (ОКС). Были выявлены белковые факторы роста и повреждения, такие как ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (РАРР-А — от англ. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A) и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-I — от англ. Insulin-like Growth Factor-I) [9, 10].

РАРР-А и IGF-I представляют собой циркулирующие в крови белковые комплексы. Белковая природа РАРР-А и IGF-I получила своё практическое применение в неотложной кардиологии. Их отчасти рассматривают как маркёры нестабильных атеросклеротических бляшек, которые при обострении ишемической болезни сердца могут привести к инфаркту миокарда [7, 9].

Цель исследования — анализ уровней РАРР-А и IGF-I в плазме крови у пациентов с ОКС и определение гендерных и возрастных особенностей показателей белков.

В исследование был включён 71 пациент с ОКС, в том числе 47 мужчин и 24 женщины. Средний возраст составил $57 \pm 8,5$ года (от 40 до 70 лет).

Всем больным проводили комплексное обследование, предусмотренное стандартами медицинской помощи больным с ОКС.

Кроме того, в плазме крови пациентов определяли концентрации РАРР-А и IGF-I. Забор крови производили в момент поступления пациента в количестве 5 мл путём венопункции. Исследуемые образцы подвергали центрифугированию при 1500 об./мин в течение 15 мин при температуре 20 °С. Плазму крови отбирали и хранили при температуре –20 °С. Лабораторный анализ производили в течение последующих нескольких дней.

Концентрацию уровня РАРР-А определяли методом иммунофлюоресценции («Diagnostic Systems Laboratories», США) с определением нижней границы 0,03 мМЕ/л и стандартной теоретической функциональной чувствительностью до 0,0143 мМЕ/л. При анализе использовали поли- и моноклональные антитела к РАРР-А.

Концентрацию IGF-I определяли иммуноферментным методом с помощью набо-

ров фирмы «Diagnostic Systems Laboratories» (США). Референтные величины: 81–284 нг/мл.

Группу контроля составили 20 практически здоровых человек, сопоставимых по возрасту и полу. В группу сравнения вошли 40 пациентов с диагнозами «артериальная гипертензия» и «хроническая ишемическая болезнь сердца».

Кровь пациентов групп контроля и сравнения также была исследована на содержание РАРР-А и IGF-I.

Статистическая обработка материала проведена с помощью русифицированного пакета «Статистика 8.0». Для непрерывных величин рассчитывали средние величины, стандартные отклонения. Достоверность различий количественных признаков оценивали при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) и U-критерия Манна–Уитни (при непараметрическом распределении).

Для определения взаимосвязей между количественными параметрами применяли корреляционный анализ с расчётом коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. При сравнении качественных признаков использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ($p < 0,05$).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

У 44 пациентов из основной группы был верифицирован инфаркт миокарда, у 27 — нестабильная стенокардия.

Диагноз «инфаркт миокарда» был обоснован данными электрокардиографии (патологический зубец Q, специфические изменения сегмента ST), ультразвукового исследования сердца (снижение фракции выброса, сегментарное нарушение кинеза в миокарде), анализа крови (повышение уровня изоферментов креатинфосфокиназы фракции МВ и тропонина I, С-реактивного белка острой фазы воспаления, лактатдегидрогеназы фракции 1). 9 больных инфарктом миокарда скончались.

В случае нестабильной стенокардии очаговых изменений на электрокардиограмме не выявлено, локальная сократимость по

Таблица 1

Сравнительный анализ маркёров роста и повреждения в группах исследования

Группы	PAPP-A, мМЕ/л	IGF-I, нг/мл
Группа контроля (n=20)	2,30±0,57	161,29±6,96
Группа сравнения (n=40)	3,57±1,29, p ₁ =0,0001	173,63±8,26, p ₁ =0,0001
Пациенты с нестабильной стенокардией (n=27)	8,22±3,15, p ₁ <0,0001, p ₂ <0,0001	179,68±44,09, p ₁ =0,071, p ₂ =0,399
Пациенты с инфарктом миокарда (n=44)	26,72±11,26, p ₁ <0,0001, p ₂ <0,0001, p ₃ <0,0001	159,40±43,26, p ₁ =0,847, p ₂ =0,043, p ₃ =0,061

Примечания. PAPP-A — протеин плазмы А; IGF-I — инсулиноподобный фактор роста 1; статистическая значимость различий: p₁ — с группой контроля, p₂ — с группой сравнения, p₃ — с группой больных нестабильной стенокардией.

данным ультразвуковой диагностики не нарушена, повышения концентрации маркёров некроза миокарда в плазме не было.

Анализ содержания PAPP-A и IGF-I проводили во всех исследовательских группах (табл. 1).

Таким образом, анализ показателей исследуемых белков продемонстрировал статистически значимую разницу концентраций PAPP-A у пациентов с острым инфарктом миокарда в сравнении с остальными группами. Максимальные значения отмечены в группе из 9 человек,

скончавшихся от инфаркта миокарда, — 27,7±7,1 мМЕ/л (p <0,005 при сравнении с показателями всех групп пациентов). Уровни PAPP-A у пациентов с нестабильной стенокардией ниже, чем у пациентов с инфарктом миокарда, но выше чем у представителей групп контроля и сравнения (p <0,05).

Показатели IGF-I у пациентов с острым инфарктом миокарда были достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения. Наименьшие значения отмечены в группе из 9 скончавшихся пациентов (126,06±15,12 нг/мл). Отмечено повышение уровней IGF-I в группе сравнения и у пациентов с нестабильной стенокардией. Содержание IGF-I у пациентов в группе сравнения выше, чем в группе контроля (p=0,0001). Повышение концентраций IGF-I у пациентов с нестабильной стенокардией не имеет значимых различий с группами контроля и сравнения. Повышение уровней IGF-I при нестабильной стенокардии статистически значимо выше уровня IGF-I в подгруппе 9 больных с инфарктом миокарда и летальным исходом (p <0,0001).

Отмечена также обратная корреляция IGF-I и PAPP-A в 9 случаях смерти от острого инфаркта миокарда

Исследование концентраций белков у пациентов с исходом в острый инфаркт миокарда определяет наличие прямой корреляционной связи. На рис. 1 представлены связи концентрации PAPP-A и IGF-I у 44 пациентов с острым инфарктом миокарда.

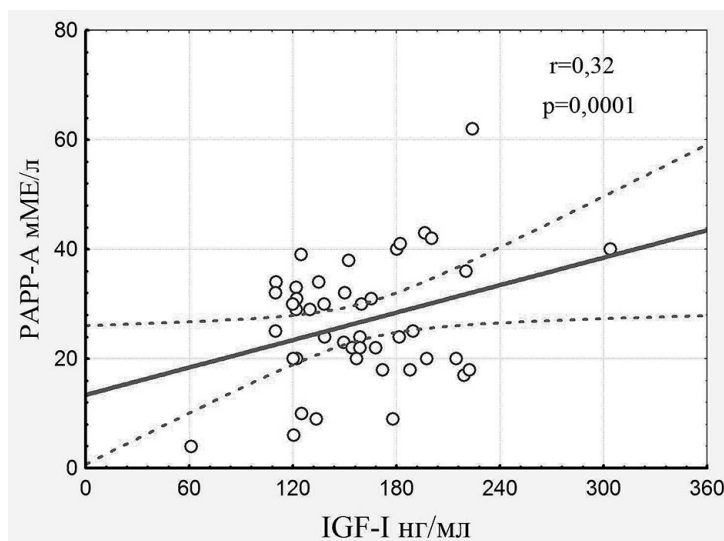


Рис. 1. Корреляция протеина плазмы А (PAPP-A) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I) у пациентов группы с инфарктом миокарда

Анализ белковых факторов роста и повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от пола

Пол		РАРР-А, мМЕ/л	IGF-I, нг/мл
Мужчины, n=19	Группа сравнения	3,57±1,21	172,91±9,13
Женщины, n=21		3,57±1,39, p=0,98	174,29±7,56, p=0,60
Мужчины, n=6	Группа контроля	2,16±0,40	165,43±6,09
Женщины, n=14		2,35±0,63, p=0,50	159,51±6,72, p=0,08
Мужчины, n=47	Группа с ОКС	20,87±13,66	175,54±45,73
Женщины, n=24		17,37±10,76, p=0,27	150,60±37,18, p=0,024
Мужчины, n=28	Группа с инфарктом миокарда	29,64±10,64	164,50±43,83
Женщины, n=16		21,62±10,76, p=0,021	150,46±42,11, p=0,305
Мужчины, n=19	Группа с нестабильной стенокардией	7,94±3,30	191,80±44,66
Женщины, n=8		8,87±2,85, p=0,49	150,88±27,26, p=0,024
Мужчины, n=4	Группа с летальным исходом	29,00±2,94	127,50±23,62
Женщины, n=5		26,80±9,57, p=0,67	124,92±5,94, p=0,81

Примечание: РАРР-А — протеин плазмы А; IGF-I — инсулиноподобный фактор роста 1; p — статистическая значимость разницы данного показателя с показателем в группе мужчин.

Выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) положительная корреляция средней силы.

Гендерные различия показателей РАРР-А и IGF-I представлены в табл. 2.

Статистически значимая разница между показателями мужчин и женщин продемонстрирована в группах с ОКС и нестабильной стенокардией для IGF-I, в группе с инфарктом миокарда — для РАРР-А.

Для исключения гендерного детерминирования исхода ОКС проводился тест 2×2 . Статистический гендерный исход в ин-

фаркт миокарда или нестабильную стенокардию в данном исследовании — $\chi^2=0,34$, $p=0,65$, а гендерный стереотип летальности — $\chi^2=2,18$, $p=0,13$. Таким образом, во всех вариациях конечные точки ОКС не зависят от половой принадлежности пациента ($p > 0,05$). Различия концентраций РАРР-А и IGF-I у мужчин и женщин можно объяснить неоднородностью группы исследования.

На рис. 2 представлена корреляция уровня IGF-I с возрастом у 71 пациента с ОКС. Как видно из представленного графика, вы-

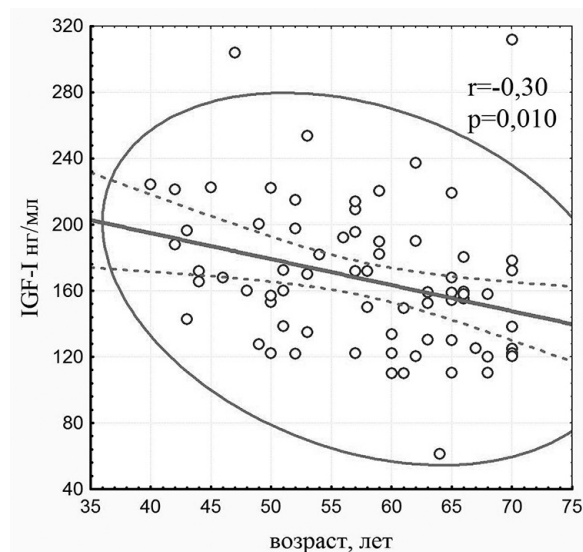


Рис. 2. Статистическая корреляция концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I) и возраста у пациентов с острым коронарным синдромом

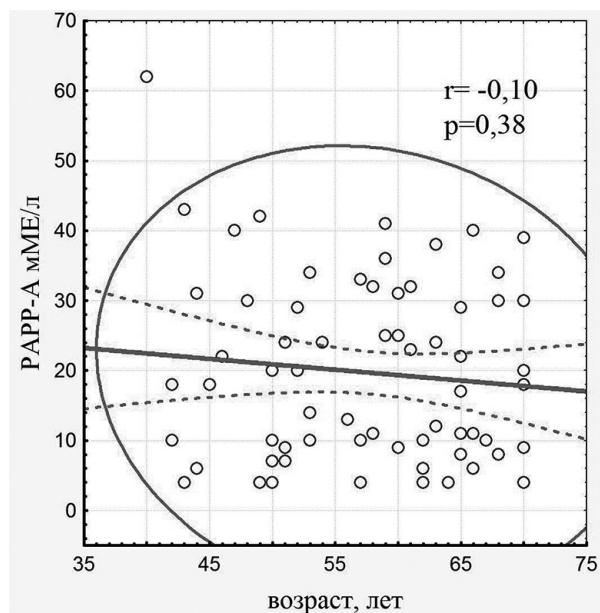


Рис. 3. Корреляция концентрации протеина плазмы А (РАРР-А) и возраста у пациентов с острым коронарным синдромом

явлена статистически значимая ($p < 0,05$) отрицательная связь содержания IGF-I с возрастом пациентов с ОКС, что, видимо, связано с репаративной функцией данного белка.

На рис. 3 представлена корреляция содержания РАРР-А и возраста у 71 пациента с ОКС. Как видно из представленного графика, статистически достоверные связи не выявлены ($p > 0,05$). РАРР-А — белок острой фазы, секреция которого осуществляется в ответ на повреждение и дестабилизацию атеросклеротической бляшки независимо от возраста.

Таким образом, лабораторная диагностика ОКС, представленная в современном стандарте, может быть дополнена белковыми факторами роста и повреждения — IGF-I и РАРР-А. Лабораторные исследования содержания IGF-I и РАРР-А позволяют полномасштабно увидеть картину ОКС, моменты внутрисосудистого повреждения атеросклеротической бляшки и репаративного ангиогенеза, а также предопределить прогноз заболевания [3, 5].

Стратификация риска исходов ОКС напрямую связана с уровнями IGF-I и РАРР-А. В результате проведенного исследования выявлено, что при острой коронарной патологии происходит повышение концентрации РАРР-А по сравнению с группами контроля и сравнения в несколько раз.

Показатели IGF-I у пациентов с острым инфарктом миокарда статистически зна-

чимо ниже, чем у пациентов группы сравнения. Уровень IGF-I у пациентов в группе сравнения значимо выше, чем в группе контроля. Повышение концентрации IGF-I у пациентов с нестабильной стенокардией не имеет значимых различий с группами контроля и сравнения. Уровень IGF-I при нестабильной стенокардии статистически значимо выше, чем в подгруппе больных с летальным исходом [6].

В частности, у пациентов с нестабильной стенокардией концентрация РАРР-А превышает значения в контрольной группе в 3,6 раза, а у пациентов с инфарктом миокарда — в 11,6 раза. Следует отметить, что при инфаркте миокарда содержание РАРР-А в 3,2 раза выше, чем при нестабильной стенокардии.

Уровень IGF-I у пациентов группы сравнения достоверно высокий, в группе контроля — немного ниже. Самое низкое содержание IGF-I оказалось в случаях летального исхода: в 1,27 раза ниже, чем в группе контроля.

В данном исследовании показано клиническое и прогностическое значение концентраций РАРР-А и IGF-I при ОКС. РАРР-А — белок острой фазы, отражающий повреждение атеросклеротической бляшки. Повышение концентрации РАРР-А происходит при ОКС, массивном сосудистом воспалении атерогенной этиологии. IGF-I — белок роста, отражающий процес-

сы сосудистой репарации. Повышение концентрации IGF-I сопровождается развитием ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии [4].

Подтверждено отсутствие гендерных особенностей PAPP-A и IGF-I, не выявлены закономерности исхода ОКС по гендерному признаку. При этом определены отрицательные статистические связи уровня IGF-I и возраста пациентов с ОКС. Таким образом, больные старшей возрастной группы имеют более низкие концентрации IGF-I и относительно низкие репаративные возможности для восстановления поврежденной сосудистой стенки и миокарда.

ВЫВОД

Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А и инсулиноподобный фактор роста I — новые высокочувствительные биохимические маркеры сосудистого воспаления и повреждения, их уровни можно использовать для прогнозирования нестабильности атеросклеротической бляшки при острой коронарной патологии и прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С.А. *Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторы риска в России. Кардиология. Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 37 с. [Shal'nova S.A. *Epidemiologiya serdechno-sosudistykh zabolevaniy i faktory riska v Rossii. Kardiologiya.* (Epidemiology of cardiovascular diseases and risk factors in Russia. Cardiology.) National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media. 2010; 37 p. (In Russ.)]
2. Информационный бюллетень №317. *Всемирная организация здравоохранения.* <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru> (дата обращения: 10.01.2016). [Fact sheet №317. *World Health Organization.* <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru> (access date: January 10, 2016). (In Russ.)]
3. Каюмова Г.Х., Разин В.А. Анализ маркеров роста и повреждения при остром коронарном синдроме. *Кардиол. Узбекистана. Науч.-практ. ж.* 2015; (2): 169 с. [Kayumova G.Kh., Razin V.A. Analysis of growth and damage markers in acute coronary syndrome. *Kardiologiya Uzbekistana. Nauchno-prakticheskiy zhurnal.* 2015; (2): 169. (In Russ.)]
4. Разин В.А., Гимаев Р.Х., Каюмова Г.Х. Плазменные маркеры миокардиального фиброза при хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у пациентов с артериальной гипертензией. *Терапевт.* 2014; 2: 4–9. [Razin V.A., Gimaev R.Kh., Kayumova G.Kh. Plasmic markers of myocardial fibrosis in case of chronic heart insufficiency with preserved systolic function in arterial hypertensive patients. *Terapevt.* 2014; 2: 4–9. (In Russ.)]
5. Разин В.А., Каюмова Г.Х., Чернышева Е.В. Протеин плазмы при острой коронарной патологии. *Ульяновский мед.-биологич. ж.* 2013; 4: 16–19. [Razin V.A., Kayumova G.Kh., Chernysheva E.V. Plasma protein-A in acute coronary pathology. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2013; 4: 16–19. (In Russ.)]
6. Разин В.А., Гимаев Р.Х., Чернышева Е.В. и др. Маркеры миокардиального фиброза при коронарной патологии. *Ульяновский мед.-биологич. ж.* 2014; 1: 19–24. [Razin V.A., Gimaev R.H., Chernysheva E.V. et al. Markers of myocardial fibrosis in coronary artery disease. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2014; 1: 19–24. (In Russ.)]
7. Сапожников А.Н., Разин В.А., Чернышева Е.В. и др. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А при острой коронарной патологии. *Саратов. науч.-мед. ж.* 2014; 10 (1): 92–95. [Sapozhnikov A.N., Razin V.A., Chernysheva E.V. et al. Pregnancy associated plasma protein-A in acute coronary pathology. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2014; 10 (1): 92–95. (In Russ.)]
8. Сердечно-сосудистые заболевания в мире. Эпидемиология ишемической болезни сердца. *MedUniver.com.* <http://meduniver.com/Medical/cardiologia/1294.html> (дата обращения: 10.01.2016). [Cardiovascular diseases in the world. Epidemiology of ischemic heart disease. *MedUniver.com.* <http://meduniver.com/Medical/cardiologia/1294.html> (access date: January 10, 2016). (In Russ.)]
9. Consuegra-Sanchez L., Petrovic I., Cosin-Sales J. et al. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and proform of eosinophil major basic protein (proMBP) levels in patients with chronic stable angina pectoris. *Clin. Chim. Acta.* 2008; 391: 18–23.
10. Li X. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque. *Med. Hypotheses.* 2008; (70): 597–599.
11. Leeder S., Raymond S., Greenberg H. et al. *A race against time. The challenge of cardiovascular disease in developing economies.* New York: Columbia University. 2004; 24–29.