

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

ACTUAL ISSUES OF CARDIOLOGY

УДК 616.127-005.8

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Г. Х. КАЮМОВА^{1,2}, В. А. РАЗИН²

¹ *Общество с ограниченной ответственностью «BM clinic» –
многопрофильная больница. Ульяновск, Россия*

² *Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования
«Ульяновский государственный университет». Ульяновск, Россия*

Цель. Анализ уровней инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-I) в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы. Определение концентраций IGF-I у 71 пациента с острым коронарным синдромом, в группах сравнения и контроля.

Результаты. IGF-I при инфаркте миокарда ниже, чем в группе сравнения. Повышение IGF-I при нестабильной стенокардии не имеет достоверных различий с группами контроля и сравнения. Самые высокие уровни IGF-I – в группе сравнения, самые низкие – в случаях летальности. Пациенты старшей возрастной группы имеют более низкие концентрации IGF-I и более низкие репаративные возможности для восстановления поврежденной сосудистой стенки и миокарда. В аспекте «сердечно-сосудистого континуума» репаративная роль IGF-I также определена при остром повреждении почек у пациентов с ОКС. Корреляция IGF-I с основными лабораторными показателями почек отражает системный характер воздействия белка, возможность расширенного спектра применения. IGF-I у пациентов с ОКС в первые 24 часа выступает как вектор летальности.

Выводы. IGF-I – новый высокочувствительный биохимический маркер сосудистого воспаления и повреждения, может применяться в лабораторной диагностике острого коронарного синдрома. Уровни IGF-I снижаются с увеличением возраста пациентов с ОКС. В аспекте «сердечно-сосудистого континуума» репаративная роль IGF-I носит системный характер, оказывая свое благоприятное воздействие на почки.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, инсулиноподобный фактор роста-1, острый коронарный синдром, атеросклероз.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 IN ACUTE CORONARY SYNDROME

G. H. KAYUMOVA^{1,2}, V. A. RAZIN²

¹ *Public Limited Company BM Clinic. Ulyanovsk, Russia*

² *Federal State Educational Institution of higher Education Ulyanovsk State University.
Ulyanovsk, Russia*

Purpose. To analyze levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-I) in plasma in patients with acute coronary syndrome.

Materials and methods. The identification of concentrations of IGF-I in 71 patients with acute coronary syndrome, comparison groups and control.

Results. IGF-I in myocardial infarction is lower than in the comparison group. Increased IGF-I in unstable angina pectoris has no significant differences with control groups and comparisons. The highest IGF-I levels in the comparison group, the lowest in cases of mortality. Patients older age group have lower concentrations of IGF-I and lower regenerative capabilities to repair damaged vascular wall and myocardium. In the aspect of the «cardiovascular continuum» reparative role of IGF-I is also defined for acute kidney injury in patients with ACS. Correlation of IGF-I with the basic laboratory parameters of renal system reflect the nature of the protein impact, an opportunity for an expanded range of applications. IGF-I in patients with ACS within the first 24 hours acts as a vector of mortality.

Conclusions. IGF-I is a new highly sensitive biochemical marker of vascular inflammation and damage, can be used in the laboratory diagnosis of acute coronary syndrome. IGF-I levels decline with increasing age of patients with ACS. In the aspect of the «cardiovascular continuum» reparative role of IGF-I is systemic in nature, exerting its beneficial effects on the kidneys.

Key words: unstable angina, myocardial infarction, insulin-like growth factor-1, acute coronary syndrome, atherosclerosis.

Введение

В России среди социально значимых заболеваний ССЗ занимают первое место, каждый 13-й гражданин страдает той или иной патологи-

ей сердца и сосудов. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России составляет 53 % от всех летальных исходов. Это один из наихудших показателей в мире, который во многом свя-

зан с образом жизни населения, распространенностью курения и плохой информированностью о необходимой профилактике. 2015 год в России был посвящен сердечно-сосудистым заболеваниям и их профилактике [1].

Эпидемиология ишемической болезни сердца (ИБС) охватывает и население молодого трудоспособного возраста, и пожилого, старческого возрастов. В последние десятилетия заболеваемость и смертность от ИБС не имеет значимых гендерных различий. Отмечена тенденция роста заболеваемости ИБС среди молодого населения в возрасте 30–40 лет с исходными формами в инфаркт миокарда [2, 3].

ИБС входит в группу заболеваний, которые принято называть «сердечно-сосудистый континуум». Взаимосвязь и обусловленность общего этиопатогенеза «сердечно-сосудистого континуума» предполагает общие стратификационные факторы риска инсульта и инфаркта, артериальной гипертензии и почечной недостаточности [4].

Профилактическая направленность современной кардиологии – поиск принципиально новых факторов риска и ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, были выявлены белковые факторы роста и повреждения при остром коронарном синдроме: ассоциированный с беременностью плазменный протеин-А (РАРР-А) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-I). РАРР-А и IGF-I представляют собой циркулирующие в крови белковые комплексы, повышение концентрации которых при ИБС свидетельствует о нестабильности атеросклеротических бляшек [5, 6].

РАРР-А – цинксодержащая матриксная металлопротеиназа, секреция которой происходит фибробластами при повреждении атеросклеротической бляшки, в последующем РАРР-А разрывает связи между инсулиноподобным фактором роста (IGF-I) и связывающим его белком, повышая биодоступность фактора [7, 8].

IGF-I – белок из семейства инсулиноподобных факторов роста, по структуре и функциям похожий на инсулин, способствует восстановлению поврежденных тканей, стимуляции неоангиогенеза и вазодилатации. Мутации гена IGF-I приводили к увеличению продолжительности жизни у лабораторных животных [9, 10].

Цель настоящего исследования – анализ уровней IGF-I в плазме крови у больных с острым коронарным синдромом, выявление клинического и прогностического значения IGF-I у пациентов с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы

В исследование был включен 71 пациент (47 мужчин, 24 женщин) в возрасте от 40 до 70 лет с острым коронарным синдромом (ОКС). Средний возраст составил $57 \pm 8,5$ года. Всем больным проводилось комплексное обследование, предусмотренное стандартами медицинской помощи больным с ОКС. Кроме того, в плазме крови пациентов определялись уровни IGF-I. Забор крови производился в момент поступления пациента, до верификации диагноза, в количестве 5 мл путем венопункции. Исследуемые образцы подвергались центрифугированию при 1500 об/мин в течение 15 мин при температуре 20 °С; плазму крови отбирали и хранили при температуре –20 °С. Лабораторный анализ производился в течение последующих нескольких дней. Концентрация IGF-I определялась иммуноферментным методом (ИФА) с помощью наборов фирмы Diagnostic Systems Laboratories (США). Референтные величины – 81–284 нг/мл.

Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Группу сравнения составили 40 пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (стабильные формы стенокардии). Группа контроля и группа сравнения также были исследованы на 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 оценивалось при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) и U-критерия Манна – Уитни (при непараметрическом распределении). Для определения взаимосвязей между количественными параметрами применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. Для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Исследование было 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 у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Сорок пациентов группы сравнения – пациенты с артериальной гипертензией, хронической ишемической болезнью сердца. Диагноз верифицирован согласно принятым стандартам, диспансерное наблюдение и лечение проводились амбулаторно.

Группа контроля – 20 человек, практически здоровые люди по итогам проведенного медицинского осмотра.

Группа исследования – 71 пациент при поступлении в стационар имели клинику острой коронарной патологии: в течение 24 часов – ангинозные боли, нестабильную гемодинамику, нарушения ритма сердца (табл. 1).

Таблица 1

Состав группы исследования

Клиника	Количество пациентов
ОКС с подъемом сегмента ST	37
ОКС без подъема сегмента ST	34
Острый инфаркт миокарда	44
Нестабильная стенокардия	27
Смерть от инфаркта миокарда	9
Досуточная летальность	8
Фибрилляция предсердий при поступлении	18
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе	11

В основной группе в течение суточного мониторинга и лечения у 44 пациентов был верифицирован инфаркт миокарда (ИМ), у 27 – нестабильная стенокардия.

Диагноз ИМ был обоснован на клинических признаках, данных электрокардиографии – патологическом зубце Q, специфических изменениях сегмента ST; ультразвуковом исследовании сердца – снижении фракции выброса, сегментарном нарушении кинеза в миокарде; повышении в крови уровней тропонина I, креатинфосфокиназы фракции МВ (КФК-МВ), С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы 1-й фракции (ЛДГ1) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ маркеров некроза и воспаления у пациентов с острым инфарктом миокарда

Показатель	ОИМ (n=44)	ОИМ с зубцом Q (n=36)	ОИМ без зубца Q (n=8)
Возраст, лет	58,2±8,9	58,8±8,6	55,3±9,9
Тропонин, нг/мл	2,58±0,08	2,65±0,08	2,32±0,11
КФК МВ, ед/мл	125,81±30,18	142,44±36,33	51,0±9,48
ЛДГ-1, ед/мл	458,33±48,48	507,46±55,98	237,25±18,75
СРБ, ед/мл	11,1±1,5	12,71±1,70	3,86±1,53

В 27 случаях нестабильной стенокардии очаговых изменений на электрокардиограмме не выявлено, локальная сократимость, по данным ультразвуковой диагностики, не нарушена, повышения концентрации маркеров некроза миокарда в плазме не было.

Анализ IGF-I проводился во всех исследовательских группах и представлен в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительный анализ IGF-I при ОКС с последующим исходом в конечные точки и в группах сравнения и контроля

Показатель	IGF-I, нг/мл	p
Группа контроля (n=20)	161,29±6,96	<0,0001
Группа сравнения (n=40)	173,63±8,26	₁ =0,0001
Нестабильная стенокардия (n=27)	179,68±44,09	₁ = 0,071 ₂ = 0,399
Острый инфаркт миокарда (n=44)	159,40±43,26	₁ = 0,847 ₂ = 0,043 ₃ = 0,061
Смерть от острого инфаркта миокарда (n=9)	126,06 ±15,12	₁ <0,0001 ₂ = 0,0001 ₃ <0,0001 ₄ <0,0001

Примечание. p₁ – сравнение с группой контроля, p₂ – сравнение с группой сравнения, p₃ – сравнение с нестабильной стенокардией, p₄ – сравнение с инфарктом миокарда.

Показатели IGF-I у пациентов с острым инфарктом миокарда составили 159,40±43,26 и были достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения (p₂=0,043), достоверно выше, чем в девяти случаях летального исхода от инфаркта миокарда (p₄<0,0001). Отмечено повышение уровней IGF-I в группе сравнения и у пациентов с нестабильной стенокардией. Уровни IGF-I у пациентов в группе сравнения были достоверно выше, чем в группе контроля (p₁=0,0001), и составили 173,63±8,26. Повышение концентраций IGF-I у пациентов с нестабильной стенокардией не имеет достоверных различий с группами контроля и сравнения. Достоверность повышения IGF-I при нестабильной стенокардии определяется в сравнительном анализе с уровнями IGF-I в девяти случаях летального исхода (p₃<0,0001), и как возможное повышение уровней IGF-I при нестабильной стенокардии рассматривается в случаях сравнения с IGF-I при инфаркте миокарда (p₃=0,061).

Ранее было отмечено, что IGF-I – белок, подобный инсулину, осуществляет регуляцию процессов роста и дифференциации клеток и тканей. Чтобы обосновать и объективно расширить био-

логическую роль IGF-I, в исследовании выделены следующие клинические аспекты – корреляции IGF-I с биологическими факторами, в частности с возрастом пациента с ОКС; IGF-I как вектор исхода ОКС в первые 24 часа; IGF-I – в системе «сердечно-сосудистый континуум».

Анализ уровней IGF-I при ОКС выявил наличие корреляции белка с возрастом пациента (рис. 1).

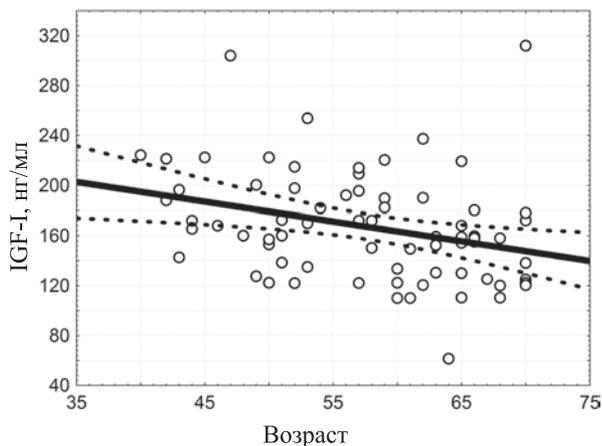


Рис. 1. Корреляция уровней IGF-I и возраста пациентов с ОКС

Уровни IGF-I имеют статистически значимые ($p < 0,05$) отрицательные связи средней степени с возрастом пациента ОКС ($r = -0,3$, $p = 0,015$) (рис. 1). В данном исследовании выявлено, что у пациентов старшей возрастной группы ослабление процессов восстановления тканей поврежденного миокарда, сосудистой стенки можно объяснить низкими концентрациями IGF-I как гуморального фактора роста.

Уровни IGF-I у пациентов с ОКС в первые 24 часа имеют важное клиничко-прогностическое значение. У пациентов с ОКС при благоприятном исходе уровни IGF-I составили $172,31 \pm 44,17$, а в восьми случаях досуточной летальности – $126,16 \pm 16,17$ (рис. 2).

Таким образом, IGF-I в восьми случаях досуточной летальности в 1,36 раза ниже, чем у пациентов с исходом в инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию.

Принято считать, что ОКС с подъемом сегмента ST в первые 24 часа имеет наиболее неблагоприятный прогноз для жизни и здоровья. Сравнительный анализ IGF-I в двух подгруппах ОКС, согласно принятой классификации элевации сегмента ST, представлен на рисунке 3.

У 34 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST уровни IGF-I составили $179,15 \pm 41,29$, что несколько выше, чем у 37 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST – $156,15 \pm 44,78$. Концентрации

IGF-I у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST приближены к показателям при нестабильной стенокардии – $179,68 \pm 44,09$ (табл. 3). Возможно предположение, что при доминировании IGF-I в 1,14 раза способствует наиболее благоприятному исходу ОКС без повреждения миокарда, без элевации сегмента ST на электрокардиограмме.

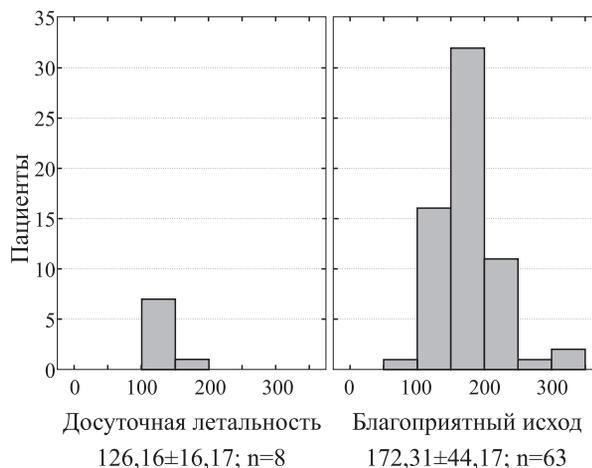


Рис. 2. Анализ IGF-I у пациентов с ОКС в первые 24 часа и в восьми случаях досуточной летальности от инфаркта миокарда

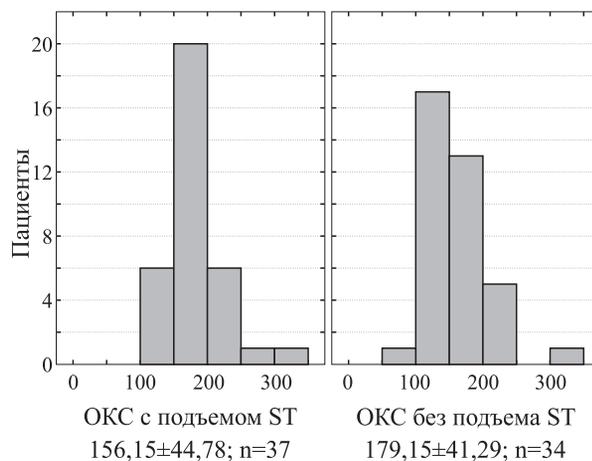


Рис. 3. Сравнительный анализ концентраций IGF-I у пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST

У 18 пациентов при поступлении проводилась медикаментозная, электроимпульсная кардиоверсии в виду фибрилляции предсердий. Уровни IGF-I у них были выше $186,78 \pm 59,14$, чем у 53 пациентов с синусовым ритмом на электрокардиограмме – $160,43 \pm 36,45$ (рис. 4).

На рисунке 4 представлены гистограммы IGF-I, концентрации IGF-I у пациентов с ОКС с фибрилляцией предсердий в 1,16 раза выше, чем у пациентов с синусовым ритмом на электрокардиограмме.

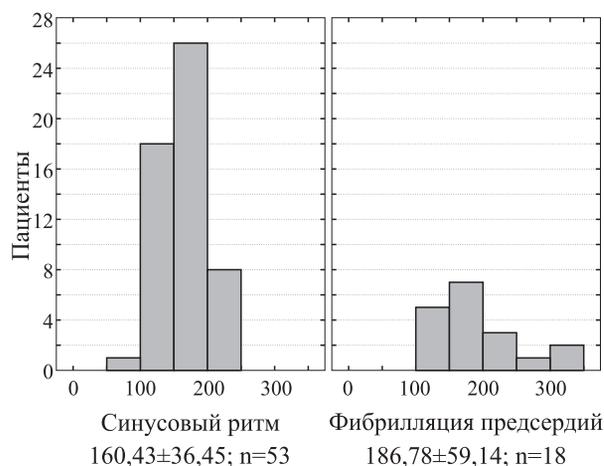


Рис. 4. Сравнительный анализ уровней IGF-I у пациентов с ОКС с фибрилляцией предсердий при поступлении

У 11 пациентов, в анамнезе которых перенесенный инфаркт миокарда, уровни IGF-I оказались ниже – 137,21±25,91, чем у пациентов без очагового поражения миокарда ранее – 172,59±46,01 (рис. 5).

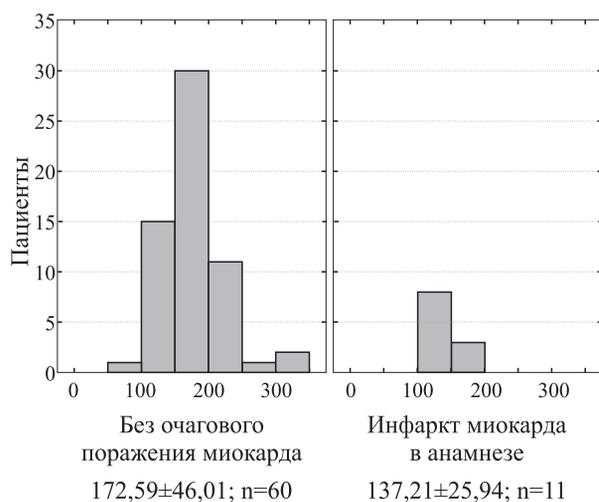


Рис. 5. Сравнительный анализ IGF-I у пациентов с ОКС по признаку очагового поражения миокарда в анамнезе

Таким образом, уровни IGF-I у пациентов без очагового поражения миокарда в анамнезе выше в 1,26 раза. Снижение уровней IGF-I при повторных сосудистых атаках возможно вследствие ослабления восстановительного потенциала уже поврежденных тканей.

В рамках «сердечно-сосудистого континуума» ОКС сопровождается множеством осложнений других органов и систем. В частности, вследствие нарушения гемодинамики и гипоперфузии почечных сосудов развивается острое повреждение почек (ОПП) (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ уровней IGF-I и показателей функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом

Показатель	ОКС (n=71)	Досуточная летальность (n=8)	Пациенты с благоприятным прогнозом для жизни (n=62)
Креатинин, мкмоль/л	97,84±23,01	102,55±26,19	97,16±22,67
Мочевина, ммоль/л	6,51±2,03	6,94±1,55	6,45±2,10
СКФ Cockcroft Cauld	85,36±28,42	79,33±26,25	86,24±28,82
СКФ EPI	72,07±21,05	64,44±17,01	73,17±21,47

Примечание. ОКС – острый коронарный синдром, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

У всех пациентов группы исследования отмечено умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Согласно критериям RIFLE, ОПП в данном исследовании можно классифицировать как риск (повышение креатинина в 1,5 раза или снижение СКФ на 25 %). В восьми случаях летального исхода отмечены максимальные значения креатинина – 102,55±26,19, мочевины – 6,94±1,55 и минимальные значения СКФ по двум видам расчета.

Возможные корреляции IGF-I с основными показателями азотвыделительной функции почек у пациентов с ОКС приведены в таблице 5.

Таблица 5

Сравнительный анализ связей IGF-I с показателями функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом

Показатель	ОКС (n=71)	Досуточная летальность (n=8)	Пациенты с благоприятным прогнозом для жизни (n=62)
Креатинин, мкмоль/л	r=0,40, p=0,0004	r=0,03, p=0,94	r=0,50, p=0,0001
Мочевина, ммоль/л	r=0,10, p=0,39	r=-0,03, p=0,93	r=0,23, p=0,13
СКФ Cockcroft Cauld	r=-0,22, p=0,05	r=0,30, p=0,46	r=-0,30, p=0,016
СКФ EPI	r=-0,21, p=0,06	r=0,22, p=0,58	r=-0,31, p=0,014

В 62 случаях благоприятного исхода ОКС имеет положительные корреляции средней степени IGF-I с креатинином (r=0,50, p=0,0001), аналогичные отрицательные связи средней степени IGF-I с СКФ Cockcroft Cauld и СКФ EPI (r=-0,30, p=0,016 и r=-0,31, p=0,014 соответственно) (рис. 6, 7).

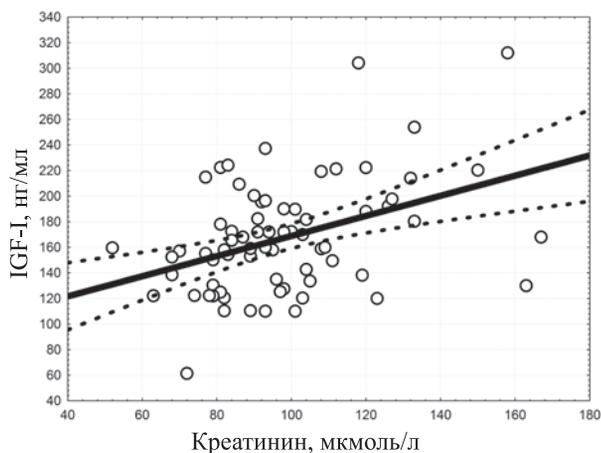


Рис. 6. Корреляция IGF-I с уровнями креатинина в 62 случаях благоприятного исхода ОКС

Как видно из представленного графика, уровни IGF-I имеют статистически значимые ($p < 0,05$) положительные связи средней степени с уровнями креатинина.

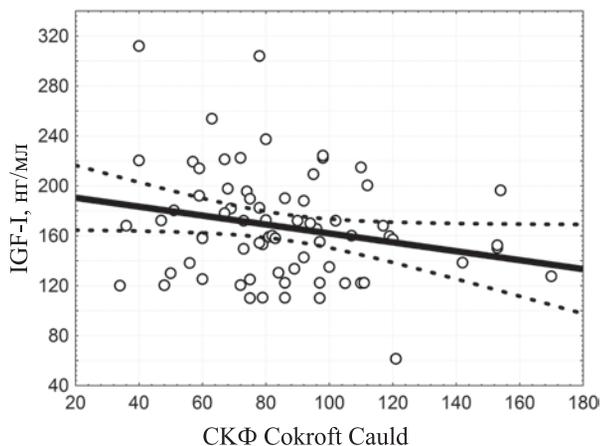


Рис. 7. Корреляция IGF-I с СКФ Cokroft Cauld у пациентов в 62 случаях благоприятного исхода ОКС

Как видно из представленного графика, уровни IGF-I имеют статистически значимые ($p < 0,05$) отрицательные связи средней степени с уровнями СКФ Cokroft Cauld.

Представленные корреляции IGF-I, а значит, и повышение концентраций белка у пациентов с благоприятным исходом также не противоречит основной биологической роли белка – белковый фактор роста с системным спектром действия.

Обсуждение

В современном стандарте неотложная кардиология стремится к открытию и внедрению новых маркеров лабораторной диагностики острого коронарного синдрома, отвечающих основным требованиям достоверности верификации диагноза, показательности в первые часы клинической ата-

ки, свойствами прогноза исхода заболевания. Лабораторные исследования IGF-I позволяют полно-масштабно увидеть картину острого коронарного синдрома уже в первые часы и предопределить прогноз заболевания [11, 12].

Стратификация риска исходов острого коронарного синдрома напрямую связана с уровнями IGF-I. Показатели IGF-I у пациентов с острым инфарктом миокарда достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения, и достоверно выше, чем в случаях летального исхода от инфаркта миокарда. Уровни IGF-I у пациентов в группе сравнения достоверно выше, чем в группе контроля. Повышение концентраций IGF-I у пациентов с нестабильной стенокардией не имеет достоверных различий с группами контроля и сравнения. Достоверное повышение IGF-I при нестабильной стенокардии определяется в сравнительном анализе с уровнями IGF-I в случаях летального исхода [13].

Уровни IGF-I у пациентов группы сравнения достоверно высокие, и немного выше, чем в группе контроля. Самые низкие уровни IGF-I оказались в случаях летального исхода, в 1,27 раза ниже, чем в группе контроля [14].

Репаративная роль IGF-I аналитически выражается в отрицательных статистических связях IGF-I с возрастом пациентов с ОКС. Пациенты старшей возрастной группы имеют более низкие концентрации IGF-I и более низкие репаративные возможности для восстановления поврежденной сосудистой стенки и миокарда.

В аспекте «сердечно-сосудистого континуума» репаративная роль IGF-I также определена при остром повреждении почек у пациентов с ОКС. Корреляция IGF-I с основными лабораторными показателями почек отражают системный характер воздействия белка.

IGF-I у пациентов с ОКС в первые 24 часа выступает как вектор летальности, самые низкие показатели IGF-I в восьми случаях досуточной летальности – $126,16 \pm 16,17$ [14].

Выводы

IGF-I – новый высокочувствительный биохимический маркер сосудистого воспаления и повреждения, может применяться в лабораторной диагностике острого коронарного синдрома. Уровни IGF-I снижаются с увеличением возраста пациентов с ОКС, что свидетельствует об ослаблении процессов роста и репарации в поврежденных участках сосудистой стенки, миокарда. В аспекте «сердечно-сосудистого континуума» репаративная роль IGF-I носит системный характер, оказывая свое благоприятное воздействие на почки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 2015 – the year of fight against cardiovascular diseases in Russia [Internet]. Medaboutme.ru [updated 2015 December 18; cited 2016 February 20]. Available from: <https://medaboutme.ru/zdorove/publikacii/stati/kardiorisk>.
2. Cardiovascular disease in the world. Epidemiology of coronary heart disease [Internet]. MedUniver.com [cited 2016 Februar 20]. Available from: <http://meduniver.com/Medical/Cardiologia/1294.html>
3. Fact sheet № 317 [Internet]. World Health Organization: [updated 2015 Janur, cited 2016 February 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru>.
4. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am. Heart J. 1991; 121 (4 Pt 1): 1244–1263.
5. Li X. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque. Med. Hypotheses. 2008; 70: 597–599.
6. Lund J. Circulating pregnancy-associated plasma protein: A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. Circulation. 2003; 108: 1924–1926.
7. Шевченко О. П., Слесарева Ю. С., Шевченко А. О. Роль PAPP-A в развитии повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2011; 2 (88): 66–67.
8. Shevchenko O. P., Slesareva Yu. S., Shevchenko A. O. The role of PAPP-A in the development of atherosclerotic plaque damage in patients with coronary heart disease. Journal of Cardiology. 2011; 2 (88): 66–67. [In Russ.].
9. Consuegra-Sanchez L. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosin-

ophil major basic protein levels in patients with chronic stable angina pectoris. Clin. Chim. Acta. 2008; 391: 18–23.

10. Insulin-like Growth Factor-I (E3R) human >95% (HPLC), recombinant, expressed in E. coli, lyophilized powder [Internet]. Sigma-Aldrich: Available from: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/12656?lang=en®ion=RU>.

11. Ageing in Drosophila: the role of the insulin/Igf and TOR signalling network [Internet]. Pubmed.gov: Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20849947>.

12. Каюмова Г. Х., Разин В. А. Анализ маркеров роста и повреждения при остром коронарном синдроме. Кардиология Узбекистана. 2015; 2: 169.

13. Kayumova G. H., Razin V. A. Analysis of the growth and damage markers in acute coronary syndrome. Cardiology of Uzbekistan J. 2015; 2: 169. [In Russ.].

14. Разин В. А., Каюмова Г. Х., Чернышева Е. В. Протеин плазмы при остром коронарном синдроме. Ульяновский медико-биологический журнал. 2013; 4: 16–19.

15. Razin V. A., Kayumova G. H., Chernisheva E. V. Plasma protein in acute coronary. Ulyanovsk biomedical. J. 2013; 4: 16–19. [In Russ.].

16. Разин В. А., Чернышева Е. В., Каюмова Г. Х. и др. Маркеры фиброза миокарда при остром коронарном синдроме. Ульяновский медико-биологический журнал. 2014; 1: 19–24.

17. Razin V. A., Chernisheva E. V., Kayumova G. H. et al. Markers of myocardial fibrosis in acute coronary syndromes. Ulyanovsk biomedical. J. 2014; 1: 19–24. [In Russ.].

18. Сапожников А. Н., Разин В. А., Каюмова Г. Х. и др. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А при остром коронарном синдроме. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 1: 92–95.

19. Sapozhnikov A. N., Razin V. A., Kayumova G. H. et al. Pregnancy of associated plasma protein A with acute coronary. Saratov. Scientific. MJ. 2014; 1: 92–95. [In Russ.].

Статья поступила 16.04.2016

Для корреспонденции:

Каюмова Гюзелия Хатыбулловна
 Адрес: 432045, Ульяновск,
 ул. Промышленная, 93
 Тел.: 8-937-275-54-91
 E-mail: guzeliya-k@rambler.ru

For correspondence:

Kayumova Guzeliya
 Address: 93, Promyshlennaya st., Ulyanovsk,
 432045, Russian Federation
 Tel.: +7-937-275-54-91
 E-mail: guzeliya-k@rambler.ru