

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА С ТЯЖЕСТЬЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН

¹Стрельникова М.В., ²Синеглазова А.В.

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, e-mail: michurinamv@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

Цель работы: изучить особенности взаимосвязи между маркерами общего воспаления, показателями систем перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в ассоциации с тяжестью повреждения миокарда при остром коронарном синдроме (ОКС) у мужчин. В исследование включено 98 мужчин с ОКС. У пациентов в крови определяли маркеры некроза миокарда, системного воспалительного ответа, показатели ПОЛ и АОЗ. Установлено, что при инфаркте миокарда (ИМ) средние содержания лейкоцитов ($10,9 [7,9-15,7] \cdot 10^9/\text{л}$) и СРБ ($18,0 [5,4-59,8]$ мг/л), а также частота их повышения ($n=44$; 60% и $n=46$; 75% соотв.) имели более высокие значения, чем при нестабильной стенокардии (НС) ($8,4 [6,5-9,8] \cdot 10^9/\text{л}$; $p=0,001$; $2,2 [1,3-5,2]$ мг/л; $p<0,001$; $n=5$; 20%; $p=0,001$; $n=4$; 18%; $p<0,001$ соотв.). Данную взаимосвязь подтверждает корреляция уровня лейкоцитов и СРБ с тропонином I ($r_s=0,363$; $p<0,001$ и $r_s=0,567$; $p<0,001$ соотв.) и КФК МВ ($r_s=0,380$; $p<0,001$ и $r_s=0,559$; $p<0,001$ соотв.). При ИМ с подъемом сегмента ST снижение активности пероксидазы встречалось чаще ($n=28$; 54%), чем при ИМ без подъема сегмента ST ($n=5$; 26%; $p=0,039$); (ОШ=3,3 ДИ 95% [1,027–10,395]). Выявлена прямая взаимосвязь уровня тропонина I с содержанием вторичных изопропанолэкстрагируемых продуктов ПОЛ ($r_s=0,247$; $p=0,015$) и обратная – с активностью глутатионредуктазы ($r_s=-0,276$; $p=0,006$). Установлена прямая корреляция уровня СОЭ с содержанием вторичных изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ ($r_s=0,282$; $p=0,008$) и обратная – с активностью пероксидазы ($r_s=-0,253$; $p=0,017$), а также обратная ассоциация ферритина – с активностью супероксиддисмутазы ($r_s=-0,308$; $p=0,010$). Повышение маркеров общего воспаления, показателей ПОЛ и снижение АОЗ взаимосвязаны как между собой, так и с тяжестью некроза миокарда у мужчин с ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, системное воспаление, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, стеноз коронарных артерий

RELATIONSHIP OF INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS WITH SEVERITY OF MYOCARDIAL INJURY IN ACUTE CORONARY SYNDROME IN MEN

¹Strelnikova M.V., ²Sineglazova A.V.

¹South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, e-mail: michurinamv@mail.ru;

²Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan

Objective: to study the features of the relationship between markers of general inflammation, indicators of lipid peroxidation systems (LPO) and antioxidant defense (AOD) in association with the severity of myocardial damage in acute coronary syndrome (ACS) in men. The study included 98 men with ACS. In patients in the blood, markers of myocardial necrosis, a systemic inflammatory response, and LPO and AOD indicators were determined. It was found that with myocardial infarction (MI), the average contents of leukocytes ($10.9 [7.9-15.7] \cdot 10^9 / \text{l}$) and CRP ($18.0 [5.4-59.8]$ mg / l), as well as the frequency of their increase ($n = 44$; 60% and $n = 46$; 75% respectively) had higher values than with unstable angina (NS) ($8.4 [6.5-9.8] \cdot 10^9 / \text{l}$; $p = 0.001$; $2.2 [1.3-5.2]$ mg / l; $p < 0.001$; $n = 5$; 20%; $p = 0.001$; $n = 4$; 18%; $p < 0.001$ resp.) This relationship is confirmed by the correlation of the level of leukocytes and CRP with troponin I ($r_s = 0.363$; $p < 0.001$ and $r_s = 0.567$; $p < 0.001$, respectively) and CPK MV ($r_s = 0.380$; $p < 0.001$ and $r_s = 0.559$; $p < 0.001$, respectively). In MI with an increase in the ST segment, a decrease in peroxidase activity was more frequent ($n = 28$; 54%) than in MI without an increase in the ST segment ($n = 5$; 26%; $p = 0.039$); (OR = 3.3 CI 95% [1.027-10.395]). A direct correlation was found between the level of troponin I and the content of secondary isopropanol-extractable lipid peroxidation products ($r_s = 0.247$; $p = 0.015$) and the reverse relationship with glutathione reductase activity ($r_s = -0.276$; $p = 0.006$). A direct correlation was found between the ESR level and the content of secondary isopropanol-soluble lipid peroxidation products ($r_s = 0.282$; $p = 0.008$) and the reverse correlation with peroxidase activity ($r_s = -0.253$; $p = 0.017$), as well as the inverse association of ferritin with superoxide dismutase activity ($r_s = -0.308$; $p = 0.010$). An increase in markers of general inflammation, LPO, and a decrease in AOD were associated both with each other and with the severity of myocardial necrosis in men with ACS.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, systemic inflammation, lipid peroxidation, antioxidant defense, stenosis of coronary arteries

В настоящее время окислительный стресс и воспаление рассматривают как важные звенья атерогенеза [1, 2]. У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) наряду с прооксидантами, как правило, отмечается и повышение уровней антиоксидантов (пероксидазы и супероксиддисмутазы) [3]. Однако при инфаркте миокарда (ИМ) на фоне активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) было установлено снижение антиоксидантной защиты (АОЗ), что негативно сказывалось на процессе восстановления [4, 5]. Было показано, что при остром коронарном синдроме (ОКС) на фоне дисбаланса про- и антиоксидантных систем также может возрастать уровень окислительного стресса [1, 6].

Распространенными критериями общего воспаления являются лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ). В ряде работ показана их высокая чувствительность и ценность в прогнозировании осложнений ИБС [7–9] и связь с ОКС [10]. Последние годы ферритин также рассматривается как маркер системного воспалительного ответа. В работе М. Moradi и соавторов продемонстрирована его прямая связь с развитием ИМ и коронарного атеросклероза [11]. Однако некоторые ученые опровергают наличие взаимосвязи уровня ферритина с развитием ИБС [12].

Проведя анализ ведущих научных публикаций, можно прийти к заключению, что большинство исследований посвящено изучению отдельных вопросов о процессах системного воспалительного ответа, липопероксидации и АОЗ при ИБС и, в частности, при ОКС. Мы полагаем, что изменение системы «ПОЛ-АОЗ» и воспалительный ответ могут быть как взаимосвязаны между собой, так и иметь ассоциацию с тяжестью ОКС, что и явилось основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования – изучить особенности взаимосвязи между маркерами общего воспаления, показателями систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в ассоциации с тяжестью некроза миокарда и степенью коронарных стенозов при остром коронарном синдроме у мужчин.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 98 мужчин, которые были госпитализированы с острым коронарным синдромом в отделение кардиологии № 2 ГБУЗ ЧОКБ в 2014–2018 гг. Средний возраст больных составил $57,3 \pm 0,8$ лет. При дифференцировке пациентов у 74 % (n = 74) больных выявлен инфаркт миокарда (ИМ), а у 26 % (n = 25) – нестабильная стенокардия (НС). Для верификации диагноза ОКС использовались критерии клинических рекомендаций по ведению больных с ОКС (2016, 2018 гг.) [13, 14].

В структуре пациентов с ОКС преобладали больные с ИМ с подъемом сегмента ST и Q-ИМ (рис. 1). Двум обследованным (2 %) оценить наличие зубца Q не представлялось

возможным в связи с тем, что имелось нарушение проводимости по типу полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ). Пациенты с различной тяжестью повреждения миокарда по данным ЭКГ были сопоставимы по возрасту (ср. возраст с НС – 56 [47–62] года; ср. возраст с ИМ без подъема сегмента ST– 62 [55–65] года; ср. возраст с ИМ с подъемом сегмента ST– 58 [51,2–62] года соотв., $p_{1,2} = 0,090$; $p_{1,3} = 0,059$ и $p_{2,3} = 0,802$).

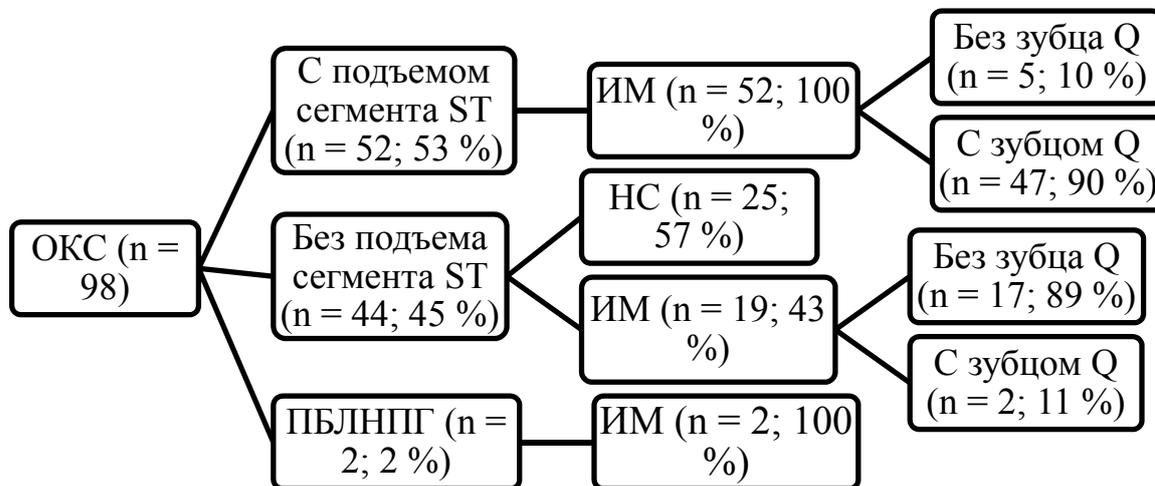


Рис. 1. Электрокардиографическая характеристика обследуемой когорты

Общий анализ крови исследован у всех пациентов на автоматических анализаторах UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, США) и XT-2000i (Sysmex, Япония). Дополнительно проводился ручной подсчет лейкоцитарной формулы. За повышение уровня лейкоцитов принималось абсолютное их содержание в плазме крови $> 8,8 \cdot 10^9/\text{л}$. Уровень СОЭ изучали по методу Панченко. Ускоренной считалась СОЭ > 10 мм/час. С-реактивный белок (СРБ) исследован у 83 больных (95 %) с помощью иммунотурбодиметрического метода на анализаторах AU480 (Beckman Coulter, США) и Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Нормальным значением для СРБ считалось ≤ 6 мг/л. Уровень ферритина определяли с помощью метода иммуноферментного анализа при помощи тест-системы фирмы ORGENTEC Diagnostika GmbH (Германия) на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе BioChem Analette (High Technology Inc., США).

Для изучения маркеров некроза миокарда в сыворотке определяли уровень тропонина I с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на иммунологическом анализаторе Immunlite 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия) и содержание КФК-МВ методом ферментативного иммуноингибирования на биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США).

Параметры ПОЛ в сыворотке крови определяли по методике И.А. Волчегорского и соавторов (1989 г.) спектрофотометрически с отдельной регистрацией липопероксидов в

гептановой [г] и изопропанольной [и] фазах липидного экстракта на аппарате СФ-56 (Россия). Результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.): E_{232}/E_{220} – относительное содержание диеновых конъюгатов (первичные продукты ПОЛ); E_{228}/E_{220} – уровень кетодиенов и сопряженных триенов (вторичные продукты ПОЛ); E_{400}/E_{220} – относительное содержание шиффовых оснований (конечные продукты ПОЛ).

Измерение активности АОЗ крови проводили на спектрофотометре «СФ 104»: пероксидазы – по методу Т. Попова (1971 г.), глутатионредуктазы – по В.С. Асатиани (1969 г.), каталазы – по Королюк и др. (1988 г.), супероксиддисмутазы (СОД) – по С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей (1985 г.).

Электрокардиография покоя регистрировалась в 12 отведениях со скоростью записи 50 мм/с на аппарате «Fucuda Denshi» (Autocardiner FCP-2155, Германия). Элевация сегмента ST констатировалась при подъеме сегмента ST выше изолинии >1 мм. Патологический зубец Q диагностировался при $Q > 1/4$ зубца R.

Коронароангиография выполнена в экстренном порядке на аппаратах Artis Zee Floor (Siemens, Германия) и Infinix CF-i/SP (Toshiba, Япония) посредством правого или левого трансрадиального или бедренного доступа с использованием контрастного вещества (Ультравист, Оптирей) под местной анестезией 2% лидокаином. Серьезных осложнений коронароангиографии (контраст-индуцированной нефропатии, анафилактического шока) у обследованных пациентов зарегистрировано не было. Тяжелым считался стеноз КА на 75% и более, а окклюзией – 100% коронарный стеноз.

Для статистического анализа использовалась программа «SPSS 22.0» (IBM, США). При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде средней арифметической и ее средней ошибки ($M \pm m$). Нормальное распределение установлено только для показателя возраста в когорте больных ОКС. При отличном от нормального распределении параметры выражались в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [25–75\%]$). Межгрупповые различия по количественным показателям оценивались с применением U-критерия Манна – Уитни. Качественные переменные описывались абсолютным количеством больных (n) и их процентными долями (%). Для качественных признаков рассчитывался χ^2 по методу Пирсона, при ожидаемой частоте изучаемого признака менее 5 – точный критерий Фишера. Статистические взаимосвязи определены непараметрическим корреляционным анализом по Спирмену. Рассчитывалось отношение шанса (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Общий анализ изменений маркеров системного воспалительного ответа показал (рис. 2), что у мужчин с ОКС наиболее часто диагностировано повышение содержания С-реактивного белка ($n = 50$ из 83 обследованных), несколько реже, у половины пациентов, выявлено наличие лейкоцитоза ($n = 49$). Каждый шестой больной имел ускорение СОЭ ($n = 15$ из 88) или повышение уровня ферритина ($n = 12$ из 74).

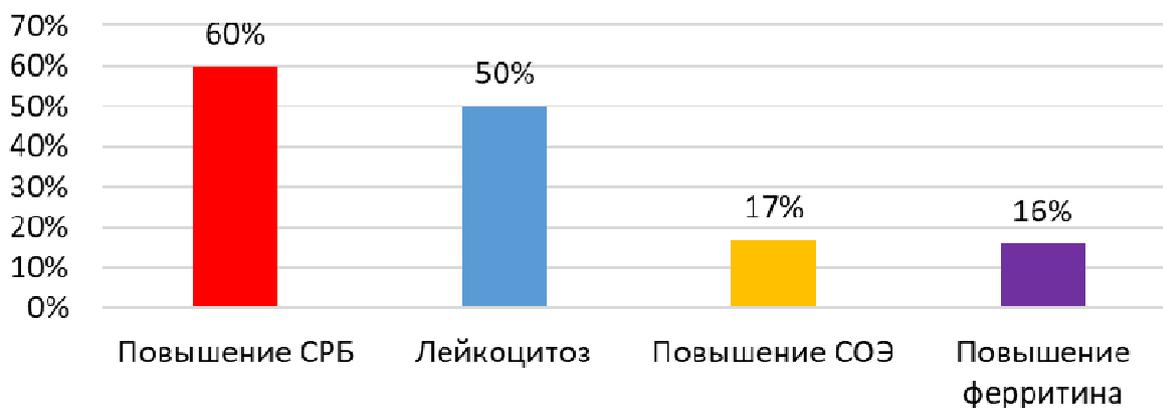


Рис. 2. Частота повышения маркеров системного воспалительного ответа у мужчин, госпитализированных с ОКС

При ИМ лейкоцитоз и повышение СРБ встречались достоверно чаще, чем при НС (табл. 1). Шанс наличия лейкоцитоза у пациентов с ИМ был в 6 раз выше (ДИ 95 % [2,048–17,985]), а повышения СРБ – в 13,8 раз выше (ДИ 95 % [4,033–47,222]), чем у лиц с НС.

Таблица 1

Частота повышения маркеров системного воспалительного ответа у мужчин с НС и ИМ

| Показатель | n ₁ | НС (n = 25) | | ИМ (n = 73) | | p |
|---------------------|----------------|----------------|----|----------------|----|------------------|
| | | n | % | n | % | |
| Лейкоцитоз | 98 | 5 | 20 | 44 | 60 | 0,001 |
| Повышение СОЭ | 88 | 2 | 9 | 13 | 20 | 0,336 |
| Повышение СРБ | 83 | 4 | 18 | 46 | 75 | <0,001 |
| Повышение ферритина | 74 | 3 | 16 | 9 | 16 | 1,000 |

Среднее содержание лейкоцитов и СРБ у мужчин с ИМ также было достоверно выше, а СОЭ имела тенденцию к более высокому значению, чем у больных с НС (табл. 2).

Таблица 2

Средние значения маркеров системного воспалительного ответа у мужчин с НС и ИМ

| Показатель | НС (n = 25) | ИМ (n = 73) | p |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| | Me [25–75 %] | Me [25–75 %] | |
| Лейкоциты, *10 ⁹ /л | 8,4 [6,5–9,8] | 10,9 [7,9–15,7] | 0,001 |
| СОЭ, мм/час | 5 [3–6] | 6 [3–12] | 0,065 |
| СРБ, мг/л | 2,2 [1,3–5,2] | 18,0 [5,4–59,8] | <0,001 |
| Ферритин, нг/мл | 216,3 [92,8–272,6] | 125,2 [76,8–294,5] | 0,608 |

Показательна установленная при анализе прямая корреляционная взаимосвязь параметров системного воспалительного ответа с уровнем маркеров повреждения миокарда, максимальным процентом стеноза и количеством стенозов КА ≥ 75 % (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи параметров системного воспалительного ответа, маркеров некроза миокарда, коронароангиографических данных у мужчин, госпитализированных с ОКС

| Общие признаки воспаления | Уровень лейкоцитов, *10 ⁹ /л | СОЭ, мм/час | СРБ, мг/л | Ферритин, нг/мл |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|
| КФК-МВ, ед/л | r_s = 0,380 p < 0,001 | r _s = 0,002 p = 0,983 | r_s = 0,559 p < 0,001 | r _s = 0,095 p = 0,419 |
| Тропонин I, нг/мл | r_s = 0,363 p < 0,001 | r _s = 0,059 p = 0,586 | r_s = 0,567 p < 0,001 | r _s = 0,054 p = 0,651 |
| Максимальный стеноз КА, % | r _s = 0,171 p = 0,093 | r _s = 0,071 p = 0,514 | r_s = 0,357 p = 0,001 | r _s = 0,012 p = 0,916 |
| Количество стенозов КА ≥ 75 % | r _s = 0,151 p = 0,137 | r _s = 0,068 p = 0,529 | r_s = 0,308 p = 0,005 | r _s = 0,043 p = 0,716 |

У больных с окклюзиями КА значение С-реактивного белка было достоверно выше (25,1 [5,3–59,7] мг/л), чем у мужчин без окклюзий КА (9,3 [1,8–20,1] мг/л; p = 0,006).

Суммируя полученные данные, можно заключить, что наибольшее количество достоверных связей показателей повреждения миокарда и стенозирования КА установлено с уровнем

С-реактивного белка, значение которого возрастало параллельно как с тяжестью некроза миокарда, так и с выраженностью коронарных стенозов. Эти данные согласуются с результатами, полученными ранее другими исследователями [8, 15], и дополняют пул работ, показавших тесную ассоциацию воспаления с тяжестью течения ОКС и проявлений

коронарного атеросклероза. Таким образом, повышение уровня С-реактивного белка при ОКС является не только отражением выраженности общего воспалительного ответа организма, но и выступает в качестве предиктора тяжести коронарного атеротромбоза и повреждения миокарда.

При анализе средних показателей системы «ПОЛ-АОЗ» в зависимости от наличия ИМ достоверных различий получено не было. Однако стоит отметить, что в 96 из 98 случаев (98%) активность глутатионредуктазы у мужчин с ОКС имела сниженное референсное значение.

При разделении пациентов на группы в зависимости от тяжести инфаркта миокарда было показано, что при ИМ с подъемом сегмента ST активность пероксидазы имела тенденцию к более низким значениям (3,3 [2,4–4,4] ммоль/л/с), чем при ИМ без подъема сегмента ST (4,1 [3,0–4,6] ммоль/л/с; $p = 0,058$). Кроме того, при ИМ с подъемом сегмента ST снижение активности пероксидазы встречалось чаще ($n=28$; 54%), чем при ИМ без подъема сегмента ST ($n = 5$; 26%; $p = 0,039$). У пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST вероятность снижения активности пероксидазы была в 3,3 раза выше, чем у лиц с ИМ без подъема ST (ДИ 95 % [1,027–10,395]). Это позволяет говорить о снижении активности антиоксидантной защиты при более тяжелом поражении миокарда при ОКС. В пользу этого свидетельствуют полученная обратная корреляционная взаимосвязь активности глутатионредуктазы с уровнем тропонина I (табл. 4).

Снижение активности антиоксидантной защиты установлено и у пациентов с более значительным стенозированием венечных артерий. Так, показано, что при окклюзиях КА частота снижения активности пероксидазы была выше ($n = 26$; 60 %), чем у пациентов без коронарной окклюзии ($n = 20$; 36 %; $p = 0,018$). Шанс снижения активности пероксидазы у пациентов с коронарной окклюзией был в 2,7 раза выше, чем у лиц без окклюзии КА (ДИ 95 % [1,177 – 6,089]). Получена обратная корреляционная связь активности пероксидазы с тяжестью стеноза КА. В то время как уровень вторичных изопропанолэкстрагируемых продуктов ПОЛ прямо коррелировал с концентрацией тропонина I и количеством стенозов КА $\geq 75\%$ (табл. 4).

Таблица 4

Взаимосвязь показателей ПОЛ и АОЗ с тропонином I и коронароангиографическими данными у мужчин, госпитализированных с ОКС

| Показатель | $E_{278/220}$ [и], е.и.о. | Пероксидаза, ммоль/л/с | Глутатионредуктаза, мкат/л |
|-------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Тропонин I, нг/мл | $r_s = 0,247$ $p = 0,015$ | $r_s = -0,174$ $p = 0,088$ | $r_s = -0,276$ $p = 0,006$ |

| | | | |
|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Максимальный стеноз КА, % | $r_s = 0,001$ $p = 0,996$ | $r_s = -0,285$ $p = 0,005$ | $r_s = -0,045$ $p = 0,663$ |
| Количество стенозов КА $\geq 75\%$ | $r_s = 0,202$ $p = 0,046$ | $r_s = -0,151$ $p = 0,137$ | $r_s = -0,140$ $p = 0,170$ |

Обращает на себя внимание полученная прямая корреляционная взаимосвязь уровня СОЭ с содержанием вторичных изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ ($r_s = 0,282$; $p = 0,008$) и обратная – с активностью пероксидазы ($r_s = -0,253$; $p = 0,017$), а также обратная ассоциация уровня ферритина – с активностью СОД ($r_s = -0,308$; $p = 0,010$).

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали ассоциацию повышения маркеров системного воспалительного ответа, содержания продуктов ПОЛ и снижения активности АОЗ с более тяжелым некрозом миокарда и степенью коронарных стенозов у мужчин с ОКС. Единство описанных при ОКС патогенетических механизмов проявлялось во взаимосвязи повышения активности маркеров воспаления и активации процессов ПОЛ на фоне снижения активности АОЗ. При этом активация липопероксидации могла выступать как триггером, так и результатом асептического воспаления, в процессе которого формировался некроз миокарда.

Список литературы

1. Lubrano V., Pingitore A., Traghella I., Storti S., Parri S., Berti S., Ndreu R., Andrenelli A., Palmieri C., Iervasi G., Mastorci F., Vassalle C. Emerging Biomarkers of Oxidative Stress in Acute and Stable Coronary Artery Disease: Levels and Determinants. *Antioxidants (Basel)*. 2019. vol. 8. no. 5. URL: <https://www.mdpi.com/2076-3921/8/5/115/> (дата обращения: 15.05.2020).
2. Geovanini G.R., Libby P. Atherosclerosis and Inflammation: Overview and Updates. *Clinical science*. 2018. vol. 132. no. 12. P. 1243–1252.
3. Cikim G., Canatan H., Gursu M.F., Gulcu F., Baydas G., Kilicoglu A.E. Levels of zinc and lipid peroxidation in acute coronary syndrome. *Biological trace element research*. 2003. vol. 96. no. 1–3. P. 61–69.
4. Gheddouchi S., Mokhtari-Soulimane N., Merzouk H., Bekhti F., Soulimane F., Guermouche B., Tani A.M., Narce M. Low SOD activity is associated with overproduction of peroxynitrite and nitric oxide in patients with acute coronary syndrome. *Nitric Oxide*. 2015. vol. 49. P. 40–46.
5. Shahzad S., Hasan A., Faizy A.F., Mateen S., Fatima N., Moin S. Elevated DNA Damage, Oxidative Stress, and Impaired Response Defense System Inflicted in Patients with Myocardial

Infarction. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2018. vol. 24. no. 5. P. 780–789.

6. Стрельникова М.В., Синеглазова А.В., Сумеркина В.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при остром коронарном синдроме у мужчин // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27957>. (дата обращения: 15.05.2020).

7. Yayan J. Erythrocyte sedimentation rate as a marker for coronary heart disease. *Vascular health and risk management*. 2012. vol. 8. P. 219–223.

8. Dai W., Zhang Z., Zhao S. Baseline Levels of Serum High Sensitivity C Reactive Protein and Lipids in Predicting the Residual Risk of Cardiovascular Events in Chinese Population With Stable Coronary Artery Disease: A Prospective Cohort Study. *Lipids in health and disease*. 2018. vol. 17. no. 1. P. 273.

9. Obrebska A., Kowalski J. The prognostic value of hyperglycemia, leukocytosis and decreased glomerular filtration rate in acute coronary syndromes--pharmacological protection capabilities. *Polski merkuriusz lekarski*. 2014. vol. 37. no. 220. P. 240–243.

10. Стрельникова М.В., Синеглазова А.В., Вялова Т.А., Игнатов В.А. Взаимосвязь воспаления с поражением коронарных артерий при остром коронарном синдроме у мужчин // *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2018. Т. 41. № 3. С. 44–49.

11. Moradi M., Fariba F., Mohasseli A.S. Relation between the serum ferritin level and the risk for acute myocardial infarction. *Journal of research in health sciences*. 2015. vol. 15. no. 3. P. 147–151.

12. Reyes C., Pons N.A., Reñones C.R., Gallisà J.B., Val V.A., Tebé C., Mateo G.F. Association Between Serum Ferritin and Acute Coronary Heart Disease: A Population-Based Cohort Study. *Atherosclerosis*. 2020. vol. 293. P. 69–74.

13. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST // *Российский кардиологический журнал*. 2016. Т 3. № 131. С. 9–63.

14. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // *Российский кардиологический журнал*. 2018. Т. 23. № 5. С. 103–158.

15. Karabağ Y., Çağdaş M., Rencuzogullari I., Karakoyun S., Artaç I., İliş D., Atalay E., Yesin M., Gürsoy M.O., Tanboğa I.H. Relationship Between C-reactive Protein/Albumin Ratio and 15. Coronary Artery Disease Severity in Patients With Stable Angina Pectoris. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2018. vol. 32. no. 7. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcla.22457>. (дата обращения: 15.05.2020).