

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЕМ ГОМОЦИСТЕИНА И СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

TO STUDY THE RELATIONSHIP BETWEEN
HOMOCYSTEINE LEVELS
AND THE SEVERITY
OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE
TISSUE DYSPLASIA SYNDROME
IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY
SYNDROME

O. Sultanova
E. Chernysheva
O. Tsverkunova
A. Karabasova
I. Lorsnukaev
Z. Magomedova
S. Sultanova

Summary. Cardiovascular diseases, including coronary heart disease, pose a serious threat to the health and life of people both in Russia and abroad. Acute coronary syndrome (ACS), including myocardial infarction and unstable angina, is the most common form of coronary heart disease and annually kills more than 15 % of the population.

It is important to note that hereditary factors such as undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome can significantly increase the risk of developing cardiovascular diseases.

Currently, traditional risk factors for cardiovascular diseases do not always consider all possible complications, so the search for new markers that can more accurately predict risk is an urgent task. One of these markers is homocysteine (Hcy), which is an intermediate product of the metabolism of the amino acids methionine and cysteine. A high concentration of Hcy in the blood has a toxic effect on cells, contributes to the development of atherosclerosis and negatively affects the structure of the heart muscle. Based on contradictory data and insufficient knowledge of the problem, we formulated the purpose of the study, to study the presence of a correlation between the level of Hcy and the severity of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia.

Research materials. Based on a careful selection of patients from 528, the study included 220 patients with ACS, of whom 113 had undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome, 81 patients with undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome without cardiovascular pathology and 50 somatically healthy individuals. The groups are comparable in age and gender.

Research methods: physical, laboratory, instrumental, special research methods (enzyme immunoassay to determine the level of the following indicators: Hcy and to confirm the syndrome of undifferentiated

Султанова Оксана Эседуллаевна

кандидат медицинских наук, ассистент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
oksanka.sultanova@mail.ru

Чернышева Елена Николаевна

доктор медицинских наук, зав. кафедры, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
lena.chernysheva@inbox.ru

Цверкунова Ольга Владимировна

врач кардиолог, заведующий кардиологическим отделением №1, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Александро-Мариинская областная клиническая больница»
olgatsverkunova@yandex.ru

Карабасова Асель Сагындыковна

Аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
asel-v@mail.ru

Лорснукеев Ислам Русланович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
lorsnukaev@inbox.ru

Магомедова Зарема Иманшапиевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
tagomedova884@gmail.com

Султанова Самира Шамильевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
taetae.samira.2004@mail.ru

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ишемическая болезнь сердца, представляют собой серьёзную угрозу для здоровья и жизни людей, как в России, так и за рубежом. Острый коронарный синдром (ОКС), включающий инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию, яв-

connective tissue dysplasia, the level of human antibodies to type II and III collagens — oxyproline (OR) was determined.

Diagnosis of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia was carried out based on a questionnaire by Elykomov V.A. and Kopylov A.N. (detection of 6 or more stigmas of dysembriogenesis).

To conduct a statistical analysis of the data obtained, the following programs were used: IBM SPSS Statistics 28 and StatTech v. 3.1.8.

During the study, the following results were obtained.

Conclusion: During the correlation analysis, the following results were obtained: it was found that there was a very strong direct relationship between the level of Hcy and the content of OR in the ACS group with undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome $r = 0.93$; $p < 0.001$ and a direct link of average strength in the ACS group $r = 0.74$; $p < 0.001$. When conducting a correlation analysis in the group with undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome, direct strong significant links were established between Hcy and grade 3 dysplasia severity $r = 0.88$; and in the ACS group with undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome, this link was direct significant very strong $r = 0.93$.

Keywords: acute coronary syndrome; connective tissue dysplasia; homocysteine; oxyproline.

ляется наиболее распространённой формой ишемической болезни сердца и ежегодно уносит жизни более 15 % населения.

Важно отметить, что наследственные факторы, такие как синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ), могут значительно повышать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний не всегда учитывают все возможные осложнения, поэтому поиск новых маркеров, способных более точно предсказывать риск, является актуальной задачей.

Одним из таких маркеров является гомоцистеин (Hcy). Высокая концентрация Hcy в крови обладает токсическим действием на клетки, способствует развитию атеросклероза и негативно влияет на структуру сердечной мышцы. На основании противоречивых данных и недостаточной изученности проблемы нами сформулирована цель исследования, изучить наличие корреляционной связи между уровнем Hcy и степенью тяжести СНДСТ.

Материалы исследования. На основании тщательного отбора пациентов из 528 в исследование вошли 220 пациентов с ОКС, из них у 113 имел место СНДСТ, 81 пациент с СНДСТ без сердечно-сосудистой патологии и 50 соматически здоровых лиц. Группы сопоставимы по возрасту и полу.

Методы исследования: физикальные, лабораторные, инструментальные, специальные методы исследования (иммуноферментный анализ для определения уровня следующих показателей: Hcy и для подтверждения СНДСТ определялся уровень антител человека к коллагенам II и III типа — оксипролин (OP)).

Диагностика СНДСТ проводилась на основании анкетирования по Елыкомову В.А. и Копылову А.Н. (обнаружение 6 и более стигм дисэмбриогенеза).

Для проведения статистического анализа полученных данных применялись программы: IBM SPSS Statistics 28 и StatTech v. 3.1.8.

В ходе исследования получены следующие результаты. В группе пациентов с СНДСТ наиболее высокий уровень Hcy был выявлен в подгруппе пациентов с 3 степенью тяжести дисплазии, что было статистически значимо выше по сравнению с подгруппой пациентов с 1 степенью тяжести ($p < 0,001$), однако статистически сопоставимо с подгруппой пациентов со 2 степенью тяжести ($p = 0,08$). Среди пациентов с ОКС с СНДСТ наивысший уровень Hcy был также выявлен в подгруппе пациентов с 3 степенью тяжести дисплазии, что было статистически значимо выше в сравнении с подгруппой пациентов с 1 степенью тяжести ($p < 0,001$), но сопоставимо с подгруппой пациентов со 2 степенью тяжести ($p = 0,49$). При проведении корреляционного анализа в группе с СНДСТ установлены прямые сильные значимые связи между Hcy и 3 степенью тяжести дисплазии $r = 0,89$; а в группе ОКС с СНДСТ эта связь была прямой значимой очень сильной $r = 0,94$.

Заключение: при проведении корреляционного анализа получены следующие результаты: установлено наличие прямой очень сильной связи между уровнем Hcy и содержанием OP в группе ОКС с СНДСТ $r = 0,93$; $p < 0,001$ и прямой связи средней силы в группе ОКС $r = 0,74$; $p < 0,001$.

При проведении корреляционного анализа в группе с СНДСТ установлены прямые сильные значимые связи между Hcy и 3 степенью тяжести дисплазии $r = 0,88$; а в группе ОКС с СНДСТ эта связь была прямой значимой очень сильной $r = 0,93$.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, оксипролин, гомоцистеин.

Актуальность

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются главной причиной смертности и инвалидизации как в России, так и за границей. В Астраханской области проживают более одного миллиона человек из них более тридцати тысяч людей страдают заболеваниями сердечно-сосудистой системы, на долю острого коронарного синдрома приходится более двух тысяч человек в год. По данным государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области «Медицинский информационно-аналитический центр» от ишемической болезни сердца (ИБС) 2565 человек, непосредственно от острого коронарного синдрома 304 человека за 2019 год. По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2022 году смертность от этих заболеваний составила 831557 человек [3; 11]. Наибольшее распространение среди различных форм ишемической болезни сердца имеет острый коронарный синдром (ОКС) (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия), на который ежегодно приходится более 15% от общего числа смертей [1; 2; 4; 8; 9; 10]. Стоит отметить, что сердечно-сосудистые заболевания часто развиваются на фоне наследственных патологий, к которой относится синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ) [6; 13; 14].

Дисплазия соединительной ткани — генетически детерминированное состояние, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющее прогрессирующее течение, определяющее особенности ассоциированной патологии. У данных пациентов встречаются анатомические изменения архитектоники сердца и магистральных сосудов, которые не приводят к грубым нарушениям функций сердечно-сосудистой системы, но не исключается их роль в формировании и более ранних сроках манифестации сердечно — сосудистой патологии. Из литературных источников так же известно, что у 30% пациентов с этой патологией наблюдаются анатомические аномалии и пороки развития сосудов сердца, что может способствовать раннему развитию атеросклероза [5]. Известно, что у пациентов с ИБС течение заболевания усугубляется при наличии синдрома дисплазии соединительной ткани. Чем более выражена дисплазия соединительной ткани, тем выше вероятность развития фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолии и пароксизмальной желудочковой тахикардии у пациентов с ИБС. Кроме того, наблюдается более выраженное ремоделирование миокарда.

Литературные источники указывают на изменения в морфофункциональном состоянии тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом при наличии СНДСТ [2;14]. Увеличение размеров тромбоцитов и их

активности приводит к стимуляции тромбоцитопоза и повышению склонности к тромбообразованию. В настоящее время общепринятые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний не всегда учитывают все возможные осложнения, что делает изучение новых маркеров особенно актуальным [7].

ОКС возникает из-за нарушения кровотока в коронарных артериях, вызванного разрывом или эрозией атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом или эмболией. К ОКС также может привести коронарная вазоконстрикция. Разрыв бляшки может быть спровоцирован как внешними (экзогенными) факторами, такими как высокое артериальное давление или повышенная активность симпатической нервной системы, так и внутренними (эндогенными) факторами, такими как накопление липидов в бляшке, снижение выработки коллагена и усиление активности макрофагов. Особую опасность представляет образование тромба над дефектом бляшки, который может проникать внутрь, быстро увеличивая её размер. Одним из важных эндогенных факторов риска ОКС является повышение уровня гомоцистеина (Hcy) в крови. Hcy, является промежуточным продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина. В высоких концентрациях Hcy обладает выраженным цитотоксическим действием, способствует развитию атеросклероза и отрицательно влияет на структуру миокарда [12]. Гипергомоцистеинемия значительно повышает риск тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий. Более чем у 60 % пациентов с ИБС наблюдается высокий уровень Hcy, что увеличивает риск тяжелых тромбоэмболических осложнений и повреждения сосудов, приводящих к ранней смертности. Исследования также показали связь между высоким уровнем Hcy и повышенным риском сердечно-сосудистых событий у пациентов после радиочастотной абляции при фибрилляции предсердий. Таким образом, изложенная информация стала основой для постановки цели нашего исследования.

Цель исследования: изучить взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и степенью тяжести синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с острым коронарным синдромом

Материалы и методы

Нами было проведено открытое продольное (динамическое) сравнительное и наблюдательное исследование, участие в котором приняли 528 пациентов с ОКС. На основании критериев включения — ОКС (инфаркта миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардии (НС) не позднее 12 часов от момента развития ангинозного приступа у пациентов в возрасте от 35 до 65 лет, в исследование было включено 113 пациентов с ОКС и СНДСТ, 81 пациент с СНДСТ без сердечно-сосудистой патологии.

Группа контроля состояла из 50 соматически здоровых лиц.

Диагноз ИМ и НС устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования в соответствии с диагностическими критериями клинических рекомендаций Российского общества кардиологов и Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST электрокардиограммы» и «Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы» [8, 9], с учётом рекомендаций Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца, Всемирной федерации сердца, актуальными на момент проведения исследования. Исследование проводилось в соответствии со стандартами клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации, его дизайн был одобрен Региональным независимым этическим комитетом (РНЭК). Поправок к данному протоколу РНЭК не было. От всех пациентов и лиц контрольной группы было получено информированное согласие на участие.

Критериями исключения из исследования были: пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании; возраст менее 35 и более 65 лет; тяжёлая степень пороков сердца (в том числе пролапс митрального клапана, сопровождающийся митральной регургитацией); некоронарогенные заболевания сердца; острые воспалительные и хронические заболевания в фазе обострения; злокачественные новообразования; болезни крови; неконтролируемая артериальная гипертензия; наличие сердечной недостаточности IIБ–III стадии и III–IV ФК (функциональный класс) до развития инфаркта миокарда; заболевания почек, печени, лёгких с тяжёлым нарушением их функции.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия у них СНДСТ (6 и более стигм дисэмбриогенеза), путем анкетирования по Елыкомову В.А. и Копылову А.Н. и определения уровня антител человека к коллагенам II и III типа методом ИФА (иммуноферментный анализ) — оксипролин. Таким образом, диагностика СНДСТ проводилась на основании клинических рекомендаций. Были сформированы группы сравнения и контроля, которые были отобраны среди доноров областной станции переливания крови и на профилактических осмотрах.

Всем проводились общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные исследования: физикальные — для оценки общего состояния, всем пациентам определяли: число сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД), измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление на обеих

рука, расчет индекса массы тела, обязательным являлось определение коэффициентов долихостеномелии; лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови: липидный спектр, глюкоза, креатинин, мочевины, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, С — реактивный белок, общий белок), маркер некроза миокарда (колич. определение тропонина I), коагулограмма; инструментальные (электрокардиография, холтеровское мониторирование, эхокардиография, коронарография).

Специальные методы исследования включали: иммуноферментный анализ для определения уровня следующих показателей: Нсу с помощью коммерческой тест системы «Axis Homocysteine»; для подтверждения СНДСТ определялся уровень антител человека к коллагенам II и III типа — ОР (оксипролин) в сыворотки крови с помощью коммерческой тест системы.

Для статистической обработки данных использовалась программа IBM SPSS Statistics 28 и StatTech v. 3.1.8.

Результаты исследования

Нами было изучено содержание оксипролина у пациентов в исследуемых группах и его связь с Нсу (таблица 1).

Таблица 1.

Уровни Нсу и ОР у пациентов исследуемых групп, n=291

Показатель	Группа контроль (n = 50)	Группа пациентов с ОКС (n = 128)	Группа пациентов с ОКС с СНДСТ (n = 113)	Kruskal Wallis test
Нсу, мкмоль/л	8,4 [5,8; 11]	26,8 [18; 35,5] $p_1 < 0,001$	47,5 [45,4; 69,6] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$	$\chi^2 = 162,77$; df = 2; $p < 0,0001$
ОР, мкмоль/л	8,3 [1,6; 12,3]	18,3 [13,8; 25,0] $p_1 < 0,001$	48,9 [37,5; 59,4] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$	$\chi^2 = 249,41$; df = 2; $p < 0,0001$

Примечание: r — коэффициент корреляции, p — уровень статистической значимости коэффициентов корреляции

Как видно из данных таблицы, уровни изучаемых показателей у пациентов как с ОКС, так и у пациентов с ОКС с СНДСТ статистически значимо отличались от группы контроля.

Далее был проведён корреляционный анализ и получены следующие результаты: установлено наличие прямой очень сильной связи между уровнем Нсу и содержанием ОР в группе ОКС с СНДСТ $r = 0,93$; $p < 0,001$ и прямой связи средней силы в группе ОКС $r = 0,74$; $p < 0,001$. Этому можно дать следующее объяснение — ОР, как продукт деградации коллагена, ухудшает всасывание Mg, при

Таблица 2.

Уровень Нсу в зависимости от степени тяжести дисплазии СНДСТ, n=194

Показатель	Группа с СНДСТ (n = 81)			Группа ОКС с СНДСТ (n = 113)		
	1 степень n = 15 (18,5 %)	2 степень n = 35 (43,2 %)	3 степень n = 31 (38,3 %)	1 степень n = 17 (15,1 %)	2 степень n = 54 (48,3 %)	3 степень n = 42 (36,6 %)
Нсу мкмоль/л	16,8 [13,1; 19]	18,6 [14,5; 21,5] $p_1 = 0,001$	20,2 [16,4; 23,5] $p_1 < 0,001$. $p_2 = 0,082$	31,2 [18,5; 48,5] $p_3 < 0,001$	42,6 [27,1; 56,4] $p_1 < 0,001$. $p_4 < 0,001$	48,7 [33,3; 67] $p_1 < 0,001$. $p_2 = 0,499$. $p_5 < 0,001$

Примечание: p_1 — между 1 и 2 степенью тяжести СНДСТ в соответствующих группах пациентов; p_2 — между 2 и 3 степенью тяжести СНДСТ в соответствующих группах пациентов; p_3 — между 1 степенью тяжести СНДСТ в группе пациентов с ОКС с СНДСТ по сравнению с группой пациентов с СНДСТ; p_4 — между 2 степенью тяжести СНДСТ в группе пациентов с ОКС с СНДСТ по сравнению с группой пациентов с СНДСТ; p_5 — между 3 степенью тяжести СНДСТ в группе пациентов с ОКС с СНДСТ по сравнению с группой пациентов с СНДСТ

этом происходит замедление восстановления гомоцистеина в метионин и, как следствие, развитие гипергомоцистеинемии.

При изучении уровня Нсу у пациентов с СНДСТ в зависимости от степени тяжести СНДСТ были получены следующие результаты (таблица 2).

В группе пациентов с СНДСТ наиболее высокий уровень Нсу был выявлен в подгруппе пациентов с 3 степенью тяжести дисплазии, что было статистически значимо выше по сравнению с подгруппой пациентов с 1 степенью тяжести ($p < 0,001$), однако статистически сопоставимо с подгруппой пациентов со 2 степенью тяжести ($p = 0,08$).

Среди пациентов с ОКС с СНДСТ наивысший уровень Нсу был также выявлен в подгруппе пациентов с 3 степенью тяжести дисплазии, что было статистически значимо выше в сравнении с подгруппой пациентов с 1 степенью тяжести ($p < 0,001$), но сопоставимо с подгруппой пациентов со 2 степенью тяжести ($p = 0,49$).

При сравнении подгрупп пациентов с 1, 2, 3 степенями тяжести дисплазии при СНДСТ без ОКС и 1, 2, 3 степенями тяжести дисплазии при ОКС на фоне СНДСТ ($p < 0,001$), были выявлены статистически значимые различия. При проведении корреляционного анализа в группе с СНДСТ установлены прямые сильные значимые связи между Нсу и 3 степенью тяжести дисплазии $r = 0,89$; а в группе ОКС с СНДСТ эта связь была прямой значимой очень сильной $r = 0,94$.

При проведении корреляционного анализа получены следующие результаты: установлено наличие прямой очень сильной связи между уровнем Нсу и содержанием ОР в группе ОКС с СНДСТ $r = 0,93$; $p < 0,001$ и прямой связи средней силы в группе ОКС $r = 0,74$; $p < 0,001$. Этому

можно дать следующее объяснение — ОР, как продукт деградации коллагена, ухудшает всасывание магния, при этом происходит замедление восстановления Нсу в метионин и, как следствие, развитие гипергомоцистеинемии.

Заключение

Таким образом, нами установлено наличие статистически значимых прямых связей между уровнями ОР и Нсу: прямая очень сильная связь в группе ОКС с СНДСТ: $r = 0,93$, $p < 0,001$ и прямая связь средней силы в группе ОКС: $r = 0,74$; $p < 0,001$. Оксипролин — аминокислота, которая входит в состав только коллагена, она не включается в полипептидную цепь в процессе трансляции белка на рибосомах, синтезируется в ходе посттрансляционной модификации антецессора коллагена. В результате идет гидроксирование пролина, который уже входит в полипептидную цепь, поэтому ОР, который идентифицируют в жидких средах организма, всегда является продуктом катаболизма коллагена. Высокий уровень ОР возникает в результате интенсификации диссимилиации коллагена — основного звена экстрацеллюлярного матрикса, который обеспечивает эластичность и прочность тканей. Диагностированные нарушения обмена коллагена, свидетельствуют о системных процессах, происходящих в организме и участвующих в развитии ряда болезней. В нашем исследовании мы установили следующую закономерность: чем выше уровень ОР и, соответственно, степень тяжести дисплазии, тем выше уровень Нсу.

Полученные нами данные совпадают с результатами ряда исследователей [2; 3; 12]. Высокий уровень Нсу коррелирует со степенью тяжести СНДСТ и приводит к развитию грозных осложнений через нарушение механизмов регуляции сосудистого тонуса и потенцирования коагуляционного каскада, путём: гиперагрегации

тромбоцитов, нарушения функциональной активности тканевого активатора пламиногена, связывания липопротеидов с фибрином и ингибирование активности естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин III и С-протеин. Этому можно дать следующее объясне-

ние — ОР, как продукт деградации коллагена, ухудшает всасывание магния, при этом происходит замедление восстановления Нсу в метионин и, как следствие, развитие гипергомоцистеинемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев А.А., Исламова У.А., Бабатова С.И., и др. Острый коронарный синдром: характеристика и лечение. Профилактическая медицина. 2011; 4(2): с.3.
2. Аксенов С.И., Лялюкова Е.А., Нечаева Г.И., Игнатьев Ю.Т. Структурные изменения коронарных сосудов у пациентов с дисплазией соединительной ткани (кросс-секционное наблюдение). Лечащий врач. 2016; 2: С. 27–30.
3. Батыров З.С., Семёнова И.Л., Инарокова А.М., Имагожева М.Я. Клинические и эпидемиологические особенности пациентов с острым коронарным синдромом в Кабардино-Балкарской республике. Инновации в современной медицине: матер. Международной медицинской конференции. Стамбул. 2011; с.51.
4. Ганелина И.Е. Атеросклероз венечных артерий и ишемическая болезнь сердца. Санкт-Петербург: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012, 320с.
5. Друк И.В., Нечаева Г.И., Кузнецова В.В. Состояние коронарных артерий при дисплазиях соединительной ткани. Казанский медицинский журнал. 2007; 88(5): С. 30–32.
6. Земцовский Э.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани. Дисплазия соединительной ткани. 2008; 1: С. 5–9.
7. Калинина И.Ю. Факторы риска и диагностика атеросклероза у пациентов с недифференцированной формой дисплазии соединительной ткани в возрасте 45–60 лет. Автореф. дис.д-ра мед. наук. Омск. 2015, 27с.
8. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST электрокардиограммы». Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. 2020: С. 12–25.
9. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы». Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. 2020: С. 18–22.
10. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / под ред. А.И. Мартынова. — Текст: непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2018. — Т. 3, № 1.2. — С. 137–209.
11. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(2): С. 156–166.
12. Розанов В.Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва. 2007, 43с.
13. Султанова О.Э., Чернышева Е.Н., Сыроватская Н.П. Клинические особенности течения острого коронарного синдрома на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Инновация. Наука. Образование. 2020;22: С. 690–696.
14. Султанова О.Э., Чернышева Е.Н., Кенжибаева Ж.Б. и др. Осложнения острого коронарного синдрома у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Научно-исследовательские решения современной России в условиях кризиса. 2020; 2: С. 51–55.

© Султанова Оксана Эседуллаевна (oksanka.sultanova@mail.ru); Чернышева Елена Николаевна (lena.chernysheva@inbox.ru);
Цверкунова Ольга Владимировна (olgatsverkunova@yandex.ru); Карабасова Асель Сагындыковна (asel-v@mail.ru);
Лорснукоев Ислам Русланович (lorsnukaev@inbox.ru); Магомедова Зарема Иманшапиевна (magomedova884@gmail.com);
Султанова Самира Шамильевна (taetae.samira.2004@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»