

УДК: 616.1

НЕКОТОРЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ТРОПОНИНЫ, КАТЕСТАТИН, PCSK-9**Чаулин Алексей Михайлович**

очный аспирант кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, врач клинической лабораторной диагностики, Самарский областной клинический кардиологический диспансер

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Аннотация

Поиск новых биомаркеров для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний является важной задачей современных исследований. В данной статье рассмотрены перспективные биомаркеры для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний: катестатин, высокочувствительные сердечные тропонины и пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9. Основные данные основаны на результатах работы Самарской школы по биомаркерам сердечно-сосудистых заболеваний, выполненных при участии автора данной статьи.

Ключевые слова. Лабораторная диагностика, сердечно-сосудистые заболевания, катестатин, высокочувствительные сердечные тропонины, пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9, PCSK-9.

**SOME MODERN BIOMARKERS OF CARDIOVASCULAR DISEASES:
HIGHLY SENSITIVE TROPONINS, CATESTATIN, PCSK-9****Aleksey M. Chaulin**

post-graduate student of the Department of histology and embryology, Samara state medical University, doctor of clinical laboratory diagnostics, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

Samara, Russia

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

ABSTRACT

The search for new biomarkers for the diagnosis of cardiovascular diseases is an important task of modern research. This article discusses promising biomarkers for the diagnosis of cardiovascular diseases: catestatin, highly sensitive cardiac troponins and proprotein-convertase subtilisin/Kexin type 9. The main data are based on the results of the Samara school of

biomarkers of cardiovascular diseases, performed with the participation of the author of this article.

Keywords. Laboratory diagnostics, cardiovascular diseases, catestatin, highly sensitive cardiac troponins, proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9, PCSK-9.

Введение.

Сердечно-сосудистые заболевания являются одними из ведущих причин смертности и инвалидизации населения. Лабораторная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний является актуальным направлением, поскольку она является одним из ключевых методов верификации диагноза[1-3].

За последние годы было проведено немало клинических исследований, посвященных недавно открытым биомаркерам сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5], среди которых особенно стоит отметить катестатин, высокочувствительные сердечные тропонины и пропротеин-конвертазу субтилизин/кексин типа 9[1-10].

Ниже подробнее рассматривается диагностическую ценность данных биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний.

Катестатин

Согласно современным данным, катестатин является гидрофобным нейроэндокринным пептидом, состоящим из 21 аминокислотного остатка. Катестатин образуется в результате протеолитического расщепления соединения хромогранина А ферментами эндогенными протеазами [11]. Катестатин аккумулируется в секреторных гранулах эндокринных клеток мозгового вещества надпочечников и адренергических нейронах. Основная функция катестатина заключается в ингибировании секреции катехоламинов у млекопитающих, основываясь на которой ему и было дано такое название [12]. Впервые катестатин был обнаружен в 1997 г. в хромоафинных клетках мозгового вещества надпочечников. Впоследствии он был найден также в секреторных гранулах диффузной нейроэндокринной системы, кардиомиоцитах, нейтрофилах и кератиноцитах [7]. Катестатин играет несколько важнейших функций в организме человека: снижение артериального давления за счет ингибирования высвобождения катехоламинов, оказывающих гипертензивный эффект и вазодилатации, гипогликемическое (инсулиноподобное) действие за счет увеличения поступления глюкозы внутрь клеток организма человека, в том числе и кардиомиоциты, а также антиатеросклеротические свойства благодаря снижению воспалительной реакции, защищает от ишемии/реперфузионного повреждения при инфаркте миокарда, и имеет ярко выраженные антиапоптотические эффекты [7, 11]. Рядом исследователей разработаны методы определения (иммуноферментный и радиоиммунный анализы) катестатина в плазме крови и предприняты попытки его использования в качестве диагностического маркера некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Так, показано, что концентрация катестатина уменьшается на ранних стадиях развития артериальной гипертензии даже у нормотензивных людей с высоким риском развития данного заболевания [12]. Принимая во внимание эти данные, можно считать, что пониженные уровни катестатина предикторами развития артериальной гипертензии. Также обнаружено, что повышенные уровни катестатина при остром инфаркте миокарда и в постинфарктный период оказывают защитное действие, за счет ограничения антиапоптотических процессов и ограничивая вредное воздействием катехоламинов на миокард человека. У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI)

обнаруживаются более высокие уровни катестатина по сравнению с пациентами, страдающими нестабильной стенокардией[12].

Высокочувствительные сердечные тропонины

Сердечные тропонины высвобождаются при повреждении миокарда по нескольким механизмам [13-15]. При обратимом повреждении нарушается целостность мембраны кардиомиоцитов, а также происходит частичный распад цитозольного пула тропонинов на более мелкие фрагменты и выход их в кровоток. При необратимом повреждении нарастает внутриклеточный ацидоз и происходит активация протеолитических ферментов, которые разрушают сократительный аппарат кардиомиоцитов [16,17]. Введение в клиническую практику высокочувствительных тест-систем позволило обнаружить кардиальные тропонины практически у всех здоровых людей в низких концентрациях (ниже 99-перцентиля) [17, 18].

Тропонины также обнаруживаются в других биологических жидкостях: жидкостях серозных полостей, ликворе, моче, ротовой жидкости [19]. Исследование тропонинов в перикардиальной жидкости используется в судебно-медицинской экспертизе, а определение в моче и ротовой жидкости – представляет значительный интерес для неинвазивной диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний [19-22].

Повышение кардиальных тропонинов (сTn) в биологических жидкостях свидетельствует об обратимом или необратимом повреждении кардиомиоцитов, но не объясняет этиологию и патогенез этого повреждения [23, 24].

Высокочувствительные сердечные тропонины является ценными диагностическими биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний и часто используются в современных исследованиях [13-25].

Пропропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9 (PCSK-9)

Изучение новых биомаркеров обмена липидов имеет важное значение для диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Более высокие уровни холестерина и липопротеинов низкой плотности значительно увеличивают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [25-30].

Важнейшее открытие канадского исследователя N.G.Seidah в 2003 г., обнаружившего фермент – пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9 способствовало разработке новых препаратов и открытию новых диагностических биомаркеров[25]. Белок пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9 относится к сериновым протеазам семейства субтилаз, экспрессирующихся преимущественно в печени и в гораздо меньшем количестве в клетках головного мозга, кишечнике, почках [26]. Синтезпропротеин конвертазы субтилизин кексин типа 9 происходитна рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикулума в виде неактивного предшественника (зимогена) – про-пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9с молекулярной массой 72 кДа. После посттрансляционных модификаций, происходящих в цистернах эндоплазматического ретикулума и аппарате Гольджи про-пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9превращается в зрелый фермент пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9 [27, 28]. Ключеваяфункция пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9заключается в регуляции численности рецепторов липопротеинов низкой плотности на поверхности гепатоцитов [28-30].

Согласно современным данные пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9 рассматривается в качестве перспективного биомаркера для ранней диагностики атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [29-33].

Список литературы

1. Чаулин А.М. Клинико-диагностическое значение определения кардиальных тропонинов в крови при сепсисе (обзор литературы) // The scientific heritage. 2020. 46-3 (46): 81-83. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42842712>
2. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. 2019;59(11):66–75. DOI:10.18087/cardio.2019.11.n414.
3. Дупляков Д.В., Чаулин А.М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 8–17. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13001.
4. Чаулин А.М., Мазаев А.Ю., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Александров А.Г. Клинико-диагностическое значение определения кардиальных тропонинов в крови при сепсисе и септическом шоке (обзор литературы)// Евразийское Научное Объединение. 2019. № 2-2 (48). С. 113-116. URL:<https://elibrary.ru/item.asp?id=37134945>
5. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 13–23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12002.
6. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Основные аспекты биохимии, физиологии сердечных тропонинов // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. № 5. С. 105-112. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/13>
7. Чаулин А.М., Александров А.Г., Карслян Л.С., Нурбалтаева Д.А., Мазаев А.Ю., Григорьева Е.В. Катестатин - новый регулятор сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №6. С. 129-136. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/17>
8. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 103-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.
9. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 24–35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12003.
10. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Нурбалтаева Д.А., Григорьева Е.В., Дупляков Д.В. Метаболизм кардиальных тропонинов в нормальных и патологических условиях // Сибирское медицинское обозрение. 2019;(6):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-5-14
11. Александров А.Г., Чаулин А.М., Мазаев А.Ю., Александрова О.С. Сердечные тропонины: биохимические и клинические особенности // Евразийское научное объединение. 2019. № 8-2 (54). С. 110-114. DOI: 10.5281/zenodo.3402432
12. Чаулин А.М., Александров А.Г., Карслян Л.С., Мазаев А.Ю. Катестатин в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Международный научно-исследовательский журнал. 2019. № 6-1 (84). С. 93-96. DOI: [10.23670/IRJ.2019.84.6.020](https://doi.org/10.23670/IRJ.2019.84.6.020)
13. Чаулин А.М. Аденозин и его роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. С. 37-45. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13004.
14. Александров А.Г., Мазаев А.Ю., Чаулин А.М., Александрова О.С. Сердечные тропонины: биохимические и клинические особенности // Дневник науки. 2019. № 8 (32). С. eLIBRARYID: 39422909.
15. Ненахова Е.А. Высококчувствительный тропонин в ранней диагностике ОКС // Сборник материалов III Межрегиональной научно-практической конференции с

- международным участием. – Самара: ООО «Офорт», 2018. – 163 с. eLIBRARYID: 36405167
16. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г., Дупляков Д.В. Повышение концентрации кардиоспецифичных тропонинов при отсутствии инфаркта миокарда. Часть 1. // Врач. 2020. 31 (3): 22-27. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-04>
 17. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г., Дупляков Д.В. Повышение концентрации кардиоспецифичных тропонинов при отсутствии инфаркта миокарда. Часть 2. // Врач. 2020. 31 (4): 38-45. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-07>
 18. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Дупляков Д. В. Участие катехоламинов в патогенезе диабетической кардиомиопатии // Медицина в Кузбассе. 2020. №1. С. 11-18. <https://10.24411/2687-0053-2020-10003>.
 19. Чаулин АМ, Карслян ЛС, Нурбалтаева ДА, Григорьева ЕВ, Дупляков ДВ. Метаболизм кардиальных тропонинов в нормальных и патологических условиях. Сибирское медицинское обозрение. 2019;(6):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-5-14
 20. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение // Клиническая практика. 2020; 11(1): 112-121. doi: 10.17816/clinpract21218
 21. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность: хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 1, С. 26-31. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-26-31
 22. Чаулин А.М. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1 // Кардиология. 2019; 2 (24). С. 13-23.
 23. Chaulin A.M., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Fluids. Kardiologia. 2019;59 (11).
 24. Чаулин А.М., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. 2019;59:65.
 25. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2 // Кардиология. 2019; 25.
 26. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 45-57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005.
 27. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г., Мазаев А.Ю., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А. Роль пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 в развитии атеросклероза // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №5. С. 112-120. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/15>
 28. Чаулин А.М., Мазаев А.Ю., Александров А.Г. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (pcsk-9) в метаболизме холестерина и новые возможности липидкорректирующей терапии // Международный научно-исследовательский журнал. 2019. № 4-1 (82). С. 124-126. DOI: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025
 29. Чаулин А.М. Участие пропротеинконвертазы субтилизин кексин типа 9 в патогенезе атеросклероза // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2020; 1(53):111-128. DOI: 10.21685/2072-3032-2020-1-13
 30. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. №2. С. 34-41. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10015

31. Chaulin A.M., Aleksandrov A.G., Aleksandrova O.S., Duplyakov D.V. The role of the proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 (pcsk9) in the pathophysiology of atherosclerosis. *Medicine in Kuzbass*. 2019; 18 (4): 5-15.
32. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 45-57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005.
33. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 24-35.

References

1. Chaulin AM. Clinical and diagnostic significance of determining cardiac troponins in the blood in sepsis (literature review). *The scientific heritage*. 2020. 46-3 (46): 81-83. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42842712> [in Russian].
2. Chaulin AM, Karslian LS, Grigorieva EV, Nurbaltaeva DA, Duplyakov DV. Clinical and diagnostic value of cardiomarkers in human biological fluids. *Cardiology*. 2019;59(11):66-75. DOI:10.18087/cardio.2019.11.n414 [in Russian].
3. Duplyakov DV, Chaulin AM. Mutations of cardiac troponins associated with cardiomyopathies. *Cardiology: news, opinions, training*. 2019;7(3):8-17. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13001 [in Russian].
4. Chaulin AM, Mazaev A. Yu., Grigorieva E. V., Nurbaltaeva D. A., Alexandrov A. G. Clinical and diagnostic significance of determining cardiac troponins in blood in sepsis and septic shock (literature review) // *Eurasian Scientific Association*. 2019. № 2-2 (48). Pp. 113-116. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37134945> [in Russian].
5. Chaulin AM, Duplyakov D. V. Increase of cardiac troponin that are not associated with acute coronary syndrome. Part 1 // *Cardiology: news, opinions, training*. 2019. Vol. 7, No. 2. Pp. 13-23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-1202 [in Russian].
6. Chaulin AM, Grigorieva Yu. V. Main aspects of biochemistry, physiology of cardiac troponins // *Bulletin of science and practice*. 2020. Vol. 6. No. 5. Pp. 105-112. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/13> [in Russian].
7. Chaulin AM, Alexandrov A. G., Karslian L. S., Nurbaltaeva D. A., Mazaev A. Yu., Grigorieva E. V. Katestatin-a new regulator of the cardiovascular system (literature review) // *Bulletin of science and practice*. 2019. Vol. 5. No. 6. P. 129-136. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/17> [in Russian].
8. Chaulin A.M., Karslian L. S., Grigorieva E. V., Nurbaltaeva D. A., Duplyakov D. V. Features of cardiac troponin metabolism (literature review). *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2019; 8 (4): 103-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115 [in Russian].
9. Chaulin A.M., Duplyakov D. V. Increase of cardiac troponin that are not associated with acute coronary syndrome. Part 2 // *Cardiology: news, opinions, training*. 2019. Vol. 7, No. 2. Pp. 24-35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-122003 [in Russian].
10. Chaulin AM, Karslian L. S., Nurbaltaeva D. A., Grigorieva E. V., Duplyakov D. V. Metabolism of cardiac troponins in normal and pathological conditions // *Siberian medical review*. 2019;(6):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-5-14 [in Russian].
11. Alexandrov A. G., Chaulin AM, Mazaev A. Yu., Alexandrova O. S. Cardiac troponins: biochemical and clinical features // *Eurasian scientific Association*. 2019. No. 8-2 (54). Pp. 110-114. DOI: 10.5281/zenodo.3402432 [in Russian].

12. Chaulin AM, Alexandrov A. G., Karslian L. S., Mazaev A. Yu. Katestatin in diagnostics of cardiovascular diseases // international research journal. 2019. no. 6-1 (84). Pp. 93-96. DOI: 10.23670/IRJ. 2019. 84. 6. 020 [in Russian].
13. Chaulin AM Adenosine and its role in physiology and pathology of the cardiovascular system // Cardiology: news, opinions, training. 2019. Vol. 7, No. 3. Pp. 37-45. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13004 [in Russian].
14. Alexandrov A.G., Mazaev A. Yu., Chaulin a.m., Alexandrova O. S. Cardiac troponins: biochemical and clinical features // Journal of science. 2019. № 8 (32). eLIBRARY ID: 39422909 [in Russian].
15. Nenakhova E. A. highly Sensitive troponin I in the early diagnosis of ACS // Proceedings of the III Interregional scientific and practical conference with international participation. - Samara: OOO, 2018 - - 163 p. eLIBRARYID: 36405167 [in Russian].
16. Chaulin AM, Karslian L.S., Alexandrov A. G., Duplyakov D. V. Increasing the concentration of cardiospecific troponins in the absence of myocardial infarction. Part 1. // Doctor. 2020. 31 (3): 22-27. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-04> [in Russian].
17. Chaulin AM, Karslian L. S., Alexandrov A. G., Duplyakov D. V. Increasing the concentration of cardiospecific troponins in the absence of myocardial infarction. Part 2. // Doctor. 2020. 31 (4): 38-45. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-07> [in Russian].
18. Chaulin AM, Grigorieva Yu. V., Duplyakov D. V. Participation of catecholamines in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy // Medicine in Kuzbass, 2020, no. 1, Pp. 11-18. <https://10.24411/2687-0053-2020-10003> [in Russian].
19. Chaulin AM, Karslian LS, Nurbaltaeva DA, Grigorieva EV, Duplyakov DV. Metabolism of cardiac troponins in normal and pathological conditions. Siberian medical review. 2019;(6):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-5-14 [in Russian].
20. Chaulin AM, Grigorieva Yu. V., Duplyakov D. V. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: General factors, pathophysiological mechanisms and clinical significance // Clinical Practice. 2020; 11(1): 112-121. doi: 10.17816/clinpract21218 [in Russian].
21. Chaulin AM, Grigorieva Yu. V., Duplyakov D. V. Comorbidity: chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. Practical medicine. 2020. Volume 18, no. 1, Pp. 26-31. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-1-26-31 [in Russian].
22. Chaulin AM. Increase in cardiac troponins not associated with acute coronary syndrome. Part 1 // Cardiology. 2019; 2 (24). Pp. 13-23 [in Russian].
23. Chaulin AM, Nurbaltaeva D. A., Duplyakov D. V. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Fluids. Kardiologiya. 2019; 59 (11) [in Russian].
24. Chaulin AM, Grigorieva E. V., Nurbaltaeva D. A., Duplyakov D. V. Clinical and diagnostic value of cardiomarkers in human biological fluids // Cardiology. 2019;59:65 [in Russian].
25. Chaulin A.M., Duplyakov D. V. Increase of cardiac troponin that are not associated with acute coronary syndrome. Part 2 // Cardiology. 2019; 25 [in Russian].
26. Chaulin AM, Duplyakov D. V. PCSK-9: modern concepts of the biological role and possibility of use as a diagnostic marker of cardiovascular diseases. Part 1 // Cardiology: news, opinions, training. 2019. Vol. 7, No. 2. Pp. 45-57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-1205 [in Russian].
27. Chaulin AM, Karslian L. S., Alexandrov A. G., Mazaev A. Yu., Grigorieva E. V., Nurbaltaeva D. A. the Role of proprotein convertase subtilizin / keksin type 9 in the development of atherosclerosis // Bulletin of science and practice. 2019. Vol. 5. No. 5. Pp. 112-120. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/15> [in Russian].
28. Chaulin AM, Mazaev A. Yu., Alexandrov A. G. the Role of proprotein convertase subtilizin / keksin type 9 (pcsk-9) in cholesterol metabolism and new opportunities for lipid-correcting

- therapy // international research journal. 2019. no. 4-1 (82). Pp. 124-126. DOI: 10.23670/IRJ. 2019. 82. 4. 025 [in Russian].
29. Chaulin AM Participation of proproteinconvertase subtilisin Kexin type 9 in the pathogenesis of atherosclerosis // University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2020; 1(53):111-128. DOI: 10.21685/2072-3032-2020-1-13 [in Russian].
 30. Chaulin AM, Grigorieva Yu. V., Duplyakov D. V. Modern concepts of the pathophysiology of atherosclerosis. Part 1. the Role of lipid metabolism disorders and endothelial dysfunction (literature review) // Medicine in Kuzbass. 2020. no. 2. Pp. 34-41. DOI: 10.24411 / 2687-0053-2020-10015 [in Russian].
 31. Chaulin AM., Aleksandrov A.G., Aleksandrova O.S., Duplyakov D.V. The role of the proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 (pcsk9) in the pathophysiology of atherosclerosis. Medicine in Kuzbass. 2019; 18 (4): 5-15.
 32. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 45-57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005.
 33. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 24-35. 2020; 1(53):111-128. DOI: 10.21685/2072-3032-2020-1-13
 34. Chaulin AM, Grigorieva Yu. V., Duplyakov D. V. Modern concepts of the pathophysiology of atherosclerosis. Part 1. the Role of lipid metabolism disorders and endothelial dysfunction (literature review) // Medicine in Kuzbass. 2020. no. 2. Pp. 34-41. DOI: 10.24411 / 2687-0053-2020-10015
 35. Chaulin AM., Aleksandrov A.G., Aleksandrova O.S., Duplyakov D.V. The role of the proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 (pcsk9) in the pathophysiology of atherosclerosis. Medicine in Kuzbass. 2019; 18 (4): 5-15.
 36. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 45-57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005.
 37. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 24-35.