Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

ХАРЬКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ   
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

На правах рукописи

**Попова Екатерина Ивановна**

УДК 616.127-005.8-036-073.7:616.132.2-004.6

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ   
С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ   
ОТ НАЛИЧИЯ И СТЕПЕНИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

14.01.11 − кардиология

Диссертация на соискание научной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки и техники Украины, профессор, доктор медицинских наук,

Целуйко Вера Йосифовна

Харьков –2008

**СОДЕРЖАНИЕ**

Стр.

СОДЕРЖАНИЕ 2

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 5

ВСТУПЛЕНИЕ 8

РАЗДЕЛ 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЗВИТИИ

ИНФАРКТА МИОКАРДА

1.1. Инфаркт миокарда как социальная проблема 17

1.2. Атеросклероз и атеротромбоз как основная причина развития

инфаркта миокарда 18

1.3. Причины развития инфаркта миокарда на фоне ангиографически   
интактных коронарных артерий 23

1.4. Генетические аспекты инфаркта миокарда и роль ренин-ангиотен­зиновой системы, ее компонентов в сердечно-сосудистом контитуме,   
а также связь мутации генов с сердечно-сосудистыми заболеваниями   
и инфарктом миокарда 26

1.5. Селективная коронаровентрикулография возможности   
и перспективы 32

1.6. Прогноз больных перенесших инфаркт миокарда и факторы,   
влияющие на прогноз 36

1.7. Ведение больных после инфаркта миокарда 37

РАЗДЕЛ 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Клиническая характеристика больных 41

2.2. Методы исследования 48

2.2.1 Определение липидов в плазме крови 49

2.2.2. Определение активности фермента креатининфосфокиназы

и ее фракций: общей КФК и сердечной КФК 49

2.2.3. Определение Т+31С полиморфизма гена   
ангиотензиногена 50

2.2.4. Определение А1166С полиморфизма гена рецепторов

1-го типа к ангиотензину II 52

2.2.5. Эхокардиография 53

2.2.6. Селективная коронаровентрикулография 54

2.2.7. Велоэргометрическая проба 56

2.2.8. Методы статистической обработки полученных   
результатов 58

РАЗДЕЛ 3

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ   
ПОРАЖЕНИЯ АРТЕРИЙ КОРОНАРНОГО РУСЛА 65

РАЗДЕЛ 4

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АТЕРОСКЛЕРОТИ-ЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ 71

РАЗДЕЛ 5

СОСТОЯНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПО ДАННЫМ СЕЛЕКТИВНОЙ КОРОНАРОВЕНТРИКУЛОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА 82

РАЗДЕЛ 6

А1166С ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРОВ 1-ГО ТИПА   
К АНГИОТЕНЗИНУ II И ИНФАРКТ МИОКАРДА 94

РАЗДЕЛ 7

Т+31С ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА И ИНФАРКТ МИОКАРДА 109

РАЗДЕЛ 8

ПРЕДИКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ТЕЧЕНИЕ ДВУХЛЕТНЕГО ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ 125

РАЗДЕЛ 9

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 144

ВЫВОДЫ 151

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 153

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 155

ПРИЛОЖЕНИЕ 182

**СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ − артериальная гипертензия

АД − артериальное давление

АДФ − аденозиндифосфат

АКШ − аортокоронарное шунтирование

АПФ − ангиотензинпревращающий фермент

АСП − аллель-специфический праймер

ATII − ангиотензин II

ATIIR1 − ген рецепторов 1-го типа к ангиотензину II

АТГ − ангиотензиноген

АЧТВ − активированное частичное тромбопластиновое время

ВСУЗИ − внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ВЭМ − велоэргометрия

ГМК − гладкомышечные клетки

ДАД − диастолическое артериальное давление

ЖЭ − желудочковая экстрасистолия

ИБС − ишемическая болезнь сердца

ИМ − инфаркт миокарда

КА − коронарные артерии

КДО − конечно-диастолический объем

КСО − конечно-систолический объем

КФК − креатининфосфокиназа

КШ − кардиогенный шок

ЛЖ − левый желудочек

ЛКА − левая коронарная артерия

ЛП − левое предсердие

МА − мерцательная аритмия

МВ-КФК − МВ фракция (сердечная) креатинфосфокиназы

НА − наркотические анальгетики

НПБПНПГ − неполная блокада правой ножки пучка Гиса

НС − нестабильная стенокардия

О2 − кислород

ОВ ЛКА − огибающая артерия левой коронарной артерии

ОКС − острый коронарный синдром

ОЛЖН − острая левожелудочковая недостаточность

ОН − органические нитраты

ОНМК − острая недостаточность мозгового кровообращения

ОХС − общий холестерин

ПБЛНПГ − полная блокада левой ножки пучка Гиса

ПБПНПГ − полная блокада правой ножки пучка Гиса

ПКА − правая коронарная артерия

ПНА ЛКА − передняя нисходящая артерия левой коронарной артерии

ПЦР − полимеразная цепная реакция

РААС − ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РАС − ренин-ангиотензиновая система

РПИС − ранняя постинфарктная стенокардия

САД − систолическое артериальное давление

САС − симпатоадреналовая система

СВЭ − суправентрикулярная экстрасистолия

СКВГ − селективная коронаровентрикулография

ССЗ − сердечно-сосудистые заболевания

ТГ − триглицериды

ТПАВ − транзиторная полная атриовентрикулярная блокада

ТПБЛНПГ − транзиторная полная блокада левой ножки пучка Гиса

ТрТ − тромболитическая терапия

ФВ − фракция выброса

ФЖ − фибрилляция желудочков

ХС ЛПВП − холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП − холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПОНП − холестерин липопротеидов очень низкой плотности

ХСН − хроническая сердечная недостаточность

ЦВС − цереброваскулярные события

ЧКВ − чрезкожное коронарное вмешательство

ЧСС − частота сердечных сокращений

ЭКГ − электрокардиограмма

ЭКС − электрокардистимулятора

ЭхоКГ − эхокардиография

**ВСТУПЛЕНИЕ**

***Актуальность темы.*** Главными предпосылками для изучения клинико-анамнестических данных у больных с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, в зависимости от наличия и степени атеросклеротического поражения артерий коронарного русла стали данные литературы, которые свидетельствуют, что развитие ИМ происходит как на фоне гемодинамически значимого стеноза или не значительного атеросклеротического поражения, так и при отсутствии приз­наков атеросклероза, что составляет приблизительно 18 % [13, 48]. Исследования этого вопроса, интенсивно начали изучать в 1967 г., тогда же появились первые публикации H.Kemp и W.Linkoff о ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне интактных коронарных артерий (КА), как самостоятельном заболевании сердца с широким спектром клинико-морфологических изменений. Уже в 1985 году появились первые публикации, касающиеся развития ИМ на фоне «нормальных» КА [114, 119, 138, 143]. Долгое время считалось, что ИБС, как и ИМ на фоне интактных КА является редкими заболеваниями, клиническая симптоматика которых в основном определяется наличием и степенью выраженности фиброзно-атероматозных бляшек в эпикардиальных коронарных сосудах [30, 61]. Однако с внедрением в медицинскую практику интервенционной кардиологии, а именно такого инвазивного метода исследования, как селективная коронаровентрикулография (СКВГ) открылись новые перспективы для пациентов ИБС. Благодаря данному исследованию появилась возможность по-новому взглянуть на причину развития ИМ в зависимости от наличия и степени атеросклеротического поражения КА. Так в последнее время у пациентов, с уже верифицированным диагнозом ИБС стали нередки случаи выявления неизмененных − интактных (без ангиографических признаков атеросклероза) либо малоизмененных КА с гемодинамически незначимым стенозом (≤50 %) [101, 152, 207].

**Главными причинами, которые сопутствуют развитию ИМ у больных с ангиографически интактными КА является наличие сахарного диабета, нарушение состояния левого желудочка (ЛЖ) [131], гормональные нарушения у женщин в пременопаузальный период [213], нарушение функции эндотелия [224] и наличие процессов воспаления [23, 162, 250, 251]. У 10-30 % больных с клиническими проявлениями ИБС, в том числе которые перенесли ИМ, по данным СКВГ выявляют ангиографически интактные, но морфологически измененные КА. По данным некоторые авторов аномалии развития КА, такие как гипоплазия, «мышечные мостики», извитость и уменьшение в диаметре артерий, а также индивидуальные анатомические варианты строения коронарного русла встречаються в 0,3-0,5 % случаев на невыборочных аутопсиях [81, 206, 208]. В настоящее время считается доказанным, что перечисленные выше аномалии развития могут быть непосредственной причиной развития перераспределения кровотока (steal-феномен), нарушение перфузии миокарда и, как следствие обуславливают развитие ишемических событий, в том числе ИМ. По мнению Moseri F. (2003), снижение коронарного вазодилатационного резерва может происходить вследствие функциональных или органических изменений интрамуральных артерий, или, может быть, обусловлено извитостью КА, уменьшением их диаметра или наличием «мышечных мостиков» [234]. В исследованиях Chandrasekaran B. установлено, что развитие ИМ на фоне «интактных» КА может быть обусловлено особенностями строения коронарных сосудов: извитость, уменьшение в диаметре и наличие «мышечных мостиков» [128]. На базе целого ряда исследований Basso C. предлагает рассматривать аномалии развития КА в качестве независимого предиктора развития острых кардиоваскулярных событий [118]. Однако в настоящее время требует уточнения вопрос о том, в какой степени перечисленные изменения могут определять особенности клинического течения и исход возможных кардиоваскулярных событий у больных ИБС*.***

**В настоящее время также есть данные, что причиной ИМ с интактными КА есть уменьшение вазодилатирующего коронарного резерва (дефектная эндотелинзависимая вазодилатация) на уровне мелких интрамуральных КА и снижение порога болевой чувствительности. Эти мелкие резистивные сосуды не возможно увидеть на ангиограмме, в то время как большие − проксимальные (эпикардиальные) сосуды, которые приносят кровь, остаются интактными [129, 144, 156, 205].**

**При инструментальном обследовании у большей части больных имеет место приходящие или стойкие нарушения проводимости (по типу полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ)), признаки ишемической депресии сегмента ST более чем на 1,5 мм по амплитуде и 1 минутой по времени по данным нагрузочной пробы. Несмотря на «доброкачественный» прогноз при ИМ с интактными коронарными сосудами, ведение таких пациентов является сложной проблемой. Отмечено коррегирующее влияние АПФ (эналаприла малеата) на депрессию сегмента ST у больных с ИБС на фоне интактных коронарных сосудов, что возможно, связано с возможностью данной группы препаратов обновлять и «мобилизировать» микрососудистый коронарный тонус. Такой эффект, в свою очередь, приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде (О2) [136, 147]. Возможно, целесообразно было бы использовать лабетолол (α и β-адреноблокаторов), но и, опыт использования данного препарата у па­циентов с интактными коронарными сосудами у больных с ИБС, перенесшими ИМ считается недостаточным. Поэтому, только дальнейшее накопление опыта лечения больных с ИМ на фоне интактных КА, даст возможность более уверено говорить про эффективность тех или иных препаратов.**

Как известно, на развитие ИМ, кроме вышеописанных факторов риска, влияет генетическая предраположенность [5, 199, 243]. Чаще всего развитие атеросклеротического поражения связывают с мутациями в генах, контролирующими липидный обмен [110], в то время как недооценено значение факторов, влияющих на функцию эндотелия [98, 233]. Так, в настоящее время, доказано влияние мутаций нескольких генов на ангиотензин II (ATII) (ген ангиотензиногена (АТГ), ген ангиотензина I, ген аденозин превращающего фермента (АПФ)), а также мутации в рецепторах ATII [8, 15].

Результат предыдущих исследований [157, 185] свидетельствуют, что наличие одного или двух мутантных С аллелей Т+31С полиморфизма гена АТГ приводит к существенному повышению уровня АТГ в сыворотке крови, что в свою очередь приводит к увеличению содержания ATII. Носители аллеля С, как гетеро-, так и гомозиготы имеют большую склонность к ряду заболеваний, в первую очередь артериальной гипертензии (АГ) и ИМ. Найболее склонны к этим заболеваниям особы с СС генотипом [110]. Роль гена АТГ как независимого фактора риска ИБС была установлена в исследованиях Katsuya Т. [Katsuya T. с соавт., 1995], доказавшим связь между 235Т аллелем и увеличением риска развития ИБС [173]. Вариант гомозиготности АТГ 235Т увеличивает риск развития ИМ у пациентов с многососудистым поражением КА [166].

Ключевой фигурой в реализации факторов риска, развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и осложнений является ATII [241]. Все известные физиологические эффекты ATII обусловлены его влиянием на рецепторы   
1-го типа к ATII (ATIIR1), которые обладают высоким сродством к ATII. Результат ранее проводимых исследований [8] свидетельствуют, что повышенная активность рецептора за счет мутации-замены (СС-генотип) может приводить к более выраженному избыточному ответу клетки. Что касается роли А1166С-полиморфизма гена ATIIR1 в ремоделировании сосудов, то генотип СС ассоциирован с повышенной вазоконстрикцией [68], что может быть объяснено повышенной чувствительностью к ATII [73]. По данным некоторых авторов существует взаимосвязь между А1166С полиморфизмом гена ATIIR и превалированием С аллеля у больных с ИМ [159], а также связь между А1166С-полиморфизмом гена ATIIR1, ИМ и заболеваниями КА [237].

Несмотря на высокий интерес к проблеме развития ИМ при различных состояних КА на сегодня недостаточно изучено ряд аспектов, таких как изучение факторов риска развития ИМ, в том числе и генетических у больных в зависимости от наличия и степени выраженности атеросклеротического процесса, особенностей клинического течения и прогноза.

*Связь работы с научными программами, планами, темами.* **Диссертационная работа является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования МОЗ Украины: «Атеросклероз как системное заболевание, факторы, которые влияют на клиническое течение и прогноз» (номер госрегистрации – 0108U003076), сроки выполнения (2008-2013 гг.).**

**Автор выполняла отдельные фрагменты научно-исследовательской работы, изучал состояние коронарных артерий по данным селективной коронаровентрикулографии у лиц с перенесенным инфарктом миокарда, а также полиморфизм генов АТГ и ATIIR1.**

***Цель и задачи исследования.*** Определить патогенетические механизмы, которые влияют на клиническое течение и прогноз ИМ на основе изучения клинико-анамнестических, ангиографических и генетических показателей.

Согласно поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. **Исследовать клинико-анамнестические данные у пациентов с острым ИМ в зависимости от наличия и степени атеросклеротического поражения артерий коронарного русла.**
2. **Провести сравнительную оценку состояния КА по данным СКВГ у больных с перенесенным ИМ.**
3. **Изучить особенности клинического течения острого ИМ на фоне ангиографически интактных и малоизмененных КА.**
4. **Изучить связь между Т+31С полиморфизмом гена АТГ у больных с перенесенным ИМ и атеросклеротическим поражением КА.**
5. **Изучить А1166С полиморфизм гена ATIIR1 у больных с перенесенным ИМ в зависимости от наличия и степени атеросклеротического поражения КА.**
6. **Определить связь между комбинацией мутаций в генах, а именно Т+31С полиморфизмом гена АТГ с СС генотипом и А1166С полиморфизмом гена ATIIR1 с СС и АС генотипами (АТГ T+31C-CC/ATIIR1-CC+AC) с клинико- ангиографическими показателями у пациентов с ИБС, перенесших ИМ**.
7. **Определить факторы, влияющие на отдаленный прогноз при остром ИМ у больных с различным состоянием КА по данным СКВГ.**

***Объект исследования:*** ИМ на фоне ангиографически интактных и измененных КА по данным СКВГ.

***Предмет исследования:***Показатели СКВГ, показатели липидного спектра крови, показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) и велоэргометрической пробы (ВЭМ), показатели Т+31С полиморфизма гена АТГ и А1166С полиморфизма гена ATIIR1, эффективность медикаментозной терапии (аспирин, бета-блока­торы, статины) в зависимости от наличия и степени атеросклеротического поражения артерий коронарного русла.

***Методы исследования:*** Поставленные задачи выполнялись с помощью адекватных методов исследования: *общеклинических* – анализа жалоб больных, данных анамнеза и объективного обследовании; *инструментальных* – анализа данных электрокардиограммы (ЭКГ), ЭхоКГ, СКВГ, ВЭМ; *лабораторных* – определение уровня обшего холестерина (ОХС) и его фракций; *биохимических*: *кинетическим методом* – определение активности общей креатининфосфокиназы (КФК) и ее сердечной фракции (МВ-КФК); *методом полимеразной цепной реакции* – определение Т+31С полиморфизма гена АТГ; *методом полимеразной цепной реакции с последующим рестриктным анализом* − А1166С полиморфизма гена рецепторов 1-го типа к ангиотензина II (ATIIR1).

***Научная новизна полученных результатов***

1. **Установлено, что наличие и степень выраженности атеросклеротического поражения КА (ангиографически интактные, малоизмененные, гемодинамически значимый стеноз) существенным образом влияет на характер и тяжесть течения ИМ.**
2. **Установлено клинические особенности острого ИМ на фоне ангиографически интактных КА − менее продолжительный ангинозный синдром (до 35 минут), не чувствительный к приему органических нитратов (ОН) или астматическим вариантом течения, сопровождающимся значительным повышением сердечной фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК).**
3. **Установлено, что развитие тяжелых осложнений в остром периоде ИМ (кардиогенный шок (КШ), острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), аневризма ЛЖ, жизнеугрожающие аритмии) ассоциировано с гемодинамически значимым стенозом КА, которые нуждаються в инвазивной коррекции либо аорто-коронарном шунтировании (АКШ).**
4. **Впервые установлено, что больные, которые перенесли ИМ на фоне ангиографически интактных КА по данным СКВГ, в 70 % случаев имеют анатомические особенности строения КА, среди них гипоплазия – 40 %, извитость и уменьшение в диаметре – 20 %, «мышечные мостики» – 10 %.**
5. **Доказано, что у больных с ИМ в анамнезе на фоне малоизмененных КА, наиболее часто имеют однососудистое поражение (76,7 %). При этом ЭКГ и СКВГ – данные в отношении локализации ИМ не соответствуют друг другу в 26,7 % случаев.**
6. **Установлено, что А1166С полиморфизм гена ATIIR1 влияет на клиническое течение ИМ, развитие возможных осложнений в остром периоде ИМ.**
7. **Отмечено, что осложнения ИМ (ОЛЖН, ранняя постинфарктная стенокардия (РПИС), рецидивирующее течение ИМ) чаще наблюдаются у носителей мутантного аллеля С с генотипом Т+31С-СС (53,5 %).**
8. **Впервые доказано влияние сочетания мутации двух генов (АТГ и гена ATIIR1) на распространенность атеросклеротического процесса и склонность к частым кардиоваскулярным событиям, течение которых носит осложненный характер. Доказано связь комбинации мутаций АТГ Т+31С-СС/ATIIR1-СС+АС с высокой необходимостью в АКШ.**
9. **Определены предикторы неблагоприятного отдаленного (через 1,8±0,4 лет) прогноза течения ИМ: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) до ИМ, длительный анамнез ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II a ст., высокая активность КФК более 850 U/L (866,3±329,1)** **и повышение МВ-КФК до 200 U/L (204,8±22,1) при первом ИМ, многососудистое атеросклеротическое поражение КА (>50 %) в сочетании с гипоплазией, клиническими проявлениями системного атеросклеротического процесса с вовлеченностью коронарных, церебральных и периферических артерий, дислипидемией: ОХС свыше (6,5±0,2) ммоль/л, холестерин липоротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) выше (2,1±0,6) ммоль/л, триглицеридов (ТГ) более (4,0±0,5) ммоль/л, коэффициентом атерогенности выше (4,5±0,1) ммоль/л, низкая толерантность к физической нагрузке:** **количество потребленного кислорода (О2) (4,3±1,3) МЕТ, острый коронарный синдром (ОКС) и повторный ИМ в динамике, а также наличие мутации АТГ Т+31С/ATIIR1-СС+АС с высокой потребностью в АКШ.**

***Практическое значение полученных результатов***

1. Подтверждена возможность развития ИМ на фоне ангиографически интактных КА.
2. Установлены варианты ангиографической картины КА ассоциированных с ИМ.
3. Наиболее частыми изменениями КА при отсутствии ангиографических признаков атеросклеротического поражения являютсяанатомические особенности строения КА(гипоплазия, извитость и уменьшения в диаметре, «мышечные мостики»).
4. Выделены предикторы неблагоприятного ближайшего (госпитальный период) и отдаленный (до 2-х лет) прогноза в зависимости от данных ангиографического исследования КА.
5. Предложены дополнительные генетические факторы риска атеросклеротического поражения КА.

***Внедрение результатов исследования в клиническую практику.*** Основные результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятель­ность в отделении реабилитации городской клинической больницы № 8 г. Харь­ков, в кардиологическом отделении Центральной клинической больницы «Укр­залізниці» г. Харьков, в поликлиническом отделении центральной городской больницы г. Изюм Харьковской области, в кардиологическом отделении центральной городской больницы г. Купянск Харьковской области, а также в кардиологическом отделении центральной районной больницы г. Красноград Харьковской области, что подтверждено актами внедрения.

***Личный вклад диссертанта.*** Автором самостоятельно проведен отбор тематических больных с ИМ с ИБС, которые находились на лечении в центральной клинической больнице «Укрзалізниці» г. Харьков. Автором проведено анкетирование всех больных с формированием компьютерных баз данных, произведена статистическая обработка материала, анализ и обобщение полученных результатов. Автор принимала непосредственное участие в клиническом и лабораторно-инструментальном обследовании больных, оформила первичную документацию, самостоятельно проводила забор материала для исследований, принимала участие в проведении ЭхоКГ, полиморфизма двух изучаемых генов (АТГ и ATIIR1) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), самостоятельно проводила пробу с физической нагрузкой. Автор самостоятельно проводила лечение и длительное динамическое наблюдение за пациентами, которые были включены в исследование. Выводы, практические рекомендации сформулированы автором самостоятельно.

***Апробация результатов исследования.*** Основные положения и результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на заседании Харьковской ассоциации кардиологов (2007 г.), на заседаниях научно-медицинского общества (ежегодно), научно-практической конференции «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Украине» (Киев, 13-14 мая 2008 г.) и совместных заседаниях кардиологического профиля.

***Публикации.*** По теме диссертации опубликовано 8 работ: 6 статей в изданиях, утвержденных ВАК Украины, одна из которых написана в моноавторстве, 1 научная статья в издании, не утвержденном ВАК Украины, 1 тезисы в материалах научно-практической конференции.

**ВЫВОДЫ**

1. **В диссертационной работе представлено новое решение научно-практического вопроса в кардиологии − на основании изучения клинико-анамнестических, ангиографических и генетических показателей определены патогенетические механизмы, которые влияют на клиническое течение и прогноз ИМ.**
2. **Группы больных, которые перенесли ИМ, являются гетерогенными по состоянию КА: ангиографически интактные КА, малоизмененные КА (стеноз ≤50 %), гемодинамически значимый стеноз. Больные, которые перенесли ИМ на фоне ангиографически интактных КА, в большинстве случаев (70 %) имеют анатомические особенности строения КА: гипоплазия, извитость и уменьшение в диаметре, «мышечные мостики». На фоне малоизмененных КА наиболее часто встречается однососудистое поражение (76,7 %).**
3. **Больные ИБС, которые перенесли ИМ на фоне атеросклеротического поражения артерий коронарного русла, наиболее часто имеют сочетания следующих клинико-анамнестических показателей: отягощенная наследственность по ИБС, наличие ИБС и ОНМК до развития ИМ, ХСН, ХСН IIА стадии, дислипидемия, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей.**
4. **У пациентов с гемодинамически значимым стенозом КА, которые нуждаются в инвазивной коррекции или АКШ, развитие ИМ сопроваждается тяжелыми осложнениями: кардиогенный шок, ОЛЖН, аневризма ЛЖ и жизнеугрожающие аритмии.**
5. **Пациенты, которые перенесли ИМ имеют разный генотип Т+31С гена АТГ: гетерозиготы Т+31С-СТ, гомозиготы Т+31С-СС. Осложнения ИМ чаще всего наблюдаются у лиц с СС-генотипом АТГ, особенно ОЛЖН, РПИС и рецидивирующее течение ИМ. Наличие С-аллеля в гене ATIIR1 ассоциировано с более тяжелым клиническим течением ИМ (больший объем поражения, высокий процент осложнений и более значительные изменения СКВГ − атеросклеротическое поражение КА).**
6. **Сочетание мутаций двух генов (АТГ и гена ATIIR1) неблагоприятно влияют на распространенность атеросклеротического процесса и склонность к частым кардиоваскулярным событиям, течение которых носит осложненный характер.**
7. **Неблагоприятный прогноз течения ИМ в госпитальный период и на протяжении двух лет (1,8±0,4 лет) ассоциирован со степенью атеросклеротического поражения артерий коронарного русла (многососудистое поражение КА с гемодинамически значимым стенозом ≥50 %), комбинацией мутаций в генах АТГ Т+31С-СС/АTIIR1-СС+АС и соответствием терапии стандартам лечения со знакомыми клиническими и эхокардиографическими критериями.**
8. **С учетом прогностического значения наличия и степени атеросклеротического поражения КА установлены наиболее прогностически значимые факторы развития повторных кардиоваскулярных событий у больных с ангиографически интактными КА: отягощенная наследственность, РПИС, ПБЛНПГ и ТПБЛНПГ, индивидуальный анатомический вариант строения коронарного русла, в то время как для больных с гемодинамически значимым стенозом (≥50 %) – ОНМК до ИМ, гипотензия и ОЛЖН в остром периоде ИМ, уровень ОХС (6,5±0,2) ммоль/л, коэффициент атерогенности (4,9±0,3) ммоль/л, а также наличие гемодинамически значимого поражения артерий коронарного русла в сочетании с гипоплазией.**

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью увеличения эффективности лечения ИМ, у больных ИБС рекомендовано учитывать возможность развития ИМ на фоне ангиографически интактных КА при использовании ОН, при условии отсутствия эффективности ОН возможно наличие ангиографически интактных артерий коронарного русла.
2. С целью быстрейшего решения вопроса о дальнейшей тактики течения (медикаментозная терапия, инвазивная коррекция или АКШ) и для оценки степени тяжести ИМ и прогноза заболевания рекомендуется определение длительности болевого синдрома, уровней СК-КФК, МВ-КФК, а также наличия возможных осложнений: гипотензии, ОЛЖН, кардиогенного шока, рецидивирующего течения ИМ, аневризмы ЛЖ.
3. Больные с многососудистым поражением КА с гемодинамически значимым стенозом, с проявлениями системного атеросклеротического процесса с увеличением уровня активности СК-КФК более, чем в 4 раза и МВ-КФК практически в 10 раз при первом ИМ, с низкой толерантностью к физической нагрузке (количество употребленного О2 – (4,3± 1,3) МЕТ, ХСН IIА ст., с комбинацией АТГ Т+31С-СС/АTIIR1-СС+АС, дислипидемией: ОХС>(6,5± 0,2) ммоль/л, ХС ЛПОНП > (2,1± 0,6) ммоль/л, ТГ > (4,0±0,5) ммоль/л, коэффициентом атерогенности выше (4,5±0,1) ммоль/л нуждаются в более старательном динамическом наблюдении в течение ближайших двух лет после перенесенного ИМ, учитывая, что они имеют высокий риск повторных кардио – и цереброваскулярных событий и относяться к группе высокого ежегодного риска смертности (более 5 %).
4. Больные с длительным анамнезом ИБС до развития первого ИМ, признаками ХСН IIА ст., в сочетании с проявлениями системного атеросклероза, длительностью болевого синдрома при первом ИМ более 1,5 часов, увеличением уровня активности СК-КФК в 5 раз, МВ-КФК более чем в 10 раз от целевых уровней, с многососудистым поражением КА, дислипидемией: ОХС – (6,8±0,4) ммоль/л, ХС ЛПОНП – (2,3±0,6) ммоль/л, ТГ – (4,0±0,5) ммоль/л и наличием мутации в генах АТГ и АTIIR1, нуждаются в скорейшем решении вопроса о реваскуляризации коронарного русла путем АКШ, учитывая, что они имеют высокий риск повторных кардиоваскулярных событий.
5. Для определения дополнительного фактора риска тяжелого атеросклеротического процесса рекомендуется исследование полиморфизма в генах АТГ и АTIIR1.
6. Больные с атеросклеротически измененными КА нуждаються в старательном выполнении рекомендованой медикаментозной терапии (аспирин,   
   β-блокаторы, статины), чтобы предотвратить осложнения.
7. Нецелесообразно рекомендовать в качестве медикаментозной терапии аспирин, β-блокаторы, статины у больных с ангиографически интактными КА, учитывая, что их влияние достоверно не доказано. В то же самое время необходимо рекомендовать в качестве медикаментозной терапии аспирин, β-бло­каторы, статины для больных с гемодинамически значимым стенозом, особенно прием статинов, учитывая, что отсутствие их постоянного приема уже на протяжение (1,8±0,4) лет увеличивает риск нарушений мозгового кровообращения.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятным и неблагоприятным исходом (проспективное исследование) /И.В. Воскобой, А.В. Семенов, А.В. Мазуров [и др.] // Кардиология. − 2002. − № 9. − С. 4−10.
2. Алексеева О. П. Коронарный синдром Х – одна из внепищеводных масок гастроэзофагеальной рефлюксной болезни? /О.П. Алексеева, И.В. Долбим // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. − 2003. − № 6. − С. 75−78.
3. Амосова Е. Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности /Е.Н. Амосова // Укр. кард. журнал. − 2000. − № 4. − С. 85−92.
4. Анализ распределения в российской популяции некоторых генетических маркеров, ассоциированных мультифокальной патологией среднего и пожилого возраста /В.Х. Хавинсон, Д.В. Соловьева, Д.Л. Стрекалов [и др.] // Мед. акад. журн. − 2002. − Т.2. − №  2. − С. 56−66.
5. Анисимов В. Н. Приоритетные направления фундаментальных исследований в геронтологии: вклад России /В. Н. Анисимов // Успехи геронтологии. − 2003. − вып.12. − С. 9−27.
6. Антиишемическая эффективность эндоваскулярного стентирования при первичной стенокардии и у больных после коронарного шунтирования / А.Т. Тепляков, Р.С.  Карпов, Е.В. Рыбальченко [и др.] // Бюллетень СО РАМН. − 2005. − № 2 (116). − С. 31−37.
7. Аронов Д. М. Функциональные пробы в кардиологии /Д.М. Аронов, В.П. Лупанов − М.: МЕДпресс-информ. − 2002. − 296с.
8. А1166С полиморфизм гена рецептора 1 типа ангиотензина II и дисфункция эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте /О.А. Беркович, Е.А. Баженова, Е.В. Волкова [и др.] // РоС.  кард. журн. − 2000. − № 6. − С. 78−82.
9. Беш Д.І. Порівняльний аналіз частоти деяких чинників ризику щодо розвитку серцево-судинних хвороб у пацієнтів молодого та зрілого віку, котрі перенесли інфаркт міокарда /Д.І. Беш // Серце і судини. − 2006. − № 1. − С. 54−58.
10. Братусь В.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение /В.В. Братусь, В.А. Шумаков, Т.В. Талаева − К.: Четверта хвиля. − 2004. − 576 с.
11. Бугаенко В.В. Взаимосвязь характера поражения венечного русла, переносимости физической нагрузки и частота определения эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией и без нее /В.В. Бугаенко // Укр. кард.журн. − 2001. − № 5. − С. 52−56.
12. Бугаенко В.В. Течение и исход ишемической болезни сердца у пациентов с болевой и безболевой ишемией миокарда /В.В. Бугаенко // Укр. кард.журнал. − 2003. − № 3. − С. 49−52.
13. Бугаенко В.В. Состояние венечного русла и функциональная активность миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией и без нее с безболевой ишемией миокарда /В.В. Бугаенко, А.Г. Бе­лоножко, А.П. Степаненко //Укр. кард.журн. − 2002. − № 1. − С. 56−59.
14. Взаимосвязь характера поражения венечного русла с особенностями гемодинамики и коронарного резерва у пациентов с ранней постинфарктной стенокардией /В.А. Шумаков, И.Э. Малиновская, Ю.Н. Соколов [и др.] // Укр. кард. журнал. − 2000. − № 3. − С.  8−9.
15. Влияние полиморфизма гена ангиотензин-конвертирующего фермента на сердечно-сосудистую систему при систематических физических нагрузках: Тезисы докладов II съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров / И.Б. Назаров, В.И. Казаков, И.В. Гижа [и др.]. − Санкт-Петербург, 1-5 февраля 2000 г. − Т.2. − С. 299–300.
16. Волков В.И. Гуморальные и клеточные критерии эффективности применения органических нитратов у пациентов с ишемической болезнью сердца /В.И. Волков, Т.Н. Бондарь, Л.Н. Яковлева [и др.] //Укр. кард. журн. − 2001. − № 4. − С. 45−50.
17. Данковцева Е.Н. Полиморфизм генов факторов гемостаза у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца /Е.Н. Данковцева, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология.− 2006. − № 2. − С. 56−65.
18. Діагностика, профілактика та лікування дисліпідемій: Методичні рекомендації робочої групи Українського наукового товариства кардіологів з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС /М.І. Лутай, О.І. Мітченко, О.І. Волкова [та інш.].– К. − 2004. – 34 с.
19. Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (тип 1) ангиотензина II у больных ишемической болезнью сердца /Л.О. Минушкина, Д.А. Затейщиков, О.Ю. Кудряшова [и др.] // Кардиология. − 2000. − № 1. − С. 20−24.
20. Долженко М.Н. Влияние феномена адаптации к ишемии на стабильность миокарда и состояние вегетативной нервной системы у больных с постинфарктной ишемией миокарда /М.Н. Долженко // Вестн. аритмологии. − 2000. − № 16. − С. 20−23.
21. Дублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях /Е.В. Дублер, А.А. Генкин. − Л.: «Медицина» Ленинградское отделение.− 1973. − 143 с.
22. Жарінов О.Й. Медицина, яка базується на доказах. Кардіальний синдром Х: вибір засобів лікування /О.Й. Жарінов // Медицина світу. − 2001. − Т. XI. − № 6. − С. 327−335.
23. Жданов В.С.  Эволюция и патология атеросклероза у человека /В.С. Жданов, А.М. Вихерт, Н.Г. Стернби. – М.: Триада−Х. − 2002. – 143 с.
24. Зотова И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза /И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. − 2004. − № 4. − С. 34−37.
25. Инвазивная кардиология и коронарная болезнь /Ю.Н. Соколов, М.Ю. Соколов, Л.Н. Костенко Л.Н. [и др.] − К.: МОРИОН. − 2002. − 360 с.
26. Информативность пробы с дозированной физической нагрузкой для оценки прогноза на примере двадцатилетнего наблюдения больного ишемической болезнью сердца /лекция/ /Р.Г. Оганов, С.Ю. Марцевич, И.Е. Колтунов [и др.] // Тер. архив. − 2005. − Т.77. − № 1. − С. 12−15.
27. Исследование адренергической иннервации миокарда у больных кардиальным синдромом Х /Ю.Л. Шевченко, В.В. Тыренко, А.Б. Никитин [и др.] // Клин. медицина. − 2001. − № 10. − С. 14−17.
28. Калягин А.Н. Кардиалгический синдром Х: вопросы дифференциальной диагностики и терапии /А.Н. Калягин // Лечащий врач. − 2003. − № 1. − С. 52−54.
29. Калягин А.Н. Кардиалгический Х-синдром /А.Н. Калягин // Сибирский мед.журнал. − 2001. − Т.25. − № 2. − С. 9−14.
30. Коваленко А.Н. Синдром инсулинорезистентности, или метаболический синдром Х /А.Н. Коваленко // Doctor. − 2002. − № 6. − С.  48−51.
31. Константинова Е. Реологические свойства эритроцитов, микроциркуляция и показатели транспорта кислорода при ишемической болезни сердца /Е. Константинова, Н. Цапаева, Т. Толстая // Международная конференция по гемореологии: материалы международной конференции по гемореологии; Ярославль, 2001. − Я., 2001. − С.  12−13.
32. Корж А.Н. Атеротромбоз: современные патогенетические и терапевтические аспекты /А.Н. Корж // Междунар. мед.журнал. − 2007. − Том 13. − № 3. − С. 46−50.
33. Коркушко О.В. Микрососудистая ишемия миокарда – современный взгляд на проблему /О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Укр. кард.журн. − 2004. − № 1. −С. 43−45.
34. Коронарное шунтирование: Рекомендации Американской Ассоциации Сердца и Американского Кардиологического Колледжа: Пер.с англ.− Красноярск. − 2000. −199 с.
35. Лапач С.П. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Ехеl. /С.П. Лапач, А.В. Губенко, П.П. Бабич − К.: Морион. − 2000. −319 с.
36. Лішневская В.Ю. Реологічні властивості крові в осіб похилого віку, хворих на ІХС /В.Ю. Лішневская // Буковинський мед. вісник. − 2002. −Т.6. − № 4. − С. 93−96.
37. Ломановский А.Н. Локализация и выраженность атеросклероза венечных артерий при ишемической болезни сердца /А.Н. Ломаковский, Р.Ф. Абуталипов // Укр. кард. журн. − 2001. − № 6. − С. 89−93.
38. Лутай М.І. Поточні та приоритетні напрямки діяльності кардіологічної служби України /М.І. Лутай, А.П. Дорогой // Укр. кард. журн. − 2002. − № 6. − С. 5−12.
39. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез /М.И. Лутай // Укр. кардіол. журн. − 2003. −№ 1. − С. 12−16.
40. Лутай М.И. Атеросклероз и воспаление /М.И. Лутай // Серце і судини. − 2004. −№ 3. −С. 89−100.
41. Лутай М.И. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. − Ч.2. − Дисфункция эндотелия-ключевое звено патогенеза сердечно-сосудистой патологии и возможные пути ее коррекции (роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) /М.И. Лутай, В.А. Слободской // Укр. кардіол. журн. − 2001. − № 4. − С. 91−96.
42. Лутай М.И. Клеточный состав фиброзного покрова стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек венечных артерий /М.И. Лутай, А.Н. Ломаковский, Р.Ф. Абуталипов // Укр. кард. журнал. − 2004. −№ 6. − С. 58−62.
43. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемической болезни сердца /Н.А. Мазур // Терапевтический архив. − 2003. − № 3. − С. 84−86.
44. Мазур Н.А. Факторы риска внезапной кардиальной смерти у больных молодого возраста и меры по профилактике /Н.А. Мазур // РМЖ. − 2003. − Том 11. − №  19. −1077−1081.
45. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств /В.И. Метелица − М.: Изд. БИНОМ − СПб.: Невский Диалект. − 2002. − 926 с., ил.
46. Мікросудинна стенокардія: фактори ризику, особливості клінічного перебігу, коронарний резерв, функція ендотелію і вміст кальцію у вінцевих артеріях /К.М. Амосова, В.І. Захарова, Л.С. Ткачук [та інш.] // Укр. кард. журнал. − 2005. − № 3. − С. 46−51.
47. Морфологическая характеристика нестабильных атеросклеротических поражений венечных артерий /М.И. Лутай, А.Н. Ломаковский, Р.Ф. Абуталипов [и др.] // Кардиология. − 2005. −№ 2. − С. 79−83.
48. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий /С.К. Терновой, В.Е Синицин, Н.В. Гагарина [и др.]. − М: «Атмосфера».  − 2003. − 144 с.
49. Неінвазивні електрофізіологічні маркери віддаленого прогнозу у хворих, що перенесли гострий інфаркт міокарда /О.М. Пархоменко, О.І. Іркін, Ж.В. Бриль [та інш.] // Укр. кард. журнал. − 2001. − № 1. − С. 134−137.
50. Непосредственные и отдаленные результаты интервенционных вмешательств у больных с ишемической болезнью сердца и сниженной сократительной способностью миокарда /С.Н. Фуркало, Ю.Н. Соколов, М.Ю. Соколов [и др.] // Укр. кард. журнал. − 2005. − №  4. − С. 54−58.
51. **Особенности коронарной гемодинамики у больных с кардиологическим синдромом Х** /В.И. Костин, С.Д. Ефремов, О.Ю. Богданов [и др.] // Кардиология. − 2001. − № 10. − С. 52−56.
52. Особенности течения ишемической болезни сердца после проведения операции аортокоронарного шунтирования у больных, перенесших инфаркт миокарда (данные двухлетнего наблюдения) /И.К. Следзевская, Л.Н. Бабий, С.Ю. Савицкий [и др.] // Укр. кард. журнал. − 2003. − № 5. − С. 89−93.
53. Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома / Е.П. Панченко //Русский мед. журнал. − 2000. − Т.8. − № 8. − С. 359−375.
54. Пархоменко А.Н. Новые аспекты патогенеза и лечения больных с нестабильной стенокардией и мелкоочаговым инфарктом миокарда / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай // Укр. мед. часопиС.  − 2000. − № 4 (18) − Т. VII/VIII. − С. 5−9.
55. Пархоменко А.Н. Современные представления о «синдроме Х» (микро сосудистая стенокардия) в кардиологии /А.Н. Пархоменко //Укр. мед. журнал. − 2000. − № 4. − С. 13−18.
56. Первичное (плановое) коронарное стентирование у больных с ишемической болезнью сердца /Ю.Н.Соколов, М.И. Лутай, М.Ю.Соколов [и др.] − К.: Морион. − 2000. − 96 с.
57. Петрищев Н.Е. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) / Н.Е. Петрищев, Т.Д. Власов // РоС.  физиол. журн. им. И. М. Сеченова. − 2000. − Т.86. − № 2. − С. 148−163.
58. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром Савельева: врачи различных специальностей, объединяйтесь! /В.А. Петухов // Фарматека. − 2005. − №  6. − С. 28−33.
59. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO − синтетазы и макрососудистые осложнения при сахарной диабете типа 2 /Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава, Т.В. Сергеева [и др.] // Артериальная гипертензия. − 2002. −Том.4. − № 3. − С. 142−145.
60. Полиморфизм гена сосудистого рецептора аниготензина II сердечно-сосудистых заболеваний /Д.А. Чистяков, Ж.Д. Кобалова, С.Н. Терещенко [и др.] // Тер. архив. − 2000. − 76(4). −С. 30−35.
61. Поражение венечного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией и без таковой и частота выявления эпизодов ишемии миокарда /М.И. Лутай, В.В. Бугаенко, А.Г. Белоножко [и др.] // Укр. кард. журнал. − 2001. − № 6. − С. 45−52.
62. Прогнозирование внезапной кардиальной смерти больных, перенесших прогрессирующую стенокардию /О.С.  Сычев, Д.Т. Малидзе, В.Н. Чубучный [и др.] // Укр. кард.журнал − 2000. − № 4. − С. 39−42.
63. Пузырев В.П. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум /В.П. Пузырев, О.А. Макеева, М.В. Голубченко // Вестник ВОГиС.  − 2006. − Том 10. − № 3. − С. 479−493.
64. Ранние и отдаленные результаты реканализации венечной артерии в острый период инфаркта миокарда /Ю.Н. Соколов, Л.Н. Костенко, И.В. Соколов [и др.] // Укр. кард. журнал. − 2003. − № 2. − С. 58−64.
65. Риск внезапной смерти у пациентов с различным течением ишемической болезни сердца /Д.Т. Малидзе, О.С.  Сычев, В.Н Чубучный [и др.] // Укр. кард. журнал. − 2001. − № 3. − С.  124−135.
66. Робинс С.Дж. Коррекция липидных нарушений. Основные принципы и практическое осуществление терапевтических вмешательств /С.Дж. Робинс: Пер.с англ. − М.: Медицина. − 2001. − 192 с.
67. Рогозкин В.А. Генетические маркеры физической работоспособности человека /В.А. Рогозкин, И.Б. Назаров, В.И. Казаков // Теор. и практ. физ. культ. − 2000 − № 12. − С. 34−36.
68. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система /Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. − М.: Изд. БИНОМ. − 2003. − 856 с. , ил.
69. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизмененными и малоизмененными коронарными артериями /В.Б. Сергиенко, Е.В. Сатина, Л.Е.Самойленко [и др.] // Кардиология. − 2002. − № 1. − С.  124−128.
70. Роль функционального состояния эндотелия и тромбоцитов в патогенезе ишемии миокарда у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца /В.Ю. Лишневская, О.В. Коркушко, К.Г. Саркисов [и др.] // Укр. кард. журн. − 2001. − № 2. − С. 37−40.
71. Свистов А. С.  Особенности факторов риска ишемической болезни сердца, данных велоэргометрических проб, суточного мониторирования ЭКГ и коронарографии у женщин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда /А.С.  Свистов, Р.Х. Галиуллина, А.Г. Обрезан // Кардиология. − 2003. − Т.43. − № 3. − С. 54−58.
72. Серик С.А. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы при ишемической болезни сердца: взаимосвязь с показателями липидного обмена /С.А. Серик // Укр. кард. журн. − 2001. − № 5. − С. 36−40.
73. Сидоренко Б.А. Блокаторы АТ1 ангиотензиновых рецепторов /Б.А. Сидоренко, Д. В. Преображенский. − М.: Практика − 2001. − 200 с.
74. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска /М.И. Лутай, И.П. Голикова, С.И. Деяк [и др.] // Укр. мед. часопиС.  − 2006. − № 2 (52) − Том. III/IV. − С. 80−83.
75. Снижение коронарного резерва как предиктор гемодинамически значимого стенозирования передней нисходящей артерии /А.В. Врублевский, А.А. Бощенко, Ю.В. Семенова [и др.] // Кардиология. − 2003. − № 7. − С. 35−40.
76. Современные методы диагностики коронарного атеросклероза /Р.С. Карпов, Е.Н. Павлюкова, В.И. Врублевский [и др.] // Бюллетень СО РАМН. − № 2. (120). − 2006. − С. 105−117.
77. Состояние эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой функций неизмененных и малоизмененных коронарных артерий у больных с болевым синдромом в грудной клетке / И.В. Першуков, А.Н. Самко, Н.А. Павлов [и др.] // Кардиология. − 2002. − № 1. − С. 86−92.
78. Стентон Гланц Медико-биологическая статистика Пер. с англ. под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самойлова. − М.: «Практика». − 1999. − 460 с.
79. Фактори ризику та їх роль у дестабілізації ішемічної хвороби серця /Г.І. Лисенко, Н.Г. Городенко, І.М. Ганжа [та інш.] // Матеріали VII Національного Конгресу кардіологів України. – Дніпропетровськ. − 2004. – С.  174−175.
80. Фиши М. В поисках уязвимой бляшки /М. Фиши, С. Кинг // Междун. журн. по интерв. кардио-ангиол. − 2004. − №  4. − С. 18−23.
81. Царегородцева Л.В. Диагностика инфаркта миокарда у детей /Л.В. Царегородцева // Лечащий врач. − 2004. − №  2. − С. 60 − 68.
82. Целуйко В.И. Генетические аспекты инфаркта миокарда /В.И. Целуйко, Е.И. Попова // Серце і судини. –2008. –№ 1. – С. 47−53.
83. Чазов Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний /Е.И. Чазов // Тер. архив. − 2002. − № 9. − С. 5−8.
84. Черкавская О.В. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий. Клиническое применение /О.В. Черкавская, О.Ю. Атьков, А.П. Савченко // Визуализация в клинике. − 2001. − № 18. − С. 44−52.
85. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз /А.С. Шитикова − К.: Морион. − 2000. − 227 с.
86. Шишкин В.В. Сравнительная оценка значимости показателей липидного обмена в диагностике ишемической болезни сердца /В.В. Шишкин // Укр. кард. журн. − 2005. − № 3. − С. 46−49.
87. Шляхто Е.В. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни /Е.В. Шляхто, А.О. Кондратии // Артериальная гипертензия. − 2002. − Том 4. − № 3. − С. 73−76.
88. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and risk of adverse events after coronary catheter interventions /S. Kartl, C. Indoff, S. Verena [et al.] // Amer. Heart Journal. − 2000. − Vol. 140. − N. 1. − P. 170−175.
89. Abnormal positions and relationships of the heart /R.H. Anderson, E.J. Baker, F.J. Macartney [et al.] // Pediatric cardiology. − 2002. − Vol. 2. P. 1577–1593.
90. Abnormal 201 Tl myocardial single photon emission computed tomography in energetic male patients with myocardial bridge / W.S Huang, H.D. Chang, S.P. Yang [et al.] // Nucl. Med. Commun. − 2002. − Vol. 23. − P. 1123−1128.
91. AСС/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines // J. Am Coll Cardio. − 2000. − Vol. 36. − P. 970−1062.
92. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention // J. Am. Coll. Cardiol. − 2001. − Vol.37. − P. 2215−2238.
93. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina /Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // Circulation. − 2003. − Vol.107. − P. 162−171.
94. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina-summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patient with chronic stable angina] // Circulation. − 2003. − Vol.107. − P. 149−158.
95. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Miocardial Infarction /E. Braunwald, E.M. Antman, J.W. Beasley [et al] // J. Am. Coll. Cardiol. − 2002. − Vol. 40. − P. 1366−1374.
96. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article A Report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Forse on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines /R.J. Gibbons, G.J. Balady, J.T. Bricker [et al.] // Circulation. − 2002. − Vol. 106. − P. 1883−1905.
97. **Activation of Estrogen Receptor-ά Reduces Aortic Smooth Muscle Differentiation** /C.R. Montague, M.G. Hunter, M.A. Gavrilin [et al.] **//** Circ. Res. − 2006. − Vol. 99. P. 477−484.
98. Acute myocardial infarction in young adults: Prognostic role of angiotensin-converting enzyme, angiotenzin II type I receptor, apolipoprotein E, endothelial constitutive nitric oxide synthase, and glycoprotein IIIa genetic polymorphisms at medium-term follow-up /E. Brscic, S. Bergerone, A. Gagnor [et al.] // Am. Heart J. − 2000. Vol. 139. − N. 6. − P. 979−984.
99. AHA Scientific Statement. Exercise standarts for testing and training // Circulation. − 2001. − Vol.104. − P. 1694−1740.
100. Aikawa M. Vascular inflammation and activation: new targets forlipid lowering /M. Aikawa, P. Libby // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 3 (Suppl. В). – P. 3−11.
101. Alpert J. Myocardial Infarction Redefined /J. Alpert, K. Thygesen // J. Am. Coll. Cardiology. − 2000. − Vol. 36. − P. 959−969.
102. Amar A.S. Angiotenginogen Gene polymorphism, Plasma Angiotensinogen, and risk of Hypertension and Ischemic Heart Disease /A.S. Amar, B.C. Nordestgaard, A.T. Hansen // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. − 2003. − Vol. 23. − P. 1269.
103. American Colledge of Cardiology/American Heart Associantion Expert Consensus Document on Electron-Beam Computer Tomografy for the Diagnosis and prognosis of Coronary Artery Disease // J. Amer. Coll. Cardiology. − 2000. − Vol. 36. − P. 326−340.
104. Ammann P. Characteristics **and** prognosis of **myocardial infarction** in patients with **normal coronary arteries /**P. Ammann, S. Marschall, M. Kraus // Chest. − 2000. − Vol. 117.− P. 333−338.
105. Amouyel P. The concept of indidual cardiovascular risk management /P. Amouyel // Eur. Heart J. − 2000. − Vol. 2 (Suppl.D). − P. 2−4.
106. Anderson R.H. **ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Pa­ti­ents With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction Executive Sum­ma­ry: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guide­lines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myo­car­dial Infarction) Developed in Collaboration with the American College of Eme­rgen­cy Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association of Car­diovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine /**R.H. Anderson **//** J. Am. Coll. Cardiol. − 2007. − Vol. 50. − P. 652−726.
107. Angelini P. Coronary artery anomalies—current clinical issues: definitions, classification, incidence, clinical relevance, and treatment guidelines /P. Angelini // Tex. Heart Inst. J. − 2002. − Vol. 29. − P. 271–278.
108. Angelini P. Coronary artery anomalies /P. Angelini, J.A. Velasco, S. Flamm // Tex. Heart Inst. J. − 2002. − Vol. 105. − P. 2449.
109. Angiotensin II type-I receptor and ACE polymorphisms and risk of myocardial infarction in men and women /F. Kee, C. Morrison, O. Poirier [et al.] // J. Eur. of Clin. Investigation. − 2000. − Vol. 30. − N.  12. − P. 1076−1082.
110. Angiotenzin II overproduction: enemy of the vessel wall /R. Ferrari, G. Guardigli, G. Cicchiteli [et al.] // Euop. Heart J. Supplenents. − 2002. − Vol. 4 (Supp.A). − P. 26−30.
111. Angiotensin II Sensetivity Is Associated With the Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C Polymorphism in Essential Hypertensives on a High Sodium Diet /W. Spering, A. A. Kroon, M. Monique [et al.] // Hypertension. − 2000. − Vol. 36. − P. 411−416.
112. Angiotensin II type receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries /P. Paul, Y.M Pinto, A.A.Voors [et al.] // Hypertension. − 2000. − Vol. 35. − P. 717−721.
113. Angiotensinogen Polymorhism M235T, Carotid Aterosclerosis, and Small-Vessel Disease-Related Cerebral Abnormalities /R. Schmidt, H. Schmidt, F. Fazekas [at al.] // Hypertension. − 2001. − Vol. 38. − P. 110.
114. Assmann G. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis /G. Assmann, A.M. Gotto //Circulation. − 2004. − Vol. 109 (23 Suppl. 1): III8 − III14.
115. Associations between disease risk and eight polymorphisms adopted for genotype announcements at Nagoya university hospital /K. Nishio, S. Nakamura, Y. Sekido [et al.] // Nagoa J. Med. Sci. − 2004. − Vol. 67. − P. 51−58.
116. Association of Angiotensinogen M235T and A(-6)G Gene Polymorphism With Coronary Heart Disease With Independence of Essential Hypertension: The PROCAGENE Study /J.C. Rodriguez-Perez, F. Rodriguez-Esparragon, O. Hernandez-Perera [at al.] // JACC. − 2001. − Vol. 37. − N. 6. − P. 1536−1542.
117. Association of angyotensin converting enzyme and plasminogen activation ingibitor-1 promoter gene polymorphisms with features of the insulin resistance syndrome in patients with premature coronary heart disease / L. Viitanen, J. Pihlaja­maki, P. Halonen [et al.] // Atherosclerosis. − 2001. − Vol. 157. − N. 1. − P. 57−64.
118. Basso C. Congenital Coronary Artery Anomalies at Risk of Myocardial Ischemia and Sudden Death /C. Basso, T. Gaetano // Bussiness briefing: Us Pediatric Care. − 2005. − P. 54−56.
119. Beltrame J. The coronary slow-flow phenomenon – a new coronary microvascular disorder /J. Beltrame, S. Limaye, J. Horowits // Cardiology. − 2002. − Vol. 97. − N. 4. − P. 197−202.
120. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X /M. Kayikciglu, S. Payzin, O. Yavuzgil [et al.] // Eur. Heart J. − 2003. − Vol. 24. − P. 1999−2005.
121. Beta-fibrinogen gene-455 g/A polymorphism and coronary heart disease incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study /A.R. Folsom, N. Aleksic, C. Ahn [et al.] // Ann. Epidemiol. − 2001. − Vol. 11. − N.  3. P.166−170.
122. β-Blockers and Progression of Coronary Atherosclerosis: Pooled Analysis of 4 Intravascular Ultrasonography Trials /I. Sipani, E. M. Tuzcu, K.E. Wolski [et al.] [// Ann](file:///\\Ann). Intern. Med. − 2007. − Vol. 147. − N. 3. − P. 10−18.
123. Blood-born tissue factor: another view of trombosis PNAS USA /P.L. Giesen, U. Rauch, B. Bohrman [et al.] // N. Engl. J. Med. − 2001. − Vol. 96. − P. 2311−2315.
124. Bugiardini R. **Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography /**R. Bugiardini, O. Manfrini, G. M. De Ferrari **//** Arch. Intern. Med. − 2006. − Vol. 166 (13). − P. 1391−1395.
125. Bugiardini R. Angina with ‘normal’ coronary arteries: a changing philosophy /R. Bugiardini, B. Merz // JAMA. − 2005. Vol. 293. − P. 477−484.
126. Cardioprotection with ACE inhibitors, non-angiotenzin II -related mechanisms /R. Ferrari, G. Guardigli, G. Cicchiteli [et al.] // Eur. Heart J. − 2000. − Vol. 2 (Supp.1). − P. 122−128.
127. Cat H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress /H. Cat, D.G. Harrison // Circulat. Res. − 2000. − Vol. 87. − P.  840−844.
128. Chandrasekaran B. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries /B. Chandrasekaran, A.S. Kurbaan // J. R. Soc. Med. − 2002. − Vol. 95. − P. 398−400.
129. Chesebro J.H. Introduction: Expanding the horizons in unstable coronary artery disease /J.H. Chesebro, W.A.Verheugt // Clin.Cardiology. − 2002. − Vol. 3 (Supp. I). − P. 1−13.
130. Chymase gene is associated with ateroscierosis in venosus coronary artery bypass grafts /J. Ortlepp, V. Janssens, F. Bleckmann [et al.] // Coronary Artery Disease. − 2001. − Vol. 12. − P. 493−497.
131. Clinical characteristics, aetiological factors **and** long-term prognosis of **myocardial infarction** with an absolutely **normal coronary** angiogram: A 3 year follow-up study in 91 patients /A. Da Costa, K. Isaaz, E. Faure [et al.] // Eur. Heart J. − 2001. − Vol. 22. − P. 1459–1465.
132. Clinical characteristics and follow-up in patient with microvascular angina /H. Suzuki, H. Matsubara, S. Koba [et al.] // Circ. J. − 2002. − Vol. 66. − N. 7. − P. 691−695.
133. Clouse M.E. Noninvasive screening for coronary artery disease with computed tomography is useful /M.E. Clouse // Circulation. − 2006. − Vol. 113. − Р. 125−146.
134. Comparative effect of ACE inhibitors and angiotensin II type 1 recertor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: role of superoxide dismutase / B. Horning, U. Landmesser, C. Kohler [et al.] // Circulation. − 2001. − Vol. 13. − P. 799−805.
135. Contrast-enhanced electron beam CT to analyse the coronary arteries in patients after acute myocardial infarction /S. Achenbach, D. Ropers, M. Regenfus [et al.] // Heart. − 2000. − Vol. 84. P. 489−493.
136. Cooke J. Does ADMA cause endothelial dysfunction? /J. Cooke // Arter. Tromb. Vascular. Biol. − 2000. − Vol. 20. − P. 2032−2037.
137. Coronary angiography, transesophageal echocardiography and stress-rest scintigraphy to evaluate the functional importance of anomalous coronary arteries in adults /F. Bovenzi, P. Colonna, L. De Luca [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. − 2002. − Vol. 39. P. 290 B.
138. Coronary arteries /P.A. Wielopolski, R.J. M. Van Genus, P.J. De Feyter [et al.] // Eur. Radiol. − 2000. − Vol. 10. − P. 12−35.
139. Coronary artery bypass graft (CABG) patency: assessment with high-resolution submillimeter 16-slice (MDCT) versus coronary angiography / K. Anders, U. Baum, M. Schmid [et al.] // Eur. J. Radiol. − 2006. − Vol. 57 (3). − P. 336−344.
140. Coronary Arteries in Crisscross Heart /P. Angelini, A. Lopez, R. Luf­scha­nowski [et al.] // Tex. Heart Inst. J. − 2003. Vol. 30 (3). − P. 208−213.
141. Coronary artery imaging in grown up congenital heart disease: complementary role of magnetic resonance and x-ray coronary angiography /A.M. Taylor, S.A. Thorne, M.B. Rubens [et al.] // Circulation. − 2000. − Vol. 101. − P. 1670−1678.
142. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study /Y. Arad, K.J. Goodman, M. Roth [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. − 2005. − Vol. 46 (1). P. 158−165.
143. Daughter, you broke my heart: accidental thrombosis at a muscular bridge / F. Leon, H. Salazar, W. Moreira [et al.] // Tex. Heart Inst. J. − 2006. − Vol. 33. − P. 380−382.
144. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography for detecting angiographically significant coronary artery stenosis in an unselected consecutive patient population: comparison with conventional invasive angiography /M. Ehara, J. F. Surmely, M. Kawai [et al.] // Circ. J. − 2006. − Vol. 70. − N. 5. − P. 564−571.
145. Drenos F. The use of Meta-Analysis Risk Estimates for Candidate Genes in Combination to Predict Coronary Heart Disease Risk /F. Drenos, J. C. Whittaker // Annals. of Human. Genetics. − 2007. − Vol. 71 (5). − P. 611−619.
146. Duncan J.A. Angiotensin II type 1-receptor gene polymorphisms in humans: physiology and pathophysiology of the genotypes /J.A. Duncan, J.W. Scho­ley, J.A. Miller // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. − 2001. − Vol. 10. − P. 111−116.
147. Effects of nitric oxide synthase inhibition on basal function and the force-frequency relationship in the normal and failing human heart in vivo /J.M. Cotton, M.T. Keamey, P.A. Mac Carthy [et al.] // Circulation. − 2001. − Vol. 104. − P. 2318−2323.
148. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atheroslerosis. The ASTEROID Trial /S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi [et al.] // JAMA. − 2006. − Vol. 13. − P. 295.
149. El-Menyar A. Teenager with angiographically normal epicardial coronary arteries and acute myocardial infarction after butane inhalation /A. El-Menyar, M. El-Tawil, J. A. Suwaidi // Eur. J. Emerg. Med. − 2005. − N. 12. − P. 137−141.
150. Elsharawy M.A. Can multi-detector computed tomographic angiography replace conventional angiography prior to lower extremity arterial reconstruction? /M.A. Elsharaw, K.M. Moghazy // Act. Chir. Belg. − 2006. − N. 106. −P. 193−198.
151. Endothelial dysfunction, oxide stress, and risk of cardiovascularevents in patients with coronary heart disease /T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn [et al.] // Circulation. − 2001. − Vol. 104. − P. 2673−2678.
152. Endothelial dysfunction, subangiographic atheroma and unstable symptoms in patients with chest pain and normal coronary arteriogram /I.D. Cox, J.R. Cla­gue, J. P. Bagger [et al.] //Clin. Cardiology. − 2000. − Vol. 23 (9). − P. 645−652.
153. Evevated soluble cellular adhesion molecules in subjects with low HDL-cholesterol /L.Calabresi, M. Gomarashi, B. Villa [et al.] // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. − 2002. − Vol. 22. − P. 656−661.
154. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apoliproteins: An idea whose time for testing in coming. Part II /P.K. Shah, S. Kaul, J. Nilsson [et al.] // Circulation. − 2001. − Vol. 104. − P. 2376−2383.
155. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability /B. Schieffer, E. Schieffer, D. Hikifeker-Kleiner [et al.] // Circulation. − 2000. − Vol. 101. − P. 1372−1378.
156. Fabian E. Effect of simvastatin therapy on endothelial function of hypercholesteremic patients with syndrome-X /E. Fabian, A. Varga // Orv. Hetil. − 2002. − Vol. 143. − P. 2067−2071.
157. Fusazaki T. The significance of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in myocardial infarction in the Japanese /T. Fusazaki, K. Nakai, A. Ohira [at al.] //XX Congress of the European society of Cardiology; Abstract. − 2004.− P. 1636.
158. Gambaro G. Association studies of genetic polymorphism and complex disease /G. Gambaro, F. Anglani, A. d´Angelo //Lancet. − 2000. − Vol. 355. − P. 308−311.
159. Genetic polymorphism and coronary artery disease in the south of France /I. Canavy, M. Henry, P. E. Morange [et al.] //Tromb. Haemost. − 2000. − Vol. 2. − P. 212−216.
160. Genetic polymorphism of the rennin-angiotensin system and complications of insulin-dependent diabettus mellitus /J. Frans, M. E. Angelique, S. Thijssen [at al.] // Nefrol. Dial. Transplant. − 2000. − Vol. 15. − P. 1000−1007.
161. Genetics of coronary heart disease: Current knowledge and research principles /B.R. Winkelmann, J. Hager, W.E Kraus [et al.] // Am. Heart J. − 2000. − 140. − Vol. 4. − S 11−S 26.
162. Henderson J.R. Coronary artery disease and ACE inhibitors: from rationale to clinically proven benefits /J.R. Henderson, A. Gomma, K.D. Fox // Eur. Heart J. Supplements. − 2002. − Vol. 2 (Suppl. I). − P. 29−34.
163. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men /L.E. Spieker, I. Sudano, D. Hurlimann [et al.] // Circulation. − 2002. − Vol. 105. − P. 1399−1402.
164. Hoffmann U. Coronary CT. Angiography /U. Hoffmann // J. Nuclear Medcine. − 2006. − Vol. 5. − P. 797−806.
165. Holtzman N.A. Will genetics revolutionize medicine? /N.A. Holtzman, T.M. Marteau // N Engl. J. Med. − 2000. − Vol. 343. − P. 141−144.
166. Homozygosity for angiotensinogen 235T variant increases the risk of myocardial infarction in patients with multi-vessel coronary artery disease /O. Oliveri, C. Stranieri, D. Girelli [et al.] // J. Hypertens. − 2001. − Vol. 19. − P. 879−884.
167. Huang S. The practical problem of post-genomic biology /S. Huang // Nat. Biotechnol. − 2000. − Vol. 18. − P. 471−472.
168. Increased risk for ischaemic events is related to combined RAS polymorphism /Y.M.Pinto, P.P. Van Gell, A.H. Zwinderman [at al.] // Heart. − 2001. − Vol. 85. − P. 458−462.
169. Interaction between gene polymorphism of rennin-angiotensin system and metabolic risk factor in premature myocardial infarction /D. Petrovic, M. Zorc, V. Kauric [et al.] // Angiology. − 2000. − Vol. 52. − P. 247−252.
170. International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II re­cep­tors. /M. de Gasparo, K. J. Catt, T. Inagami [et al.] // Pharmacol. Ver. − 2000. − Vol. 52. P. 415−472.
171. Investigating the Genetic Determinants of Cardiovascular Disease Using Can­didate Genes and Meta-analysis of Association Studies /J.P. Casas, J. Cooper, G.J. Mil­ler [et al.] //Annals. of human Genetics. − 2006. − Vol. 70. − N. 2. − P.  145−169.
172. Jaquiss R. D. Surgical therapy for sudden cardiac death in children /R.D. Ja­quiss, J.S Tweddell, S.B. Litwin // Pediatr. Clin. North. Am. − 2004. − Vol. 51. − N. 5. − P. 1389−1400.
173. Kanat O. Renin-Angiotensin System Polymorphisms and Coronary Artery Surgery Patients /O. Kanat, M. Misirlioglu, A. Tulga // Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann. − 2005. − Vol. 13. − P. 153−156.
174. Kannel W. Coronary heart disease risk factors in the elderly /W. Kannel // Amer. J. Geriatric. Cardiology. − 2002. − Vol. 9. − N. 2. − P. 101−108.
175. Kannel W. Prospects for prevention of coronary disease in the elderly /W. Kannel //Amer. J. Geriatric Cardiology. − 2002. − Vol. 9. − N. 2. − P. 83−86.
176. Kaprio J. Genetic epidemiology /J. Kaprio // BMJ. − 2000. − Vol. 320. − P. 1257−1259.
177. Kaski J.C. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X /J.C. Kaski, L.F. Garsia // Eur. Hear T. J. − 2001. − Vol. 22. − N. 4. − P. 283−293.
178. Kaski J.C. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X /J.C. Kas­ki // Carrdiac. Res. − 2002. − Vol. 53. N. 3. − P. 620−626.
179. Kaski J.C. Pathophisiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriogram (Cardiac Syndrome X) /J.C. Kaski // Circulation. − 2004. − Vol. 109. − P. 568−572.
180. Kaski J.C. Cardiac syndrome X an overview /J.C. Kaski, G. Russo // Hosp. Pract. − 2000. − Vol. 35. − N. 2. − P. 75−80.
181. Kaski J.C. ‘Normal’ coronary arteriograms, ‘abnormal’ haemodynamics /J.C. Kaski // Lancet. − 2002. − Vol. 359. − P. 1631−1632.
182. Kawano H. Endothelial dysfunction and coronary artery spasm /H. Kawano, H. Ogawa // Curr. Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord. − 2004. − Vol. 4. − P. 23−33.
183. Kelley E.C. Long-term clinical outcome and predictors of major adverse cardiac vents after percutaneous an saphenous vein grafts /E.C Kelley, C.A.Velez, W.W. O’Neil // J. Am. Coll. Cardiol. − 2001. − Vol. 98. − P. 659−665.
184. Kontry F. Acute management – How should we intervene? /F. Kontry // Clin. Cardiol. − 2000. − Vol. 23. (Supp. I). − N.  I. − P. 8−12.
185. Krzanowski M. Imaging of all three coronary arteries by transthoracic echocardiography an illustrated guide /M. Krzanowsk, W. Bodzon, P. Petkow // Cardivascular Ultrasound. − 2003. − Vol. 1. − N. 16. − P. 1−51.
186. Lack of Association between Common Polymorphism in Genes of the Renin-Angiotensin System and Mortality after Myocardial Infarction /K. George, M. Stylianos, W. Needham [at al.] // Cardiology. − 2005. − Vol. 103. − P. 185−188.
187. Large scale association analysis for identification of genes underlying premature coronary heart disease: cumulative perspective from analysis of 111 candidate genes /J.J. McCarthy, A. Parker, R. Salem [et al.] //J. Med. Genet. − 2004. − Vol. 41. P. 334−341.
188. Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls /B. Keavney, C. McKenzie, S. Parish [et al.] // Lanset. − 2000. − Vol. 355. − P. 434−442.
189. Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May Limit the Benefit of Drug-Eluting Stents. An Observational Study of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents /M. Pfisterer, H.P. Brunner-La Rocca, P.T. Buser [et al.] [// J. Am. Coll](file:///\\J.Am.Coll). Cardiol. − 2006. − Vol. 48. − N.  19. − P. 2584−2591.
190. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes /P. Libby // Circulation. − 2001. − Vol. 104. − P. 365−372.
191. Libby P. Evolution and stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques / P. Libby, M. Aikawa [// Japan](file:///\\Japan) Circulation J. − 2001. − Vol. 65. − P.  473−479.
192. Libby P. Inflammation and thrombosis: The clot thickens /P. Libby, D. I. Simon // Circulation. − 2001. − Vol. 103. − P. 1718−1720.
193. Long-term follow-up of patients of mild coronary artery disease and endothelial dysfunction /J.A. Suwaidi, S. Hamasaki, S.T. Higano [et al.] // Circulation. − 2000. − Vol. 101. − P. 948−954.
194. Luscher T.F. On behalf of the Steering Committee and the Investigators of the ENCORE Trials. Endothelial dysfunction as a therapeutic target: the ENCORE trials /T.F. Luscher // European Heart Journal. − 2000. − Vol. 2 (suppl. D). − D 20.
195. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology /M.E. Bertrand, M.L. Simoons, K.A.A. Fox [et al.] // Eur. Heart J. − 2000. − Vol. 21. − N.  17. − P. 1406−1432.
196. **Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists** /P. Collins, G. Rosano, C. Casey [et al.] **//** Eur. Heart J. − 2007. − Vol. 28. − P. 2028−2040.
197. Major coronary artery anomalies in a pediatric population: incidence and clinical importance /J.A. Davis, F. Cecchin, T.K. Jones [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. − 2001. − Vol. 37. P. 593–597.
198. Memisoglu E. Congenital coronary anomalies in adults: comparison of anatomic course visualization by catheter angiography and electron beam CT / E. Memisoglu, G. Hobikoglu, M. Tepe // Catheter Cardiovasc Interv. − 2005. − Vol. 66. − N.  1. − P. 34−42.
199. Morgan T.M. Overestimation of genetic risks owing to small sample sizes in cardiovascular studies /T.M. Morgan, C.S. Coffey, H.M. Krumholz // Clinical Genetics. − 2003. − Vol. 64. − N.  1. − P.7−17.
200. Morphological predictors of arterial remodelling in coronary atherosclerosis. /A.P. Burke, F.D. Kolodgie, A. Farb [et al.] // Circulation. − 2002. − Vol. 105. − P. 297−303.
201. Morton J. Are Muscular Bridges Capable of Causing Myocardial Infarction? /J. Morton, С. Kern // Tex. Heart Inst. J. − 2006. − Vol. 33. − N.  4. − P.  539−540.
202. Multiple complex coronary plagues in patients with acute myocardial infarction / J.A. Goldstein, D. Demetriou, C.L. Grines [et al.] //N. Engl. J. Med. − 2000. − Vol. 343. − P. 915−922.
203. Multislice computed tomography and magnetic resonance imaging for the assessment of reperfused acute myocardial infarction /T. Baks, F. Cademartiri, A.D. Moelker [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. − 2006. − Vol. 48. P. 144−152.
204. Multislice computerized tomography angiography in the evaluation of intracranial aneurisms: a comparison with intraarterial digital subtraction angiography /M. Wintermark, A. Uske, M. Chalaron [et al.] // J. Neurosurg. − 2003. − Vol. 98 (4). − P. 828−836.
205. Multicentric inflammationin epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction /L.G. Spagnoli, E. Bonanno, A. Mauriello [et al.] [// J. Am. Coll. Cardiol](file:///\\J.Am.Coll.Cardiol). − 2002. − Vol. 40. − N.  9. − P. 1579−1588.
206. Muscular bridge causing non-ST-segment elevation myocardial infarction /P. Aytan, G. Ulusal, E.C. Yenigun [et al.] // Anadol. Kardiyol. Derg. − 2006. − Vol. 6. − P. 374−375.
207. Myocardialbridging /J.R Alegria, J. Herrmann, D.R Holmes [et al.] // Eur. Heart J. − 2005. − Vol. 26. P. 1159−1168.
208. **Myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries and hereditary haemorrhagic telangiectasia** /S. Talha, C. Brandt, G. Maamari [et al.] **//** QJM*.* − 2006. − Vol. 99. − P. 195−196.
209. Myocardial infarction with normal coronary arteriogram: the role of ephedrine-like alkaloids /G. Grzesk, G. Polak, Z. Grabczewska [et. al.] // Med. Sci. Monit. − 2004. − Vol. 10. − P. CS 15−21.
210. Myocardial Infarction Redefined-A Consensus Document of The Join ESC/ACC Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction // J. Am. Coll. Cardiol. − 2000. − Vol. 283. − P. 347−353.
211. Non-invasive assessment of coronary artery bypass graft with retrospectively ECG-gated four-row multi-detector spiral computed tomography /R. Marano, M.L. Storto, N. Maddestra [et al.] // Eur. Radiol. − 2004. − Vol. 14. − N.  8. − P. 1353−1362.
212. Ozturk O. The Effect of Angiotensin II Type-1 Receptor Gene Polymorphisms on Doppler Blood Flow Parameters of Carotid and Brachial Arteries in Patients with Myocardial Infarction /O. Ozturk, U. Ozturk, A. Billici // Echo­cardio­graphy. − 2006. − Vol. 23. − N.  7. − P. 536−541.
213. **Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study** /D.B. Johnson, L.J. Shaw, C.J. Pepine [et al.] **//** Eur. Heart J. − 2006. − Vol. 27. − P. 1408−1415.
214. Plazma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation /M. Gottsauner-Wolf, G. Zasmeta, S. Hornykewycz [et al.] // Eur. Heart Journal. − 2000. − Vol. 21. − N.  14. − P. 1152−1158.
215. Prediction of coronary events with electron-beam CT /Y. Arad, L.A. Spadaro, K. Goodman [et al.] // JACC. − 2000. − Vol. 36. − P. 1253−1260.
216. Prendergast B. D. Normalisation of abnormal coronary fractional flow reserve associated with myocardial bridging using an intracoronary stent /B.D. Prendergast, F. Kerr, I.R Starkey // Heart. − 2000. − Vol. 83. − P. 705−707.
217. Prognostic value of coronary vascular endothelial function / J.P.J. Halcox, W.H. Schenkc, G. Zalos [et al.] // Circulation − 2002. − Vol. 106. − P. 653−658.
218. Recept advances in human gene-longevity association studies /G. De Be­ne­dictis, Q. Tan, B. Jeune [et al.] // Mech. Ageing Dev. − 2001. − Vol. 122. − P. 909−920.
219. Reig J. Main trunk of the left coronary artery: anatomic study of the parameters of clinical interest /J. Reig, M. Petit // Clin. Anat. − 2004. − Vol. 17. N.  1. − P. 6−13.
220. Relationship to the Anterior Interventricular Branch of the Left Coronary Artery Myocardial Bridges /V.J. De Melo Lima, J.S. Cavalcanti, T. Tashiro. // [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. − 2002. − Vol. 79. − N.  3. − P. 145−149.
221. Reliable Noninvasive Coronary Angiography With Fast Submillimeter Multislice Spiral Computed Tomography /K. Nieman, F. Cademartiri, P.A. Lemos [et al.] // Circulation. − 2002. − Vol. 106. − P. 2051−2054.
222. Renin-Angiotensin System Haplotypes and the Risk of Myocardial Infarction and Stroke in Pharmacologically Treated Hypertensive Patients /K.D. Mar­ciante, J.C. Bis, M.J. Rieder [et al.] //J. Amer. of Epidemiology. − 2007. − Vol. 166. − N.  1. − P. 19−27.
223. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The atherosclerosis risk in comities study /T. Wong, R. Klein, A. Sharrett [et al.] // JAMA. − 2002. − Vol. 387. − N.  9. − P. 1153−1159.
224. Robicsek F. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries /F. Robicsek // J. R. Soc. Med. − 2002*.* Vol. **95**. − P. 528.
225. Rosenson R.S. Statin therapy: new therapy for cardiac microvascular dysfunction /R.S. Rosenson // Eur. Heart J. − 2003. − Vol. 24. − P. 1993−1994.
226. Sadoshima J. Cytocine actions of angiotensin II /J. Sadoshima // Circ. Res. − 2000. − Vol. 86. − P. 1187−1189.
227. Shamim-Uzzaman Q. Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperemia in coronary artery disease: a comparative study with conduit vessel responses /Q. Shamim-Uzzaman, D. Pfenninger, C. Kehrer // Clin. Sci. − 2002. − Vol. 103. − N.  3. − P. 267−273.
228. Sica D.A. Endothelial cell function new consideration /D.A. Sica // Eur. Heart J. − 2000. − Vol. 2 (supplement B). − B 13.
229. Sigle Coronary Artery as Cause of Acute Myocardial Infarction in a 12-Year-Old Girl: A Comprehensive Approach with MR Imaing /B. Giorgi, S. Dymarkowski, F.E. Rademakers [et al.] // Am. J. Roentgenol. − 2002. − Vol. 179 (6). − P. 1535−1537.
230. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile. The role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms /C. Fatini, R. Abbate, G. Pepe [et al.] // Eur. Heart J. − 2000. − Vol. 21(8). − P. 633−638.
231. Stent implantation at site of the myocardial bridge after myocardial infarction. Long-term results /A. Arkadiusz, J. Przemyslaw, R. Nowicki [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Intervent. − 2004. − Vol. 6. − P. 148−150.
232. Symptomatic myocardial bridges: overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies /M.G. Bourassa, A. Butnaru, J. Lesperance [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. − 2003. − Vol. 4. − P. 351−359.
233. Synergistic effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on ischaemic events /Y.M. Pinto, P.P. Van Gell, A.H. Zwinderman [at al.] // XX Congress of the European society of Cardiology. Abstract − 2004. − P. 386.
234. Sztajel J. Role of the vascular endothelium in patients with angina pectoris or acute myocardial infarction with normal coronary arteries /J. Sztajel, F. Mach, A. Righeti // Postgrad. Med. J. − 2000. − Vol. 76. − P. 16−21.
235. T+31C Polymorhism of Angiotensinogen Gene and Essential Hypertension /K. Ishikawa, S. Baba, T. Katsuya [at al.] //Hypertension. − 2001. − Vol. 37. − P. 281.
236. T+31 C polymorphism (M235T) of the angiotensinogen gene and home blood press the Japanese general population: the Ohasa Study /M. Matsubara, H. Metoki, T. Katsuya [at al.] // Hypertens Res. − 2003. − Vol. 26. − N.  1. − P. 47−52.
237. The A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Type-1 Receptor in Acute Myocardial Infarction / A.A. Messias, B.S. Menezes, C. Lourenco [et al.] // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. − 2004. − Vol. 83. − N.  5. − P. 409−413.
238. The Heart Outcomes prevention Evaluation Study Investigatiors. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients /S. Yusuf, D. Phil, P. Sleight [et. al] // N. Engl. J. Med. − 2000. − Vol. 342. N.  3. − P. 145−153.
239. The prognostic value of pre-discharge exercise testing after myocardial infarction treated with either primary PCI or fybrinolysis a DAMAMI − 2 sub-study /N. Valeur, P. Clemmensen, K. Saunamaki [et al.] // Eur. Heart J. − 2005. − Vol. 26. − P. 119−127.
240. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease /A.G. Zaman, G. Helft, S.G. Worthley [et al.] // Atherosclerosis. − 2000. − Vol. 149. − P. 251−266.
241. Thermal heterogeneity in stable human coronary atherosclerotic plagues underestimated in vivo: the «colling» effect of blood flow /C. Stefanadis, K. Tou­tou­zas, E. Tsiamis [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. − 2003. − Vol. 41. − N.  3. − P. 403−408.
242. Thrombin-activatable fibrinolysis ingibitor in young patients with myocardial infarction and its relationship with the fibrinolytic function and the protein C system /E. Zorio, R. Castello, C. Falco [et al.] // Br. J. Haematol. − 2003. − Vol. 122. − N.  6. − P. 958−965.
243. Todd J.A. Interpretetion of results from genetic studies of multifactorial disease /J.A. Todd // Lancet. − 2000. − Vol. suppl I. − P. 15−16.
244. Tun A. Myocardial infarction with normal coronary arteries: the pathologic and clinical perspectives /A. Tun, I. A. Khan // Angiology. − 2001. − Vol. 52. − P. 299−304.
245. Update on myocardial bridging /S. Mohlenkamp, W. Hort, R. Erbel [et al.] // Circulation. − 2002. − Vol. 106. − P. 2616−2622.
246. Usefulness of multidetector computed tomography for noninvasive evaluation of coronary arteries in asymptomatic patients /S.D. Gertz, P. Cherukuri, B.G. Bodmann [et al.] // Am. J. Cardiol. − 2006 − Vol. 15. − N. 97 (2). P. 287−293.
247. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation OASIS Registry Investigators /S. Yusuf, M. Flather, J. Pogue [et al.] // Lancet. − 2000. − Vol. 152. − P. 507−514.
248. Variacion genetica y enfermedad aterosclerotica periferica: studio preliminary /I. Garcia-Fernandez, J.M. Llaneza, M.J. Ramos [et al.] // Angiologia. − 2001. − Vol. 53. − N. 5. − P. 310−320.
249. Vaughan D.E. AT (1) receptor blockade and atherosclerosis: Hopeful insights into vascular protection /D.E. Vaughan // Circulation. − 2000. − Vol. 101. − P. 1496−1497.
250. Whin**c**u**p Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease** /S**.**G. Wanna**m**ethee, G.D**.** O**.** Lo**we**, A**.**G. Sha**p**er [et al.] // **Eur.** **Heart** **J.** − 200**5**. − Vol. 26. − P. **1**76**5**−**1**773**.**
251. Widespread coronary inflammation in unstable angina /A. Buffon, L.M. Biasucci, G. Liuzzo [et al.] // N. Engl. J.Med. − 2002. − Vol. 347. − P. 5−12.
252. Winkelmann B.R. Genetics variation in coronary heart disease and myocardial infarction: methological overiew and clinical evidence /B.R. Winkelmann, J. Hager // Pharmacogenomics. − 2000. − Vol. 1. − P. 73−94.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>