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

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

#### На правах рукопису

**Ащеулова Тетяна Вадимівна**

УДК: 616.12-008.331.1.-611.12-616-002-612.017.1-612.015.32.

**Клінічні, гемодинамічні аспекти імунозапалення та апоптозу у динаміці антигіпертензивного лікування**

14.01.11 – кардіологія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Науковий консультант:

Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор

Ковальова Ольга Миколаївна

# Харків – 2007 рік

## ЗМІСТ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Глава 1.****Глава 2.****Глава 3.****Глава 4.****Глава 5.****Глава 6.****Глава 7.** | Вступ ……....................................................................Огляд літератури* 1. Роль імунозапальних процесів у патогенезі артеріальної гіпертензії ..........................................
	2. Значення апоптозу у структурно-функціональній перебудові міокарду під впливом хронічного гемодинамічного стресу .........................................
	3. Можливості терапевтичної корекції активності прозапальних цитокінів та попередження апоптозу у кардіальних пацієнті …………………...

Матеріали та методи дослідження 2.1 Методи дослідження .............................................2.2 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів ..2.3 Фармакотерапія ..................................................Плазматичні біомаркери системного імунозапалення при артеріальній гіпертензії ……….Дистантні маркери апоптозу у пацієнтів на артеріальну гіпертензію ………………………………..Показники центральної кардіогемодинаміки у пацієнтів на артеріальну гіпертензію: взаємозв’язок з медіаторами імунозапалення та апоптозу ………… Клініко-гемодинамічна ефективність, антиімуно-запальний та антиапоптотичний потенціал комбінованої терапії артеріальної гіпертензії……… Обговорення результатів ……………………………….Висновки………………………………………………….. Практичні рекомендації…………………………………. Список літератури……………………………………….. | Стор513284555626770100131199232289291292 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

### АГ – артеріальна гіпертензія

АК – антагоністи кальцію

АРА II – антагоністи рецепторів ангіотензину II

АТ – артеріальний тиск

БАБ – бета-адреноблокатори

ВТЗСЛШ – відносна товщина задньої стінки лівого шлуночка

ВТМШП – відносна товщина міжшлуночкової перетинки

ВТСЛШ – відносна товщина стінки лівого шлуночка

ГМЛШ – гіпертрофія міокарду лівого шлуночка

Д – діуретики

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕГ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка

іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

іКДО – індекс кінцево-діастолічного об’єму

іКСО – індекс кінцево-систолічного об’єму

ІММЛШ – індекс маси міокарду лівого шлуночка

КГ – концентрична гіпертрофія лівого шлуночка

КДО – кінцево-діастолічний об’єм

КДР – кінцево-діастолічний розмір

КР – концентричне ремоделювання лівого шлуночка

КСО – кінцево-систолічний об’єм

КСР – кінцево-систолічний розмір

ММЛШ – маса міокарду лівого шлуночка

НГ – нормальна геометрія лівого шлуночка

РАС – ренін-ангіотензинова система

рФНП-Р1 – розчинна форма рецептору 1 типу до ФНО-б

рФНП-Р2 – розчинна форма рецептору 2 типу до ФНО-б

САТ – систолічний артеріальний тиск

СІ – серцевий індекс

СРБ – С-реактивний білок

ТМЗС – товщина міокарду задньої стінки

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

УІ – ударний індекс

УО – ударний об’єм

ФВ – фракція викиду

ФНП-б – фактор некрозу пухлин - б

ФНП-Р – рецептор до ФНП-б

ХО – хвилинний об’єм

ЧСС – частота серцевих скорочень

Fas L – фібробласт-асоційований ліганд

sFasL – розчинна форма Fas L

## ВСТУП

**Актуальність теми**

Артеріальна гіпертензія (АГ) – найбільш розповсюджене серцево-судинне захворювання. Показники захворюваності, частота ускладнень та смертності від артеріальної гіпертензії (АГ) на Україні зростають з кожним роком, що визначає актуальність розробки нових підходів до діагностики та своєчасній і адекватній терапії цього захворювання.

Незважаючи на значний прогрес у розумінні патогенезу АГ, залишається доволі значна кількість запитань щодо причин та механізмів розвитку даної серцево-судинної патології у окремо взятого хворого.

 АГ це багатофакторне захворювання, в основі патогенезу якого лежать гормональні стимули: переважно активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, симпатичної нервової системи, системи ендотеліну. Останніми роками виникло припущення про можливість залучення ще й імунозапальних процесів, медіаторами яких є цитокіни [1, 2, 3, 4]. У цьому сенсі, значної уваги заслуговує прозапальний цитокін – фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α), який за результатами в основному експериментальних досліджень залучено до патогенезу таких серцево-судинних захворювань, як ішемічна хвороба серця, атеросклероз, хронічна серцева недостатність, вірусний міокардит, гіпертрофічна та дилатаційна кардіоміопатія, реперфузійне пошкодження міокарду [5, 6].

ФНП-α є одним із найбільш плейотропних цитокінів, завдяки своєї здатності виявляти широкий спектр біологічної активності на різноманітні клітини [7]. Ця активність пояснюється наявністю рецепторів ФНП-α (ФНП-Р) практично на всіх типах клітин [8, 9]. Існує два типи ФНП-Р: тип 1 (ФНП-Р1) та тип 2 (ФНП-Р2) [10, 11].

У ряді досліджень встановлено наявність ФНП-Р на клітинах ссавців та людини [12, 13]. Виявлено специфічні ФНП-Р1 та ФНП-Р2 на поверхні кардіоміцитів, за допомогою яких міокард зв’язує циркулюючий ФНП-α, і які можуть забезпечувати потенційний сигнальний шлях негативного інотропного ефекту ФНП-α [14, 15]. Незважаючи на те, що було встановлено зменшення кількості обох типів рецепторів у зразках міокарду при серцево-судинній патології, патогенетичні аспекти зниження регуляції ФНП-Р залишаються не зовсім ясними [16, 17].

ФНП-α - цитокін, який може стимулювати клітинну смерть у результаті апоптозу [18, 19]. Апоптоз являє собою морфологічно інший, в порівнянні з некрозом спосіб гибелі клітин [20]. Апоптоз служить ефективним засобом видалення із організму небажаних для нього нормальних або патологічних клітин [21]. Нещодавно знайдено, що така форма активного самознищення клітин відіграє критичну роль при окремих серцево-судинних захворюваннях [21, 22, 23].

На протязі багатьох років вважалося, що такі високо диференційовані клітини як кардіоміоцити не гинуть у результаті апоптозу. І лише останніми роками експериментальні роботи показали, що ці типи клітин зазнають апоптозу під впливом таких факторів як ішемія, імунозапалення та вплив токсичних факторів [21, 22, 24]. Один з найбільш характерних шляхів запуску апоптозу включає в себе зв’язування екстрацелюлярних сигнальних рецепторів смерті, в число яких входить сімейство цитокіна ФНП: ФНП-Р1, Fas (CD95/APOI та інші) [25, 26].

Механічні фактори або підвищена нейрогуморальна активація можуть бути причинами, які ініціюють апоптотичну смерть на клітинному рівні. Залучення апоптозу до розвитку гіпертрофії міокарду шлуночків показано у гіпертензивних щурів [27]. В експериментальних моделях ізометричного розтягування капілярних м’язів спостерігалося підвищення відсотку апоптотичних клітин, в моделях АГ продемонстровано наявність апоптозу майже в усіх органах, включаючи серце, нирки та головний мозок, що може свідчити про потенційну роль гемодинамічних факторів [27, 28].

 Накопичений к теперішньому моменту теоретичний і експериментальний матеріал про значення, механізми запуску та регуляції іммунозапалення і апоптозу при артеріальній гіпертензії представляє інтерес с точки зору можливості впливу на ці патологічні процеси за допомогою консервативної терапії. Антигіпертензивні препарати, які використовуються на сучасному етапі дозволяють проводити терапевтичну корекцію деяких ланок патогенезу АГ, а вивчення їх впливу в аспекті проблеми імунозапальних реакцій та програмованої клітинної смерті відкриває нові перспективи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Обраний напрямок дисертаційної роботи пов’язано з науковою діяльністю та входить до тематичного плану Харківського державного медичного університету як фрагмент науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 “Імунозапальні механізми та інсулінорезистентність при формуванні гіпертензивного серця” (державний реєстраційний номер 0104U002237). У рамках зазначеної теми автором проведено клінічне, інструментальне та імуноферментне дослідження хворих на артеріальну гіпертензію. Проаналізовано активність маркерів імунозапалення та апоптозу в залежності від обраної комбінації антигіпертензивних препаратів. Проведено статистичний аналіз отриманих результатів.

## Мета і задачі дослідження

***Мета дослідження***: підвищення ефективності діагностики кардіогемодинамічних порушень та розробка оптимальних диференційованих підходів до комбінованої терапії артеріальної гіпертензії на підставі оцінки показників імунозапалення та апоптозу.

***Задачі дослідження***:

1. Вивчити вікові та гемодинамічні особливості продукції медіаторів імунозапальних процесів (СРБ, ФНП-б, рФНП-Р1) у пацієнтів на АГ.
2. Оцінити вплив змін активності біомаркерів імунозапалення (СРБ, ФНП-б, рФНП-Р1) на структурно-функціональний стан міокарда ЛШ у пацієнтів на АГ.
3. Встановити наявність дистантних плазматичних маркерів апоптозу (ФНП-б, рФНП-Р1, sFasL) та можливі механізми запуску апоптотичного каскаду у пацієнтів на АГ.
4. З’ясувати можливу роль апоптозу у прогресуванні дисфункції міокарда лівого шлуночка у пацієнтів на АГ.
5. Оцінити прогностичне значення показників системного імунозапалення та апоптозу у пацієнтів на АГ.
6. Проаналізувати та порівняти клініко-гемодинамічну, антиімунозапальну, антиапоптотичну ефективність комбінованої терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II та антагоністами кальцію/діуретиками, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту та діуретиками, бета-адреноблокаторами та діуретиками у пацієнтів на АГ.
7. Розробити індивідуальні схеми терапевтичної корекції апоптозу та імунозапалення у взаємозв’язку з структурно-функціональними порушеннями міокарду лівого шлуночка у пацієнтів на АГ.

##### Об’єкт дослідження: артеріальна гіпертензія.

 **Предмет дослідження:** клінічні прояви, показники периферичної та центральної кардіогемодинаміки, плазматичні біомаркери імунозапалення та апоптозу (ФНП-б, рФНП-Р, sFasL, СРБ), та вплив антигіпертензивної терапії на дані показники.

 **Методи дослідження:** загально-клінічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні.

##### Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна роботи полягає в тому, що нами вперше проведено клінічне дослідження ролі імунозапалення та апоптозу у патогенезі АГ та ефектів комбінованого антигіпертензивного лікування на активність маркерів цих патологічних процесів.

Встановлено зростання плазматичного рівня СРБ та секреції прозапальних цитокінів (ФНП-б, рФНП-Р1, sFasL) під впливом біомеханічного стресу, що обумовлено підвищеним рівнем АТ. Виявлене зростання вмісту ФНП-б та показника співвідношення ФНП-б/рФНП-Р1 свідчить про наявність імунозапальної гіперактивації у пацієнтів на АГ. Показано, що продукція та біотоксичність ФНП-б можуть моделюватися віком пацієнтів, наявністю, тривалістю, рівнем підвищення АТ та концентрацією його ендогенного інгібітору – рФНП-Р1 в комплексі. Виявлено, що вміст рФНП-Р1 в плазмі крові, що зростав паралельно віку пацієнтів, тривалості та ступеня АГ, відображує активність ФНП-б на локальному рівні та може частково пригнічувати цитотоксичність цитокіну.

Вперше з’ясовано збільшення середнього рівня та частоти виявлення в плазмі крові промотора апоптозу – sFasL з віком пацієнтів, терміном та ступенем АГ. Відзначено перевагу Fas-медійованого апоптозу над ФНП-медійованим у на пацієнтів найстаршої вікової категорії при тривалому впливі значного підвищення рівня АТ.

Продемонстровано вперше, що короткостроковий вплив високої концентрації ФНП-б у плазмі крові сприяє розвитку адаптивної гіпертрофії міокарду ЛШ, що дозволяє підтримувати адекватну скоротливу функцію при збільшеному навантаженні. Довгостроковий вплив ФНП-б призводив до дезадаптивних процесів в міокарді, більш виражених у пацієнтів з високим вмістом цитокіну. Тривалість продукції й рівень ФНП-б, вміст рФНП-Р1 та комбінація цих факторів здатні регулювати компенсатору та/чи декомпесаційну відповідь на гемодинамічний стрес.

Обґрунтовано перевагу призначення комбінації АРА II (кандесартану цілексетилу) та АК (лацидипіну) у пацієнтів на АГ з наявністю ГМЛШ, підвищеним рівнем СРБ та плазматичних біомаркерів імунозапалення та апоптозу (ФНП-б, ФНП-б/рФНП-Р1, sFasL) та комбінації БАБ (бісопрололу) та Д (індапаміду) у пацієнтів з клінічними проявами активації симпато-адреналової системи на тлі імунозапальної та проапоптотичної гіперактивації.

Дисертант є співавтором 2 деклараційних патентів за темою: Пат. на корисну модель № 26007, МПК (2006): G01N33/00. Спосіб оцінки ефективності лікування артеріальної гіпертензії комбінацією антагоністів рецепторів ангіотензину II та антагоністів кальцію / Ащеулова Т.В., Ковальова О.М. (Україна); Заявка № u 2007 05382 від 16.05.2007, Опубл. 27.08.2007, Бюл. №13., Пат. на корисну модель № 25658, МПК (2006): CO9D 11/00, G01N33/00, B41M 3/14. Спосіб оцінки ефективності лікування артеріальної гіпертензії комбінацією бета-адреноблокаторів та діуретиків / Ковальова О.М., Ащеулова Т.В. (Україна); Заявка № u 2007 05385 від 16.05.2007, Опубл. 10.08.2007, Бюл. № 12.

##### Практичне значення одержаних результатів

Результати дослідження дозволили розробити нові способи діагностики та прогнозування розвитку АГ на підставі визначення активності маркерів системного імунозапалення та апоптотичної клітинної смерті. На підставі отриманих даних обґрунтовано доцільність визначення плазматичного рівня СРБ, ФНП-б, рФНП-Р1 з розрахунком показника співвідношення ФНП-б/рФНП-Р1 та sFasL, які відображують ступінь імунозапальної та апоптотичної активації та є прогностичними маркерами перебігу АГ. Показано, що точність діагностики АГ підвищується при аналізі плазматичних біомаркерів імунозапалення та апоптозу у взаємозв’язку з параметрами периферичної та центральної кардіогемодинаміки, що дозволяє обрати адекватну комбінацію антигіпертензивних препаратів.

Встановлення значення імунозапальної відповіді у взаємозв’язку з апоптозом у патогенезі АГ дало змогу запропонувати нові підходи до диференційованої патогенетичної антигіпертензивної терапії. Доведено доцільність призначення комбінації АРА II (кандесартану цілексетилу) та АК (лацидипіну) у пацієнтів на АГ з підвищеним плазматичним рівнем СРБ, ФНП-б, показником ФНП-б/рФНП-Р1, sFasL та наявністю ГМЛШ на підставі визначення не тільки достатньої антигіпертензивної, але й антиімунозапальної та антиапоптотичної ефективності даної комбінації.

У пацієнтів на АГ з наявністю клінічних ознак активації симпато-адреналової системи, що асоціювалося з підвищеним рівнем СРБ та прозапальних цитокінів (ФНП-б, ФНП-б/рФНП-Р1, sFasL) обґрунтовано перевагу призначення комбінації БАБ (бісопрололу) та Д (індапаміду).

Крім того, показано, визначення плазматичного рівня СРБ, ФНП-б, рФНП-Р1, sFasL та розрахунок показника ФНП-б/рФНП-Р1 у динаміці лікування дозволяє оцінити антиімунозапальну та антиапоптотичну ефективність обраної схеми комбінованої терапії.

За результатами дисертаційної роботи було розроблено методичні рекомендації для лікарів з грифом МОЗ України та Українського центру наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи: Ковальова О.М., Ащеулова Т.В., Нижегородцева О.О., Лєпеева О.А. Сучасні аспекти діагностики, прогнозу та лікування гіпертензивного серця // Методичні рекомендації. – Харків: ТОВ НВП „Турбо”, 2003. – 32 с.

Результати проведеного дослідження впроваджено в практичну роботу лікувальних закладів м. Харкова: міської клінічної лікарні №11, міського центру з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії, ДЛПЗ ЦКЛ „Укрзалізниці”, клінічної багатопрофільної лікарні №17, міської поліклініки №9; міської лікарні №5 м. Дніпродзержинська, Запорізького обласного шпиталю інвалідів Вітчизняної війни та в педагогічну діяльність кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 ХДМУ, кафедри загальної практики – сімейної медицини ХДМУ та кафедри шпитальної терапії ХДМУ.

**Особистий внесок здобувача**

Вивчено стан проблеми на сучасному етапі, розроблено карти обстеження тематичних хворих. Автором особисто здійснено підбір хворих на АГ, їх клінічне обстеження та створено комп’ютерну базу даних. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження за допомогою комп’ютерних обчислювальних програм проведено власноруч. Опубліковано 42 друковані роботи: 17 виконано самостійно, 25 – у співавторстві, у яких автором проведено основний обсяг клініко-інструментальних обстежень, аналіз результатів та підготовку наукових матеріалів до друку.

**Апробація результатів дисертації**

Основні результати дисертаційної роботи було представлено на VIII національному конгресі кардіологів України (Київ, 2007); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Диагностика и лечение поражений сердца и почек при артериальной гипертензии” (Харьков, 2004); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Метаболічний синдром в практиці кардіолога ” (Харків, 2006); Seventeenth European Meeting on Hypertension (Milan, Italy, 2007); Euro Prevent 2007 (Madrid, Spain, 2007); Південноукраїнській науково-практичній конференції „Болезни цивилизации и медицинская практика” (Одесса, 2007); першій науково-практичній конференції «Безопасность лекарств: от разработки до медицинского применения» (Київ, 2007); Euro Echo 2007 (Lisbon, Portugal, 2007).

**Публікації**

 За темою дисертації опубліковано 42 роботи, з яких 26 статей в наукових журналах, рекомендованих ВАК України; 11 робіт – в матеріалах та збірниках тез наукових конгресів та конференцій, серед них 4 закордонних та 7 вітчизняних публікацій; 1 методичні рекомендації, 1 монографія, 2 деклараційних патенти України.

**ВИСНОВКИ**

1. В результаті проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів на АГ в результаті гемодинамічного стресу відбувається гіперактивація імунозапальних та апоптотичних процесів, що призводять до розвитку адаптивних чи дезадаптивних змін кардіогемодинаміки залежно від віку пацієнтів, тривалості та рівня підвищення АТ, концентрації ФНП-б, рФНП-Р1, sFasL, корекція яких можлива при призначенні комбінованої антигіпертензивної терапії з переважною антиімунозапальною й антиапоптотичною ефективністю комбінації АРА II (кандесартану цилексетилу) та АК (лацидипіну) в порівнянні з комбінаціями БАБ та Д, іАПФ та Д.
2. У пацієнтів на АГ спостерігається модифікація цитокінового профіля. Відзначено пряму залежність зростання рівня рФНП-Р1, вмісту та частоти виявлення sFasL в плазмі крові від віку пацієнтів, тривалості та ступеня АГ, в той час, як активність ФНП-б знижувалася з віком пацієнтів при тривалому (понад 10 років) впливі високого рівня АТ. Циркулюючі рФНП-Р1 є маркерами локальної активності ФНП-б та здатні частково пригнічувати цитотоксичність ФНП-б. Виявлено підвищення рівня СРБ, що зростав поряд зі збільшенням тривалості АГ.
3. У пацієнтів старшої вікової категорії (62-71років) при тривалому впливі (понад 10 років) значного підвищення рівня АТ (3 ступінь АГ) спостерігалася перевага Fas-медійованого апоптозу на фоні розвитку ФНП-резистентності клітин-мішеней у даній когорті пацієнтів на АГ. Встановлено взаємозв’язок між розвитком гіпертрофії та дисфункції міокарду і надмірним рівнем прозапальних цитокінів (ФНП-б, рФНП-Р1, sFasL) та можливість ФНП-залежного та Fas-залежного шляху реалізації апоптозу кардіоміоцитів у пацієнтів на АГ.
4. Короткостроковий вплив (до 6 років) високої концентрації ФНП-б у плазмі крові сприяє розвитку адаптивної гіпертрофії міокарду ЛШ, що дозволяє підтримувати адекватну скоротливу функцію при збільшеному навантаженні. Довгостроковий вплив (понад 6 років) ФНП-б призводить до дезадаптивних процесів в міокарді, більш виражених у пацієнтів з високим вмістом цитокіна. Тривалість продукції й рівень ФНП-б, вміст рФНП-Р1 та комбінація цих факторів здатні регулювати компенсаторну та/чи декомпенсаційну відповідь на гемодинамічний стрес.
5. Максимальну антиімунозапальну та антиапоптотичну ефективність встановлено при призначенні комбінації АРА II (кандесартана цилексетилу) з АК (лацидипіном). Плазматичний вміст СРБ знизився на 45,96% в порівнянні з вихідним, ФНП-б – на 66,08%, sFasL – на 62,79%, рФНП-Р1 зріс на 25,24%. Призначення комбінації АРА II та АК/Д призвело до зниження САТ на 25,41%, ДАТ – на 21,56%. Цільового рівню АТ досягнуто у 91,67%. Відзначено зменшення величини ІММЛШ на 8,31г/м2 (6,12%) в результаті терапії.
6. Призначення комбінації БАБ (бісопрололу) та Д (індапаміду) призвело до зниження рівня СРБ на 34,30% в порівнянні з вихідним, ФНП-б – на 61,16%, sFasL – на 26,47% та до зростання рФНП-Р1 на 11,06% наприкінці періоду спостереження. Рівень САТ знизився на 23,68%, ДАТ – на 22,13%. Цільового рівню АТ досягнуто у 90,20% пацієнтів на АГ. Середнє значення ІММЛШ зменшилося на 4,24 г/м2 (3,27%) в порівнянні з вихідним.
7. В результаті терапії комбінацією іАПФ та Д спостерігалося зменшення плазматичного вмісту СРБ на 18,41%, ФНП-б – на 48,11% та збільшення рівня рФНП-Р1 на 5,78%, sFasL – на 32,26%, що свідчить про здатність даної комбінації пригнічувати імунозапальну активацію та запобігати, принаймні одному, ФНП-індукованому шляху апоптотичної загибелі клітин. Відзначено зниження САТ на 21,99%, ДАТ – на 19,41%. Цільовий рівень АТ мав місце у 91,80% пацієнтів наприкінці періоду спостереження. Призначена комбінація призвела до зменшення ІММЛШ на 6,17 г/м2 (4,39%).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Комбінована антигіпертензивна терапія має проводитися диференційовано, з обов’язковим урахуванням параметрів периферичної та центральної кардіогемодинаміки у взаємозв’язку з показниками системного імунозапалення та апоптозу.
2. Рекомендовано визначення плазматичного вмісту СРБ, ФНП-б, рФНП-Р1 з розрахунком показника співвідношення ФНП-б/рФНП-Р1, sFasL у якості дистантних біомаркерів ступеня імунозапальної та апоптотичної активації, що покращує точність діагностики кардіогемодинамічних порушень у пацієнтів на АГ.
3. З метою підвищення ефективності лікування необхідно визначати рівень ФНП-б, рФНП-Р1, sFasL, розраховувати показник співвідношення ФНП-б/рФНП-Р1, який більш точно відображує плазматичну активність ФНП-б, у взаємозв’язку з параметрами кардіогемодинаміки, що дозволить диференційовано обрати найбільш адекватну схему комбінованої терапії пацієнтів на АГ.
4. При наявності надмірного вмісту СРБ, ФНП-б, sFasL, величини показника ФНП-б/рФНП-Р1 та ГМЛШ у пацієнтів на АГ, перевагу слід надавати комбінації АРА II (кандесартану цілексетилу) та АК (лацидипіну), яка спричинює не тільки достатню антигіпертензивну, але й виражену антиімунозапальну та антиапоптотичну ефективність.
5. У пацієнтів на АГ з клінічними проявами активації симпато-адреналової системи на тлі підвищення рівня СРБ та прозапальних цитокінів доцільно призначати комбінацію БАБ (бісопрололу) та Д (індапаміду).
6. З метою оцінки ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії необхідно визначати плазматичний рівень СРБ, ФНП-б, рФНП-Р1, sFasL та розраховувати показник ФНП-б/рФНП-Р1 (як індикатор рівня імунозапальної активності) у динаміці лікування пацієнтів на АГ.

**СПИСОК** **ЛІТЕРАТУРИ**

1. Nicoletti A, Michel J-B. Cardiac fibrosis and inflammation: interaction with hemodynamic and hormonal factors // Cardiovasc Res. – 1999. – Vol.41. – P.532-543.
2. Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart // Am J Physiol. – 1998. – Vol.274(3). – P.577-595.
3. Sasayama S, Matsumori A, Kihara Y. New insigns into the pathophysiological role of cytokines in heart failure // Cardiovasc Res. – 1999. – Vol.42. – P.557-564.
4. Bozkurt B. Activation of cytokines as a mechanism of disease progression in heart failure // Ann Rheum Dis. – 2000. – Vol.59. – P.90-93.
5. Ferrari R. Tumor necrosis factor in CHF: a double facet cytokine // Cardiovasc Res. – 1998. – Vol.37. – P.554-559.
6. Kalra D, Baumgarten G, Dibbs Z, et al. Nitric oxide provokes tumor necrosis factor –alpha expression in adult feline myocardium through a cGMP-dependent pathway // Circulation. – 2000. – Vol.102. – P.1302-1307.
7. Aggarwal BB, Natarajan K. Tumor necrosis factor development during last decade // Eur Cytok Netw. – 1996. – Vol.7(2). – P.93-124.
8. Medvedev AE, Espevik T, Ranges G, Sundan A. A distinct roles of the two tumor necrosis factor (TNF) receptors in modulating TNF and lymphotoxin effects // J Biol Chem. – 1996. – Vol.271(16). – P.9778-9784.
9. Bazzoni F, Beutler B. Tumor necrosis factor ligand and receptor families // NEJM. – 1996. – Vol.334. – P.1717-1725.
10. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death // Cell. – 1994. – Vol.76. – P.959-962.
11. Francis GS. TNF – б and heart failure. The difference between proof of principle and hypothesis testing // Circulation. – 1999. – Vol.99. – P.3213-3214.
12. Rothe J, Gehr G, Loetscher H, Lesslauer W. Tumor necrosis factor receptors: structure and function // Immunol Res. – 1992. – Vol.11. – P.81-90.
13. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in failing human myocardium // Circulation. – 1995. – Vol.92. – P.1487-1493.
14. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, et al. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart // J Clin Invest. – 1993. – Vol.92. – P.2303-2312.
15. Finkel M, Oddis CV, Jacob TD, et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide // Science. – 1992. – Vol.257. – P.387-389.
16. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor necrosis factor-б and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart // Circulation. – 1996. – Vol.93. – P.704-711.
17. Torre-Amione G, Bozkurt B, Deswal A, Mann DL. An overview of tumor necrosis factor-б and failing human heart // Curr Opin Cardiol. – 1999. – Vol.14. – P.206-210.
18. Sack MN, Smith RM, Opie LH. Tumor necrosis factor in myocardial hypertrophy and ischaemia – an anti-apoptotic perspective // Cardiovasc Res. – 2000. – Vol.45. – P.688-695.
19. Walsh K, Isner JM. Apoptosis in inflammatory-fibroproliferative disorders of the vessel wall // Cardiovasc Res. – 2000. – Vol.45. – P.756-765.
20. Haunstetter A, Izumo S. Apoptosis. Basis mechanisms and implications for cardiovascular diseases // Circ Res. – 1998. – Vol.82. – P.1111-1129.
21. Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Глухов А.А. Апоптоз и патология миокарда // Клиническая медицина. – 2000. – №8. – С.12-16.
22. Fortuno MA, Ravassa S, Fortuno A, et al. Cardiomyocyte apoptotic cell death in arterial hypertension. Mechanisms and potential management // Hypertens. – 2001. – Vol.38. – P.1406-1412.
23. Чаяло П.П. Патофизиология сосудистой стенки при артериальной гипертензии: роль гемодинамических факторов и апоптоза (возрастные особенности) // Пробл. старения и долголетия. – 2002. – №3. – С.221-223.
24. Sabbah HN. Apoptotic cell death in heart failure // Cardiovasc Res. – 2000. – Vol.45. – P.704-712.
25. Okura T, Watanabe S, Jiang Y, et al. Soluble FAS ligand and atherosclerosis in hypertensive patients // J of Hypertens. – 2002. – Vol.20. – P.895-898.
26. Степанов Ю.М., Фильченков А.А., Кушлинский Н.Е. Система Fas/Fas-лиганд. – К.: Изд-во «ДИА», 2000. – 48с.
27. Teiger E, Than VD, Richard L, et al. Apoptosis in pressure-overload induced heart hypertrophy in the rat // J Clin Invest. – 1996. – Vol.97. – P.2891-2897.
28. Cheng W, Li B, Kajstura J, et al. Streth-induced programmed myocyte cell death // L Clin Invest. – 1995. – Vol.96. – P.2247-2259.
29. Tabet JY, Lopes ME, Champagne S, et al. Inflammation, cytokines and anti-inflammatory therapies in heart failure // Arch Mal Coeur. – 2002. – Vol.95. – P.204-212.
30. Feldmann AM, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor nesrosis factor in the pathophysiology of heart failure // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol.35. – P.537-544.
31. Mann DL. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart // Heart Failure Reviews. – 2001. – Vol.6. – P.71-80.
32. Niebauer J. Inflammatory mediators in heart failure // Int J Cardiol. – 2000. – Vol.72. – P.209-213.
33. Giroir BP, Horton JW, White JD, et al. Inhibition of tumor necrosis factor prevents myocardial dysfunction during septic shock // Am J Physiol. – 1994. – Vol.267. – P.H118-H124.
34. Giroir BP, Jonhson JH, Brown T, et al. The tissue distribution of tumor necrosis biosynthesis during endotoxemia // J Clin Invest. – 1992. – Vol.90. – P.693-698.
35. Kapadia S, Lee JR, Torre-Amione G, et al. Tumor necrosis factor gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration // J Clin Invest. – 1995. – Vol.96. – P.1042-1052.
36. Gurevitch J, Frolkis I, Yuhas Y, et al. Tumor necrosis factor-alpha is released from the isolated heart undergoing ischemia and reperfusion // J Am Coll Cardiol. – 1996. – Vol.28. – P.247-252.
37. Wan S, Desmet JM, Barvais L, et al. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1996. – Vol.112. – P.806-811.
38. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction // Circulation. – 1995. – Vol.92. – P.748-755.
39. Yokoyama T, Nakano M, Bendarczyk JL, et al. Tumor necrosis factor-б provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes // Circulation. – 1997. – Vol.95. – P.1247-1252.
40. Kapadia S, Oral H, Lee J, et al. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-б gene and protein expression in adult feline mycardium // Circ Res. – 1997. – Vol.81. – P.187-195.
41. Bergman MR, Holycross BJ. Pharmacological modulation of myocardial tumor necrosis factor-б production by phosphodiesterase inhibitors // J Pharmacol Exp Ther. – 1996. – Vol.279. – P.247-254.
42. Bergman MR, Kan RH, Mc Cune SA, Holycross BJ. Myocardial tumor necrosis factor-б secretion in hypertensive and heart failure-prone rats // Am J Physiol. – 1999. – Vol.277(2). – P.H543-H550.
43. Paulus WJ. How are cytokines activated in heart failure? // Eur J of Heart Failure. – 1999. – Vol.1. – P. 309-312.
44. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study // Lancet. – 1999. – Vol.353. – P. 1838-1842.
45. Murray DR, Prabhu SD, Chandrasekar B. Chronic beta-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression // Circulation. – 2000. – Vol.101. – P. 2338-2341.
46. Bozkurt B, Shan K, Seta Y, et al. Tumor necrosis factor-б and tumor necrosis factor receptors in human heart failure // Heart Fail Rev. – 1996. – Vol.1. – P.211-219.
47. Grzela T, Odak M, Jowak J, Malejczyk J. Induction of apoptosis by receptors for factors from the TNF family // Postery Hig Med Sur. – 1999. – Vol.53(2). – P.351-363.
48. Tartalgia LA, Goeddel DW. Two TNF receptors // Immunol Today. – 1992. – Vol.13. – P.151-153.
49. Schall TJ, Lewis M, Koller KJ, et al. Molecular cloning and expression of a receptor for human tumor necrosis factor // Cell. – 1990. – Vol.61. – P.361-370.
50. Rothe J, Gehr G, Loetscher H, Lesslauer W. Tumor necrosis factor receptors: structure and function // Immunol Res. – 1992. – Vol.11. – 81-90.
51. Vilcek J, Lee TH. Tumor necrosis factor: new insigns into the molecular mechanisms of its multiple actions // J Biol Chem. – 1991. – Vol.266. – P.7313-7316.
52. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM et al. Cytokines and Cytokines Receptors in Advanced Heart Failure: An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST) // Circulation. – 2001. – Vol.103. – P. 2055-2059.
53. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines // Chest. – 2000. – Vol.118. – P. 503-508.
54. Mann DL, Knueferman P, Baumgarten G. Cytokines in ischemic heart disease and heart failure // Dial. in Cardiovasc. Med. – 2000. – Vol. 5 (N3). – P.135-146.
55. Michishita M, Yoshida Y, Uchino H, Kazuro N. Distinct role of tumor necrosis factor-б and its receptors during differentiation in myeloid leukemic cells along monocyte pathway // J Biol. Chem. – 1990. – Vol.265. – P.8751-8759.
56. Scheurich P, Ucer U, Kronke M, Pfizenmaier K. Quantification and characterization of high-affinity membrane receptors for tumor necrosis factor on human leukemic cell lines // Int J Cancer. – 1994. – Vol.38. – P.127-133.
57. De Groote D, Grau GE, Dehart I, Franchimont P. Stabilization of functional tumor necrosis factor-б by its soluble TNF receptors // Eur Cytokine Netw. – 1993. – Vol.4. – P.359-362.
58. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure // Circulation. – 1995. – Vol.92. – P.1479-1486.
59. Anker SD. Has the time arrived to use anticytokine therapy in chronic heart failure? // Dialog in Cardiovasc Med. – 2000. – Vol.5(3). – P.162-170.
60. Dibbs Z, Thornby J, White B, Mann DL. Natural variability of circulating levels of cytokines and cytokines receptors in patients with heart failure: implications for clinical trials // J Am Coll Cardiol. – 1999. – Vol.33. – P.3224-3226.
61. Aderka D, Engelmann H, Maor Y, et al. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors // J Exp Med. – 1992. – Vol.175. – P.323-329.
62. Okuyama M, Yamaguchi, Yamaoka M, et al. Nitric oxide enhances expression and shedding of tumor necrosis factor receptor 1 (p55) in endothelial cells // Arteriosclerosis. – 2000. – Vol.20. – P.1506-1511.
63. Aderka D, Wysenbeek A, Engelmann H, et al. Correlation between serum levels of soluble tumor necrosis factor receptors and disease activity in systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. – 1993. – Vol.36. – P.1111-1120.
64. Aukrust P, Liabakk NB, Muller F, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors in human immunodeficiency virus type 1 infection: correlation to clinical, immunologic, and virologic parameters // J Infect Dis. – 1994. – Vol.169. – P.420-424.
65. Anker SD, Ponikiwski PP, Clark AL, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in wasting syndrome of chronic heart failure // Eur Heart J. – 1999. – Vol.20. – P.683-693.
66. Steele IC, Nugent AM, Maguire S, et al. Cytokine profile in chronic heart failure // Eur J Clin Invest. – 1996. – Vol.26. – P.101-1022.
67. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokines parameters and mortality in patients with chronic heart failure // Circulation. – 2000. – Vol.102. – P. 3060-3067.
68. Angoletti L, Comini L. Do cytokines and endothelial function have an impact on myocardial activity? // Dial in Cardiovasc Med. – 2000. – Vol.5(№3). – P. 149-153.
69. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure // NEJM. – 1990. – Vol.323. – P.236-241.
70. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide // Science. – 1992. – Vol.257. – P.387-389.
71. Eichenholz PW, Eichacher PQ, Hoffman WD, et al. Tumor necrosis factor challenges in canine: patterns of cardiovascular dysfunction // Am J Physiol. – 1992. – Vol.263. – P.H668-H675.
72. Pagani FD, Baker LS, His C, et al. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-б in conscious dogs // J Clin Invest. – 1992. – Vol.90. – P.389-398.
73. Walley KR, Hebert PC, Wakai Y, et al. Decrease in left ventricular contractility after tumor necrosis factor-б infusion in dogs // J Appl Physiol. – 1994. – Vol.76. – P.1060-1067.
74. Murray DR, Freeman GL. Tumor necrosis factor-б induces a biphasic effect on myocardial contractility in conscious dogs // Circ Res. – 1996. – Vol.78. – P.154-160.
75. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-б promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats // Circulation. – 1998. – Vol.97. – P.1382-11391.
76. Nakamura K, Fushimi K, Kouchi H. Inhibitory effects of anti-oxidants on neonatal rat cardiac myocytes hypertrophy induced by tumor necrosis factor-б and angiotensin II // Circulation. – 1998. – Vol.98. – P.794-799.
77. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, et al. Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha causes lethal myocarditis in transgenic mice // J Card Fail. – 1997. – Vol.3. – P.117-124.
78. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokines levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // J Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol.27. – P.1201-1206.
79. Katz SD, Rao R, Berman JW, et al. Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure: relation to nitric oxide-dependent vasodilation in the forearm circulation // Circulation. – 1994. – Vol.90. – P.12-16.
80. Anker SD, Voltermani M, Egerer KR, et al. TNF-б as predictor of peak leg blood flow in chronic heart failure // Q J Med. – 1998. – Vol.91. – P.199-203.
81. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac specific overexpression of tumor necrosis factor-б // Circ Res. – 1997. – Vol.81. – P.627-635.
82. Angoletti L, Curello S, Bachetti T, et al. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is prognostic: role of tumor necrosis factor-alpha // Circulation. – 1999. – Vol.100. – P.1983-1991.
83. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, et al. Basic mechanisms in heart failure: the cytokines hypothesis // J Car Fail. – 1996. – Vol.2. – P.243-249.
84. Mann DL. The effect of tumor necrosis factor-alpha on cardiac structure and function: a tale of two cytokines // J Card Fail. – 1996. – Vol.2. – P.S165-S172.
85. Irwin MW, Mak S, Mann DL. Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor-б in postinfarction dysfunctional myocardium // Circulation. – 1999. – Vol.99. – P.1492-1498.
86. Meldrum DR, Meng X, Dinarello CA. Human myocardial tissue TNF-б expression following acute global ischemia in vivo // J Mol Cell Cardiol. – 1998. – Vol.30. – P.1683-1689.
87. Ковальова О.М., Кравчун П.Г., Дем’янець С.В. Роль С-реактивного білка у розвитку та прогресуванні атеросклеротичного ураження судин // Журн. АМН України. – 2004. – т.10, №1. – С.35-49.
88. Sharma R, Rauchhaus M, Ponikowski PP et al. The relationship of the erythrocytes sedimentation rate to inflammatory cytokines and survival in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol.36. – P.523-528.
89. Gottdiener S, Arnold AM, Aurigemma GR, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol.35. – P.1628-1637.
90. Kaneko K, Kanda T, Yamauchi Y, et al. C-reactive protein in dilated cardiomyopathy // Cardiology. – 1999. – Vol.91. – P.215-219.
91. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // Nature. – 2002. – Vol.420. – P.868-874.
92. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and others markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // NEJM. – 2000. – Vol.342. – P.836-843.
93. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease // Circulation. – 1998. – Vol.97. – P.425-428.
94. Haverkate F, Thomson SG, Pyke SD, et al. For the European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina // Lancet. – 1997. – Vol.349. – P.462-466.
95. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability // Circulation. – 1999. – Vol.99. – P.855-860.
96. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease // NEJM. – 2000. – Vol.343. – P.1139-1147.
97. Sabatine MS, Morrow DA, Lemos de JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide // Circulation. – 2002. – Vol.105. – P.1760-1763.
98. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Пономарева Г.В., Брыль Ж.В. Диагностическое и прогностическое значение маркера системного воспаления С-реактивного протеина у больных с острыми коронарными синдромами // Укр. кардіол. журн. – 2002. – №1. – С.5-11.
99. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA. For the cholesterol and recurrent events (CARE) investigators. Inflammation, provastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // Circulation. – 1998. – Vol.98. – P.839-844.
100. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Гавриленко О.С., и соавт. Взаимосвязь уровней провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и развития ранней постинфарктной дилатации полости левого желудочка сердца // УКЖ. – 2004. – №4. – С.39-43.
101. Аруин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения // Клин. Мед. – 2000. – №1. – С.5-10.
102. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // Br J Cancer. – 1972. – Vol.26. – P.239-257.
103. Hockenbery D. Review defining apoptosis // Am J of Pathol. – 1995. – Vol.146(1). – P.16-19.
104. Nagata S. Apoptosis by death factors // Cell. – 1997. – Vol.88. – P.355-365.
105. Gold R, Schmied M, Giegerich G, et al. Differentiation between cellular apoptosis and necrosis by combined use of in situ tailing and nick translation techniques // Lab Invest. – 1994. – Vol.71. – P.219-225.
106. Yeh ET. Life and death in the cardiovascular system // Circulation. – 1997. – Vol.95. – P.782-786.
107. Jacquelyn J, Gregory JG. Apoptosis: silent killer or neutron Bomb? // Hepatology. – 1998. – Vol.28. – P.865-867.
108. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis: an overview of cell death // Am J Pathol. – 1995. – Vol.146. – P.3-15.
109. Bennett MR. Apoptosis of vascular smooth muscle cells in vascular remodeling and atherosclerotic plaque rupture // Cardiovasc Res. – 1999. – Vol.41. – P.361-368.
110. Susin SA, Zamzami N, Castedo M, et al. The central executioner of apoptosis: multiple connections between protease activation and mitochondria in Fas/APO-1/CD95 – and ceramide-induced apoptosis // J Exp Med. – 1997. – Vol.186. – P.25-37.
111. Leist M, Nicotera P. The shape of cell death (breakthroughs and views) // Biochem Biophys Res Commun. – 1997. – Vol.236. – P.1-9.
112. Bonkhoff H, Fixemer T, Hunsicker I, et al. Simultaneous detection of DNA fragmentation (apoptosis), cell proliferation (MIB-1), and phenotype markers in routinely processed tissue sections // Virchows Arch. – 1999. – Vol.434. – P.71-73.
113. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide // Science. – 1995. – Vol.267. – P.1445-1449.
114. Vaux DL, Strasser A. The molecular biology of apoptosis // Proc Natl Acad Sci USA. – 1996. – Vol.93. – P.2239-2244.
115. Nicholson DW, Thornberry NA. Caspases: killer proteases // Trends Biochem Sci. – 1997. – Vol.22. – P.299-306.
116. Alnemri ES, Livingston DJ, Nicholson DW, et al. Human ICE/CED-3 protease nomenclature // Cell. – 1996. – Vol.87. – P.171.
117. Suda T, Takahashi T, Golstein P, Nagata S. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family // Cell. – 1993. – Vol.75. – P.1169–1178.
118. Pitti RM, Marsters SA, Ruppert S, et al. Induction of apoptosis by Apo-2 ligand, a new member of the tumor necrosis factor cytokine family // J Biol Chem. – 1996. – Vol.271. – P.12687–12690.
119. Chinnaiyan AM, O'Rourke K, Yu GL, et al. Signal transduction by DR3, a death domain-containing receptor related to TNFR-1 and CD95 // Science. –1996. – Vol.274. – P.990–992.
120. Boldin MP, Goncharov TM, Goltsev YV, Wallach D. Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease, in Fas/APO-1-and TNF receptor-induced cell death // Cell. – 1996. – Vol.85. – P.803–815.
121. Marsters SA, Sheridan JP, Pitti RM, et al. Identification of a ligand for the death-domain-containing receptor Apo3 // Curr Biol. – 1998. – Vol.8. – P.525–528.
122. Truneh A, Sharma S, Silverman C, et al. Temperature-sensitive differential affinity of TRAIL for its receptors. DR5 is the highest affinity receptor // J Biol Chem. – 2000. – Vol.275. – P.23319-23325.
123. Walczak H, Degli-Esposti MA, Johnson RS, et al. TRAIL-R2: a novel apoptosis-mediating receptor for TRAIL // EMBO J. – 1997. – Vol.16. – P.5386–5397.
124. Yamanaka T, Shiraki K, Sugimoto K, et al. Chemotherapeutic agents augment TRAIL-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cell lines // Hepatology. – 2000. – Vol.32. – P.482-490.
125. Marsters SA, Sheridan JP, Pitti RM, et al. Identification of a ligand for the death-domain-containing receptor Apo3 // Curr Biol. – 1998. – Vol.8. – P.525–528.
126. Muhlenbeck F, Schneider P, Bodner JL, et al. The tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptors TRAIL-R1 and TRAIL-R2 have distinct cross-linking requirements for initiation of apoptosis and are non-redudant in JNK activation // J Biol Chem. – 2000. – Vol.275. – P.32208-32213.
127. Seol DW, Li J, Seol MH, et al. Signaling events triggered by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL): caspase-8 is required for TRAIL-induced apoptosis // Cancer Res. – 2001. – Vol.61. – P.1138-1143.
128. Song K, Chen Y, Goke R, et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is a inhibitor of autoimmune inflammation and cell cycle progression // J Exp Med. – 2000. – Vol.191. – P.1095-1104.
129. Hao C, Bequinot F, Condorelli G, et al. Induction and intracellular regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) mediated apoptosis in human malignant glioma cells // Cancer Res. – 2001. – Vol.61. – P.1162-1170.
130. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation // Science. – 1998. – Vol.281. – P.1305-1308.
131. Gruss HJ, Dower SK. Tumor necrosis factor ligand superfamily: involvement in the pathology of malignant lymphomas // Blood. – 1995. – Vol.95. – P.3378-3404.
132. Fiers W, Beyaert R, Boone E, et al. TNF-induced intracellular signaling leading to gene induction or to cytotoxicity by necrosis or apoptosis // J Inflamm. – 1996. – Vol.47. – P.67-75.
133. Nagata S, Golstein P. The Fas death factor // Science. – 1995. – Vol.267. – P.1449-1456.
134. Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, et al. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege // Science. – 1995. – Vol. 210. – P.1189-1192.
135. Sata M, Walsh K. TNF-б regulation of Fas ligand expression on the vascular endothelium modulates leukocyte extravasation // Nat Med. – 1998. – Vol.4. – P.415-420.
136. Powell WC, Fingleton B, Wilson CL, et al. The metalloproteinase matrilysin proteolytically generates active soluble Fas ligand and potentiates epithelial cell apoptosis // Cur Biol. – 1999. – Vol.9. – P.1441-1447.
137. Tanaka M, Suda T, Haze K, et al. Fas ligand in human serum // Nat Med. – 1996. – Vol.2. – P.317-322.
138. Bang S, Jeong EJ, Kim IK, et al. Fas- and tumor necrosis factor-mediated apoptosis uses the same binding surface of FADD to trigger signal transduction. A typical model for convergent signal transduction // J Biol Chem. – 2000. – Vol.275. – P.36217-36222.
139. Kuang AA, Diehl GE, Zhang J, Winoto A. FADD is required for DR4- and DR5-mediated apoptosis. Lack of TRAIL-induced apoptosis in FADD-deficient mouse embryonic fibroblast // J Biol Chem. – 2000. – Vol.275. – P.25065-25068.
140. Duan H, Dixit VM. RAIDD is a new "death" adaptor molecule // Nature. – 1997. – Vol.385. – P.86–89.
141. Stranger BZ, Leder P, Lee TH, et al. RIP: a novel protein containing a death domain that interacts with Fas/Apo-1 (CD95) in yeast and causes cell death // Cell. – 1995. – Vol.81. – P.513-523.
142. Kelliher MA, Grimm S, Ishida Y, et al. The death domain kinase RIP mediates the TNF-induced NF-kappaB signal // Immunity. – 1998. – Vol.8. – P.297-303.
143. Andersson R, Wang X. The significance and molecular mechanisms of gastrointestinal barrier homeostasis // Scand J Gastroenterol. – 1997. – Vol.32. – P.1073-1082.
144. Певницкий Л.А. Программированная гибель клеток и апоптоз: значение для развития и функционирования иммунной системы // Вестн. РМАН. – 1996. – №6. – С.43-50.
145. MacLellan WR, Schneider MD. Death by design: programmed cell death in cardiovascular biology and disease // Circ Res. – 1997. – Vol.81. – P.137-144.
146. Davies CH, Davia K, Bennett JG, et al. Reduced contraction and altered frequency response of isolated ventricular myocytes from patients with heart failure // Circulation. – 1995. – Vol.92. – P.2540–2549.
147. James TN, St. Martin E, Willis PW III, Lohr TO. Apoptosis as a possible cause of gradual development of complete heart block and fatal arrhythmias associated with absence of the AV node, sinus node, and internodal pathways // Circulation. – 1996. – Vol.93. – P.1424–1438.
148. Kajstura J, Cheng W, Reiss K, et al. Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats // Lab Invest. – 1996. – Vol.74. – P.86–107.
149. Liu Y, Cigola E, Cheng W, et al. Myocyte nuclear mitotic division and programmed myocyte cell death characterize the cardiac myopathy induced by rapid ventricular pacing in dogs // Lab Invest. – 1995. – Vol.73. – P.771–787.
150. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis // Circulation. – 1995. – Vol.91. – P.2703–2711.
151. Bjorkerud S, Bjorkerud B. Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T cells), and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability // Am J Pathol. – 1996. – Vol.149. – P.367–380.
152. Mallat Z, Ohan J, Leseche G, et al. Colocalization of CPP-32 with apoptotic cells in human atherosclerotic plaques // Circulation. – 1997. – Vol.96. – P.424–428
153. Geng YJ, Henderson LE, Levesque EB, et al. Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1997. – Vol.17. – P.2200–2208.
154. Cai W, Devaux B, Schaper W, Schaper J. The role of Fas/APO 1 and apoptosis in the development of human atherosclerotic lesions // Atherosclerosis. – 1997. – Vol.131. – P.177–186.
155. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques-role of extracellular lipid, macrophage, and smooth-muscle cell content // Br Heart J. – 1993. – Vol. 69. – P.377-381.
156. Bauriedel B, Schmucking I, Hutter R, Schmidt T. Increased apoptotic and necrotic cell death in human coronary plaques with unstable versus stable angina // Circulation. – 1996. – Vol. 96. – P.290.
157. Bardales RH, Hailey LS, Xie SS, et al. In situ apoptosis assay for the detection of early acute myocardial infarction // Am J Pathol. – 1996. – Vol.149. – P.821–829.
158. Itoh, G, Jie T, Tamura J, et al**.** Apoptosis and human myocardial ischemic damage, including conduction system // Basic Appl Myol. – 1996. – Vol.6. – P.237-240.
159. Olivetti G, Quaini F, Sala R, et al. Acute myocardial infarction in humans is associated with activation of programmed myocyte cell death in the surviving portion of the heart // J Mol Cell Cardiol. –1996. – Vol.28. – P.2005–2016.
160. Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M, et al. Apoptosis in human acute myocardial infarction // Circulation. – 1997. – Vol.95. – P.320–323.
161. Gurevitch J, Frolkis I, Yuhas Y, et al. Tumor necrosis factor-alpha is released from the isolated heart undergoing ischemia and reperfusion // J Am Coll Cardiol. – 1996. – Vol.28. – P.247-252.
162. Polunovsky VA, Wendt CH, Ingbar DH, et al. Induction of endothelial cell apoptosis by TNF - α: Modulation by inhibitors of protein synthesis // Exp Cell Res. – 1994. – Vol.214. – P.584-594.
163. Li D, Yang B, Mehta JL. Tumor necrosis factor - α enhances hypoxia-reoxygenation-mediated apoptosis in cultured human coronary artery endothelial cells: critical role of protein kinase C // Cardiovasc Res. – 1999. – Vol.42. – P.805-813.
164. Kennel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure // Am Heart J. – 1991. – Vol.121. – P.951-957.
165. Diez J, Fortuno M, Ravassa S. Apoptosis in hypertensive heart disease // Curr Opin Cardiol. – 1998. – Vol.13. – P.317-325.
166. Li Z, Bing OH, Long X, et al. Increased cardiomyocyte apoptosis during the transition from hypertrophy to heart failure in the spontaneously hypertensive rat // Am J Physiol. – 1997. – Vol.272 (Heart Circ. Physiol. 41). – P.H2313-H2319.
167. Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure // NEJM. – 1996. – Vol.335. – P.1182-1189.
168. Moe GW, Armstrong P. Pacing-induced heart failure: a model to study the mechanism of disease progression and novel therapy in heart failure // Cardiovasc Res. – 1999. – Vol.42. – P.591-599.
169. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling // Physiol Rev. – 1999. – Vol.79 (1). – P.215-262.
170. Katz A. The cardiomyopathy of overload: an unnatural growth response in the hypertrophied heart // Ann Intern Med. – 1994. – Vol.121. – P.363-371.
171. Narula J, Kolodgie F, Virmani R. Apoptosis and cardiomyopathy // Curr Opin Cardiol. – 2000. – Vol.15. – P.183-188.
172. Bing OH. Hypothesis: apoptosis may be a mechanism for the transition to heart failure with chronic pressure overload // J Mol Cell Cardiol. – 1994. – Vol.26. – P.943-948.
173. Cheng W, Li B, Kajstura J, et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death // J Clin Invest. – 1995. – Vol.96. – P.2247–2259.
174. Leri A, Claudio PP, LiQ, et al. Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocytes apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreased the Bcl-2-to-Bax protein ration in the cell // J Clin Invest. – 1998. – Vol.10. – P.1326-1342.
175. Teiger E, Than VD, Richard L, et al. Apoptosis in pressure-overload-induced heart hypertrophy in the rat // J Clin Invest . – 1996. – Vol. 97. – P.2891-2897.
176. Ding B, Price R, Golsmith E, et al. Left ventricular hypertrophy in ascending aortic stenosis mice: anoikis and the progression of early failure // Circulation. – 2000. – Vol.101. – P.2854-2862.
177. Shiota N, Jin D, Takai S, et al. Chymase is activated in the hamster heart following ventricular fibrosis during chronic stage of hypertension // FEBS Lett. – 1997. – Vol.406. – P.301-304.
178. Hamet P, Richard L, Dam TV, et al. Apoptosis in target organs of hypertension // Hypertension. – 1995. – Vol.26. – P.642-648.
179. Moreau P, Tea BS, Dam TV, Hamet P. Altered balance between cell replication and apoptosis in hearts and kidneys of newborn SHR // Hypertension. – 1997. – Vol.30. – P.720-724.
180. Diez J, Panizo A, Hernandez M, et al. Cardiomyocyte apoptosis and cardiac angiotensin-converting enzyme in spontaneously hypertensive rats // Hypertension. – 1997. – Vol.30. – P.1029-11034.
181. Liu JJ, Peng L, Bradley CJ, et al. Increased apoptosis in the heart of genetic hypertension, associated with increased fibroblast // Cardiovasc Res. – 2001. – Vol.45. – P.729-735.
182. Olivetti G, Melissari M, Balbi T, et al. Myocyte cellular hypertrophy is responsible for ventricular remodeling in the hypertrophied heart of middle aged individuals in the absence of cardiac failure // Cardiovasc Res. – 1994. – Vol.28. – P.1199-1208.
183. Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure // NEJM. – 1996. – Vol.335. – P.1182–1189.
184. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart // NEJM. – 1997. – Vol.336. – P.1131–1141.
185. Yamamoto S, Sawada K, Shimomura H, et al. On the nature of cell death during remodeling of hypertrophied human myocardium // J Mol Cell Cardiol. – 2000. – Vol.32. – P.161-175.
186. Querejeta R, Varo N, Lopez B, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease // Circulation. – 2000. – Vol.101. – P.1729-1735.
187. Fortuno MA, Ravassa S, Etayo JC, Diez J. Overexpression of Bax protein and enhanced apoptosis in the left ventricle of spontaneously hypertensive rats: effects of AT1 blockade with losartan // Hypertension. – 1998. – Vol.32. – P.280-286.
188. Fortuno MA, Zalba G, Ravassa S, et al. p53-mediated upregulation of BAX gene transcription is not involved in Bax-б protein overexpression in the left ventricle in spontaneously hypertensive rats // Hypertension. – 1999. – Vol.30. – P.1348-1352.
189. Cigola E, Kajstura J, Li B, et al. Angiotensin II activates programmed myocyte cell death in vitro // Exp Cell Res. – 1997. – Vol.23. – P.363-371.
190. Kasjtura J, Cigola E, Malhotra A, et al. Angiotensin II induces apoptosis in adult ventricular myocytes in vitro // J Mol Cell Cardiol. – 1997. – Vol.29. – P.859-870.
191. Ravassa S, Fortuno M, Gonzalez A, et al. Mechanisms of increased susceptibility to angiotensin II-induced apoptosis in ventricular myocytes of spontaneously hypertensive rats // Hypertension. – 2000. – Vol.36. – P.1065-1071.
192. Yamada T, Horiuchi M, Dzau VJ. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death // Proc Natl Acad Sci. USA. – 1996. – Vol.93. – P.156-160.
193. Jцhren O, Dendorfer A, Dominiak P. Cardiovascular and renal function of angiotensin II type-2 receptor // Cardiovasc Res. – 2004. – Vol.62. – P.460-467.
194. Cui T, Nakagami H, Iwai M, et al. Pivotal role of tyrosine phosphatase SHP-1 in AT2 receptor-mediated apoptosis in rat fetal vascular smooth muscle cell // Cardiovasc Res. – 2001. – Vol.49. – P.863-871.
195. Horiuchi M, Hayashida W, Kambe T, et al. Angiotensin type 2 receptor dephosphorylates Bcl2 by activating mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and induces apoptosis // J Biol Chem. – 1997. – Vol.272. – P.19022-19026.
196. Fisher TA, Singh K, O’Hara DS, et al. Role of AT1 and AT2 receptors in regulation of MARKs and MKP-1 by ANG II in adult cardiac myocytes // Am J Physiol. – 1998. – Vol.275. – P.H906-H916.
197. Goldenberg I, Grossman E, Jacobson KA, et al. Angiotensin II-induced apoptosis in rat cardiomyocyte culture: a possible role of AT1 and AT2 receptors // J Hypertens. – 2001. – Vol.19. – P.1681-1689.
198. Wijsman JH, Jonker RR, Keijzer R, et al. A new method to detect apoptosis in paraffin sections: in situ end-labeling of fragmented DNA // J Histochem Cytochem. – 1993. – Vol. 41. – P.7-12.
199. Mundle SD, Gao XZ, Khan S, et al. Two in situ labeling techniques reveal different patterns of DNA fragmentation during spontaneous apoptosis in vivo and induced apoptosis in vitro // Anticancer Res. – 1995. – Vol.15. – P.1895-1904.
200. Eastman A, Barry MA. The origin of DNA breaks: a consequence of DNA damage, DNA repair, or apoptosis? // Cancer Invest. – 1992. – Vol.10. – P.229-240.
201. Gold R, Schmied M, Giegerich G, et al. Differentiation between cellular apoptosis and necrosis by combined use of in situ tailing and nick translation techniques // Lab Invest. – 1994. – Vol.71. – P.219-225.
202. Nicholson DW, Thornberry NA. Caspases: killer proteases // Trends Biochem Sci. – 1997. – Vol.22. – P.299–306.
203. Porter AG, Nag P, Janicke RU. Death substrates come alive // Bioessays. –1997. – Vol.19. –P.501–507.
204. Nishigaki K, Minatoguchi S, Seishima M, et al. Plasma Fas ligand, an inducer of apoptosis, and plasma soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, in patients with chronic congestive heart failure // J Am Coll Cardiol. – 1997. – Vol.29. – P.1214–1220.
205. Okuyama M, Yamaguchi S, Yamaoka M. Soluble form of Fas molecule and expression of Fas antigen in patients with congestive heart failure // Circulation. – 1997. – Vol.96. – P.150.
206. Yamaguchi S, Yamaoka M, Okuyama M. Elevated circulating levels of soluble Fas ligand in patients with congestive heart failure // Circulation. – 1997. – Vol.96. – P.1-150.
207. Ohtsuka T, Hamada M, Sasaki O, et al. Clinical implications of circulating soluble Fas and Fas ligand in patients with acute myocardial infarction // Coron Artery Dis. – 1999. – Vol.10(4). – P.221-225.
208. Anversa P. Olivetti G, Leri A, et al. Myocyte cell death and ventricular remodeling // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 1997. – Vol.6. – P.169-176.
209. Hwang MW, Matsumori A, Furukawa Y, et al. Neutralization of interleukin-1в in the acute phase of myocardial infarction promotes the progression of left ventricular remodeling // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol.38. – P.1546-1553.
210. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein // NEJM. – 1997. – Vol.337. – P.141-147.
211. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn’s disease. Crohn’s Disease cA2 Study group // NEJM. – 1997. – Vol.337. – P.1029-1035.
212. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for treatment of fistulas in patients with Crohn’s disease // NEJM. – 1999. – Vol.340. – P.1398-1405.
213. Moreland LW. Tumor necrosis inhibitors: new opinions for treating rheumatoid arthritis // Isr Med Assoc. – 2001. – Vol.3(9). – P.686-690.
214. Greenberg GR. Infliximab as first-line therapy for Crohn’s disease is premature // Inflamm Bowel Dis. – 2002. – Vol8(1). – P.60-62.
215. Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group // Crit Care Med. – 1996. – Vol.24. – P.1431-1440.
216. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, et al. Double-blind randomized controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group // Lancet. – 1998. – Vol.351. – P.929-933.
217. Kadokami T, McTiernan CF, Kubota T, et al. Effects of soluble TNF receptors treatment on lypopolysaccharide-induced myocardial cytokine expression // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2001. – Vol.280(5). – P.H2281-2291.
218. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, et al. Safety and efficacy of soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure // Circulation. – 1999. – Vol.99. – P.3224-3226.
219. Bozkurt B, Torre-Amione G, Soran OZ, et al. Results of a multidose phase I trial with tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (etanercept) in patients with heart failure // J Am Coll Cardiol. – 1999. – Vol.33(Suppl A). – P.184A.
220. Fichtlscherer S, Rossig L, Breuer S, et al Tumor necrosis factor antagonism with etanercept improves systemic endothelial vasoreactivity in patients with advanced heart failure // Circulation. – 2001. – Vol.104(25). – P.3023-3025.
221. Bozkurt B, Torre-Amoine G, Warren MS, et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure // Circulation. – 2001. – Vol.103. – P.1044-1047.
222. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH // Int J Cardiol. – 2002. – Vol.86(2-3). – P.123-130.
223. Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JG. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH // Eur J Heart Fail. – 2002. – Vol.4(4). – P.559-561.
224. Louis A, Cleland JG, Crabbe S, et al. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001 // Eur J Heart Fail. – 2001. – Vol.3(3). – P.381-387.
225. Mann DL. Inflammatory mediators and failing heart: past, present, and the foreseeable future // Circ Res. – 2002. – Vol.91(11). – P.988-998.
226. Wagner DR, Mc Tiernan C, Sanders VJ, Feldman AM. Adenosine inhibits lipopolysaccharide-induced secretion of tumor necrosis factor-б in the failing human hearts // Circulation. – 1998. – Vol.97. – P.521-524.
227. Loh E, Rebbeck TR, Mahomey PD, et al. Common variant in AMRD1 gene predict improved clinical outcome in patients with heart failure // Circulation. – 1999. – Vol.99. – P.1422-1425.
228. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, et al. Randomized trial of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy // Lancet. – 1998. – Vol.351. – P.1091-1093.
229. Skudicky D, Sliwa K, Bergemann A, et al. Long-term effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: one-year results // Eur Heart J. – 1999. – Vol.20. – P.94.
230. Skudicky D, Bergemann A, Sliwa K, et al. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol: results of a randomized study // Circulation. – 2001. – Vol.103. – P.1083-1088.
231. Agoston I, Dibbs ZI, Wang F, et al. Preclinical and clinical assessment of the safety and potential efficacy of thalidomide in heart failure // J Card Fail. – 2002. – Vol.8(5). – P.306-314.
232. Gullestad L, Semb AG, Holt E, et al. Effect of thalidomide in patients with chronic heart failure // Am Heart J. – 2002. – Vol.144(5). – P.847-850.
233. Matsumori A, Shioi T, Yamada T, et al. Vesnarinone, a new inotropic agent, inhibits cytokine production by stimulated human blood from patients with heart failure // Circulation. – 1994. – Vol.89(3). – P.955-958.
234. Sassayama S, Matsumori A, Matoba Y, et al. Immunomodulation: a new horizon for medical treatment in heart failure // J Card Fail. – 1996. – Vol.2. – P.S281-294.
235. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Effects of vesnarinone on peripheral circulating levels of cytokines and cytokines receptors in patients with heart failure: a report from the Vesnarinone Trial // Chest. – 2001. – Vol.120(2). – P.453-459.
236. Granger C., Erti G., Kuch J., et al. of the Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors (SPICE) Investigators. A randomized trial evaluating tolerability of candesartan cilexitil for patients with congestive heart failure and intolerance to angiotensin converting enzyme inhibitors // Eur Heart J. – 1998. - №18 (Suppl.A). – P.133.
237. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в кардиологии / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная, Л.А. Мищенко, Е.А. Матова. – К., 2002. – 37с.
238. Dickstein K. Role of angiotensin II receptor blockade in heart failure // XIIes Journees Europeennes de la Societe Francaise de Cardiologie. – Paris (France). – 2002. – P.47.
239. Визир В.А., Березин А.Е. Новый антагонист рецепторов ангиотензина – II Апровель (ирбесартан) в лечении сердечной недостаточности (обзор литературы) // Лікарські засобі. – 2000. – №2. – C.44-51.
240. Иванова О.В., Фомичева А.М., Сергакова А.М., и соавт. Блокатор рецепторов ангиотензина II телмисартан: влияние на суточный профиль артериального давления и гипертрофию миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 2002. – №2. – С.45-49.
241. Рудык Ю.С. Фокус антагонистов рецепторов ангиотензина II // Медицина сегодня /Кардиология/. – 2002. – №15-18. – С.23-24.
242. Duc P, Amara ME, Salmi S et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors are not as well prescribed as betablockers and spironolactone, in congestive heart failure // XIIes Journees Europeennes de la Societe Francaise de Cardiologie. – Paris (France). – 2002. – P.117.
243. Dahlхf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. –. 2002. – Vol 359. – P.995-1003.
244. Peeters AC, Netea MG, Kullberg BJ, et al. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on pro- and anti-inflammatory cytokine production // Immunol. – 1998. – Vol.94. – P.376-379.
245. Fukuzawa M, Satoh J, Sagara M et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors suppress production of tumor necrosis factor-alpha in vitro and in vivo // Immunopharmacol. – 1997. – Vol.36(1). – P.49-55.
246. We GC, Siroi MG, Qu R, et al. Effects of quinapril on myocardial function, ventricular remodeling and cardiac cytokine expression in congestive heart failure in the rats // Cardiovasc Drugs Ther. – 2002. – Vol.16(1). – P.29-36.
247. Jeron A, Straub RH, Kaiser T, et al. Systemic immunosupression fails to suppress cardiac cytokine induction in pressure overloaded hypertrophy in rats // Immunobiol. – 2002. – Vol.205(1). – P.51-60.
248. Gullestad L, Aukrust P, Ueland T, et al. Effect of high- versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokines levels in chronic heart failure // J Am Coll Cardiol. – 1999. – Vol.34. – P.2061-2067.
249. Liu L, Zhao SP. The changes of circulating tumor necrosis factor levels in patients with congestive heat failure influenced by therapy // Intern J Cardiol. – 1999. – Vol.69(1). – P.77-82.
250. Zhao SP, Xie XM. Captopril inhibits the production of tumor necrosis factor-alpha by human mononuclear cells in patients with congestive heart failure // Clin Chim Acta. – 2001. – Vol.304(1-2). – P.85-90.
251. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol.35. – P.714-721.
252. Gurlek A, Kilickap M, Dincer I, et al. Effect of losartan on circulating TNF-alpha levels and left ventricular systolic performance in patients with heart failure // J Cardiovasc Risk. – 2001. – Vol.8(5). – P.279-282.
253. Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, Freeman GL. в-adrenergic blockade in developing heart failure. Effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P.2103-2109.
254. Newman WH, Castresana MR, Webb JG, et al. Stimulation of beta-adrenergic receptors inhibits the release of tumor necrosis factor-alpha from isolated rat heart // Crit Care Med. – 2000. – Vol.28(11). – P.3593-3598.
255. Smart KR, Warejcka, Castresana MR, et al. Isoproterenol inhibits bacterial lipopolysaccharide-stimulated release of tumor necrosis factor-alpha from human heart tissue // Am Surg. – 2000. – Vol.66(10). – P.947-951.
256. Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, et al. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol.37. – P.12-17.
257. Gulestad L, Ueland T, Brunsvig A, et al. Effect of metoprolol on cytokine levels in chronic heart failure – a substudy in the Metoprolol Controlled-Release Randomised Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF) // Am Heart J. – 2001. – Vol.141. – P.418-421.
258. Diez J, Panizo A, Hernandez M, et al. Cardiomyocytes apoptosis and cardiac angiotensin-converting enzyme in spontaneously hypertensive rats // Hypertension. – 1997. – Vol.30. – P.1029-1034.
259. Fortuno MA, Ravassa S, Etayo JC, Diez J. Overexpression of Bax protein and enhanced apoptosis in the left ventricle of spontaneously hypertensive rats: effects of AT1 blockade with losartan // Hypertension. – 1998. – Vol.32. – P.280-286.
260. Fortuno MA, Zalba G, Ravassa S, et al. p53-mediated upregulation of BAX gene transcription is not invilved in Bax-б protein overexpression in the left ventricle of spontaneously hypertensive rats // Hypertension. – 1999. – Vol.30. – P.1348-1352.
261. Liu JJ, Peng L, Bradley CJ, et al. Increased apoptosis in the heart of genetic hypertension, associated with increased fibroblasts // Cardiovasc Res. – 2000. – Vol.45. – P.729-735.
262. Li Z, Bing OH, Long X, et al. Increased cardiomyocyte apoptosis during the transition to heart failure in the spontaneously hypertensive rat // Am J Physiol. – 1997. – Vol.272. – P.H2313-H2319.
263. Gaussev A, Sharov VG, Shimoyama H, et al. Effects of ACE inhibition on cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure // Am J Physiol. – 1998. – Vol.44. – P.H626-H631.
264. Ferder L, Ramano LA, Ercole LB, et al. Biomolecular changes in the aging myocardium: the effect of enalapril // Am J Hypertens. – 1998. – Vol.11. – P.1297-1304.
265. Asai K, Yang G, Geng Y, et al. в-adrenergic receptor blockade arrests myocyte damage and preserve cardiac function in the transgenic Gsa mice // J Clin Invest. – 1999. – Vol.104. – P.551-558.
266. Tea B, Dam T, Moreau P, et al. Apoptosis during regression of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats: temporal regulation and spatial heterogeneity // Hypertension. – 1999. – Vol.Vol.34. – P.229-235.
267. Rodriguez-Feo J, Fortes J, Aceituno E, et al. Doxazozin modifies Bcl-2 and Bax protei expression in the left ventricle of spontaneously hypertensive rats // J Hypertens. – 2000. – Vol.18. – P.307-315.
268. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J Hypertens. – 2003. – Vol.21. – P.1011-1053.
269. Рабочая группа по сердечной недостаточности Украинского научного общества кардиологов. Лечение больных с сердечной недостаточностью: Инструкция для врача-практика // Doctor. – 2001. – №4(8). – С.52-55.
270. Ganau A., Devereux R.B., Roman R.I., et al. Pattern of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension // J Am Coll Cardiol. – 1992. – Vol.19. – P.1550-1558.
271. Blankenberg S, Yusuf S. The Inflammatory Hypothesis: Any Progress in Risk Stratification and Therapeutic Targets? // Circulation. – 2006. – Vol.114. – P.1557-1560
272. Adamy C, Le Corvoisier P, Candiani G, et al. Tumor necrosis factor alpha and glutathione interplay in chronic heart failure // Arch Mal Coeur Vaiss. – 2005. – Vol. 98(9). – P.906-912.
273. Cicoira M, Bolger AP, Doehner W, et al. High tumour necrosis factor-alpha levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients // Cytokine. – 2001. – Vol.15(2). – P.80-86.
274. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM et al. Cytokines and Cytokines Receptors in Advanced Heart Failure: An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST) // Circulation. – 2001. – Vol.103. – P.2055-2059.
275. Feldmann AM, Combes A, Wagner D et al. The role of tumor nesrosis factor in the pathophysiology of heart failure // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol.35. – P.537-544.
276. Nowak J, Rozentryt P, Szewczyk M, et al. Tumor necrosis factor receptors sTNF-RI and sTNF-RII in advanced chronic heart failure // Pol Arch Med Wewn. – 2002. – Vol.107 (3). – P.223-229.
277. Okuyama M, Yamaguchi, Yamaoka M, et al. Nitric oxide enhances expression and shedding of tumor necrosis factor receptor 1 (p55) in endothelial cells // Arteriosclerosis. – 2000. – Vol.20. – P.1506-1511.
278. Azra M, Feely J. Arterial Stiffness Is Related to Systemic Inflammation in Essential Hypertension // Hypertension. – 2005. – Vol.46. – P.1118-1122.
279. Danesh J, Wheeler JG. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease // NEJM. – 2004. – N14, Vol. 350. – P.1387-1397.
280. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland, P. Narrative Review: Assessment of C-Reactive Protein in Risk Prediction for Cardiovascular Disease // Ann Intern Med. – 2006. – Vol.145. – P.35-42.
281. Vasan RS. Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations // Circulation. – 2006. – Vol.113. – P.2335-2362.
282. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of **C-reactive** protein: using inflammation markers in cardiology // Circulation. – 2003. – Vol.107. – P.370–371.
283. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association // Circulation. – 2003. – Vol.107. – P.499-511.
284. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men // Hypertension. – 2001. – Vol.38. – P.399–403.
285. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. Relationship between **C-reactive** protein and progression of early carotid atherosclerosis in hypertensive subjects // Stroke. – 2004. – Vol.35. – P.1625–1630.
286. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells // Circulation. – 2000. – Vol.102. – P. 2165-2168.
287. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction // J Exp Med. – 1999. – Vol.190, N12. – P.1733-1740.
288. Bozkurt B. Activation of cytokines as a mechanism of disease progression in heart failure // Ann Rheum Dis. – 2000. – Vol.59. – P.90-93.
289. Niebauer J. Inflammatory mediators in heart failure // Int J Cardiol. – 2000. – Vol.72. – P.209-213.
290. Fortuno MA, Ravassa S, Fortuno A, et al. Cardiomyocyte apoptotic cell death in arterial hypertension. Mechanisms and potential management // Hypertens. – 2001. – Vol.38. – P.1406-1412.
291. Sabbah HN. Apoptotic cell death in heart failure // Cardiovasc Res. – 2000. – Vol.45. – P.704-712.
292. Kostin S, Pool L, Elsasser A, et al. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts // Circ Res. – 2003. – Vol.92. – P.715-724.
293. Степанов Ю.М., Фильченков А.А., Кушлинский Н.Е. Система Fas/Fas-лиганд. – К.: Изд-во «ДИА», 2000. – 48 с.
294. Bang S, Jeong EJ, Kim IK, et al. Fas- and tumor necrosis factor-mediated apoptosis uses the same binding surface of FADD to trigger signal transduction. A typical model for convergent signal transduction // J Biol Chem. – 2000. – Vol.275. – P.36217-36222.
295. Li Y, Takemura G, Kosai K, et al. Critical roles for the Fas/Fas ligand system in postinfarction ventricular remodeling and heart failure // Circ Res. – 2004. – Vol.95. – P.627-636.
296. Ohtsuka T, Hamada M, Sasaki O, et al. Clinical implications of circulating soluble Fas and Fas ligand in patients with acute myocardial infarction // Coron Artery Dis. – 1999. – Vol.10(4). – P.221-225.
297. Mann DL. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart // Heart Failure Reviews. – 2001. – Vol.6. – P.71-80.
298. Waeber B. Comparison of therapeutic strategies in the management of hypertension // Curr Med Res Opin. – 2005. – Vol. 21 (Suppl. 5). – P.3-10.
299. Багрий А.Э. Комбинированная терапия в лечении артериальной гипертензии: уверенные шаги // Новости медицины и фармации. – 2006. – №14(196). – С.13.
300. Ковалева О.Н., Шаповалова С.А., Герасимчук Н.Н. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: Справочное пособие. – Х.: Плеяда, 2005. – 48с.
301. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия, практическое руководство. – К.: Морион, 2001. – 176с.
302. Долженко М.Н. Комбинированная терапия в лечении артериальной гипертензии // Новости медицины и фармации. – 2006. – №11-12 (193-194). – С.3-4.
303. Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ // Рос. кардиол. журн. – 2003. – №1. – С.81-86.
304. Tabet JY, Lopes ME, Champagne S, et al. Inflammation, cytokines and anti-inflammatory therapies in heart failure // Arch Mal Coeur. – 2002. – Vol.95. – P.204-212.
305. Grander DN, Vowinkel T., Petnehazy T. Modulation of the inflammatory response in cardiovascular disease // Hypertension. – 2004. – Vol.43. – P.924-931.
306. Hong S, Nelesen RA, Krohn PL, et al. The Association of Social Status and Blood Pressure With Markers of Vascular Inflammation // Psychosom Med. – 2006. – Vol.68. – P.517-523.
307. Mehra VC, Ramgolam VS, Bender JR. Cytokines and cardiovascular disease // J Leukoc Biol. – 2005. – Vol.78. – P. 805-818.
308. Albert MA, Ridker PM. C-Reactive Protein as a Risk Predictor: Do Race/Ethnicity and Gender Make a Difference? // Circulation. – 2006. – Vol.114. – P.67-74.
309. Bautista L.E., Veram L.M., Arenas I.A., Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (**C-reactive** protein, interleukin-6, and TNF-б) and essential hypertension // J Hum Hypertens. – 2005. – Vol.19. – P.149–154.
310. Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, et al. Is **C-reactive** protein an independent risk factor for essential hypertension? // J Hypertens.– 2001. – Vol.19. – P.857–861.
311. Smith DG, Timpson N, Lawlor DA. C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease Risk: Still an Unknown Quantity? // Ann Intern Med. – 2006. – Vol.145. – P.70-72.
312. Sharma R, Anker SD. Cytokines, apoptosis and cachexia: the potential for TNF antagonism // Int J Cardiol. – 2002. – Vol. 85(1). – P.161-171.
313. Condraas V.M., Bosmans J.M., Vrints C.J. Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia // Intern. J. of Cardiol. – 2002. – Vol.85. – P.33-49.
314. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Апоптоз и сердечно-сосудистые заболевания (обзор литературы) // Журнал АМН Украины. – 2001. – №4. – C.660-669.
315. Parissis J, Venetsanou K, Mentzikof D, et al. Clinical relevance of circulating soluble apoptosis signaling molecules in decompensated heart failure // XIIes Journees Europeennes de la Societe Francaise de Cardiologie. – Paris (France). – 2002. – P.33.
316. Li Y, Takemura G, Kosai K et al. Critical role for the Fas/Fas ligand system in postinfarction ventricular remodeling and heart failure // Circ Res. – 2004. – Vol.95. – P.627-636.
317. Eefting F, Rensing B, Wigman J, et al. Role of apoptosis in reperfusion injury // Cardiovasc Res. – 2004. – Vol.61. – P.414-426.
318. Leri A, Claudio PP, Li Q, et al. Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreases the Bcl-2-to-Bax protein ratio in the cell // J Clin Invest. – 1998. – Vol.101. – P.1326-1342.
319. Ding B, Price R, Golsmith E, et al. Left ventricular hypertrophy in ascending aortic stenosis mice: anoikis and the progression to early failure // Circulation. – 2000. – Vol.101. – P.2854-2862.
320. Hamet P, Moreau P, Dam TV, et al. The time window of apoptosis: a new component in the therapeutic strategy for cardiovascular remodeling // J Hypertens Suppl. – 1996. – Vol.14. – P.S65-S70.
321. Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure // Circ Res. – 2003. – Vol.92. – P.139-150.
322. Olson EN. A decade of discoveries in cardiac biology // Nat Med. – 2004. – Vol.10. – P.467-474.
323. Dibbs ZI, Diwan A, Nemoto S, et al. Targeted overexpression of transmembrane tumor necrosis factor provokes a concentric cardiac hypertrophy phenotype // Circulation. – 2003. – Vol.108. – P.1002-1008.
324. Diwan A, Dibbs Z, Nemoto S, et al. Targeted overexpression of noncleavable and secreted forms of TNF-б provokes disparate cardiac phenotypes // Circulation. – 2005. – Vol.109. – P.262-268.
325. Conraads VM, Bosmans JM, Vrints CJ. Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia // International J of Cardiol. – 2002. – Vol.85. – P.33-49.
326. Kassiri Z, Oudit GY, Sanchez O, et al. Combination of tumor necrosis factor-б ablation and matrix metalloproteinase inhibition prevents heart failure after pressure overload in tissue inhibitor of metalloproteinase-3 knock-out mice // Circ Res. – 2005. – Vol.97. – P.380-390.
327. Baxter GT, Kuo RC, Jupp OJ, et al. Tumor necrosis factor-б mediates both apoptotic cell death and cell proliferation in a human hematopoietic cell line dependent on mitotic activity and receptor subtype expression // J Biol Chem. – 1999. – Vol.274. – P.9539-9547.
328. Воронков Л.Г., Ковалевська Л.А. Кандесартан у лікуванні хворих із хронічною серцевою недостатністю: огляд можливостей та власний досвід // УКЖ. – 2005. – №3. – С.3-9.
329. Жарінов О.Й., Левчук Н.П., Дерик О.Б., та співав. Динаміка показників добового моніторування артеріального тиску у хворих з ессенціальною гіпертензією на фоні застосування кандесартану // УКЖ. – 2005. – №3. – С.10-14.
330. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Шихаб Н. Абу. Опыт длительного применения кандесартана в лечении артериальной гипертензии // УТЖ. – 2004. – №1. – С.45-48.
331. Dahlof B, Devereaux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. – 2002. – Vol.359. – P.995-1003.
332. Lindholm LH, Insen H, Dahlхf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. – 2002. – Vol 359. – P.1004-1010.
333. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. The ASSESS study. Evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors // Stroke. – 2003. – Vol.34. – P.1699-1703.
334. Reigger GA, Bouzo H, Petr P, et al. for the STRETCH investigators. Improvement of exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil // Circulation. – 1999. – Vol.100. – P.2224-2230.
335. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan , enalapril, and their combination in congestive heart failure: the RESOLVD Pilot Study Investigators // Circulation. – 1999. – Vol.100. – P.1056-1064.
336. Grander CB, Ertl G, Kuch J, et al for the Study of Patients Intolerant to angiotensin Converting Enzyme inhibitors (SPICE) Investigators. Randomized trial of candesartan cilexetil in the treatment of congestive heart failure and a history of intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors // Am Heart J. – 2000. – Vol.139. – P.609-617.
337. Swedberg K, Pfeffer M, Grander C, et al. Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM): rationale and design // J Card Fail. – 1999. – Vol.5(3). – P.276-282.
338. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial // Lancet. – 2003. – Vol.362. – P.767-771.
339. Grander CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial // Lancet. – 2003. – Vol.362. – P.772-777.
340. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial // Lancet. – 2003. – Vol.362. – P.777-781.
341. Pfeffer MA, Swedberg K, Grander CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme // Lancet. – 2003. – Vol.362. – P.782-787.
342. Жарінов О.Й. Сучасне клінічне застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II // Медицина світу. – 2003. – №9. – С.1-12.
343. Lacourciere Y, Asmar R. A new approach to assessing antihypertensive therapy: effect of treatment on pulse pressure. Candesartan cilexetil in Hypertension Ambulatory Measurement of blood pressure (CHAMP) Study // J Hypertens. – 2000. – Vol.18. – P.1683-1690.
344. Bakris G, Gradman A, Reif M, et al. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM Study // J Clin Hypertens. – 2001. – Vol.3. – P.16-21.
345. Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф., и соавт. Применение кандесартана (препарата кандесар) у пациентов с артериальной гипертензией при паренхиматозных заболеваниях почек // УТЖ. – 2004. – №3. – С.37-39.
346. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Возможности обеспечения нефропротекции на фоне блокады рецепторов ангиотензина II кандесартаном у больных артериальной гипертензией // Нефрология. – 2004. – Т.6. – №1. – С.28-31.
347. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // NEJM. – 2001. – Vol.345. – P.861-869.
348. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, et al., on behalf of the CATCH Investigators. Comparative effects of candesartan and enelapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessement in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study // J Hypertens. – 2002. – Vol.20. – P.2293-2300.
349. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure // Am J Cardiovasc Drugs. – 2005. – Vol.5(2). – P.131-140.
350. Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. FEVER study group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-termed placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients // J Hypertens. – 2005. – Vol.23. – P.2157-2172.
351. Lubsen J, Wagener G, Rirwan BA, et al. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on morbidity in patients with semptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial // J Hypertens. – 2005. – Vol.23. – P.641-648.
352. Mancia G. Resulta of ambulatory blood pressure monitoring // The ELSA study results. – ADIS. – 2002. – P.13-14.
353. Zanchetti A. Progression of atherosclerosis in hypertension: the lessons of ELSA // Hypertension and Atherosclerosis. – 2002. – ADIS. – P.1-3.
354. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials // Lancet. – 2003. – Vol.362. – P.1527-1535.
355. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding peridopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // Lancet. – 2005. – Vol.366. – P.895-906.
356. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine CITS study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // Lancet. – 2000. – Vol.356. – P.366-372.
357. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international Verapamil-Trandopril Study (INVEST): a randomized controlled trial // JAMA. – 2003. – Vol.290. – P.2805-2816.
358. McGregor GA, Viskoper JP, Tarek FT, et al. Efficacy of candesartan cilexetil alone or in combination with amlodipine and hydrochlorthiaside in Moderate-to-Severe hypertension // Hypertens. – 2000. – Vol.36. – P.454-459.
359. Долженко М.Н. Фармакотерапия артериальной гипертензии: место фиксированных комбинаций лекарственных препаратов // Новости медицины и фармации. – 2006. – №13(195). – С.6-7.
360. Tea B, Dam T, Moreau P, et al. Apoptosis during regression of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats: temporal regulation and spatial heterogeneity // Hypertens. – 1999. – Vol.34. – P.229-235.
361. Izumiya Y, Kim S, Izumi Y, et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1 plays a pivotal role in angiotensin II-induced hypertrophy and remodeling // Circ Res. – 2003. – Vol.93. – 874-883.
362. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases // Pharmacol Res. – 2000. – Vol.52. – P.11-34.
363. Ravassa S, Fortuno M, Gonzalez A, et al. Mechanisms of increased susceptibility to angiotensin II-induced apoptosis in ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive arts // Hypertens. – 2000. – Vol.36. – P.1065-1071.
364. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitors or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2002. – Vol.288. – P.2981-2997.
365. Jamerson RF, Bakris GL, Wun MA, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension // Am J Hypertens. – 2004. – Vol.17. – P.793-801.
366. Mogensen CE. New concepts in blood pressure-lowering management in diabetic patients: the case for early ACE inhibitor combination therapy with diuretics // J Hum Hyprtens. – 2005. – Vol.19 (Suppl.1). – P.15-20.
367. Waeber B. What can be learned from the experience with the fixed low-dose combination of perindopril/indapamide in the treatment of hypertension? // Expert Opin Pharmacother. – 2005. – Vol.13. – P.2291-2299.
368. Bangalone S, Kamalakkannan G, Panjrath G, Messerli FH. Fixed-dose combination improves medical compliance: a meta-analysis // J Clin Hypertens. – Vol.8 (Suppl.A). – P.A72.
369. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. – 2007. – Vol.28. – P.1462-1536.
370. Багрий А.Э. Комбинированная терапия в лечении артериальной гипертензии: уверенные шаги // Новости медицины и фармации. – 2006. – №14(196). – С.13.
371. Waeber B. Comparison of therapeutic strategies in the management of hypertension // Curr Med Res Opin. – 2005. – Vol.21 (Suppl.5). – P.3-10.
372. Жарінов О.Й. Місце в-адреноблокаторів у сучасному лікуванні артеріальної гіпертензії // Новости медицины и фармации. – 2007. – №216. – С.4-5.
373. Бобров В.О., Вовченко Г.В. Застосування блокаторів в-адренорецепторів у хворих із серцевою недостатністю: стан проблеми та нез’ясовані питання // Укр. Мед. Час. – 2001. – №11(21). – С.28-38.
374. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, et al. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in the patients with asymptomatic left ventricular dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction // J Am Coll Cardiol. – 1999. – Vol.33. – P.916-923.
375. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. – 2005. – Vol.10. – P.1092-1138.
376. Simon T, Mary-Krause M, Funk-Brentano C, et al. Disoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II) // Eur Heart J. – 2003. – Vol.24. – P.552-559.
377. Березин А.Е. Сравнение влияния бисопролола и эналаприла на отдаленный прогноз, гемодинамические характеристики, нейрогуморальный статус и показатели системного иммунного воспаления у пациентов с асимптомной сердечной недостаточностью // Серце і судини. – 2006. – №2. – С.45-52.
378. Aukrust P, Yndestad A, Damas JK, Gullestad L. Therapeutic potential of anticytokine therapy in congestive heart failure // Am J Cardiovasc Drugs. – 2004. – Vol.4(3). – P.169-177.
379. Loppnow H, Werdan K, Werner C. The enhanced plasma levels of soluble receptors (sTNF-R1; sTNF-R2) and interleukin-10 (IL-10) in patients suffering from chronic heart failure are reversed in patients treated with beta-adrenoreceptor antagonist // Auton Autacoid Pharmacol. – 2002. – Vol.22(2). – P.83-92.
380. Hasport R. “Fas-ten” your seat belt: anti-apoptotic treatment in heart failure takes off // Circ Res. – 2004. – Vol.95. – P.554-556.
381. Сєркова В.К., Майко О.В. Динаміка сироваткового рівня цитокінів і С-реактивного білка у хворих з хронічною серцевою недостатністю під впливом терапії інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і в-адреноблокаторами // Серце і судини. – 2007. – №1. – С.81-86.
382. Tomita H, Nazmy M, Kajimoto K, et al. Inducible cAMP early repressor (ICER) is a negative-feedback regulator of cardiac hypertrophy and a important mediator of cardiac myocyte apoptosis in response to в-adrenergic receptor stimulation // Circ Res. – 2003. – Vol.93. – P.12-22.
383. Morisco C, Zebrowski DC, Vatnet DE, et al. в-adrenergic cardiac hypertrophy is mediated primarily by the в1-subtype in the rats heart // J Mol Cell Cardiol. – 2001. – Vol.33. – P.561-573.
384. Singh K, Xiao I, Remondino A, et al. Adrenergic regulation of cardiac myocytes apoptosis // J Cell Physiol. – 2001. – Vol.189. – P.257-265.

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