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

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

На правах рукопису.

Іванов Андрій Петрович

­удк 616.127–005.8-036:612.017: 615.22

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ КОРОНАРНИХ СИНДРОМІВ І ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ АНТИТРОМБІНОВОЇ ТЕРАПІЇ**.**

14.01.11 – кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Коваль Олена Акіндинівна

доктор медичних наук, професор

.

Дніпропетровськ – 2009ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ................................ ...………………….. 5

ВСТУП ……………………………………………………………………….…....7

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ: НОВІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АТЕРОТРОМБОЗУ ТА ЇХНЄ ЗНАЧЕННЯ В ПРОГНОЗУВАННІ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРИХ КОРОНАРНИХ СИНДРОМІВ, ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ТЕРАПІЇ .............................................................................................................................14

* 1. Сучасні уявлення про імуно-запальні механізми дестабілізації ІХС………….15

1.2. Роль протеолізу білків сполучної тканини в регуляції стабільності атеросклеротичної бляшки……………………………………………………………...19

1.3. Фібронектин – структура, біологічне значення. Можливі механізми участі в дестабілізації ІХС………………………………………………...……………………...21

1.4. Значимість процесів фрагментації фібронектину………..……………………….26

1.5. Матриксні металопротеінази – структура, біологічне значення, роль в етапах ішемічного ушкодження міокарда………………………………….…………………..28

1.6. Антитромбінова терапія гострого інфаркту міокарда. Зв'язок з компонентами неспецифічної й гуморальної імунної відповіді……………………………………….31

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ.……………….36

2.1.Дизайн дослідження………………………………………………………………..37

2.2.Клінічний перебіг інфаркта міокарда у обстежених осіб………………………44

2.3. Вплив артеріальної гіпертензії на перебіг гострого інфаркту міокарда із зубцем Q і розвиток ускладнень післяінфарктного періоду…………………………………45

РОЗДІЛ 3

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…………………………………………………………...52

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ПРОЦЕСІВ ФРАГМЕНТАЦІЇ ФІБРОНЕКТИНУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ЗІ СТІЙКОЮ ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST…………………………………………………………………………………………61

4.1. Динаміка фрагментації фібронектину у групах пацієнтів з неускладненим перебігом і з ускладненим перебігом інфаркту міокарда із зубцем Q і її прогностичне значення………………………………………………………………….66

4.2. Особливості фрагментації фібронектину у хворих інфарктом міокарда із зубцем Q на фоні артеріальної гіпертензії і їхнє прогностичне значення…………………...80

4.3. Особливості фрагментації фібронектину у хворих інфарктом міокарда із зубцем Q з різними варіантами післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка………90

РОЗДІЛ 5

ДИНАМІКА РЯДУ ПОКАЗНИКІВ ГУМОРАЛЬНОЇ ТА КЛІТИННОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМ ПЕРЕБІГОМ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ІЗ ЗУБЦЕМ Q…………………………………………………………….108

5.1. Особливості продукції супероксид аніона у хворих з різним перебігом гострого інфаркту міокарда із зубцем Q…………………………………………….108

5.2. Динаміка вмісту інтерлейкіну -6………………………………………………..117

5.3. Динаміка вмісту циркулюючих імунних комплексів і імуноглобулінів класу G у хворих інфарктом міокарда з зубцем Q……………………………………………...118

5.4. Особливості зміни активності матриксних металопротеіназ у хворих інфарктом міокарда із зубцем Q……………………………………………………………….......130

РОЗДІЛ 6

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПРОТЕОЛІТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ІЗ ЗУБЦЕМ Q, ЩО ОДЕРЖУВАЛИ РІЗНІ ВИДИ АНТИТРОМБІНОВОЇ ТЕРАПІЇ…………………………………………………………………………………146

6.1. Особливості фрагментації фібронектину в пацієнтів з інфарктом міокарда із зубцем Q залежно від виду антитромбінової терапії……………………………...…146

6.2.Особливості клітинної й гуморальної імунної відповіді в пацієнтів з інфарктом міокарда із зубцем Q залежно від виду антитромбінової терапії…………………...159

6.3.Особливості зміни активності матриксних металопротеіназ у пацієнтів з інфарктом міокарда із зубцем Q залежно від виду антитромбінової терапії……....165

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ………...………….169

ВИСНОВКИ………………………………………………………………….................182

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……………………………………………………….186

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ………………………………………….187

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБ – атеросклеротична бляшка

АГ – артеріальна гіпертензія

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ГКС – гострий коронарний синдром

ГМК – гладком’язові клітини

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ІМ – інфаркт міокарда

кДа- – кілодальтон

КДО – кінцевий діастолічний об’єм

МВ-КФК – креатінфосфокіназа МВ-ізофермент

ММ – молекулярна маса

ММП – матріксні металопротеінази (матріксини)

ММП-2 – желатіназа А

ММП-9 – желатіназа В

НФГ – нефракціонований гепарин

ПААГ – поліакріламідний гель

ПК – пінисті клітини

САТ – систолічний артеріальний тиск

ЕЦМ – екстрацелюлярний матрикс

ПЦМ – перицелюлярний матрикс

ЕК – ендотеліальні клітини

ФН – фібронектін

ФФН – фрагменти фібронектіну

ФШ – фібриляція шлуночків

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії

ТІА – транзиторна ішемічна атака

ТЛ – Т-лімфоцити

ТП – тріпотіння передсердь

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

Q-ІМ – інфаркт міокарда із зубцем Q

Ig G – імуноглобуліни класу G

wWF – фактор фон Вілебрандта

ВСТУП

*Актуальність теми.*

Незважаючи на значні досягнення в розкритті механізмів розвитку атеросклерозу та атеротромбозу, гострий інфаркт міокарда (ГІМ) і його ускладнення залишаються найбільш вагомими факторами смертності й втрати працездатності в економічно розвинутих країнах. На цей час смертність від гострих коронарних синдромів (ГКС) становить до 2/3 смертності від ІХС, досягає 9 осіб на 1000 усіх хворих з ГКС (EHS, ACS II, 2004) [2,30,]. Своєчасна діагностика та патогенетично обгрунтована терапія – найбільш реальний шлях до зниження ризику розвитку ускладнень і збільшення виживаності хворих з ГКС. Класичний підхід до діагностики інфаркту міокарда ґрунтується на оцінці клінічних проявів захворювання, кардіоспецифічних біохімічних маркерів і аналізі ЕКГ [25,35,46].

На фоні досить активно досліджуваних тромботичних механізмів специфічної й неспецифічної клітинної імунної відповіді, залишаються практично невивченими процеси протеолізу матриксу. Тим часом, відомо, що в інтимі стабільної АБ процеси синтезу й деградації компонентів ЕЦМ знаходяться у рівновазі. У той же час у нестабільних бляшках переважають процеси його деградації [74,81]. Деградація (протеоліз) компонентів ЕЦМ і ПЦМ поряд з підвищенням рівня проапоптотичних сигналів є одним із ключових патогенетичних ланок, що приводять до ендотеліальної дисфункції та загибелі гладком’язових клітин [23,109,116]. ЕЦМ і ПЦМ складаються з адгезивних глікопротеінів, що впливають на адгезивну здатність клітин, що модулюють клітинні сигнали, які впливають на клітинний метаболізм і клітинну виживаність [107]. Проведені наприкінці 70-х та 80-х років інтенсивні дослідження загального рівня білка ЕЦМ фібронектину (ФН) у плазмі крові хворих з атеросклерозом, ГКС довели більшу чутливість цього показника, але низьку специфічність і неможливість прогнозування ускладнень за рахунок оцінки загального плазменного ФН [9,19]. Оскільки процес запалення обов'язково супроводжується активацією протеолітичних систем і утворенням окремих білкових фрагментів ФН, що мають додаткові патогенетично значущі властивості [131,133,134], нові клінічні перспективи відкриває вивчення процесів деградації ФН. Відомо, що утворення фрагментів ФН не тільки відображає стан процесів протеолізу, але його фрагменти безпосередньо впливають на метаболичні процеси в сполучній тканині АБ, міокарда й судин, на стан клітин даних тканин, через взаємодію з інтегриновими й іншими рецепторами. Таким чином, зміни, що відбуваються в ЕЦМ і ПЦМ, відображають спрямованість і інтенсивність як гострого тромботичного процесу так і характер наступних репаративних змін, що визначає розвиток ускладнень ГКС, інфаркту міокарда і виживаність хворих.

Виходячи з вищевикладеного, процеси протеолізу є одною з ключових ланок взаємозв'язку тромботичних, запальних і імунних процесів у патогенезі ГКС, а вивчення їхніх особливостей є актуальним у поліпшенні індивідуального прогнозу пацієнта та підвищення ефективності терапії ГІМ.

*Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.* Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри госпітальної терапії №2 Дніпропетровської державної медичної академії і є фрагментом теми: «Розробка нових методів діагностики прогресування атеросклерозу й прогнозування розвитку ускладнень у хворих з гострими коронарними синдромами на основі поглибленого вивчання процесів протеолізу в сполучній тканині» (№ державної реєстрації: 0105U001703). Автором проведена оцінка клініко-імунологічних особливостей ГКС і, на підставі цього, диференційована оцінка ефективності та безпеки різних видів антитромбінової терапії.

*Мета дослідження* – оптимізація ведення хворих з гострими коронарними синдромами шляхом розробки додаткових клініко-імунологічних критеріїв оцінки зв'язку активності тромботичних, запальних процесів із процесами деградації ФН та диференційована оцінка ефективності та безпеки різних видів антитромбінової терапії в профілактиці ускладнень ГІМ.

*Завдання дослідження:*

1. Розробити нові додаткові критерії прогнозування тромботичних і геморагічних ускладнень антитромбінової терапії, а також погіршення СН після ГКС.
2. Співставити характер і динаміку деградації плазменного фібронектину й кількісного вмісту ЦІК із клінічним перебігом і розвитком тромботичних, геморагічних і загальних ускладнень ГІМ.
3. Вивчити вплив різних видів антитромбінової терапії на активність тромботичних і запальних процесів: фрагментацію плазменного ФН, рівень ЦІК, вміст інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), імуноглобулінів класу G(Ig G), рівень продукції супероксид-аніону(СОА) фагоцитами.
4. Співставити динаміку показників ліпідного обміну, структурного й функціонального стану міокарда із процесами протеолізу в сполучній тканині та розвитком тромботичних, геморагічних та інших ускладнень ГКС у гострому періоді та протягом року.

*Об'єкт дослідження:*64 хворих з гострим коронарним синдромом зі стійкою елевацією сегмента ST, які надійшли в перші 6 годин від початку симптомів захворювання та контрольна група – 14 практично здорових донорів.

*Предмет дослідження:* клінічний перебіг захворювання та частота розвитку ускладнень у ранній період ГКС і через 1 рік; фрагменти ФН, фібронектин-фіксуючі ЦІК; рівень загальної запальної активності, гуморальної та неспецифічної клітинної відповіді: продукція СОА, спонтанного та індукованого, окремо в нейтрофільній і моноцитарній популяціях у НСТ-тесті, рівень ІЛ-6, рівень Ig класу G, активність матриксних металопротеіназ (ММП); стан ліпідного обміну (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ); функціональний стан міокарда: показники глобальної систолічної дисфункції та об'ємів лівого шлуночка.

*Методи дослідження.*

Фізикальні; інструментальні: електрокардіографія, ехокардіографія з доплер- ехокардіографією; біохімічні: визначення загального холестерину, холестерину ЛПВЩ, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів, коагулограма; імунохімічні: метод імуноблота, електрофорез у ПААГ із ДСН, метод ПЕГ-преципітації; імуноферментний аналіз: визначення рівню ІЛ -6; імунологічні: оцінка продукції СОА спонтанної та індукованої атерогеннимі ЦІК окремо в нейтрофільній і моноцитарній популяціях у НСТ-тесті, визначення рівня Ig G.

*Наукова новизна отриманих результатів.*

Вперше досліджені процеси протеолізу та фрагментації фібронектину у хворих з ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST; знайдені нові маркери зв'язку тромботичних і запальних процесів у патогенезі ГКС і розвитку ускладнень, встановлена їхня прогностична значимість у розвитку ускладнень ГКС.

Вперше визначений диференційований вплив різних видів антитромбінової терапії на процеси протеолізу в сполучній тканині та їхній зв'язок із загальною ефективністю та безпекою лікування.

Запропоновано нові додаткові прогностичні критерії виникнення тромботичних і геморагічних ускладнень ГКС, розвитку патологічного постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка на основі поглибленого динамічного вивчення напротязі 1 року процесів фрагментованості плазменного ФН і активності ММП.

*Практичне значення отриманих результатів.*

Розроблено новий підхід в оцінці ризику основних кардіальних несприятливих подій після перенесеного ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST з урахуванням особливостей фрагментації ФН, продукції супероксид аніона, рівня активності ММП.

Проведено оцінку ефективності антитромбінової терапії, що проводилася, на підставі вивчення спектрів ФФН у різні терміни госпітального періоду.

Запропоновано способи прогнозування розвитку тромботичних ускладнень у пацієнтів з ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST, характеру постінфарктного ремоделювання на основі вивчення спектрів ФФН, безпеки застосування антитромбінових препаратів.

Результати роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес у Клінічному об'єднанні швидкої медичної допомоги м. Дніпропетровська, Дорожній клінічній лікарні на ст. Дніпропетровськ, Обласному діагностичному центрі, м. Дніпропетровська, Кардіологічному центрі міської лікарні № 9, м. Кривий Ріг, інституті терапії АМН України ім. акад.Л.Т. Малої, м. Харків, і в навчальний процес на кафедрі госпітальної терапії №2 Дніпропетровської державної медичної академії, кафедрі кардіології та функціональної діагностики ХМАПО, м. Харків.

*Особистий внесок здобувача.*

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертантом особисто проведені патентний пошук і проаналізована наукова література, що дозволили визначити напрямок дослідження, окреслити мету, завдання і методичні підходи до їхнього виконання. Здобувач самостійно проводив підбір і обстеження хворих, виконував інструментальні дослідження, проводив забір крові для виконання лабораторних досліджень. Аналіз, узагальнення, статистичну обробку отриманих результатів, підготовку матеріалів до публікації й оформлення дисертаційної роботи автор здійснював самостійно.

*Апробація результатів дисертації.*

Основні результати дисертаційної роботи докладалися й обговорювалися на засіданні робочої групи по невідкладній кардіології (Рим, 2004), конгресі Європейського кардіологічного суспільства (Відень 2007), мітингу Європейського суспільства з артеріальної гіпертензії (Мілан, 2007), конкурсі молодих вчених у рамках VIII національного конгресу кардіологів України (Київ, 2007).

*Публікації результатів дослідження.*

За матеріалами наукової праці опубліковано 19 наукових праць. З них 4 наукові статті - у виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 в інших науково-практичних виданнях, 13 матеріалів і тез конференцій.

*Обсяг та структура дисертації.*

Дисертаційна робота викладена на 210 сторінках друкованого тексту, складається із 7 розділів основної частини, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури. Дисертація ілюстрована 29 таблицями і 63 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 156 наукових робіт, що складають 24 сторінки, з них 30 кирилицею та 126 латиною.

ВИСНОВКИ.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове рішення актуального наукового завдання кардіології – поліпшення індивідуального прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда із зубцем Q і підвищення ефективності та безпеки антитромбінової терапії на підставі поглибленого вивчення процесів протеолізу сполучної тканини та імунної відповіді залежно від клінічного перебігу захворювання та розвитку ускладнень.

1. Характер деградації фібронектину, вірогідно, якісно змінюється в госпітальному періоді інфаркту міокарда з зубцем Q і додатково незалежно визначає особливості клінічного перебігу захворювання і є пов'язаним з наявністю попередніх факторів ризику, зокрема артеріальної гіпертензії.
2. Збереження високої частоти вмісту фрагментів фібронектину 100-110 кДа (p=0.0047 з неускладненим перебігом, чутливість – 75.0%, специфічність – 93.0 %) у хворих як з тромботичними так із геморагічними ускладненнями свідчить про однотипність протеолітичних реакцій у фазу розрішення синдрому дисімінованого внутрісудинного згортання при гострому інфаркті міокарда.
3. Поява фрагментів фібронектину із молекулярною масою 90-95 кДа на 8-у добу гострого інфаркту міокарда з зубцем Q, вірогідно частіше у хворих з попередньою артеріальною гіпертензією, є незалежним додатковим прогностичним фактором ризику розвитку тромботичних ускладнень раннього госпітального періоду (p=0.0057 з неускладненим перебігом, чутливість – 100%, специфічність – 76.9%).
4. Відсутність фрагментів фібронектину молекулярною масою 220 кДа в 1-шу добу (p=0.0058, чутливість – 100.0%, специфічність – 64.0 %) і поява фрагментів фібронектину із молекулярною масою <19 кДа на 8-у добу (p = 0,014, чутливість – 67.2%, специфічність – 83.1%) є чутливим і специфічним методом прогнозування геморагічних ускладнень антитромбінової і фібринолітичної терапії гострого інфаркту міокарда із зубцем Q.
5. Відсутність фрагментів фібронектину молекулярною масою 220 кДа у пацієнтів з геморагічними ускладненнями та поява фрагментів фібронектину молекулярною масою 90-95 кДа у пацієнтів із тромботичними ускладненнями на 8-у добу асоційована з підвищеною цитотоксичною продукцією супероксид аніону в обох лейкоцитарних популяціях.
6. Розвиток пізніх тромботичних ускладнень гострого інфаркту міокарда із зубцем Q є пов’язаним з тенденцією до збереження підвищеної (12xUNL- 18xUNL) сироваткової концентрації інтерлейкіну-6 протягом госпітального (21 день) періоду гострого інфаркту міокарда із чутливістю – 75%, специфічністю – 68%, позитивна передсказуюча цінність – 44%, негативна передсказуюча цінність – 53.8% і асоційовано із протромбогенним типом деградації фібронектину .
7. У всіх пацієнтів з гострим інфарктом міокарда із зубцем Q відзначається активація гуморальної ланки імунної відповіді, що полягає у вірогідному зниженні в порівнянні з нормою рівнях циркулюючих імунних комплексів і відсутності росту імуноглобулінів класу G плазми крові протягом усього періоду спостереження, що свідчить про можливу фіксацію імуноглобулін G-фіксуючих циркулюючих імунних комплексів у мікросудинному руслі.
8. У хворих з гострим інфарктом міокарда із зубцем Q з наступним ексцентричним типом постінфарктного ремодулювання в дебюті захворювання відзначається достовірно більш часта поява фрагментів фібронектину, що мають протеолітичну активність – 15-19 кДа (р=0,02 з неускладненим перебігом, чутливість – 18.8%, специфічність – 100.0% позитивна передсказуюча цінність – 100.0%, негативна передсказуюча цінність – 31.7%), 40-49 кДа (р=0,01 з неускладненим перебігом, чутливість – 93.8%, специфічність – 57.1% позитивна передсказуюча цінність – 48.4%, негативна передсказуюча цінність – 7.8%), а також високомолекулярних адгезивних фрагментів фібронектину, що призводять до консолідації та стабілізації мікротромбів – 160-175 кДа (р=0**,**03 з неускладненим перебігом, чутливість – 100.0%, специфічність – 25.0% позитивна передсказуюча цінність – 100.0%, негативна передсказуюча цінність – 31.7%), 200 кДа (р=0.03 з неускладненим перебігом, чутливість – 75.0%, специфічність – 57.1% позитивна передсказуюча цінність – 50.0%, негативна передсказуюча цінність – 20.0%), 220 кДа (р=0.03 з неускладненим перебігом, чутливість – 81.3%, специфічність – 50.0% позитивна передсказуюча цінність – 48.1%, негативна передсказуюча цінність – 17.6 %).
9. На тлі терапії еноксапарином до 21-ої доби відбувається нормалізація спектра фрагментів фібронектину за рахунок підвищення рівня нативної субодиниці 220 кДа та зменшення рівня фрагментів фібронектину молекулярною масою <15 кДа, що свідчить про зниження активності протеолізу в групі еноксапарину, а нормалізація вмісту фрагментів фібронектину 100-110 кДа до 8-ої доби свідчить про зниження активності гострої запальної відповіді, що підтверджується й нормалізацією продукції супероксид аніону в моноцитарній популяції в постінфарктному періоді на відміну від терапії нефракціонованим гепарином.
10. Під час терапії нефракціонованим гепарином зберігався підвищений вміст низькомолекулярних фрагментів фібронектину, що вірогідно пов’язано з підвищеним ризиком геморагічних ускладнень у госпітальному періоді.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для уточнення індивідуальної оцінки безпеки антитромбінової і фібринолітичної терапії рекомендується додатково оцінювати спектр фрагментів фібронектину під час надходження до стаціонару для визначення відсутності нативної субодиниці фібронектину молекулярною масою 220 кДа.
2. З метою раннього прогнозування характеру постінфарктного ремодулювання лівого шлуночка рекомендується додатково визначати спектри фрагментів фібронектину з виявленням фрагментів фібронектину молекулярною масою <19 кДа, 40-49 кДа, 160-175 кДа, 200 кДа та 220 кДа.
3. Для оцінки ефективності проведеної антитромбінової терапії та ризику розвитку тромботичних ускладнень інфаркту міокарду із зубцем Q рекомендовано при її запланованому закінченні визначати характер фрагментації фібронектину на предмет виявлення фрагментів фібронектину молекулярною масою 90-95 кДа та 100-110 кДа.
4. Застосування еноксапарину протягом 8-ми діб в стандартному режимі в порівнянні із нефракціонованим гепарином має ранні переваги за рахунок збільшення антитромботичного ефекту терапії та зниження частоти ексцентричного постінфарктного ремодулювання внаслідок додаткового сприятливого впливу на процеси протеолізу та запалення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.

1. Баркаган З.С., Момот А.П.Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза // М. – 2001. – 285 с.
2. Братусь В.В., Шумаков В.А., Талева Т.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь, острый коронарный синдром // К. – 2004. – 576 с.
3. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии // К.: "Здоровья". – 1988. – 200 с.
4. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Ломаковский А.Н., Корнилина Е.М., Пархомчук И.П. Свободнорадикальные процессы в нейтрофильных гранулоцитах при стабильной стенокардии // Укр. кард. журнал. – 2004. – № 5. – С. 25–28.
5. Гаврилов О.К., Лекохмахер С.С., Магомедов Н.Г., Добашенко А.Н., Безпрозванный А.Б., Шахова Н.И. Содержание фибронектина в плазме крови больных ишемической болезнью сердца и возможности его коррекции экстракорпоральными методами // Кардиология. – 1995. – №1. – С. 18-20.
6. Дзяк Г.В., Коваль Е.А., Иванов А.П., Шевцова А.И. Тип деградации фибронектина как новый дополнительный фактор риска тромботических и геморрагических осложнений острого инфаркта миокарда с зубцом Q. // Серце і судини. – 2007. – №1 (17) – С. 39-51.
7. Дзяк Г.В., Коваль Е.А., Шевцова А.И., Пелешенко А.Б., Иванов А.П., Стекленёва Н.И. Фрагменты фибронектина в диагностике и мониторинге воспалительных процессов.// Материалы XІV международной конференции и дискуссионного научного клуба «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» Украина, Крым, Ялта-Гурзуф, 31 мая – 9 июня 2006 г. – 2006. – С. 299-301.
8. Дранник Г.В. Клиническая иммуннология и аллергология.// М.: МИА, Москва, МИА. – 2003. – 603 с.
9. Ена Я.М., Коноплёва Л.Ф., Чаяло А.А. Клиническая ценность определения фибронектина при внутренних болезнях // Клиническая медицина. – 1991. – Т. 69. – №2. – С. 24-30.
10. Златопольский А.Д. Роль фибронектина и возможное участие его протеолитических фрагментов в изменении поведения клеток // Вестник АМН СССР. – 1991. – №2. – С. 36-42
11. Иванов А.П., Коваль Е.А., Шевцова А.И., Особенности фрагментации фибронектина, как дополнительный прогностический фактор тромботических и геморрагических осложнений у больных с инфарктом миокарда с зубцом Q.// Матеріали Міжнародного форуму «Кардіологія вчора, сьогодні, завтра» м. Київ, 17-19 травня, 2006 р. – Укр. кард. журнал – 2006. – Спеціальний випуск. – С. 59 – 61.
12. Коваль Е.А, Иванов А.П., Шевцова А.И., Ткакченко Н.И., Кот И.И. Взаимосвязь артериальной гипертензии, особенностей гуморального иммунного ответа и клинического течения заболевания у больных с Q- инфарктом миокарда // Матеріали регіональної науково-практичної конференції «Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування» 23 березня 2006 р. м. Івано-Франківськ . – 2006. – С. 37-38.
13. Коваль Е.А., Иванов А.П., Шевцова А.И., Мараренко О.А. Взаимосвязь характера деградации фибронектина, динамики уровня интерлейкина-6 и клинического течения заболевания больных с инфарктом миокарда с зубцом Q // Матеріали VIII національного конгресу кардіологів України. – 20-22 вересня 2007 р. м. Київ. – К. – 2007. – С. 157.
14. Коваль Е.А., Иванов А.П., Шевцова А.И., Пелешенко А. Прогностическая значимость ряда факторов иммунного ответа у больных с острым Q-инфарктом миокарда // Матеріали VII національного конгресу кардіологів України: тези наукових доповідей. 21-24 вересня 2004 р. м. Дніпропетровськ. – 2006. – С. 247
15. Коваль Е.А., Иванов А.П., Шевцова А.И., Стекленёва Н.И., Ткаченко Н.И. Взаимосвязь харктера нарушений липидного обмена, особенностей гуморального иммунного ответа и клинического течения заболевания у больных с Q-инфарктом миокарда.// Вісник Вінницького національного медичного університету – 2005. – №9 (2). – С. 383 –384.
16. Корочкин И.М., Орлова И.В., Алёшкин В.А., Беркинбаев С.Ф., Чукаева И.И. Клинико-прогностическая значимость мониторирования белков острой фазы у больных инфарктом миокарда. // Кардиология. – 1990. – № 12. – С. 20 – 23.
17. Корочкин И.M., Чукаева И.И., Литвинова С.Н., Клебанов Г.И., Креинина М.В., Черняк В.М. Характеристика иммунных комплексов при инфаркте миокарда // Советская Медицина. – 1990. – №4. – С. 7–11.
18. Лутай М.И., Гавриленко Т.И., Корнилина Е.М., Якушко Л.В., Ломаковский А.Н., Лутай Я.М. Цитокининдуцирующая активность мононуклеаров периферической крови у больных со стабильной и нестабильной стенокардией **//** Укр. кард. журнал. – 2002. – № 5. – С. 35–39.
19. Малая Л.Т., Волков В.И., Топчий И.И., Дыкун Я.В., Шуляк Л.Н. Содержание фибронектина, фибриногена, продуктов его деградации и миоглобина у больных с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 1990. – Т. 62, №11. – С. 87–90.
20. Муминов Т.А. Фибронектины: структура, функции, возможные прикладные аспекты // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1985. – вып.6. – С. 82–87.
21. Пелешенко А.Б., Шевцова А.И., Бразалук А.З., Лутай Н.В. Фрагменты фибронектина в патогенезе, диагностике и лечении заболеваний // Лабораторная диагностика. – 2004. – №2. – С. 3–11.
22. Пелешенко Г.Б., Коваль О.А., Іванов А.П.,Шевцова А.І. Зміна ступеня деградації фібронектину при гострому Q-інфаркті міокарда та під дією антитромботичних препаратів.// Медична хімія – 2004. – Т.6. – №3 – С. 48–50.
23. Сиволап В. Д., Бондаренко О. П.,. Кулініч І. А. Прогнозування розривів вільної стінки лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 36-40.
24. Сиволап В.Д., Михайловська Н.С. // Особливості цитокінового профілю, активність факторів системного запалення, рівень лептину та інсуліноподібного фактора зростання у хворих з Q-інфарктом міокарда та метаболічним синдромом// Кровообіг та гемостаз. – 2007. – №1. – С.79-85.
25. І. М. Фуштей, С. Л. Подсевахіна, Н. П. Ратушняк, О. В. Ткаченко. Патогенетичне і прогностичне значення про- та протизапальних цитокінів при ішемічній хворобі серця // Одеський медичний журнал. – 2006. – №2 (94). – С.105-108.
26. Фуштей И.М. Савченко О.А., Витохина Л.И., Подсевахина С.Л. Лечение хронической сердечной недостаточности в клинической практике // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 110-112.
27. Целуйко В.И., Шустваль М.Ф., Колиушко Г.И. и др. Курс лекций по клинической кардиологии / Под ред. д-ра мед. наук, проф. В.И. Целуйко // Х.: «Гриф», 2004. – 576 с.
28. Титов В.Н., Ермолин Г.А., Руда М.Я., Санфирова В.М., Ефремов Е.Е., Масенко В.П., Осипов С.Г., Ноева Е.А. Динамика уровня фибронектина крови при инфаркте миокарда // Терапевтический архив. – 1985. – Т. 57, № 5. – С. 47–52.
29. Шевцова А.И., Коваль Е.А., Пелешенко А.Б., Иванов А.П. Мониторинг состояния пациентов после острого Q инфаркта миокарда и прогнозирование его осложнений на основе определения фрагментов фибронектина. // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Екологічна безпека: проблеми і шляхи вирішення» 12-16 вересня 2005 р. м. Алушта. – 2005 – Т.1. – С. 178-179
30. Шумаков В.А., Талаева Т.В., Братусь В.В., Пархоменко А.Н. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение // К: Четверта хвиля, 2006. – 608 с.
31. Armstrong E., Moorow D.A., Sabatine M.S. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. P. IV: Matrix Metalloproteases and Biomarkers of platelet Activation. // Circulation. – 2006. – V.113. – P.382–385.
32. Aird W. C., ed.Endothelial biomedicine // NY: CambridgeUniversity Press. – 2007. – P. 1856.
33. Akimov S.S., Belkin A.M. Cell-surface transglutaminase promotes fibronectin assembly via interaction with the gelatin-binding domain of fibronectin: a role in TGF{beta}-dependent matrix deposition // J. Cell Sci. - 2002. - Vol.114, № 16. – P.2989-3000.
34. Avanzas P., Zouridakis E., Arroyo-Espliguero R., Fredericks S., KaskiJ.C. **Metalloproteinase-9 and neopterin serum levels are associated with rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris** //European Heart Journal. – 2004.–Vol.25(Abstract Supplement) – P.155.
35. Ballantyne C.M., Nambi V. Markers of inflammation and their clinical significance // Atheroscler. Suppl. -–2005. – Vol.6, № 2. – P.21-29.
36. Barilla M.L., Carsons S.E. Fibronectin fragments and their role in inflammatory arthritis // Semin. Arthritis Rheum. – 2000. – Vol.29, № 4. - P.252-265.
37. Bachmann F. Plasminogen-Plasmin Enzyme Systems // Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al eds. Philadelphia PA: Lippincott Williams and Wilkins. – 2001. – P.275-320.
38. Augé N., Maupas-Schwalm F., Elbaz M,. Thiers J.-C,. Waysbort Itohara A., Krell, R. Salvayre, and A. N-Salvayre H.-W. //Role for Matrix Metalloproteinase-2 in Oxidized Low-Density Lipoprotein–Induced Activation of the Sphingomyelin/Ceramide Pathwa**y** and Smooth Muscle Cell Proliferation // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P.571 - 578.
39. Birdsall H.H., Porter W.J., Trial J., Rossen R.D. Monocytes stimulated by 110-kDa fibronectin fragments suppress proliferation of anti-CD3-activated T cells // Journal of immunology. – 2005. –Vol. 175. – №5. – P. 3347-53.
40. Bogusiewicz M. Activity of matrix metalloproteinases-2 and -9 in cervical cancer // MJM. – 1999. – Vol.5. – P.42.
41. Bozzini S., Falcone V., Conaldi P.G., Visai L., Biancone L., Dolei A., Toniolo A., Speziale P. Heparin-binding domain of human fibronectin binds HIV-1 GP 120/160 and reduces virus infectivity // J. Med. Virol. – 1998. – Vol.54, № 1. – P.44 – 53.
42. Boyler D.L., Shi Y., Gay S., Firestein G.S. Regulation of CS1 fibronectin expression and function by IL-1 in endothelial cells // Cell Immunol. – 2000. – Vol. 200. – P.1-7.
43. Bultman H., Santas A.J., Pesciotta Peters D.M. Fibronectin fibrillogenesis involves the heparin II binding domain of fibronectin // J. Biological Chemistry. – 1998. – Vol.273. – № 5. – P.2601-2609.
44. Chen J., Tung C.-H., Mahmood U., Ntziachristos V., Gyurko R., Fishman M. C., Huang P. L, Weissleder R.In Vivo Imaging of Proteolytic Activity in Atherosclerosis // Circulation. – 2002. – Vol.105. – P. 2766 - 2771.
45. Carsons S. Extra domain-positive fibronectins in arthritis: wolf in sheep's clothing? // Rheumatology. – 2001. – Vol.40, № 7. – P.721-723.
46. Ketelslegers J. , Zannad F., Vincent J., Mukherjee R., Rousseau M. **Effect of neurohormones, cytokines, and collagen markers on the risk of all-cause mortality: results from the EPHESUS trial** // European Heart Journal. – 2005. –Vol.26(Abstract Supplement). – P. 439.
47. Chevalier X., Claudepierre P., Groult N., Zardi L., Hornebeck W. Presence of ED-A containing fibronectin in human articular cartilage from patients with osteoarthritis in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 1996. – Vol.23. - P.1022-1030.
48. Chevalier X., Goult N., Emod I., Planchenault T. Proteoglycan-degrading activity associated with 40-kDa collagen-binding fragment of fibronectin // Brit. J. Rheumatol. – 1996. – Vol.35. – P.506-514.
49. Colombi M., Zoppi N., De Petro G., Marchina E., Gardella R., Tavian D., Ferraboli S., Barlati S. Matrix assembly induction and cell migration and invasion inhibition by a 13-amino acid fibronectin peptide // J. Biol. Chem. - 2003. – Vol.278. – P.14346-14355.
50. Cuchacovich M., Gatica H., Grigg D.M., Pizzo S.V., Gonzalez-Gronow M. Potential pathogenicity of deglycosylated Ig cross reactive with streptokinase and fibronectin in the serum of patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 1996. – Vol.23, № 1. – P.44-51.
51. Coussens L.M., Werb Z.Matrix metalloproteinases and the development of cancer**.** // Chem. Biol. – 1996. – V. 3. – P. 895-904
52. Cuervo A.M., Dice J.F. How do intracellular proteolytic systems change with age? // Frontiers in Bioscience. – 1998. – Vol. 3. – P. 25–43.
53. Czop J.L., Kadish D.M., Zepf D.M., Austen K.F. Characterization of the opsonic and monocyte adherence functions of the specific fibronectin fragment that enhances phagocytosis of particulate activators // The Journal of Immunology. – 1985. – Vol.134. – P.1844-1850.
54. De Petro G., Tavian D., Marchina E., Barlat S. Induction of fibronectin mRNA by urokinase- and tissue-type plasminogen activator in human skin fibroblasts: differential role of u-RA and t-PA at the fibronectin protein level // Biol. Chem. – 2002. – Vol.383. – P.177-187.
55. De Quadros A.Sch., Ribeiro J.P., Manfroi W.C., Leitao C., Ordovas K., Weiss L., Clausell N. Plasma levels of immunoinflammatory markers in De Novo coronary atherosclerosis and coronary restenosis postangioplasty // Arq. Bras. Cardiol. – 2001. – Vol.76, № 5. – P. 385-389.
56. Deepa PR, Varalakshmi P. Favourable modulation of the inflammatory changes in hypercholesterolemic atherogenesis by a low-molecular-weight heparin derivative.//Int J Cardiol. – 2006. –Vol.106. – №3 – P.338-47
57. Dimitrijevic M., Vasiljevic Z., Vuckovic-Dekic L., Spasic S. The involvement of immune reactions in cardiac damage during acute myocardial infarction: role of cell-mediated immune response // Panminerva Med. - 1997. – Vol.39, № 2. – P.85-94.
58. Duhamel-Clerin E., Orvain C., Lanza F., Cazenove J.-P., Klein-Soyer C. Thrombin receptor-mediated increase of two matrix metalloproteinases, MMP-1 and MMP-3, in human endothelial cells // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1997. – Vol.17, № 10. – P.1931-1938.
59. Dyck R.F., Orchard R.C., Senger D.L. The response of plasma fibronectin to acute myocardial infarction in humans // Clin. Invest. Med. – 1990. – Vol.13, № 3. – P.107–110.
60. Edwards A.M., Dymock D., Woodward M.J., Jenkinson H.F. Genetic relatedness and phenotypic characteristics of Treponema associated with human periodontal tissues and ruminant foot diseases // Microbiology. – 2003. – Vol.149. – P.1083-1093.
61. Esparza J., Vilardell C., Calvo J., Juan M., Vives J., Urbano-Marquez A., Yague J., Cid M.C. Fibronectin upregulates gelatinase B (MMP-9) and induces coordinated expression of gelatinase A ( MMP-2) and its activator MT 1-MMP (MMP-14) by human T lymphocyte cell lines. A process repressed through RAS/MAP kinase signaling pathways // Blood. – 1999. - Vol.94, № 8. – P.2754-2766.
62. Fattorusso R., Pellecchia M., Viti F., Neri D., Wuthrich K. NMR structure of the human oncofoetal fibronectin ED-B domain, a specific marker for angiogenesis // Structure Fold Des. – 1999. – P.381-390.
63. Fukai F., Ohtaki M., Fujii N., Yajima H., Ishii T., Nishizawa Y., Miyazaki K., Katayama T. Release of biological activities from quiescent fibronectin by a conformational change and limited proteolysis by matrix metalloproteinases // Biochemistry. – 1995. – Vol.34. - Р. 11453-11459.
64. Gao Y, Li N, Fei R, Chen Z, Zheng S, Zeng X. P-Selectin-mediated acute inflammation can be blocked by chemically modified heparin, RO-heparin. // Mol Cells. – 2005. – V. 30;19(3). – P. 350-5.
65. Gabler U., Berndt A., Kosmehl H., Mandel U., Zardi L., Muller S., Stelzner A., Katenkamp D. Matrix remodelling in dilated cardiomyopathy entails the occurrence of oncofetal fibronectin molecular variants // Heart. – 1996. – Vol.75. – P.358-362.
66. Galis Z.S., Khatri J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis. The good, the Bad, and the Ugly // Circulation Research. – 2002. – Vol.90. – P.251.
67. Garcia A.J., Vega M.D., Boettiger D. Modulation of cell proliferation and differentiation through substrate-dependent changes in fibronectin conformation // Molecular Biology Cell. – 1999. – Vol.10, № 3. – Р. 785–798.
68. George E.L., Baldwin H.S., Hynes R.O. Fibronectins are essential for heart and blood vessel morphogenesis but are dispensable for initial specification of precusor cells // Blood. – 1997. – Vol.90, № 8. – P.3073-3081.
69. George J., Gilburd B., Langevitz P., Levy Y., Nezlin R., Harats D., Shoenfeld Y. β2 glycoprotein I containing immune complexes in lupus patients: association with thrombocytopenia and lipoprotein (a) levels // Lupus. – 1999. –V. 8. – P. 116-120.
70. Geng Y. I., Henderson E. L., Sukhova G. K., Whittemore A. D., Knox J., Libby P. Death of Smooth Muscle Cells and Expression of Mediators of Apoptosis by T Lymphocytes in Human Abdominal Aortic Aneurysms // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 96 - 104.
71. Geng Y.I., Zibby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation // Artrioscler Tromb Vasc. Biol. – 2002 – Vol.22 – P.1370-1380.
72. Gonzalez-Gronow M., Enghild J.J., Pizzo S.V. Streptokinase and human fibronectin share a common epitope: implications for regulation of fibrinolysis and rheumatoid arthritis // Biochim. Biophys. Acta. – 1993. – Vol.8. – P.1180–1283.
73. Grant M.B., Gaballero S., Tarnuzzer R.W., Bass K.E., Ljubimov A.V., Spoerri P.E., Galardy R.E. Matrix metalloproteinase expression in human retinal microvascular cells // Diabetes. – 1998. – Vol.47. – P.1311–1317.
74. Greemers E.E., Cleutjens J.P., Smits J.F., Daemen M.J. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure // Circ. Res. – 2001. – Vol.89. – P.201-210.
75. Grinell F., Zhu M. Fibronectin degradation in chronic wounds depends on the relative level of elastase, alpha 1-proteinase inhibitor, and alpha 2-macroglobulin // Journal of Investigative Dermatology. – 1996. – Vol.106. – P.335–341.
76. Galis S., Khatri J. Matrix Metalloproteinases in Vascular Remodeling and Atherogenesis ). // Circulation Research. – 2002. – Vol. 90. – P.251
77. Hansson G.K., Berne G.P. Atherosclerosis and the immune system // Acta Paediatr. Suppl. – 2004. – Vol.93, № 446. – P. 63-69.
78. Heeneman S, Cleutjens JP, Faber BS et al. The dynamic extracellular matrix: intervention strategies during heart failure and atherosclerosis. // J. Pathol. – 2003. – Vol.200 – p.516-525
79. Homandberg G.A. Potential regulation of cartilage metabolism in osteoarthritis by fibronectin fragments // Frontiers in Bioscience. – 1999. – № 4. – P.713–730.
80. Homandberg G.A., Hui F., Wen C., Purple Ch., Bewsey K., Koepp H., Huch K., Harris A. Fibronectin-fragment-induced cartilage chondrolysis is associated with release of catabolic cytokines // Biochemistry J. – 1997. – Vol.321. – Р. 751–757.
81. Horowitz JC, Rogers DS, Simon RH, Sisson TH, Thannickal VJ. Plasminogen activation induced pericellular fibronectin proteolysis promotes fibroblast apoptosis // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2008. – Vol. 38(1) – P.78-87.
82. Horstmann S., Kalb P., Kozio H, et al Profiles of Matrix Metalloproteinases, Their Inhibitors, and Laminin in Stroke Patients: Influence of Different Therapies // Stroke. – 2003 – Vol.34 – P.2165-2170.
83. Huynh Q.N., Wang S., Tafolla E., Gansky S.A., Kapila S., Armitage G.C., Kapila Y.L. Specific fibronectin fragments as markers of periodontal disease status // J. Periodontol. – 2002. – Vol.73. - P.1101-1110.
84. Inokubo Y., Hanada H., Ishizaka H., Fukushi T., Kamada T., Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome // Am. Heart J. – 2001. – Vol.141. - P.211-217.
85. Ingham K.S., Brew S.A., Novokhatny V.V. Influence of carbohydrate on structure, stability and function of gelatin-binding fragments of fibronectin // Archives of biochemistry and biophysics. - 1999. - Vol.316, № 1. - Р. 235-240.
86. Jager C.A., Anthony J., Robson S.C., Shephard E.G., Kirsch R.E. Fibronectin fragments cause an underestimation of plasma fibronectin levels in severe pre-eclampsia // Scand. J. Clin. Lab. Invest. - 1996. - Vol. 56, № 4. - Р. 351-358.
87. Jennette J.C., Wieslander J., Tuttle R., Falk R.J. Serum Ig-fibronectin aggregates in patients with Ig nephropathy and Henoch-Schonlein purpura: diagnostic value and pathogenic implications. The glomerular disease collaborative network // Am. J. Kidney Dis. - 1991. - Vol.18. - P.466-471.
88. John A., Tuszynski G.The role of matrix metalloproteinase in tumor angiogenesis and tumor metastasis // Pathology Oncology Research. - 2001. - Vol.7, № 1. - P.14-23.
89. Kameda K., Matsunaga T., Abe N., Hanada H., Ishizaka H., Ono H., Saitoh M., Fukui K., Fukuda I., Osanai T., Okumura K. Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. Possible role for left ventricular remodelling // European Heart Journal. – 2003. – Vol.24. – P.2180-2185.
90. Kaminska R., Helisalmi P., Harvima R.J., Naukkarinen A., Horsmanheimo M., Harvima I.T. Focal dermal-epidermal separation and fibronectin cleavage in basement membrane by human mast cell tryptase // J. Invest. Dermatology. – 1999. – Vol.113, № 4. – P.567-573.
91. Kanters S.D.J.M., Banga J., Algra A., Frijns R.C.J.M., Beutler J.J., Fijnheer R. Plasma levels of cellular fibronectin in diabetes // Diabetes Care. – 2001. – Vol.24. – P.323–327.
92. Karabela G.D., Adamopoulos S., Karavolias G.K., Chaidaroglou A., Livanis E., Iliodromitis E., Degiannis D., Kremastinos D.T. **Immuno-inflammatory responses in stable and unstable angina in patients undergoing coronary angioplasty** // European Heart Journal. –2005. – Vol.26(Abstract Supplement). – P.648.
93. Katayama M., Hino F., Kamihagi K., Sekiguchi K., Titani K., Kato I. Urinary fibronectin fragments (a potential tumor marker) measured by immunoenzymometric assay with domain-specific monoclonal antibodies // Clinical Chemistry. – 1991. – Vol.37. – P.466-471.
94. Kato R., Ishikawa T., Kamiya S., Oguma F., Ueki M., Goto S., Nakamura H., Katayama T., Fukai F. Experimental therapeutics, preclinical pharmacology. A new type of antimetastatic peptide derived from fibronectin // Clinical Cancer Research. – 2002. – Vol. 8. – P.2455-2462.
95. Kleiner D.E., Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases and metastasis // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 1999. – Vol.43. - P. 42-51.
96. Kosmehl H., Berndt A., Katenkamp D. Molecular variants of fibronectin and laminin: structure, physiological occurrence and histopathological aspects // Virchows Arch. – 1996. – Vol.429. - P. 311-322.
97. Koval’ O., Ivanov A., Kaplan P.. Prognostic value of some immunological status peculiarities and enoxaparin adjuvant therapy in patients with Q-AMI // Programme and Book of Abstracts of European Society of Cardiology Working Group on Acute Cardiac Care. – Rome. – 2004. – P. 90
98. Koval' O., Dzyak G., Ivanov A., Shevtsova A.The peculiarities of fibronectin degradation, as additional prognostic factor of thrombotic and hemorrhagic complications in patients with acute Q-wave myocardial infarction // Abstract book of the Acute Cardiac Care Congress, 21-24 October 2006, Prague, Czech Republic. – Supplement 2. – Vol. 8 – P.39.
99. Koval' O., Ivanov A., Shevtsova A. Left ventricle postinfarction remodeling and character of fibronectin degradation in Q wave Q-myocardialinfarctionpatients // EUROECHO-10. – 2006. – Abstract №50964.
100. Koval’ O., Ivanov A., Shevtsova A. Prognostic significance of fibronectin degradation character in acute Q-wave myocardial infarction patient with concomitant arterial hypertension // The Seventeenth European. Meeting on Hypertension. – Milan, 2007, 16th June. – Abstract N° 206.
101. Koval’ O., Ivanov A., Shevtsova A., Peleshenko A. Prognostic value of some immunological status pecularities and arterial hypertension in patient with acute Q-wave myocardial infarction **//** Fifteen European Meeting on Hypertension Milan, Abstract Book. – Journal of Hypertension. – 2005. – Vol. 23 (suppl. 2) – P. 400-401.
102. Kridel S.J., Chen E., Kotra L.P., Howard E.W., Mobashery Sh., Smith J.W. Substrate hydrolysis by matrix metalloproteinase-9 // J. Biol. Chem. – Vol.276. – 2001. – P.20572-20578.
103. La Celle P., Blumenstock F.A., Saba T.M. Blood-borne fragments of fibronectin after termal injury // Blood. – 1991. – Vol.77, № 9. – P.2037-2041.
104. Langenbach K.J., Sottile J. Identification of protein-disulfide isomerase activity in fibronectin // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol.274, № 11. - P.7032-7038.
105. Leclercq A., Houard X., Loyau S., Philippe M., Sebbag U., Meilhac O., Michel J.B.**Topology of protease activities reflects atherothrombotic plaque complexity //** European Heart Journal. – 2005. – Vol.26(Abstract Supplement). – P.109.
106. Leskinen M.J., Lindstedt K.A., Wang Y., Kovanen P.T. Mast cell chymase induces smooth muscle cell apoptosis by a mechanism involving fibronectin degradation and distribution of focal adhesions // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2003. – Vol.23, № 2. - P.238.
107. Liao Y.-F., Gotwals P.J., Koteliansky V.E., Sheppard D., Van De Water L. The EIIIA segment of fibronectin is a ligand for integrins ?9?1 and ?4?1 providing a novel mechanism for regulating cell adhesion by alternative splicing // J. Biological Chemistry. – 2002. – Vol.277, № 17. – Р. 14467-14474.
108. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes // Circulation. – 1995. – Vol.91. - P.2844-2850.
109. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. // Circulation. – 2001. – Vol.104 – P.365–372.
110. Lee M.-H. and Murphy G. Matrix metalloproteinases at a glance // Journal of Cell Science. – 2004. –Vol. 117, – P.4015-4016
111. Ken A. Lindstedt; Markus J. Leskinen; Petri T. Kovanen. Proteolysis of the Pericellular Matrix A Novel Element Determining Cell Survival and Death in the Pathogenesis of Plaque Erosion and Rupture // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2004. – Vol.24. –P.1350.
112. Lijnen H.R. Extracellular proteolysis in the development and progression of atherosclerosis // Biochem. Soc. Trans. – 2001. – Vol.30. – P.163-167.
113. [Liu P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Liu+P%22%5BAuthor%5D)., [Sun M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Sun+M%22%5BAuthor%5D)., [Sader S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Sader+S%22%5BAuthor%5D). Matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. // [Can J Cardiol.](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Can%20J%20Cardiol.');) – 2006. – Suppl B. – 25B-30B.
114. Lohi J., Harvima I., Keski-Oja J. Pericellular substrates of human mast cell tryptase: 72,000 dalton gelatinase and fibronectin // J. Cell Biochem. – 1992. – Vol.50, № 4. - P.337-349.
115. Jee S.W., Wang S., Kapila Y.L. Specific pro-apoptotic fibronectin fragments modulate proteinase expression in periodontal ligament cells // J. Periodontol. – 2004. –Vol.75(4) – P.523-30.
116. Lohr K.M., Kurth D.L., Xie J.M., Seyer J.M., Homandberg G.A. The amino-terminal 29- and 72 kd fragments of fibronectin mediate selective monocyte recruitment // Blood. – 1990. – Vol.76, № 10. – P.2117-2124.
117. Lucena, Guerrero B, Salazar A.M, Gil A, Arocha-Pinango CL. Degradation of extracellular matrix proteins (fibronectin, vitronectin and laminin) by serine-proteinases isolated from Lonomia achelous caterpillar hemolymph // Blood Coagul Fibrinolysis, 2006 Sep;17(6): 427–35.
118. Lyons A.J., Cui N. Salivary oncofoetal fibronectin and oral squamous cell carcinoma // J. Oral Pathol Med. – 2000. – Vol.29. – P.267-270.
119. Magnusson M., Mosher D.F. Fibronectin: structure, assembly and cardiovascular implications // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1998. – Vol.18. – Р. 1363 – 1370.
120. Manabe R., Oh-e N., Maeda T., Fukuda T., Sekiguchi K. Modulation of cell-adhesive activity of fibronectin by the alternatively spliced EDA segment // J. Cell. Biol. – 1997. – Vol.139, № 1. – P.295-307.
121. Maranian A.M., Steinhubl S.R. New approaches to treatment of acute myocardial infarction: combination antiplatelet and fibrinolytic therapy // Heart Drug. – 2002. – Vol.2, № 4. – P.192-200.
122. Marchina E., Barlati S. Degradation of human plasma and extracellular matrix fibronectin by tissue type plasminogen activator and urokinase // The International journal of biochemistry & cell biology. – 1996. – Vol.28, № 10. – P.1141 – 1150.
123. Martos R., Baugh J., O'Loughlin C., Ledwidge M., Donnelly S., McDonald K. **Diastolic heart failure is associated with elevated serum markers of collagen turnover** // European Heart Journal. – 2005. –Vol.26 (Abstract Supplement). – P. 602.
124. Nagase H. Zinc Metalloproteinases in Health and Disease // Ed. N.M. Ноoper, Taylor & Francis Ltd. – London. – 1996. – P. 153-163.
125. Naghavi M., Zibby P., Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable payient: a call for new definitions and risk assessment strategies // Circulation. ***–*** 2003. ***–*** Vol.108. ***–*** P.1664-1672
126. Newby A.C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture // Physiol Rev. – 2005. – V.85(1) – P. 1-3

## ***Montalescot, MD, Ph et al.Anti-Xa Activity Relates to Survival and Efficacy in Unselected Acute Coronary Syndrome Patients Treated With Enoxaparin*** *//* ***Circulation. – 2004. –Vol. 110. – P. 392-398***

1. Moyano José V. et al**.** A synthetic peptide from the heparin-binding domain III (repeats III4–5) of fibronectin promotes stress-fibre and focal-adhesion formation in melanoma cells **//** Biochem. J. – 2003. – V. 371. – P. 565 –571
2. PREAMI: Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction: study rationale and design **//** Cardiovasc Drugs Ther. – 2000. – V.14 (6). – P. 671-679.
3. Pankov R., Yamada K. M. Fibronectin at a glance // Journal of Cell Science. – 2002.–Vol. 115 – P.3861-3863.
4. Poyrazoglu O.K, Dogukan A., Yalniz M.,Seckin D., Gunal A.L. Acute effect of standard heparin versus low molecular weight heparin on oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients // Ren Fail. – 2006. Vol. 28(8). – P. 723-7
5. Porter K.E., Turner N.A., Ball S.G.**.** **Role of TNF-alpha in human cardiac myofibroblast proliferation, invasion and MMP-9 secretion: inhibition by simvastatin** // European Heart Journal. – 2005. – Vol. 26 (Abstract Supplement). – P.154.
6. Roser M., Perlitz C., Dietrich T., Stawowy P., Thanabalasingam U., Graefe M., Schirner M., Graf K. **ED-B fibronectin targeted near infrared imaging detects atherosclerotic lesions in ApoE deficient mice** // European Heart Journal. – 2005. – Vol.26 (Abstract Supplement). – P. 544.
7. Rostagno A.A., Schwarzbauer J.E., Gold L.I. Comparison of the fibrin-binding activities in the N-N- and C-termini of fibronectin // Biochemistry Journal. – 1999. – Vol.338. – P.375-486.
8. Rostagno A., Williams M., Frangione B., Gold L.I. Biochemical analysis of the interaction of fibronectin with Ig and localization of the respective binding sites // Molecular Immunology. – 1996. – Vol.33. – № 6. – P.561-572.
9. Rouis M**.** Matrix metalloproteinases: a potential therapeutic target in atherosclerosis. // Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord. – 2005 Vol.5(6) – P.541-8.
10. Rourke F.J., Blumenstock F.A.and Kaplan J.E. Effect of fibronectin fragments on macrophage phagocytosis of gelatinized particles // The Journal of Immunology – 2002. – Vol 132. – Issue 4. – P. 1931-1936
11. Saad S, Gottlieb DJ, Bradstock KF, Overall CM, Bendall LJ. Cancer cell-associated fibronectin induces release of matrix metalloproteinase-2 from normal fibroblasts. **//** Cancer Res. – 2002 – V. 62(1) – P. 283-9
12. Schedin P, Strange R, Mitrenga T, Wolfe P, Kaeck M. Fibronectin fragments induce MMP activity in mouse mammary epithelial cells: evidence for a role in mammary tissue remodeling. // J Cell Sci. – 2000 – 113( Pt 5). – P.795-806
13. Sluijter J.P.G., Schoneveld A.H., Velema E., Strijder C., Galis Z.S., Pasterkamp G., De Kleijn D.P.V. **Decreased extracellular matrix metalloproteinase inducer protein levels are associated with increased MMP expression after arterial injury and in atherosclerotic lesions //** European Heart Journal. – 2005. – Vol.26 (Abstract Supplement). – P.154.
14. Sottile J., Hocking D.C. Fibronectin polymerization regulates the composition and stability of extracellular matrix fibrils and cell-matrix adhesions // Molecular Biology of the Cell. – 2002. – Vol.13. – P.3546-3559.
15. Speiser B., Weihrauch D., Riess C.F., Schaper J. The extracellular matrix in human cardiac tissue. Part II: vimentin, laminin, and fibronectin // Cardioscience. – 1992. – Vol.3, № 1. – P.41-49.
16. Shiozawa K., Hino K., Shiozawa S. Alternatively spliced EDA-containing fibronectin in synovial fluid as a predictor of rheumatoid joint destruction // Pheumatology. – 2001. – Vol.40. – P.739-742.
17. Stanton H., Fosang A.J. Matrix metalloproteinases are active following guanidine hydrochloride extraction of cartilage: generation of DIPEN neoepitope during dialysis. // Matrix Biol. – 2002 V.21(5) – P.425-8
18. Stawowy P., Meyborg H., Veinot J.P., Chrétien M., Seidah N.G., Fleck E., GrafK. **Cooperation of macrophages and VSMCs leads to amplification of the MT1-MMP/MMP-2 proteolytic cascade //** European Heart Journal. – 2005. – Vol.26(Abstract Supplement). – P. 149.
19. Strongin AY, Collier I, Bannikov G, Marmer BL, Grant GA, Goldberg GI. Mechanism of cell surface activation of 72-kDa type IV collagenase. Isolation of the activated form of the membrane metalloprotease // J Biol Chem. – 1995. – V.10 - №270(10) - P.5331-8
20. Trial J. et al.. Inflammation and ishemia: macrophages activated by fibronectin fragments enchance the survival of injured cardial myocytes. // Exp. Biol. Med. – 2004 – V.22 – P.538-545.
21. Trial J., Baughn R.E., Wygant J.N., McIntyre B.W., Birdsall H.H., Youker K.A., Evans A., Entman M.L., Rossen R.D. Fibronectin fragments modulate monocyte VLA-5 expression and monocyte migration // J. Clinical Investigation. – 1999. – Vol.104. –№ 4. – P.419–430.
22. Tedgui A.and Mallat Z.Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways // Physiol. Rev. – 2006. – Vol.86. – P. 515–581.
23. Verheggen P. W. H. M. et al. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function // European Heart Journal. – 1998 – Vol. 20. – № 8. –P. 567-574.
24. Vidmar S.L., Lottshpreich F., Emod I., Imhoff J.M., Keil-Dlouha V. Collagen-binding domain of human plasma fibronectin contains a latent type IV collagenase // European Journal of Biochemistry. – 1991. – Vol.201. – P. 79–84.
25. Woessner J.F. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling.// FASEB J. – 1991. – V. 5. – P.2145-2154
26. Xu Z., Zhao S., Zhou H., et al. Atorvastatin lowers plasma matrix metalloproteinase-9 in patients with acute coronary syndrome // Clin Chem. – 2004. – Vol.50 – P.750 –753
27. Yan L., Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/ MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL // J Biol Chem. – 2001. – Vol.5 - №276(40) – P. 37258 – 65.
28. Zindsteodt K.A., Zeskinen M.I., Kovanen P.T. Proteolysis of the Pericellular Matrix. A Novel Element Determining Cell Survival and Death in the Pathogenesis of Plaque Erosion and Rupture // Artrioscler Tromb Vasc. Biol. – 2004 – Vol.24 – P.1350-1358
29. Zittlewood T.D., Bennet M.R. Apoptotic cell death in atherosclerosis// Curr. Opin Zipidol. – 2003. – Vol.14. – P.469-475.

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