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

ГУ «Институт терапИИ именИ Л.Т.МалоЙ»

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ

На правах рукописи

**Дегтярева Оксана Валерьевна**

**УДК:616.127-005.8-085-07**

**Клинико-диагностическое значение неоптерина у больных острым коронарным синдромом**

Специальность 14. 01.11 – Кардиология

#### **Диссертация на соискание ученой степени кандидата**

медицинских наук

Научный руководитель –

|  |
| --- |
| Заслуженный деятель науки и техники Украины  доктор медицинских наук,  прфессор Бабак Олег Яковлевич |

Харьков - 2008

##### СОДЕРЖАНИЕ

|  |  |
| --- | --- |
| Перечень условных сокращений | 4 |
| ВведениеРаздел I. Обзор литературыРоль иммуновоспалительного процесса в развитии, прогрессировании и клинических проявлениях острого коронарного синдрома.Неоптерин и его клиническое значение в развитии дестабилизации ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома.Возможности и клиническое значение медикаментозной коррекции воспалительного процесса у больных ОКС.Раздел II. Результаты собственных исследований.Клиническая характеристика обследованных больных и методы исследования. 2.1.1 Клиническая характеристика больных.  2.1.2 Методы исследования.  2.1.2.1. Метод определения неоптерина в сыворотке крови.  2.1.2.2. Методы определения интерлейкинов в сыворотке крови.  2.1.2.3. Метод определения СРП в сыворотке крови.  2.1.2.4. Метод определения активности МВ-фракции КФК.  2.1.2.5.Эхокардиографический метод.  2.1.2.6.Рентгенологический метод.  2.1.2.7.Статистические методы  **Раздел III. Состояние неоптерина и маркеров иммунного процесса у больных с различными формами ОКС.** 3.1 Сывороточный ноптерин и С-реактивный белок у больных различными формами ОКС. 3.2.Сывороточный неоптерин и некоторые маркеры иммунного воспаления у больных различными формами ОКС.  3.3.Сывороточный неоптерин и некоторые маркеры иммунного воспаления у больных НС. Раздел IV.4.1Уровень сывороточного неоптерина и цитокинов в динамике лечения у пациентов с острым коронарным синдромом.4.2 Статины в лечении острого коронарного синдрома: влияние различных доз аторвастатина (20 и 40 мг) на уровень неоптерина и маркеры воспаления.Раздел V. Обсуждение полученных результатов.ВыводыПрактические рекомендации.Список испольуемых источников. | 5 13  20  29  38  38  42  43  47  48  48  49  49  53  51  51  51  60  66  69  69  80  95  96  97 |

###### ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| ОКС - | острый коронарный синдром |
| ОКСБПST-ОКССПST- НП-  ИЛ-  СРБ -  НС -  СС -  ИАПФ -  ИБС - ИМ - ОЛЖН - СН - ФК -  ФНО-α  NO -  КФК-МВ -  ПОЛ -  ФВ –  Мев -  Ме –  Мен -  ХСН - | острый коронарный синдром без подьема STострый коронарный синдром с подьемом STнеоптерининтерлейкинС-реактивный белокнестабилная стенокардиястабильная стенокардия ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента ишемическая болезнь сердца  инфаркт миокарда острая левожелудочковая недостаточностьсердечная недостаточностьфункциональный классфактор некроза опухолей-αоксид азотаМВ фракция креатинфосфокиназыперекисное окисление липидовфракция выброса верхний квартиль  медиана  нижний квартиль  хроническая сердечная недостаточность |

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность диссертационного исследования**. ИБС является ведущей причиной смертности и инвалидизации индустриально развитых стран [21], обусловливая необходимость глубокого постоянного изучения механизмов формирования и развития заболевания, а также поиска новых, более ффективных подходов к терапии.

Несмотря на общие патогенетические механизмы, сходство многих клинических проявлений и подходов к лечению ОКС, как проявления дестабилизации течения ИБС, остаются недостаточно изученными вопросы прогноза тяжести течения и возникновения осложнений ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема ST.

В последнее время большое внимание отводится роли воспаления [29, 73] в патогенезе развития ОКС, как обострения течения хронического атеросклеротичного процесса. Морфологическим субстратом ОКС является формирование чувствительной атеросклеротической бляшки, которая теряет стабильность под действием активированных макрофагов вследствии нарушения целостности фиброзной покрышки с открытием детрита липидной сердцевины и присоединением тромбоза [Lіbbу P; 2002].

Реальность воспалительной теории развития ОКС подтверждается повышением концентраций цитокинов и СРБ, как маркеров системного воспалительного ответа. Результаты нескольких популяционных исследований содействовали формированию представлений о значении СРБ, как фактора риска тяжести течения и неблагоприятности прогноза ОКС [6,9,36,74,80,159,165].

Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6, ИЛ-8 [31], стимулируют іNOS и избыточный синтез оксида азота кардиомиоцитами и эндотелиальнимы клетками, которые оказывают прямое токсичное действие на сами кардиомиоциты, активируют процессы интерстициального роста и фиброза, потенцируя отрицательное инотропное действие [57, 77, 79, 85].

Данные, касающиеся роли противовоспалительных цитокинов в развитии сердечно-сосудистой патологии, довольно противоречивы, но общим для них есть вывод, что при ОКС возникает дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов [28,32,55]. Противовоспалительный цитокин, а именно ИЛ-10 ингибируюет большинство клеточных процессов, играющих важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки, ее разрыв, тромбоз, продукцию металопротеїназ, экспрессию тканевого фактора и клеточную смерть, ингибируя продукцию ФНО-α и оксида азота [97, 109, 189, 201].

Дальнейшее изучение взаимосвязи между концентрациями неоптерина и цитокинов с клиническим течением и возникновением осложнений ОКС позволит выяснить их роль в развитии данной патологии и обосновать необходимость назначения статинов для коррекции виявленних нарушений.

Ведущая роль в развитии воспалительной реакции отводися моноцитарно-макрофагальной активации. Дополнительные подтверждения роли воспаления в процессе дестабилизации атеросклеротического процесса и возникновения ОКС были получены при изучении неоптерина - низкомолекулярной гетероциклической стабильной молекулы, которая вырабатывается в моноцитах/макрофагах и др. клетках в процессе биотрансформации гуазинтрифосфата [101].

Существуют данные, о роли неоптерина как маркера моноцитарно-макрофагальной системы, выступающего как предиктора тяжести течения и раннего развития осложнений ОКС [165]. Проспективне многоцентровое исследование SІESTA (2003) обращает внимание на увеличение сывороточного неоптерина в зависимости от клинической формы ОКС[101,102,110,]. Нерешенными остаются вопросы относительно роли неоптерина при отдельных клинических формах ОКС и его место в цепи иммуновоспалительных механизмов дестабилизации атеросклеротичной бляшки. Не найдено литературных данных о связи изменения концентаций уровня неоптерина с тяжестью клинического течения и возникновением осложнений ОКС.

Эволюция современных взглядов на терапию ОКС, а именно на иммуновоспалителную сторону его патогенеза доказала, что по результатам многих многоцентровых исследований (4S, CARE, LІPІ, HPS, SPARCL, PROVE ІT-TІMІ 22), особая роль принадлежит статинам. Возможность статинов предотвращать разрыву и содействовать стабилизации атеросклеротичной бляшки достигается благодаря плеотропному эффекту, одним из проявлений которого есть противовоспалительное действие [92].

Тем не менее, вопрос действия аторвастатина на уровень неоптерина, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и определение оптимальной дозы и сроков проявления плеотропного эффекта у этой категории больных остаются малоизученными.

Таким образом, всестороннее изучение роли иммуновоспалительных механизмов, включая неоптерин, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, и их взаимосвязи в патогенезе возникновения различных клинических вариантов и осложнений ОКС, обоснование оптимальной дозы аторвастатина на основе выраженности его иммуномодулирующего эффекта имеет особую ценность относительно понимания патогенетичних механизмов возниковения ОКС и замедления дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Связь работы с научными программами, планами, темами. **Диссертационная работа «Клинико-диагностическое значение неоптерина у больных острым коронарным синдромом»** **выполнена на базе специализированного отделения реанимации и интенсивной терапии, инфарктного отделения Института терапии АМН Украины г. Харькова в рамках научно-исследовательской работы отдела острого инфаркта миокарда: «Патогенетическое значение активации маркеров иммунного воспаления в развитии разных клинических форм острого коронарного синдрома и фармакологические подходы к ее коррекции», (номер государственной регистрации 0101U001830, 02.01-04.12). Роль автора – в рамках определенной темы проведено обследование пациентов с разными клиническими вариантами ОКС, исследование уровней в крови неоптерина, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, а так же изучение дозозависимого эффекта аторвастатина на их содержание в сыворотке крови.**

**Целью** исследованияявилось повышение эффективности ранней диагностики и лечения ОКС у больных ИБС путем изучения роли неоптерина и иммуновоспалительных маркеров (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, СРБ), как ранних предикторов тяжести течения, возникновения осложнений, обоснование необходимости применения статинов при ОКС и выбор их доз с позиции плеотропных противовоспалительных действий и динамика указанных показателей на фоне лечения статинами.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Исследовать уровень неоптерина при ОКС с подьемом и без подьема ST (НС, ОКСБПST и ОКССПST).

2. Исследовать уровень маркеров иммуновоспаления (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) при разных клинических формах ОКС ( НС, ОКСБПST та ОКССПST).

3. Оценить связь между неоптерином, маркерами иммуновоспаления (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) у больных с разными клиническими вариантами течения ОКС.

4. Установить взаимосвязь между динамикой концентраций неоптерина, маркеров иммунного воспаления с тяжестью клинического течения острого коронарного синдрома и его осложнениями.

5. Оценить эффекты разных доз (20 и 40 мг/сутки) аторвастатина на уровень неоптерина, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, СРБ и клиническое течение ОКС.

**Объектом исследования** являлись102 пациента с острым коронарным синдромом, в том числе 36 пациентов с нестабильной стенокардией, 31 пациент с инфарктом миокарда без зубца Q, 35 пациентов с зубцом Q, 20 стабильной стенокардией.

**Предмет исследования** – динамика уровня сывороточного неоптерина и цитокинового звеньев иммунной системы, взаимосвязь этих показателей с тяжестью клинического течения и возникновения осложнений ОКС, влияние разных доз статинов на уровни неоптерина, иммуновоспалительных маркеров и частоту возникновения осложнений ОКС.

**В работе использовались следующие методы исследования**. Общеклинические - сбор анамнеза, физикальное обследование больных, общеклиническое исследование крови и мочи, суточного диуреза, печеночные пробы, определение общего холестерина, триглицеридов, β липопротеидов крови. Для выполнения поставленных задач проводили исследование неоптерина (как маркера моноцитарно-макрофагальной активности) и иммунологического статуса, а именно определение провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительного цитокина ИЛ-10, а также СРБ твердофазовыми иммуноферментными методами. Инструментальные методы: электрокардиография, двумерная и допплер-эхокардиография, рентгеноскопия или рентгенография органов грудной клетки. Обработку полученных результатов проводили непараметрическими статистическими методами.

**Практическая значимость работы.** Доказана необходимость определения уровней неоптерина, про - и противовоспалительных цитокинов у больных с острым коронарным синдромом для улучшения качества диагностики данной патологиии. Изучение изменений концентраций неоптерина, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и СРБ позволяют улучшить раннюю диагностику возникновений осложнений течения ОКС. Изучение показателей иммунитета у больных ОКС позваляет контролировать состояние иммунной системы под влиянием дозозависимого эффекта терапии аторвастатином, оптимально подобрать дозу и сроки назначения у больных ОКС. Доказано, что терапия аторвастатином в дозе 40 мг/сутки позитивно влияет на иммунологические показатели больных и содействует повышению эффективности лечения и снижению срока выздоровления, профилактике развития осложнений у больных ОКС, что доказывает целесообразность раннего назначения статинов у больных ОКС для развития плеотропных эффектов.

**Научная новизна.** Впервые показано, что ОКС, обусловленный процессом дестабилизации ИБС, сопровождается изменениями механизмов моноцитарно-макрофагальной активации и активации маркеров иммуновоспаления, проявления которых взамосвязаны с клиническим вариантом ОКС и тяжестью течения. Впервые на Украине установлено, что уровень неоптерина увеличивается у всех больных ОКС пропорционально тяжести его осложнений. Выявлено, что активация провоспалительных цитокиновых процессов характеризуется повышением содержаниия в крови ИЛ-6, ИЛ-8 и СРБ, наростающая от НС до ОКССПST. Компенсаторное усиление активности противовоспалительных цитокинових механизмов, о чем свидетельствует увеличение ИЛ-10 в крови, происходит при НС, ОКСБПST и изменяется их угнетением при ОКССПST и при возникновении тяжелых осложнений. Доказано, что дисбаланс между усилением провоспалительных процессов и снижением активности противовоспалительных, что имеет место при ОКССПST и осложненных его вариантах, отображает взаимосвязь между интенсивностью иммуновоспалительных механизмов и тяжестью ОКС.

Впервые предложено определение уровня неоптерину и СРБ в качестве раннего маркера возникновения сердечной недостаточности у больных ОКС.

Установлено, что коррекция иммуновоспалительных нарушений у больных ОКС достигается применением аторвастатина в дозе 20 и 40 мг/сутки. О чем свидетельствует снижение уровня неоптерина, провоспалительных цитокинов и СРБ, а так же повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Полученные результаты пополнили существующие данные о целесообразности раннего назначения больным ОКС аторвастатина в оптимальной дозе 40 мг/сутки для коррекции иммуновоспалительных нарушений.

Установлено, что плеотропное иммуномодулирующее действие аторвостатина развивается уже на 14 день терапии.

**Личный вклад диссертанта** Самостоятельно проведен патентно-информационный поиск и проведен анализ научной литературы по теме диссертации. Проведен подбор тематических больных и контроль эффективности проводимой терапии. Во время пребывания больных в стационаре самостоятельно проводила клиническое и эхокардиографическое исследование больных, участвовала в проведении исследований маркеров иммуновоспаления и неоптерина. Автор принимал непосредственное участие в проведении всех разделов работы, самостоятельно осуществлял учет и анализ первичного материала и сформулировал основные положения и выводы работы.

**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы представлены в виде докладов на научно-практических конференциях Института терапии АМН Украины (2002-2007), заседаниях Харьковского Научного Медицинского общества, на научно-практических конференциях “Нові напрямки в діагностиці та терапії гострих коронарних синдромів” (Харьков, 2003), “Терапевтичні читання пам’яті академіка Л.Т. Малої” (Харьков, 2004). Новітні технології в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб”( 2004 р., м. Харків),Всеукраїнська науково-практична конференція “Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики” (2005 р.,м. Харків),Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених і спеціалістів з міжнародною участю „ Від фундаментальних досліджень до медичної практики»(2005р.,м. Харків.), Науково-практична конференція « Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішення проблем внутрішніх хвороб»(2007р.,м. Харків), Матеріали науково-практичної конференції « Внутрішні хвороби. Нові аспекти»(2007р., м. Харків), Матеріали науково-практичної конференції « Внутрішні хвороби. Нові аспекти»(2007р., м. Харків).

**Публикации и другие формы внедрения.** Результаты проведенных исследований внедрены в практику работы отделения реанимации ГУ "Институт терапии имени Л.Т.Малой АМН Украины", кардиологических и терапевтических отделениях г. Харькова, ОКБ г. Дергачи.

По результатам проведенного исследования был разработан способ диагностики возникновения осложнений течения ОКС по данным определения содержания в сыворотке крови больных ОКС неоптерина и СРБ, и получен патент Украины на изобретение № 26793 МПК А6 1В 10/00 "Процесс прогнозирования возникновения сердечной недостаточности у больных на разные клинические формы острого коронарного синдрома".

По теме диссертационной работы опубликовано 15 научных работ, из них 3 научные статьи в изданиях рекомендованных ВАК Украины (из них 2 - в моноавторстве),1-патент, 11 - тезисов докладов в материалах научных конгрессов, пленумов, конференций.

**Выводы:**

**1**. В диссертации приведено новое теоретическое обоснование результатов и достигнуто решение научной задачи - которое заключается в усовершенствовании ранней диагностики тяжести течения острого коронарного синдрома и разработке на основе этого критериев для дифференцированного ведения пациентов.

1. Установлено, что определение неоптерина как раннего маркера тяжести течения острого коронарного синдрома позволяет повысить точность его диагностики, особенно важно в первые 6 часов от начала заболевания для выбора рационального ведения больного**.**
2. Предложено прогнозировать развитие разных форм острого коронарного синдрома на основе совокупной оценки сывороточного неоптерина и С-реактивного белка, маркеров иммунного воспаления.
3. Рекомендовано использование порогового значения неоптерина 7,5 нмоль/л в качестве критерия для дифференцированного ведения пациентов ОКС с высоким и низким риском развития осложнений острого коронарного синдрома.
4. Установлено, что выраженная активация секреции неоптерина и ИЛ-6 в первые 6 часов от начала заболевания является благоприятным признаком у пациентов с ОКС, независимо от глубины некроза и тяжести течения заболевания. В то время как при летальном исходе концентрация неоптерина понижалась, а ИЛ-6 оставалась в пределах нормы.
5. Впервые определено, что снижение суммарного уровня интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), СРБ и неоптерина при летальном исходе ОКС в противоположность его значительному повышению у выживших больных указывает на неблагоприятный прогноз при отсутствии активации секреции провоспалительных цитокинов в первые часы ОКС.

Практические рекомендации.

1.Для повышения точности и своевременности диагностики тяжести течения ОКС целесообразно измерение сывороточного уровня неоптерина на 1-е, 5-7-е сутки заболевания как раннего маркера развития осложений.

2. При интерпретации данных об уровнях неоптерина и с-реактивного белка необходимо учитывать степень изменения этих параметров, срок развития ОКС .

3. При уровне НП менее 7,5нмоль/л на 5-7-е сутки ОКС, расценивать как высокие риск развития осложнений острого коронарного синдрома.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Абидова К. Р. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на дисфункцию эндотелия при нестабильной стенокардии // Український кардіологічний журнал. – 2001. - №3. – С. 15-17.
2. Амосова К. М., Чоп’як В. В., Рябцев О. В., Вальчук І. В., Карел Н. О. Зміни показників системного запалення у хворих похилого віку з гострим інфарктом міокарда із зубцем Q під впливом лікування з включенням різних доз інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту // Український кардіологічний журнал. – 2005. - №1 – С. 21-25.
3. Амосова С.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленной ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности // Вып. 2. - Киев. - 2000. - 8 с.
4. Аронов Д. М, Лупанов В. П. Лечение хронической ишемической болезни сердца // Лечащий врач. – 2004. - №5. – С. 62-67.
5. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Методы статистического анализа данных, представленных в индивидуальных отчетах о состоянии больных. Приложение № 3 // Нефрология и диализ. - 2004. - т. 6, № 1. - с. 40 - 42.
6. Богова О.Т.,Чукаева И.И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз// Российский кардиологический журнал, 2003. - №4 (42) – С.92-97.
7. Васильева Г. И., Иванова И. А., Тюкавкина С. Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- нейтрофилокинами // Иммунология. – 2000. - №5. – С.11-17.
8. Ветра Я. Я., Иванова Л. В., Крейле И. Э. Цитокины // Гематология и трансфузиология. – 2000. – Том 45, №4. – С. 45-49.
9. Визир В. А., Березин А. Е. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // Терапевтический архив. - 2000. - №4. - С. 77-80.
10. Волков В. И., Саламех Х. Н., Серик С. А. Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности // Український кардіологічний журнал. - 2002. - №2.- С. 42-44.
11. Галактионов В.Г. Иммунология. - М.: Нива России, 2000. - 488с.
12. Генес В.С. Таблицы достоверных различий между группами наблюдений по качественным показателям. Пособие по статистической обработке результатов наблюдения и опытов в медицине и биологии //Москва. - Медицина. - 1964. - 80 с.
13. Гомазков О.А. Эндотелии в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. - 2001. - № 2. - с. 50 - 58.
14. Гублер С.О., Генкин А.А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различных двух групп наблюдений в медикобиологических исследованиях // Москва. - Медицина. - 1969. -31с.
15. Е. Н. Амосова. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца: роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Український кардіологічний журнал. – 2005. – №2. – С. 8-12.
16. Жданов В. С., Чумаченко П. В., Дробкова И. П. Воспалительно-иммунологическая клеточная реакция в интиме аорты и легочной артерии и развитие атеросклероза // Кардиология. – 2004. – №2. – С. 40-44.
17. Жибурт Е. Б., Серебряная Н. Б., Каткова И. В., Дьякова В. В. Цитокины в кроветворении, иммуногенезе и воспалении // Тера Медика Нова. - 1996. - №3. – С. 45-67.
18. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов. Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, №10. – С. 26-29.
19. Кашкин К. П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – №11. – С. 21-32.
20. Ковалева О. Н., Ащеулова Т. В. Фактор некроза опухолей α. Апоптоз при патологии сердечно-сосудистой системы. – Х., 2001. – 172 с.
21. Коваленко В.М. Кардіологія в Україні: вчора, сьогодні і в майбутньому (до 10-річчя Академії медичних наук України) // Укр. кардіол. журнал. - 2003. - № 2. - с. 3 - 5.
22. Ковальчук Л. В. Новый класс биологически активных пептидов – иммуноцитокинов в клинической практике // Росс. мед. журнал. - 1997. - № 1. - С. 59-61.
23. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. Иммуноцитокины и локальная иммунокоррекция // Иммунология. – 1995. - №1. – С. 4-7.
24. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов // Жур. "Цитокины и воспаление". - 2002. - № 1. — с. 6-12.
25. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов // Цитокины и воспаление. - 2002. - №1. - С. 6-12.
26. Консенсус щодо застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту при серцево-судинних захворюваннях // Український кардіологічний журнал. – 2005. – Додаток 2. – С. 16-29.
27. Лапач С.II., Губенко А.В., Бабич П.П. Статистическме методы в медико-биологических иследованиях с использованием Ехсеl // Киев. - «Морион».-2000. - 319с.
28. Ле Рой Е. Раббани. Острые коронарные синдромы не только некроз миоцитов// Международный медицинский журнал – 2002 - №10 – С.25-27.
29. Литвин Е. И. Динамика экспрессии цитокинов у больных с острым коронарным синдромом // Український кардіологічний журнал. - 2002. - №1.- С. 21-24.
30. Лутай М. И., Ломаковская А. Н., Абуталипов Р. Ф. Клеточный состав фиброзного покрова стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек венечных артерий // Украинский кардиологический журнал. – 2004. - №6. – С. 13-17.
31. Мазуров В. И., Столов С. В., Линецкая Н. Э., Бадуева И. А. Содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина-2, интерлейкина-8 и растворимого рецептора интерлейкина-2 в крови у больных ишемической болезнью сердца различных вариантов // Терапевтический архив. - 2001. - №12. - С. 14-17.
32. Маянская С.Д., Куимов А.Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром // Рос. кард. журнал. - 2001. - № 2. - с. 76 - 84.
33. НФрейдлин И. С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети // Иммунопатология. – 1995. - №3. – С. 44-48.
34. Олефиренко А.Т., Орлова О.В. клиническая иммунология сывороточного неоптерина// Лабороторная медицина – 2001 - №4 – С.55-58.
35. Павликова Е. П., Мерай И. А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2003. - №8. – С. 68-71.
36. Палеев Н. Р., Палеев Ф. Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клиническая медицина. – 2004. - №5. – С. 4-7.
37. Палеев Н. Р., Палеев Ф. Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клиническая медицина. – 2004. - №5. – С. 4-7.
38. Панченко Е.П.; Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно–сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической терапии //Русский медицинский журнал//- 2007.15-21.
39. Робинсон М.В., Труфакин В.А. Апоптоз и цитокины // Успехи современной биологии. — 1999. - т. 119, № 4. - с. 359-367.
40. Саложин Н. В., Насонов Е. А., Беленков Ю. Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии // Терапевтический архив. - 1992. - №2. – С. 150-157.
41. Сепетлиев Д.А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях // Москва. - Медицина. - 1968.
42. Серик С. А. Иммуновоспалительная активность при ишемической болезни сердца // Український кардіологічний журнал. - 2002. - №1.- С. 42-45.
43. Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. - №1. – С. 9-16.
44. Симоненко В. Б., Бойцов С. А., Глухов А. А. Апоптоз и патология миокарда // Клин. Мед. - 2000. - №8. – С. 12-15.
45. Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Глухов А.А. Апоптоз и патология миокарда // Клин.мед. - 2000. - № 8. - с. 12-15.
46. Танчу Чуми Ж. К., Волненко Н. Б. Влияние цитокинов на прогрессирование сердечной недостаточности у больных с острым инфарктом миокарда // Украинский кардиологический журнал. – 2003. - № 2. – С. 33-45.
47. Титов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса //Российский кардиологический журнал. – 1999. - №5. – С. 32-42.
48. Фрейдлин И. Система мононуклеарных фагоцитов. – М.: Медицинв, 1984. – 272 с.
49. Чазов Е.И. Проблема лечения больных ишемической болезнью сердца // Тер.архив. - 2000. - № 9. - с. 5 - 9.
50. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А.,Орлова О.В. Неоптерин. – М.:Реафарм, 2003. 64 стр.
51. Шичкин В. П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой и антицитокиновой терапии // Иммунология. – 1998. - №2. – С. 9-13.
52. Ярилин А. А. Основы иммунологии. – М: Медицина, 1999. – С. 308-313.
53. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. - 2003. - Т.2. - №3. - С.20-35.
54. Игнатьева Г.А. Современные представления об иммунитете // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 2003.-№2.-С.2-8.
55. Курс лекций по клинической кардиологии // Под редакцией В.И.Целуйко. - Харьков: «Гриф», 2004.- 576 с.
56. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. - Х.: Торсинг, 2000. – 432 с.
57. Синяченко О.В., Звягина Т.В. Оксид азота в терапевтической практике. - Донецк: ООО «Юго-Восток, Лтд», 2001. - 258 с.
58. Barron H.V., Viskin S. Autonomic markers and prediction of cardiac death after myocardial infarction (editorial) // Lancet. - 1998. - vol. 351. - p. 461 - 462.
59. Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D. et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained tachycardia trial Investigators// N.Engl.J. Med. – 1999. – vol. 341(25). – p. 1882 – 1890.
60. Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein P.K. et al. Depression, Heart Rate  
    Variability, and Acute Myocardial Infarction// Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P.  
    2024-2028.
61. Carney R.M., Freedland K.E., Stein P.K. et al. Change in Heart Rate and Heart Rate Variability During Treatment for Depression Patients With Coronary Heart Disease//Psychosom Med. -2000. -Vol. 62. -P. 639-647.
62. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study H (CIBIS-II): a randomised trial // Lancet.-1999. - vol. 353. - p. 9-13.
63. Connolly S.J. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety // Circulation. – 1999. – vol. 10. – 2025 – 2034.
64. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD). Study design and methods// Am Heart J. - 2000. - Vol. 139. - P. 1-9.
65. Gap G., Dupng T., Bland M. et al. Left ventricular ejection fraction in the trombolytic era remains a powerful predictor of long-term but not shorf term all-cause, cardiac and arrhythmic mortality after myocardial infarction – a secondary meta-analysis of 2828 patients // Heart. – 2002. – vol. 83. – p. 55.
66. Ghuran A., Reid F.. La Rovere M.T. et al. The ATRAM1 Investigators: Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy) // Am J Cardiol. - 2002. -vol. 89.- p. 84-190.
67. Louis A.A., Manousos I.R., Coletta A.P. et al. Clinical trials update: the Heart Protection " Study, IONA, CARISA, ENRICHD, ACUTE, ALIVE, MADIT II and REMATCH // Eur J Heart Fail. - 2002. - vol. 4. - p. 111-116.
68. AlpertJ., Thygesen K. Myocardial Infarction Redefined. J Am Coil Cardiol 2000;36:959-969.
69. Anderson J., Karagounis L., Califf R. Meta-analysis of five reported studies on the relation of early coronary potency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 78. P. 1-8.
70. Anker S. D., von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview // Heart. - 2004. - №90 (4). - Р. 464-470.
71. Аvanzas P., Arroyo2Espliguero R., Cosin2Sales J. et al.Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non\_ST segment elevation acute coronary syndromes. // Heart.—2004.— Vol. 90.— P. 847—852.
72. Antman E., Tanasijevic M., Thompson B. et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. New Engi J Med 1996;336:1342—1349.
73. Armstrong E. J., Morrow D. A., Sabatine M. S. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part I: introduction and cytokines // Circulation. - 2006. - №113. - P. 72-75.
74. Aukrust P., Ueland T., Lien E. Et al. The cytokine network in congestive heart failure: dysbalance between proinflammatory and anti-inflammatory mediators // Eur. Heart J. - 1998. - №19. – Р. 170-171.
75. Aukrust P., Ueland T., Lien E. et al. The cytokine network in congestive heart failure: dysbalance between proinflammatory and anti-inflammatory mediators // Europ. Heart J. - 1998. - vol. 19. - p. A170.
76. Avanzas P., Arroyo2Espliguero R., Quiles J. et al. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac eventsin patients with chronic stable angina pectoris // Eur. Heart J.— 2005.— Vol. 26.— P. 457—463.
77. Beckman J. S., Beckman T. W., Chen J. C. et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications of endothelial injury from nitric oxide and superoxide // Proc. Natl. Acad. USA. – 1990. – Vol. 87, №3. – P. 1620-1624.
78. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A., Wallentin L.C., Hamm C.W., McFadden E., De Feyter P.J., Specchia G., Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology // Eur Heart J 2002; 23: 1809–1840.
79. Bianchi P., Kunduzova O., Masini E., Cambon C. et al. Oxidative stress by monoamine oxidase mediates receptor-independent cardiomyocyte apoptosis by serotonin and postischemic myocardial injury // Circulation. – 2005. - №112 (21). – Р. 3297-3305.
80. Biasucci L. M. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular disease: a background paper // Circulation. – 2004. - №110 (25). – P. 560-567.
81. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., Califf R.M., Cheitlin M.D., Hochman J.S., Jones R.H., Kereiakes D., Kupersmith J., Levin T.N., Pepine C.J., Schaeffer J.W., Smith E.E. III, Steward D.E., Theroux P. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non–ST segment elevation myocardial infarction: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // Circulation 2002; 106: 1893–1900.
82. Brull D. J., Sanders J., Rumley A et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibiting on post-coronary art…bypass interleukin 6 release // Heart. – 2002. - №87. – P. -225.
83. Castro, M.R., Di Marco, G.S., Arita, D.Y., Teixeira, L.C., Pereira, A.B.,Casarini, D.E. (2004) J. Biochem.Biophys. Methods, 59, 275–283.
84. Cesari M., Penninx W. J. H., Newman A., Kritchevsky S. B. et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events. Resullts from the health ABC study // Circulation. – 2003. - №108. – Р. 2317-2322.
85. Chen H., Li D., Saldeen T., Mehta J. L. TNF-{beta}1 modulates NOS expression and phosphorylation of Akt/PKB in rat myocytes exposed to hypoxia-reoxygenation // Am. J. Physiol. – 2001. - №281 (3). – P. 1035-1039.
86. Cohen S. B., Crawley J. B., Mahan M. C. et al. Interleukin-10 rescues T cells from apoptotic cell death: association with an upregulation of Bcl-2 // Immunology. – 1997. - №92. – Р. 1–5.
87. COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607–1621.
88. Cook S.A., Poole-Wilson P. A. Cardiac myocyte apoptosis // Eur. Heart J. – 1999. - №20. - P. 1619-1629.
89. Coraads V. M., Beckers P., Bosmans J., De Clerck L. S. et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-{alpha} receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease // Eur. Heart J. – 2002. - №23 (23). – P. 1854-1860.
90. David A. Smith. Brief Rapid Communications. Serum Levels of the Antiinflammatory Cytokine Interleukin – 10 Are Decreased in Patients With Unstable Angina// Circulation – 2001 – C.104:746.
91. De Boer O. J., Allard C., Becker A. E. Atherosclerosis, inflammation, and injection // J. Pathol. - 2000. - №190. – P. 237-243.
92. Di Napoli D., Spina R., Taccardi A. A. et al. Simvastatin modulates nitric oxide synthase expression and myocytic apoptosis induction after acute ischemia in isolated rat heart // Eur. Heart J. – 1999. – №20. – P. 249.
93. Doetze A., Satoguina J., Burchard G. et al. Antigen-specific cellular hyporesponsiveness in a chronic human helminthes infection is mediated by T(h)3/T(r)1-type cytokines IL-10 and transforming growth factor-beta but not by a T(h)1 to T(h)2 shift // Int. Immunol. – 2000. - № 12. – Р. 623–630.
94. Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data // Am. J. Cardiol. – 2001. – №88. – P. 1-20.
95. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., Xie C., Fox K.A.A., Yusuf S. Adverse Impact of Bleeding on Prognosis in Patients With Acute Coronary Syndromes // Circulation 2006; 114:774–782.
96. Eriksson S. V., Kjekshus J., Eneroth P., Swedberg K. Neopterin, tumor necrosis factor, C-reactive and prostaglandin E2 in patients with severe congestive heart failure treated with enalapril // Circulation. – 2000. - №96. – P. 330-332.
97. Esposito K., Pontillo A., Giugliano F., Marfella R. Association of low Interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. - №88 (3). – Р. 1055-1058.
98. Feldman J. L., Aguirre L., Ziol M., Bridou J-P. et al. Interleukin-10 inhibits intimal hyperplasia hyperplasia after angioplasty or stent implantation in hypercholesterolemic rabbits // Circulation. – 2000. – №101. – P. 908-914.
99. Ferrari R. EUROPA: perindopril’s action on markers of thrombosis? Inflammation, and endothelial dysfunction in coronary artery disease. Oral presentation. A Satellite Symposium held during the ESC Congress. Munich. - 2004.
100. Freeman M., Williams A., Chisholm R. et al. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina: relation of timing of angiography and in-hospital cardiac events. Circulation 1989;80:17
101. Fuchs D., Weiss G., Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions // Int. Arch. Allergy Immunol.— 1993.— Vol. 101.—Р. 1—6.
102. Garcia2Moll X., Cole D., Zouridakis E. et al. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women // Heart.— 2000.— Vol. 83.— P. 346—350.
103. Gaziano T. A. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management // Circulation. – 2005. - №112. – P. 3547-3553.
104. Getz G. S. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Immune function in atherogenesis // J. Lipid Res. – 2005. - №46 (1). – Р. 1–10.
105. Girndt M., Kohler H. Interleukin-10: an update on relevance for cardiovascular risk // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – №18 (10). – P. 1976-1979.
106. Giroir B. P., Horton J., White P. et al. Inhibition of tumor necrosis factor prevent myocardial dysfunction during burn shock // Am. J. Physiol. – 1994. - №267. - Р. 118-124.
107. Godon P., Bonnefoy E., Kircorian G. et al. Serum cardiac Troponin I Increase in Acute Type a Aortic Dissection: A New Independent Predictor of Mortality. J Am Coil Cardiol 2000;35:Suppl A:Abstr: 1091:276.
108. Gomma A. H., Henderson J. Purcell H. et al. The clinical application of ACE Inhibitors in coronary artery disease // Br. J. Cardiol. – 2002. - №9. – P. 158-162.
109. Guilherme L., Cury P., Demarchi L. M. F., Coelho V., Abel L. et al. Rheumatic heart disease: proinflammatory cytokines play a role in the progression and maintenance of valvular lesions // Am. J. Pathol. – 2004. - №165 (5). – P. 1583-1591.
110. Gupta S., Fredericks S., Schwartzman R.A. et al. Serum neopterin in acute coronary syndromes // Lancet.— 1997.—Vol. 349.— Р. 1252—1253.
111. Halvorsen B., Waehre T., Scholz H., Clausen O. P. et al. Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanisms // J. Lipid Res. – 2005. - №46 (2). – Р. 211–219.
112. Hamm C, Heeschen C., Goldman В. et al. Troponin T predict the benefit of abciximab in patients with unstable angina in CAPTURE study. N Engi J Med 1999;340:1623-1629.
113. Hamm C.W., Bassand P. The ESC Committee for Practice Guidelines. WCC 2006. Webcast. www.escardio.org
114. Hansson .G.K. Inflammation, injury and atherosclerosis - the Russel Ross memorial lecture. In: Stemme S., Olsson A.G., eds. Atherosclerosis XII. Elsvier Science B.V., 2000, h. 53-66
115. Hansson G. K. Immune mechanisms in atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2001. - №21. – Р. 1876–1890.
116. Hatoum O. A., Miura H., Binion D. G. The vascular contribution in the pathogenesis of inflammatory bowel disease // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. - №285 (5). – P. 1791-1796.
117. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C. W., Fichtlscherer S. et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine i**nterleukin-10** is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes // Circulation. – 2003. - №107. – Р. 2109.
118. Heeschen C., Van de Brand M. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. Circulation 1999;100:1509-1514.
119. Heidenreich P., Alloggiamento Т., Hagan V. et al. The Prognostic Value of Troponin in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis. J Am Coil Cardiol 2000;35:2:Suppl A:267.
120. Hernandez-Presa M. A., Bustos C., Ortego M., Tunon J. Angiotensin converting enzyme inhibitor prevents arterial nuclear factor-kappa B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis // Circulation. – 1997. - №95. – P. 1532-1541.
121. Hirsch A., Windhausen F., Tijssen J.G.P., Verheugt F.W.A., Cornel J.H., de Winter R.J., for the Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) investigators. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study // Lancet 2007; 369: 827–835.
122. Hoit B. D. Two faces of nitric oxide: lessons learned from the NOS2 in knockout // Circ. Res. – 2001. - Vol. 89, №4. – Р. 289-291.
123. Holmvang L., Luscher M., Clemmensen P. et al. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (A Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia (TRIM) Substudy). Circulation 1998;98:2004—2009.
124. Hryniewicz K., Androne A. S., Hudaihed A., Katz S. D. Comparative effect of Carvedilol and Metoprolol on regional vascular responses to adrenergic stimuli in normal subject and patients with chronic heart failure // Circulation. – 2003. - №108. – P. 971.
125. Ikonomidis I., Athanassopoulos G., Lekakis J., Venetsanou K. et al. Myocardial ischemia induces interleukin-6 and tissue factor production in patients with coronary artery disease // Circulation. – 2005. - №112. – P. 3272-3279.
126. Jackson B.M., German J.H. Ill, I. S. Salgo I.S. et al. Border zone geometry increases wall stress after myocardial infarction: contrast echocardiographic assessment // Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2003. - vol. 284(2). - p. H475 -479.
127. Jenny N. S., Tracy R. P., Ogg M. S., Luong L. A. et al. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease // Circulation. – 2002. - №22 (12). – Р. 2066-2071.
128. Jiang R., Jacobs D. R. Jr., Mayer-Davis E., Szklo E. et al. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis // Am. J. Epidemiol. – 2006. - №163. – P. 222-231.
129. Jones S. P., Trocha S. D., Lefer D. J. Cardioprotective actions of endogenous IL-10 are independent of iNOS // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001. - №281. – P. 48-52.
130. Kadish A. H., Buxton A. E., Kennedy H. L. et al. ACC/AHA Clinical Competence Statement on Electrocardiography and Ambulatory Electrocardiography: A Report of the ACC/AHA/ACP-ASIM Task Force on Clinical Competence (ACC/AHA Committee to Develop a Clinical Competence Statement on Electrocardiography and Ambulatory Electrocardiography) Endorsed by the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology // Circulation. - 2001.-vol. 104.-p. 3169-3178.
131. Karelis A. D., Faraj M., Bastard J.-P., St.-Pierre D. H. et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. - №90. – P. 4145-4150.
132. Karlos A., Long V., Bryant J. et al. Lipophilic versus hydrophilic beta-blockers and cardiac sympato-vagal balance during stress and daily activity in patients after acute myocardial infarction// Heart. - 1998. - vol. 79. - p. 153-160.
133. Kaski J. C., Zouridakis E. G. Inflammation, infection and acute coronary plaque events // Eur. Heart J. - 2001. – №3. – P. 10-15.
134. Kaski J.C., Avanzas P., Arroyo2Espliguero R. Neopterin:Still a Forgotten Biomarker // Clin. Chem., October 1.—2005.— Vol. 51, Suppl. 10.— P. 1902 —1903.
135. Kassiri Z., Oudit G. Y., Sancher O., Dawood F. et al. Combination of tumor necrosis factor-{alpha} ablation and matrix metalloproteinase inhibition prevents heart failure after pressure overload in tissue inhibitor of metalloproteinase-3 knock-out mice // Circ. Res. – 2005. - №97 (4). - P. 380-390.
136. Kastrati A., Mehilli J., Neumann F.-J., et al; for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment. The ISAR-REACT 2 Randomized Trial // JAMA 2006; 295: 1531–1538.
137. Kell R., Haunstetter A., Dengler T. J., Zugck C. et al. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis // Eur. Heart J. – 2002. - №23(1). - P. 70-78.
138. King M. K, Coker M. L, Goldberg A., McElmurray J. H. et al. Selective matrix metalloproteinase inhibition with developing heart failure: effects on left ventricular function and structure // Circ. Res. – 2003. - №92 (2). – Р. 177–185.
139. Knowlton K. U., Yajima T. Interleukin-10: biomarker or pathologic cytokine in fulminant myocarditis? // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. - №44 (6). – Р. 1298–1300.
140. Knuefermann P., Nemoto S., Baumgarten G., Misra A. et al. Cardiac inflammation and innate immunity in septic shock: is there a role for toll-like receptors? // Chest. – 2002. - №121 (4). - Р. 1329-1336.
141. Kosmala W., Spring A. Plasma levels of tumor necrosis factor and interleukin-6 in patients with acute myocardial infarction: relation to the presence of myocardial stunning // Eur. Heart J. – 2000. – №21. – P. 665.
142. Kotajima N., Kimura T., Kanda T., Kuwabara A. et al. Reciprocal increase of circulating interleukin-10 and interleukin-6 in patients with acute myocardial infarction // Heart. – 2001. - №86 (6). – Р. 704–705.
143. Kumada M., Kihara S., Ouchi N., Kobayashi H. et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages // Circulation. – 2004. - №109 (17). – Р. 2046–2049.
144. Kumar A., Thota V., Dee L. et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1b are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum // J. Exp. Med. – 1996. - №183. - Р. 949-958.
145. Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Stеhle E., Swahn E., Wallentin L., and The Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC-II) Investigators. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study // Lancet 2006; 368: 998–1004.
146. Lefer A., Rovetto M. Influence of a myocardial depressant factor on physiological properties of cardiac muscle // Proc. Soc. Exp. Biol. – 1970. - №14. - Р. 1471-1477.
147. Li M., Georgakopoulos D., Lu G., Hester L. et al. p38 MAP kinase mediates inflammatory cytokine induction in cardiomyocytes and extracellular matrix remodeling in heart // Circulation. – 2005. - №111. – Р. 2494–2502.
148. Lindahl В., Diderholm E., Lagervist B. et al. Invasive vs noninvasive strategy in relation to troponin T level and ECG findings — a FRISC II substudy. Eur Heart J 2000:2 l:Suppl:Abstr:469.
149. Lommi J., Pulkki K., Koskinen P. et al. Haemodynamic, neuroendocrine and metabolic correlates of circulating cytokine concentrations in congestive heart failure // Eur. Heart J. – 1997. – vol. 18. – p. 1620-1625.
150. Malave H. A., Taylor A. A., Nattama J., Deswal A. et al. Circulating levels of tumor necrosis factor correlate with indexes of depressed heart rate variability: a study in patients with mild-to-moderate heart failure // Chest. – 2003. - №123 (3). - P. 716-724.
151. Mallat Z., Besnard S., Duriez M. et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis // Circ. Res. – 1999. - №85. – Р. 17–24.
152. Mann D. L. Inflammatory mediators and failing heart: past, present, and the foreseeable future //Circ. Res. - 2002. – №91 (11). - Р. 988-998.
153. Massion P. B., Feron O., Dessy C., Balligand J.-L. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing // Circ. Res. – 2003. - №93 (5). – Р. 388-398.
154. McGuirk P., McCann C., Mills K. H. Pathogen-specific T regulatory 1 cells induced in the respiratory tract by a bacterial molecule that stimulates **interleukin 10** production by dendritic cells: a novel strategy for evasion of protective T helper type 1 responses by Bordetella pertussis // J. Exp. Med. – 2002. - №195. – Р. 221–231.
155. Mehta S.R., Cannon C.P., Fox K.A.A., et al. Routine versus selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of the randomized trials // JAMA 2005; 293: 2908–2917.
156. Minamino T., Yoshido T., Tateno K., Miyauchi H. et al. Ras induces vascular smooth muscle cell senescence and inflammation in human atherosclerosis // Circulation. – 2003. - №108. – P. 2264-2269.
157. Montalescot G., Sideris G., Meuleman C., et al; ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial // J Am Coll Cardiol 2006; 48: 931–938.
158. Mukherjee R., Brinsa T.A., Dowdy K.B. et al. Myocardial Infarct Expansion and Matrix Metalloproteinase Inhibition//Circulation. - 2003. - vol. 107(4). - p. 618-625.
159. Murray D. R., Freeman G. L. Proinflammatory cytokines predictors of a failing heart? // Circulation. - 2003. - №107. - P. 1460-1462.
160. Nagele H., Bohlmann M., Eck U., et al. Combinatoin therapy with carvedilol and amiodarone in patients with severe heart failure // Eur. J/Heart Fail. – 2000. – vol. 2(1). – p. 71-79.
161. Newby К., Cristenson H.,.0hman M. et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. Circulation 1998;98:1853—1859.
162. Nian M., Lee P., Khaper N., Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction // Circ. Res. - 2004. - №94 (12). – Р. 1543–1553.
163. Nilsson J., Hansson G. K., Shah P. K. Immunomodulation of atherosclerosis: implications for vaccine development // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. - № 25 (1). – P. 18-28.
164. 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. - №37. - Р. 412-417.
165. Pai J. K., Pischon T., Ma J., Manson J. E. et al. Inflammatory markers and the risk or coronary heart disease in men and women // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, №25. - P. 2599-2610.
166. Parillo J. E., Burch C., Shelhamer J. H. et al. A circulating myocardial depressant substance in human with septic shock // J. Clin. Invest. – 1995. - №76. - Р. 1539-1553.
167. Pearson T. A., Mensah G. A., Alexander R. W. et al. Markers of inflammatory and cardiovascular disease // Circulation. - 2003. - №107. - Р. 499-511.
168. Pinderski l. J., Fischbein M. P., Subbanagounder G., Fishbein M. C. et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T-lymphocytes inhibits atherosclerosis and in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes // Circ. Res. - 2002. - №90 (10). – Р. 1708–1715.
169. Pinderski Oslund L. J., Hedrick C. C., Olvera T. et al. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. - №19. – Р. 2847–2853.
170. Poole-Wilson P. A., Swedberg K., Cleland J. C. F. et al. For COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial // Lancet. – 2003. – №362. – P. 7-13.
171. Potteaux S., Esposito B., van Oostrom O., Brun V. et al. Leukocyte-derived interleukin-10 is required for protection against atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – №24. – P. 1474-1478.
172. Prabhu S. D. Cytokine-induced modulation of cardiac function // Circ. Res. – 2004. - №95. - P. 1140-1144.
173. Priori S.G., Aliot E., Blomstorm-Lundqvist C. et al. European Society of Cardiology. update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardilogy // Eur. Heart J. – 2003. – vol. 24(1). – p. 13-25.
174. Priori S.G., Aliot E., Blomstorm-Lundqvist C.et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology //Eur. Heart J. – 2001. – vol. 22(16). - 1374-1450.
175. Radl R., Beckman J. W., Bush K. M., Freeman B. A. Peroxynitrite induced membrane lipid peroxidation: cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide // Arch. Biochem. Biophys. – 1991. – №288. – P. 481-487.
176. Raymond R. J., Dehmer G. J., Theoharides T. C. et al. Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction // Am. Heart J. - 2001. - №141. - Р. 435-438.
177. Ridker P. M., Rifai N., Stampfer M. J. et al. Plasma concentrations of interleukin-6 and risk of future myocardial infarction among apparently healthy men // Circulation. – 2000. – №101. – P. 1767-1772.
178. Rossi M. L., Marziliano N., Merlini P. A., Bramucci E. et al. Different quantitative apoptotic traits in coronary atherosclerotic plaques from patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes // Circulation. - 2004. - №110 (13). – Р. 1767-1773.
179. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352. Sabatine 1-11. www.nejm.org
180. Sana S., Kesteloot H., Kromhout D. On behalf of the Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe // Eur. Heart J. - 1997. - Vol. - 18. - P. 1231-1248.
181. Saraste A., Pulkki K., Henriksen M. et al. Apoptosis in human acute myocardial infarction // Circulation. –1997. – vol.95. – p.- 320-323.
182. Schieffer B., Sele T., Hifiker A. et al. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis // Circulation. – 2004. – №110. – P. 3493-3500.
183. Sendon J. L., Swedberg K., McMurray та ін. Консенсус щодо застосування блокаторів бета-адренергічних рецепторів // Український кардіологічний журнал. – 2005. – Додаток 1. – С. 4-19.
184. Shanley T. P., Schmal H., Friedl H. P. et al. Regulatory effects of intrinsic IL-10 in Ig G immune complex-induced lung injury // J. Immunol. – 1995. – №154. – P. 3454-3460.
185. Sharma R., Coats A. J., Anker S. D. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1 // Int. J. Cardiol. – 2000. - №72. – Р. 175-186.
186. Sharpe N. Heart Failure management // Circulation. - 2001. - № 104.- P. 65-69.
187. Shiomi T., Tsutsui H., hayashidani S., Suematsu N. et al. Pioglitazone, a peroxisome proliferators-activated receptor-γ agonist, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction // Circulation. – 2002. - №106. – Р. 126.
188. Sin D. D., Man S. F. P. Skeletal muscle weakness, reduced exercise tolerance, and COPD: is systemic inflammation the missing link? // Thorax. – 2006. - № 61 (1). – P. 1-3.
189. Smith D. A., Irving S. D., Sheldon J., Cole D. et al. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina // Circulation. – 2001. - №104. - Р. 746-748.
190. Stein P.K., Domitrovich P.P., Kleiger R.K. et al. for the CAST investigators. Clinical and demographic determinants of heart rate variability in patients post myocardial infarction: insights from the Arrythmia Suppression Trial (CAST)// Clin Cardiol. - 2000. - Vol. 23. -P. 187-194.
191. Swahn C, Saftsrom K., Lagerqvist B. et al. A gender-perspective on the use Imw-heparin (dalteparin) in the FRISC II medical trial. Eur Heart J 2000:21: Suppl: Abstr:363.
192. Taubert G., Kottmann T., Winkler R. et al. Neurohormonal activation in left ventricular dysfunction: combination of parameters improves the prognostic value //Europ. Heart J.,- 1998.-vol. 19.-p. A513.
193. Tedgui A., Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall // Circulation. – 2001. - №88. – P. 877-889.
194. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomized trial // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1385-1390.
195. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // Lancet. – 2003. - №362. – P. 782-788.
196. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptors blocker abciximab in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. Lancet 2001;357:1915-1924.
197. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. Eur Heart J 2005; 26: 804-847.
198. Thomas D. R. The relationship between functional status and inflammatory disease in older adults // J. Cerontol. Biol. Sci. Med. Sci. – 2003. - №58 (11). – Р. 995-998.
199. Valgimigli M., Ceconi C., Malagutti P., Merli E. et al. Tumor necrosis factor-α receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction // Circulation. – 2005. - №111. - P. 863-870.
200. Vanderlaan P. A., Reardon C. A. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. The unusual suspects: an overview of the minor leukocyte populations in atherosclerosis // J. Lipid Res. – 2005. - №46 (5). – P. 829-838.
201. Vasan R. S., Sullivan L. M., Roubenoff R. et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without a prior myocardial infarction: the Framingham Study // Circulation. – 2003. - №107. - Р. 1486-1491.
202. Vita J.A., Brennan M.L., Gokce N. et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunctionin humans // Circulation.— 2004.— Vol. 110.— P. 1134—1139.
203. Volpato S., Guralnik J. M., Ferrucci L., Balfour J. et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older woman // Circulation. – 2001. - №103. – Р. 947.
204. Von der Trusen J. H., Kuiper J., Van Berkel T. J. C., Biessen E. A. L. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential // Pharmacol. Rev. – 2003. - №55 (1). – P. 133-166.
205. Wallentin L. Invasive compared non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multi-centre study. Lancet 1999;354:708—715.
206. Wallentin L. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multi-centre study. Lancet 1999:354:701—708.
207. Walston J., Xue Q., Semba R. D., Ferrucci L. Et al. Serum antioxidants, inflammatory, and total mortality in older women // Am. J. Epidemiol. – 2006. - №163 (1). – P. 18-26.
208. Wang P, Wu P, Siegel MI, et al. Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor B (NF- B) activation in human monocytes: IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms // J. Biol. Chem. – 1995. - №270. – Р. 9558–9563.
209. Wang X., Feuerstein G.Z. The use of mRNA differential display for discovery of novel therapeutic targets in cardiovascular disease // Cardiovasc. Res. – 1997. – vol. 35. – p. 414-42.
210. Watanabe K., Nakazawa M., Fuse K., Kodama M. et al. Protection against autoimmune myocarditis by gene transfer of interleukin-10 by electroporation // Circulation. – 2001. – №104. – P. 1098-1101.
211. Weiss, G., Murr, C., Zoller, H., Haun,M., Widner, B., Ludescher, C., Fuchs,D. (1999) Clin. Exp. Immunol., 116,435–440.
212. White H. D. Should all patients with coronary disease receive angiotensin-converting-enzyme inhibitors? // Lancet. – 2003. - №362. – P. 86-90.
213. Whitman S. C., Ravisankar P., Elam H. et al. Exogenous interferon-gamma enhances atherosclerosis in apolipoprotein E-/- mice // Am. J. Pathol. – 2000. - №157. – Р. 1819–1824.
214. Wilson E.M., Moainie S.L., Baskin J.M. et al. Region- and Type-Specific Induction of Matrix Metalloproteinases in Post-Myocardial Infarction Remodeling //Circulation. - 2003. - vol. 107(22). - p. 2857 - 2863.
215. Wisniacki N., Taylor W., Lye M., Wilding J. P. H. Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure // Heart. – 2005. - №91 (1). – P. 32-37.
216. Witte K., Thackray S., Banerjll T. et al. Update of ELITE-II, BEST, CHAMP, and IMPRESS clinical in heart failure // Eur. J. Heart Failure. – 2000 - №2. – P. 107-112.
217. Wollert K. S., Drexler H. The role of interleukin-6 in the failing heart // Heart Fail. Rev. – 2001. - №6. – P. 95-103.
218. Xue-Qiao Zhao, Snapinn S., Ik-Kyung Jang et al. Association of presense of intracoronary thrombus and troponin I levels in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction in PRISM-PLUS. J Am Coil Cardiol 2000;Suppl N:362A.
219. Yang Z., Zingarelli B., Szabo C. Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury // Circulation.- 2000. - №101. – Р. 1019–1026.
220. Yoshitomi Y., Kojima S., Yano M. et al. Long-term effects of bisoprolol compared with imidapril on left ventricular remodeling after reperfusion in acute myocardial infarction: an angiografic study in patients with maintained vessel patency // Am. Heart J. – 2000. – vol. 140 (6).
221. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes // N Engl J Med 2006; 354:1464–1476.

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