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

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

На правах рукопису

**КУЗНЕЦОВ Ігор Володимирович**

УДК 616.13-004.6-036

**ІНСЕРЦІЙНО-ДЕЛЕЦІЙНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ І РОЗПОВСЮЖЕНІСТЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ**

14.01.11 - кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Целуйко Віра Йосипівна

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

Запоріжжя - 2009

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 3 |
| ВСТУП | 7 |
| РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | 14 |
| РОЗДІЛ 2 МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ | 34 |
| 2.1 МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 34 |
| 2.2 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ | 43 |
| РОЗДІЛ 3 ПОШИРЕНІСТЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО УРАЖЕННЯ СОННИХ, КОРОНАРНИХ І ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК СЕРЕД ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ | 53 |
| РОЗДІЛ 4 ВПЛИВ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА НА ПОШИРЕНІСТЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ В КОРОНАРНИХ, СОННИХ І ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЯХ НИЖНІХ КІНЦІВОК | 67 |
| РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ ІНСЕРЦІЙНО-ДЕЛЕЦІЙНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ НА РОЗВИТОК І ПЕРЕБІГ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ ВІНЦЕВИХ, СОННИХ І ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК | 76 |
| РОЗДІЛ 6 АКТИВНІСТЬ АПФ В ПЛАЗМІ КРОВІ ПРИ МУЛЬТИФОКАЛЬНОМУ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОМУ УРАЖЕННІ | 84 |
| РОЗДІЛ 7 ДИНАМІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ХВОРИХ З АТЕРОСКЛЕРОЗОМ | 93 |
| РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 106 |
| ВИСНОВКИ | 115 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 117 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 118 |

|  |
| --- |
| **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ** |
| |  |  | | --- | --- | | AGT | - ангіотензиноген | | AT1R | - рецептори ангіотензину II | | CETP | - білок-переносник ефірів холестерину | | CMA | - хімаза | | eNOS | - ендотеліальна синтаза оксиду азоту | | GSTM1 | - глютатіон-S- трансфераза | | LDLR | - рецептори ліпопротеїнів низької щільності | | LPL | - ліпопротеїнліпаза | | NCBI | - Міжнаціональний Центр Біологічної Інформації | | NO | - оксид азоту | | PNO | - параоксоназа | | REN | - ренін | | АГ | - артеріальна гіпертензія | | АО | - абдомінальне ожиріння | | АПФ | - ангіотензинперетворюючий фермент | | Аро В | - аполіпротеїн В | | Аро Е | - аполіпопротеїн Е | | АТ | - артеріальний тиск | | АТ | - атеросклероз | | АТ II | - ангіотензин II | | АТС | - артерія тилу стопи | | БК | - брадикінін | | ВА | - вінцева артерія | | ВР | - відносна різниця | | ВСА | - внутрішня сонна артерія | | ГКМП | - гіпертрофічна кардіоміопатія | | ГПІ | - гомілково-плечовий індекс | | ГПМК | - гостре порушення мозкового кровообігу | | ДА | - діагональна артерія | | ДАТ | - діастолічний артеріальний тиск | | ДКМП | - дилатаційна кардіоміопатія | | ДУЗД | - Допплер ультразвукове дослідження | | ЕхоКС | - ехокардіоскопія | | ЗСА | - загальна сонна артерія | | ЗХ | - загальний холестерин | | ІІ | - ішемічний інсульт | | ІМ | - інфаркт міокарда | | ІМТ | - індекс маси тіла | | ІХС | - ішемічна хвороба серця | | КА | - коронарна артерія | | КІМ | - комплекс інтима-медіа | | КШ | - коронарне шунтування | | ЛКА | - ліва коронарна артерія | | ЛПКП | - ліва передня коса проекція | | МЕТ | - метаболічні одиниці | | НА | - ниркова артерія | | ОГЛВА | - огинаюча гілка лівої коронарної артерії | | ОР | - відносне значення | | ПАНК | - периферичні артерії нижніх кінцівок | | ПКА | - права коронарна артерія | | ПЛР | - полімеразна ланцюгова реакція | | ПНГ ЛВА | - передня низхідна гілка лівої коронарної артерії | | РААС | - ренін-ангіотензин-альдостеронова система | | СА | - сонні артерії | | САТ | - систолічний артеріальний тиск | | СКВГ | - селективна коронаровентрикулографія | | СН | - серцева недостатність | | ТГ | - тригліцериди | | ТІА | - транзиторна ішемічна атака | | ТІМ | - товщина інтима-медіа | | ФВ | - фракція викиду | | ФК | - функційний клас | | ФР | - фактор ризику | | ХСК | - хвороби системи кровообігу | | ХС ЛПВЩ | - холестерин ліпопротеїдів високої щільності | | ХС ЛПНЩ | - холестерин ліпопротеїдів низької щільності | | ЦВЗ | - цереброваскулярні захворювання | | ЦД тип 2 | - цукровий діабет 2 типа | |

**ВСТУП**

### Актуальність теми**. Нині атеросклероз розглядають як системний процес, що може уражати різні судинні басейни, а саме – артерії серця, головного мозку, шиї, нирок і судини нижніх кінцівок. Хвороби системи кровообігу (ХСК), які переважно є ключовими проявами атеросклеротичного процесу, за більшістю базових показників здоров’я населення, а саме: поширеністю, захворюваністю, загальною та передчасною смертністю, інвалідністю, посідають лідируючі позиції, як в Україні, так і у світі взагалі.За даними статистики, у двох третіх померлих в Україні в 2007 році причиною смерті були ХСК. У їхній структурі ішемічна хвороба серця (ІХС) призвела до смерті в 63,0 % випадків, що майже на 4 % більше, ніж 10 років тому; цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) – на 21,5 %, інфаркт міокарда (ІМ) – на 2,5 % (129,6 на 100 тис населення) [1, 2].**

У широкомасштабному дослідженні CAPRIE, у якому проблема атеросклерозу розглянута як системний процес, в ізольованій формі ІХС була діагностована лише в 29,9 % пацієнтів серед понад 19 тис обстежених, атеросклероз церебральних судин – в 24,7 %, периферичних – в 19,2 %. Ураження двох судинних басейнів зареєстроване в 23 % випадків, трьох – в 3,3 %. Слід зазначити, що залучення до атеросклеротичного процесу двох і більше судинних систем зустрічалося з такою ж частотою, як і ізольоване ураження сонних або периферичних артерій нижніх кінцівок (ПАНК) і з декілька меншою, ніж атеросклероз коронарних артерій (КА) [3].

За період вивчення проблеми атеросклерозу запропонована безліч теорій його розвитку та прогресування. Нині найбільш аргументованою вважають теорію «відповіді на ушкодження», з огляду на яку розвиток атеросклерозу зазнає кілька послідовних етапів: під впливом факторів ризику виникають дисфункція та ушкодження ендотелію, далі відбувається захисна реакція ендотелію – продукція молекул адгезії клітин, адгезія і діапедез моноцитів, поглинання моноцитами окиснених ліпопротеїдів низької щільності з формуванням «пінистих клітин», міграція до інтими гладком’язових клітин і їхня подальша проліферація з формуванням покришки атеросклеротичної бляшки.

Ключову роль у розвитку кожного з етапів займає ангіотензин II (АТ II). Під його впливом за допомогою нуклеотидаденозидфосфатаоксидазного механізму утворюється окиснена форма нуклеотидаденозінфосфату і супероксиду-аніон, які є потужними оксидантами та сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції через окисну модифікацію ліпідів та інактивацію оксиду азоту (NO). АТ II активує синтез молекул адгезії ендотеліоцитами та підвищує експресію скевенджер-рецепторів на поверхні моноцитів, стимулює утворення тромбоцитарного фактора росту і нуклеарного фактора, відповідального за процеси локального запалення при формуванні атеросклеротичної бляшки.

Відомо, що рівень АТ II залежить від генетично детермінованої активності ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Ген АПФ картирується в хромосомі 17q23, маркерами поліморфізму якого є наявність (вставка I) або відсутність (делеція D) фрагменту з 287 нуклеотидів в 16-му інтроні гена.

При гомозиготному інсерційному генотипі АПФ активність ферменту в плазмі нижча, ніж при гетерозиготному, а при гомозиготному делеційному генотипі – найбільш висока. Таким чином, при делеційному поліморфізмі гена слід очікувати найбільшого рівня АТ II і, як наслідок, агресивнішого розвитку атеросклерозу та залучення до процесу більшої кількості судинних басейнів.

На сьогодні проведено багато досліджень на різних популяціях, якими визначена роль делеційно/інсерційного поліморфізму гена АПФ при розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), атеросклерозу КА та цукрового діабету, діабетичної нефропатії, хвороби Альцгеймера. Поряд з цим дані про зв'язок поліморфізму гена АПФ із розвитком системного атеросклерозу нечисленні та мають суперечливий характер, що вимагає подальшого поглибленого вивчення. Слід також зазначити, що досі не встановлено, чи є делеційний поліморфізм гена АПФ самостійним некоригованим фактором ризику (ФР) розвитку атеросклерозу, або ж реалізація його дії підпорядкована традиційним ФР.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової дослідницької роботи кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства Охорони Здоров’я України «Атеросклероз, як системне захворювання, чинники, що впливають на клінічний перебіг та прогноз» (державний реєстраційний номер 0108U003076, термін виконання 2008–2013 рр.). Автором здійснене обстеження хворих з ангіографічно верифікованим атеросклерозом коронарних артерій проведене тривале динамічне спостереження.

**Мета та завдання роботи:** оптимізація лікування внаслідок вдосконалення схем обстеження та ведення хворих на атеросклероз на підставі визначення клініко-анамнестичних і генетичних чинників, які впливають на ступень ураження та розповсюдженість атеросклеротичного процесу у хворих з ангіографічно верифікованим атеросклерозом вінцевих судин.

Згідно з поставленою метою необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Встановити розповсюдженість атеросклеротичного ураження і його морфологічні особливості у хворих на ішемічну хворобу серця.
2. Визначити розподіл поліморфізму гена АПФ у хворих з атеросклеротичним ураженням судин серця, сонних артерій і периферійних артерій нижніх кінцівок, та оцінити вклад поліморфізма гена АПФ у розповсюдженість атеросклеротичного ураження, клінічні прояви, характер перебігу і прогноз.
3. Вивчити вплив традиційних факторів ризику на розповсюдженість атеросклеротичного процесу.
4. Вивчити зв’язок активності АПФ у хворих із розповсюдженим атеросклеротичним ураженням з ознаками дестабілізації бляшок.
5. Розробити діагностичний алгоритм обстеження хворих та виділити групу дуже високого ризику.

*Объект дослідження*: хворі з атеросклеротичним ураженням судин серця.

*Предмет дослідження:* показники селективної коронарної ангіовентрікулографії, ліпідного обміну, допплерівське ультразвукове дослідження сонних артерій і периферійних артерій нижніх кінцівок, показники навантажувального тестування, інсерційно-делеційний поліморфізм гена АПФ, активність АПФ в плазмі крові, ефективність медикаментозної терапії.

*Методи дослідження:* загальноклінічні з опитуванням хворих та їх физикальним обстеженням; антропометричні – з вимірюванням маси тіла, росту, розрахунок індексу маси тіла; лабораторні – метод полімеразно-ланцюгової реакції для визначення інсерційно/делеційного поліморфізму гена АПФ, імуноферментний метод визначення активності АПФ і ліпідного спектра крові, глюкозооксидазний метод визначення цукру крові; інструментальні – аналіз даних ехокардіографії, визначення гомілково-плечового індексу і сканування сонних артерій та периферійних артерій нижніх кінцівок за допомогою Допплер ультразвукового дослідження, селективна коронарна ангіовентрикулографія, навантажувальне тестування на тредмілі за стандартним або модифікованим протоколом Брюса. Опрацювання отриманих даних проводилося із використанням параметричних і непараметричних методів статистичного.

**Наукова новизна одержаних результатів**.

У хворих з атеросклеротичним ураженням судин серця залучення в процес артерій екстракадіальних регіонів виявляється у 71,6 %, при цьому у двох третин відмічається мультілокусне ураження. Доведено, що наявність ознак нестабільності атеросклеротичного процесу в будь-якому з артеріальних регіонів у 68,1 % випадків свідчить про подібний характер ураження в інших басейнах, та наявність нестабільних атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях за даними ДУЗД збільшує сумарний ризик розвитку кардіваскулярних подій у 5 разів, а наявність такого типу ураження в периферійних артерій нижніх кінцівок - у 2 рази. Також встановлено, що предикторами несприятливого прогнозу є локалізація атеросклеротичних бляшок в області біфуркації загальної сонної артерії та в усті внутрішньої сонної артерії, а також поєднане ураження клубової та стегнової артерій, та пацієнти з гемодинамічно значущим атеросклеротичним ураженням коронарних судин відносяться до групи дуже високого ризику, в якій показник серцево-судинної смертності на протязі року дорівнює 6,8 %. Маркерами несприятливого прогнозу для групи дуже високого ризику є такі показники селективної коронароангіографії: багатосудинне та дифузне ураження коронарних артерій і залучення в процес їх дистальних відділів. Уточнені найбільш значущі маркери несприятливого прогнозу розвитку кардіоваскулярних подій у хворих з мультилокусним атеросклеротичним ураженням артерій: артеріальна гіпертензія, паління, обтяжена спадковість за ішемічної хвороби серця, абдомінальній тип ожиріння. Вперше встановлено, що серед хворих з доведеним гемодінамічно значущим атеросклеротичним ураженням коронарних артерій несприятливий прогноз асоціюється з наявністю делеційних алелей в гені АПФ та рівнем активності ферменту більше 57,5 ОД/л.

**Практичне значення одержаних результатів.** Підтверджено системність атеросклеротичного ураження та морфологічну подібність процесу у різних судинних басейнах. Розроблений алгоритм обстеження хворих, який дозволяє діагностувати наявність атеросклеротичного ураження та його морфологічні особливості незалежно від локалізації процесу. Визначені та розташовані за рангом головні фактори, що впливають на прогноз хворих з системним атеросклеротичним ураженням судин.

Запропоновані додаткові генетичні фактори ризику мультилокусного атеросклеротичного ураження та нестабільного характеру перебігу захворювання. За результатами роботи видано інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я №9-2008 «Спосіб діагностики розповсюдженого атеросклеротичного ураження у хворих з атеросклерозом вінцевих судин». Результати дослідження впровадженні в практичну діяльність кардіологічних відділень міської клінічної лікарні № 8 м. Харкова, відділення серцевої та судинної хірургії державної установи «Інституту загальної та невідкладної хірургії Академії медичних наук України» м. Харкова, що підтверджено актами впровадження.

**Особистий внесок дисертанта.** Автором самостійно проведено відбір тематичних хворих на ішемічну хворобу серця, що знаходились на лікуванні у міській клінічній лікарні № 8. Проведено анкетування усіх хворих з формуванням комп’ютерної бази даних, здійснено статистичну обробку матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів. Автор самостійно проводив клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження хворих, оформив первинну документацію, самостійно провів забір матеріалу для дослідження, самостійно проводив навантажувальне тестування, Допплер ультразвукове дослідження периферійних артерій нижніх кінцівок та сонних судин, приймав участь у визначенні двох поліморфних локусів генів АПФ методом полімеразної ланцюгової реакції. Автор самостійно проводив тривале динамічне спостереження за включеними в дослідження пацієнтами, з повторним проведенням програми обстеження за винятком селективної коронарної ангіографії. Висновки, практичні рекомендації сформульовані автором самостійно.

**Апробація роботи, практичне впровадження.** Матеріали дисертації доповідалися на засіданнях наукового товариства кардіологів у м. Харкові, на науково-практичній конференції «Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» (м. Київ, 2008 р.), «Сучасна терапія та її узагальнююча роль в клініці внутрішніх хвороб» (м. Харків, 2009 р.), «Медична наука: сучасні досягнення та інновації» (м. Харків, 2008 р.). Апробація дисертаційної роботи відбулася на розширеному засіданні кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти 01.07. 2008 року, протокол № 07/6.

**Публікації.** За матеріалами роботи опубліковано 6 наукових праць, з них 4 статті у фахових виданнях, внесених до переліку ВАК України.

**ВИСНОВКИ**

1. В роботі наведено нове рішення науково-практичного завдання кардіології – на ряду з традиційними чинники, визначена роль генетичних факторів, що впливають на клінічний перебіг та розповсюдженість атеросклеротичного ураження та прогноз у хворих з ангіографічно верифікованим атеросклерозом коронарних артерій, на підставі вивчення клініко-анамнестичних, ангіографічних, ультразвукових і генетичних показників.
2. Частота поліморфних алелей гена АПФ серед хворих на атеросклероз відрізняється від розподілу серед населення, та суттєво відрізняється від групи пацієнтів без атеросклеротичного ураження судин. Більша питома вага припадає на носіїв делеційних алелей - 76 %, тоді як серед випадкової вибірки населення – 72 %, а серед пацієнтів без атеросклеротичного ураження судин – 55 %.
3. Встановлений зв’язок між поліморфізмом гену АПФ та розповсюдженістю атеросклеротичного ураження - серед групи хворих з мультилокусною локалізацією атеросклеротичного процесу делеційний поліморфізм зустрічається у 89,1 %.
4. Доведено, що дестабілізація атеросклеротичного процесу відбувається на фоні високої активності АПФ. У хворих з ознаками «нестабільності» атеросклеротичного ураження у будь якому з артеріальних басейнів середня активність ферменту складає 67,9 Од/л.
5. На підставі проведеного багатофакторного аналізу результатів проспективного спостереження встановлено наступне ранжування генетичних факторів: делеційний поліморфізм гена АПФ (1), активність АПФ більша ніж 57,5 ОД/л (2), та класичних чинників ризику розвитку розповсюдженого атеросклеротичного ураження: рівень систолічного артеріального тиску (3), наявність ускладнень атеросклерозу (3), чоловіча стать (2), цукровий діабет 2 типу (3), куріння (2), ожиріння (2), дисліпідемія (2), обтяжена спадковість (1). Сумарна оцінка 10 балів та більше свідчить про належність хворого до групи дуже високого ризику з максимальною вірогідністю розвитку серцево-судинних кінцевих точок.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Алгоритм обстеження хворого з ангіографічно підтвердженим атеросклеротичним ураженням коронарних артерій поряд з традиційними і стандартними методами доцільно включати вимірювання плече-гомілкового індексу, допплерівське ультразвукове дослідження сонних судин та артерій нижніх кінцівок, з оцінкою якісних та кількісних характеристик атеросклерогичного ураження, що має прогностичне значення та дозволяє стратифікувати хворих до відповідних груп ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.
2. Хворі з мультилокусним атеросклеротичним ураженням повинні розглядатися як суб’єкти групи дуже високого ризику розвитку кінцевих точок, що потребують відповідних терапевтичних заходів.
3. Дослідження інсерційно-делеційного поліморфізму гена АПФ та рівня його активності у сироватці рекомендовані як додаткові фактори розвитку розповсюдженого атеросклеротичного процесу та несприятливого прогнозу у хворих з ангіографічно верифікованим коронарним атеросклеротичним ураженням.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

## ***Основні показники здоров’я населення та діяльності лікувально-профілактичніх закладів Харківської області за 2005–2006 рр. – Х., 2007. – 25 с.***

## ***Динаміка показників стану здоров’я населення України за 2005 – 2007 роки : аналит. – статистич. посіб / за ред. В. М. Коваленка. – К., 2008. – 72 с.***

## ***A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) / CAPRIE Steering Committee // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329–1339.***

## ***Целуйко В. И. Полиморфизм гена АПФ у больных с гипертрофической кардиомиопатией / Целуйко В. И., Литвинова И. А., Кравченко Н. А. // Укр. кардиол. журн. – 2004. – № 6. – С. 12–16.***

## ***Полиморфизм гена АПФ при сердечно – сосудистой патологии / Целуйко В. И., Кравченко Н. А., Львова А. Б., Ляшенко А. В. // Цитология и генетика. – 2002. – № 5. – С. 30–33.***

## ***Целуйко В. И. Роль I/D полиморфизма гена АПФ в развитии артериальной гипертензии / Целуйко В. И., Виноградова С. В. // Укр. кардиол. журн. – 2002. – № 2 . – С. 103–109.***

## ***Целуйко В. И. Генетика артериальной гипертензии / Целуйко В. И., Чернышов В. А. // Журн. АМН Украины. – 2000. - Т. 6, № 4. – С. 666–676.***

## ***Роль полиморфных вариантов генов ренин – ангиотензиновой системы, эндотелиальной NO – синтазы и р 53 в развитии основных факторов риска сосудистой патологии головного мозга и в формировании инфаркта мозга / Скворцова В. И., Либморская П. А., Сломинский П. А. [и др.]. // Consilium Medicum. – М., 2003. – Т. 5., № 5. – Прил. Неврология.***

## ***Erdos E. G. The angiotensin I-converting enzyme / Erdos E. G., Skidgel R. A. // Lab. Invest. – 1987. – Vol. 56. – P. 345–348.***

## ***Brewster U. C. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease / Brewster U. C., Perazella M. A. // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 116. – P. 263–272.***

## ***A study of French centenarians: are ACE and APOE associated with longevity? / Blanche H., Cabanne L., Sahbatou M., Thomas G. // C R Acad Sci III. – 2001. – Vol. 324. – P. 129–135.***

## ***Carluccio M. Aspects of gene polymorphisms in cardiovascular disease: the renin-angiotensin system / Carluccio M., Soccio M., De Caterina R. // Eur. J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 31. – P. 476–488.***

## ***Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER Project / Castellano M., Glorioso N., Cusi D. [et al.] // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1853–1860.***

## ***Sirugo G. Evolution of haplotypes at the DRD2 locus / Castiglione C. M., Deinard A. S., Speed W. C. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1995. – Vol. 57. – P. 1445–1456.***

## ***Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone / Rajagopalan S., Kurz S., Munzel T. [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 97. – P. 1916–1923.***

## ***Jaspard E. Differences in the properties and enzymatic specificities of the two active sites of angiotensin I-converting enzyme (kininase II). Studies with bradykinin and other natural peptides / Jaspard E., Wei L., Alhenc-Gelas F. // J. Biol. Chem. – 1993. – Vol. 268. – P. 9496–9503.***

## ***A comparison of human lung, brain, CSF and plasma angiotensin-converting enzyme with regard to neuropeptide metabolism / Lantz I., Thornwall M., Kihlstrom J. E., Nyberg F. // Biochem. Int. – 1992. – Vol. 26. – P. 415–426.***

## ***The ACE deletion polymorphism is not associated with Parkinson’s disease / Mellick G. D., Buchanan D. D., McCann S. J. [et al.] // Eur. Neurol. – 1999. – Vol. 41. – P. 103–106.***

## ***Hong C. J. Association study of angiotensin I-converting enzyme polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders / Hong C. J., Wang Y. C., Tsai S. J. // J. Neural. Transm. – 2002. – Vol. 109. – P. 1209–1214.***

## ***The angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism influences therapeutic outcome in major depressed women, but not in men / Baghai T. C., Schule C., Zill P. [et al.] // Neurosci. Lett. – 2004. – Vol. 363. – P. 38–42.***

## ***Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysregulation in patients with major depression is influenced by the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene / Baghai T. C., Schule C., Zwanzger P. [et al.] // Neurosci Lett. – 2002. - Vol. 328. – P. 299–303.***

## ***An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders / Arinami T., Li L., Mitsushio H. [et al.] // Biol. Psychiatry. – 1996. - Vol. 40. – P. 1122–1127.***

## ***Angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid beta-peptide (A beta); retards A beta aggregation, deposition, fibril formation; and inhibits cytotoxicity / Hu J., Igarashi A., Kamata M., Nakagawa H. // J. Biol. Chem. – 2001. - Vol. 276. – P. 47863–47868.***

## ***Selkoe D. J. The molecular pathology of Alzheimer’s disease / Selkoe D. J. // Neuron. – 1991. - Vol. 6. – P. 487–498.***

## ***Selven E. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 – 2000 / Selven E., Erlinger T. // Circulation. – 2005. – Vol. 110. – P. 738 – 743;***

## ***Amyloid precursor protein gene mutation in early-onset Alzheimer’s disease / van Duijn C. M., Hendriks L., Cruts M. [et al.] // Lancet. – 1991. - Vol. 337. – P. 978.***

## ***Tissue-specific expression of mRNAs for dipeptidyl carboxypeptidase isoenzymes / El-Dorry H. A., Pickett C. B., MacGregor J. S., Soffer R. L. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 1982. - Vol. 79. – P. 4295–4297.***

## ***Transcription of testicular angiotensin-converting enzyme (ACE) is initiated within the 12th intron of the somatic ACE gene / Howard T. E, Shai S. Y, Langford K. G. [et al.] // Mol. Cell. Biol. – 1990. - Vol. 10. – P. 4294–4302.***

## ***Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension / Jeunemaitre X., Lifton R. P., Hunt S. C. [et al.] // Nat Genet. – 1992. - Vol. 1. – P. 72–75.***

## ***Measured haplotype analysis of the angiotensin-I converting enzyme gene / Keavney B., McKenzie C. A., Connell J. M. [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 1998. - Vol. 7. – P. 1745–1751.***

## ***Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene / Hubert C., Houot A. M., Corvol P., Soubrier F. // J. Biol. Chem. – 1991. - Vol. 266. – P. 15377–15383.***

## ***Functional conservation of the active sites of human and Drosophila angiotensin I-converting enzyme / Coates D., Isaac R. E., Cotton J. [et al.] // Biochemistry. – 2000. - Vol. 39. – P. 8963–8969.***

## ***A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9 / Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. [et al.] // Circ. Res. – 2000. - Vol. 87. – P. E1–9.***

## ***Global patterns of linkage disequilibrium at the CD4 locus and modern human origins / Tishkoff S. A, Dietzsch E., Speed W. [et al.] // Science. – 1996. - Vol. 271. – P. 1380–1387.***

## ***A global haplotype analysis of the myotonic dystrophy locus: implications for the evolution of modern humans and for the origin of myotonic dystrophy mutations / Tishkoff S. A., Goldman A., Calafell F. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1998. - Vol. 62. – P. 1389–1402.***

## ***Distribution of plasma angiotensin I-converting enzyme levels in healthy men: relationship to environmental and hormonal parameters / Alhenc-Gelas F., Richard J., Courbon D. [et al.] // J. Lab. Clin. Med. – 1991. - Vol. 117. – P.33–39.***

## ***Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy Study / Cambien F., Alhenc-Gelas F., Herbeth B. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1988. - Vol. 43. – P. 774–780.***

## ***An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels / Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. [et al.] // J. Clin. Invest. – 1990. - Vol. 86. – P. 1343–1346.***

## ***Angiotensin I-converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes / Costerousse O., Allegrini J., Lopez M., Alhenc-Gelas F. // Biochem. J. – 1993. - Vol. 290. – P. 33–40.***

## ***Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism / Danser A. H, Schalekamp M. A., Bax W. A. [et al.] // Circulation. – 1995. - Vol. 92. – P. 1387–1388.***

## ***Shanmugam V. Mistyping ACE heterozygotes. PCR / Shanmugam V., Sell K. W., Saha B. K. // Methods Appl. – 1993. – N 3. – P. 120–121.***

## ***Identification of new polymorphisms of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene, and study of their relationship to plasma ACE levels by two-QTL segregation-linkage analysis / Villard E., Tiret L., Visvikis S. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol. 58. – P. 1268–1278.***

## ***Fine-mapping of an ancestral recombination breakpoint in DCP1 / Farrall M., Keavney B., McKenzie C. [et al.] // Nat Genet. – 1999. – Vol. 23. – P. 270–271.***

## ***Localization of a small genomic region associated with elevated ACE / Zhu X., McKenzie C. A., Forrester T. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 67. – P. 1144–1153.***

## ***SNP haplotypes in the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene: analysis of Nigerian family data using gamete competition models / McKenzie C. A., Sinsheimer J. S., Adeyemo A. A. [et al.] // Ann. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 69. – P. 227–232.***

## ***Two quantitative trait loci affect ACE activities in Mexican-Americans / Kammerer C. M., Gouin N., Samollow P. B. [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 466–470.***

## ***Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotensin-converting enzyme / Ueda S., Elliott H. L., Morton J. J., Connell J. M. // Hypertension. – 1995. – Vol. 25. – P. 1266–1269.***

## ***Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects / Lachurie M. L., Azizi M., Guyene T. T. [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 2933–2942.***

## ***Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates the human in vivo metabolism of bradykinin / Murphey L. J., Gainer J. V., Vaughan D. E., Brown N. J. // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 829–832.***

## ***Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy / Schunkert H., Hense H. W., Holmer S. R. [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1634–1638.***

## ***Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE study. Projet d’Etude des Genes de l’Hypertension Arterielle Severe a moderee Essentielle / Tiret L., Blanc H., Ruidavets J. B. [et al.] // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16. – P. 37–44.***

## ***Angiotensin I-converting enzyme and angiotensinogen gene interaction and prediction of essential hypertension / Vasku A., Soucek M., Znojil V. [et al.] // Kidney Int. – 1998. – Vol. 53. – P. 1479–1482.***

## ***Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M-M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients / Agachan B., Isbir T., Yilmaz H., Akoglu E. // Exp. Mol. Med. – 2003. – Vol. 35. – P. 545–549.***

## ***DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy / Iwai N., Ohmichi N., Nakamura Y., Kinoshita M. // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 2622–2628.***

## ***Angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme genotypes, and day and night blood pressures in elderly Japanese hypertensives / Kario K., Hoshide S., Umeda Y. [et al.] // Hypertens Res. – 1999. – Vol. 22. – P. 95–103.***

## ***Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension / Giner V., Poch E., Bragulat E. [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 35. – P. 512–517.***

## ***The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk / Staessen J. A., Wang J. G., Ginocchio G. [et al.] // J. Hypertens. – 1997. – Vol. 15. – P. 1579–1592.***

## ***Agerholm-Larsen B. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites / Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B. G., Tybjaerg-Hansen A. // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20. – P. 484–492.***

## ***Agarwal A. Genetics of human hypertension / Agarwal A., Williams G. H., Fisher N. D. // Trends Endocrinol. Metab. – 2005. - Vol. 16. – P. 127–133.***

## ***ACE gene polymorphism: ischemic heart disease and longevity in 10,150 individuals. A case-referent and retrospective cohort study based on the Copenhagen City Heart Study / Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B. G., Steffensen R. [et al.] // Circulation. 1997. - Vol. 95. – P. 2358–2367.***

## ***Male-female differences in fertility and blood pressure in ACE-deficient mice / Krege J. H., John S. W., Langenbach L. L. [et al.] //Nature. – 1995. - Vol. 375. – P. 146–148.***

## ***Angiotensin-converting enzyme gene mutations, blood pressures, and cardiovascular homeostasis / Krege J. H., Kim H. S., Moyer J. S. [et al.] // Hypertension. – 1997. - Vol. 29. – P. 150–157.***

## ***High-resolution genetic mapping of the ACE-linked QTL influencing circulating ACE activity / Staessen J. A., Wang J. G., Soubrier F. [et al.] // Eur J Hum Genet. – 2002. - Vol. 10. – P. 553–561.***

## ***Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects / Ng D. P., Tai B. C., Koh D. [et al.] // Diabetologia. – 2005. - Vol. 48. – P. 1008–1016.***

## ***Genetic variation at the ACE gene is associated with persistent microalbuminuria and severe nephropathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Genetics Study / Boright A. P., Paterson A. D., Mirea L. [et al.] // Diabetes. – 2005. - Vol. 54. – P. 1238–1244.***

## ***Genetically increased angiotensin I-converting enzyme level and renal complications in the diabetic mouse / Huang W., Gallois Y., Bouby N. [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2001. - Vol. 98. – P. 13330–13334.***

## ***Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training / Montgomery H. E., Clarkson P., Dollery C. M. [et al.] // Circulation. – 1997. - Vol. 96. – P. 741–747.***

1. Human gene for physical performance / Montgomery H. E., Marshall R., Hemingway H. [et al.] // Nature. – 1998. - Vol. 393. – P. 221–222.
2. Elite endurance athletes and the ACE I allele–the role of genes in athletic performance / Gayagay G., Yu B., Hambly B. [et al.] // Hum. Genet. – 1998. - Vol. 103. – P. 48–50.
3. Angiotensin converting enzyme gene, smoking and mortality in a population-based study / Arias-Vasquez A., Sayed-Tabatabaei F. A., Schut A. F. [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2005. - Vol. 35. – P. 444–449.
4. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance / Myerson S., Hemingway H., Budget R. [et al.] // J. Appl. Physiol. – 1999. - Vol. 87. – P. 1313–1316.
5. Large meta-analysis establishes the ACE insertion-deletion polymorphism as a marker of Alzheimer’s disease / Lehmann D. J., Cortina-Borja M., Warden D. R. [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2005. - Vol. 162. – P. 305–317.
6. Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance / Alvarez R., Terrados N., Ortolano R. [et al.] // Eur. J. Appl. Physiol. – 2000. - Vol. 82. – P. 117–120.
7. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism / Woods D., Hickman M., Jamshidi Y. [et al.] // Hum. Genet. – 2001. - Vol. 108. – P. 230–232.
8. The ACE gene insertion/deletion polymorphism and elite endurance swimming / Tsianos G., Sanders J., Dhamrait S. [et al.] // Eur. J. Appl. Physiol. – 2004. - Vol. 92. – P. 360–362.
9. Variation in DCP1, encoding ACE, is associated with susceptibility to Alzheimer disease / Kehoe P. G., Russ C., McIlory S. [et al.] // Nat. Genet. – 1999. - Vol. 21. – P. 71–72.
10. Haplotypes extending across ACE are associated with Alzheimer’s disease / Kehoe P. G., Katzov H., Feuk L. [et al.] // Hum Mol Genet. – 2003. - Vol. 12. – P. 859–867.
11. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid artery wall thickness: a meta-analysis / Sayed-Tabatabaei F. A., Houwing-Duistermaat J. J., van Duijn C. M. [et al.] // Stroke. – 2003. - Vol. 34. – P. 1634–1639.

## ***The DD genotype of angiotensin converting enzyme polymorphism is a risk factor for coronary artery disease and coronary stent restenosis in Japanese patients / Taniguchi I., Yamazaki T., Wagatsuma K. [et al.] // Jpn. Circ. J. – 2001. - Vol. 65, N 10. – P. 897 – 900.***

## ***An interaction between systolic blood pressure and angiotensin - converting enzyme gene polymorphism carotid atherosclerosis / Kavamoto R., Kohara K., Tabara Y., Miki T. // J. Hypertens. Res. – 2002. - Vol. 25, N 6. – P. 875 - 880.***

## ***Investigation of insertio/deletion polymorphism of the ACE gene in storke patients / Pongracz E., Tordai A., Csornai M., Nagy Z. // Ideggyogy Sz. – 2002. - Vol. 55, N 5-6. – P. 157-163.***

## ***Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Carotid Artery Wall Thickness / Fakhredin A. Sayed-Tabatabaei, Jeanine J. Houwing-Duistermaat, Cornelia M. van Duijn [et al.] //* Stroke. – *2003. - Vol. 34. – P. 1634.***

## ***Angiotensin - converting enzyme gene polymorphism and common carotid stiffness : the Rotterdam Stady Mattace – Raso F. U., van der Cammen T. J., Sayed – Tabatabaei F. A. [et al.] // Atherosclerosis. – 2004. - Vol. 174, N 1. – P. 121 - 126.***

## ***Генетическая характеристика четырех популяций украинцев и белорусов по данным об инсерционно – делеционном ДНК – полиморфизме (ACE, CCR\*32) / Соловьева Д. С., Ищук М. А., Атроментова Л. А. [и др.] // Мед/ генетика. - 2005. - Т. 4, № 6. - C. 269.***

1. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with coronary artery plaque calcification as assessed by intravascular ultrasound / Pfohl M., Athanasiadis A., Koch M. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. - Vol. 31. – P. 987–991.
2. The association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and coronary calcification. The Rotterdam Coronary Calcification Study / Oei H. H., Sayed-Tabatabaei F. A., Hofman A. [et al.] // Atherosclerosis. – 2005. - Vol. 182. – P. 169–173.
3. Rasmussen L. M. Aortic atherosclerosis in diabetes mellitus is associated with an insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene. No relation between the polymorphism and aortic collagen content / Rasmussen L. M., Ledet T. // Diabetologia. – 1996. - Vol. 39. – P. 696–700.
4. ACE insert/delete polymorphism and atherosclerosis / Scheer W. D., Boudreau D. A., Hixson J. E. [et al.] // Atherosclerosis. – 2005. - Vol. 178. – P. 241–247.
5. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction / Cambien F., Poirier O., Lecerf L. [et al.] // Nature. – 1992. - Vol. 359. – P. 641–644.
6. Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators / Keavney B., McKenzie C., Parish S. [et al.] // Lancet. – 2000. - Vol. 355. – P. 434–442.
7. A cladistic model of ACE sequence variation with implications for myocardial infarction, Alzheimer disease and obesity / Katzov H., Bennet A. M., Kehoe P. [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2004. - Vol. 13. – P. 2647–2657.
8. Sharma P. Meta-analysis of the ACE gene in ischaemic stroke / Sharma P. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1998. - Vol. 64. - P. 227–230.
9. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in hypertensive individuals with parental history of stroke / Maeda Y., Ikeda U., Ebata H. [et al.] // Stroke. -1996. - Vol. 27. – P. 1521–1523.
10. Prospective evaluation of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of stroke / Zee R. Y., Ridker P. M., Stampfer M. J. [et al.] // Circulation. – 1999. - Vol. 99. – P. 340–343.
11. Munger M. A. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention / Munger M. A., Hawkins D. W. // J. Am. Pharm. Assos. – 2004. – Vol. 44, suppl.1. – P. S5 – S13.
12. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci / Schachter F., Faure-Delanef L., Guenot F. [et al.] // Nat. Genet. – 1994. - Vol. 6. – P. 29–32.

## ***Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism cardiovascular morbidity and mortality: the Rottrdam Study / Sayed -Tabatabaei F. A, Schut A. F., Vasquez A. A. [et al.] //* Med. Genet. – *2005. - Vol. 42, N 1. – P. 26 - 30.***

1. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism adds risk for the severity of coronary atherosclerosis in smokers / Hibi K., Ishigami T., Kimura K. [et al.] // Hypertension. – 1997. - Vol. 30. – P. 574–579.
2. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1) / Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. // Nucleic Acids Res. – 1992. - Vol. 20. – P. 1433.

## ***Полиморфизм генов ренин – ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Дорофеева Н. П., Кастанаян А. А., Шлык С. В. [и др.] / Ростовский гос. мед. ун-т ; ФГУ НИИ кардиологии им. В. А. Алмазова Росгосздрава, Санкт–Петербург // Режим доступa: www. medicom/ru.***

## ***Анализ полиморфизма гена АПФ у больных ИБС в московской популяции / Шадрин М. И., Сламинский П. А., Милосердова О. В. [и др.] // Генетика. - 2001. - № 1. – C. 112–116.***

## ***Progression of atherosclerosis in patients with peripheral arterial disease as a function of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism / Taute B. M., Glaser C., Taute R., Podhaisky H. // Angiology. – 2002. – Vol. 53, N 4. – P. 375–382.***

1. Seldinger S. T. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique / Seldinger S. T. // Acta Radiol. – 1953. - Vol. 39. – P. 368-376.
2. Инвазивная кардиология и коронарная болезнь / Соколов Ю. Н., Соколов М..Ю., Костенко Л. Н., Фуркало С. Н. – К. : МОРИОН, 2002. – 360 с.
3. Conti C. K. Coronary arteriography / Conti C. K. // Circulation. – 1977. – Vol. 55. – P. 227.
4. Ambrose J. Angiography in unstable angina / Ambrose J., Israel D. // Amer. J. Cardiology. - 1985. -Vol. 5. – P. 609-616.

## ***Шумилина М. В. Комплексная ультрозвуковая диагностика патологии периферических сосудов : yчеб.-метод. руководство. – М. : НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2007. – 310 с.***

## ***Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультрозвуковая ангиология /Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. - М. : Реальное время, 2005. – 324 с.***

## ***Carotid artery stenosis: grey-scale and Doppler US diagnosis – Society of radiologists in ultrasound consensus conference / Grant E. G., Benson G. B., Monrta G. L. [et al.] //Radiology. – 2003. – Vol. 229. – P. 340–346.***

1. Агаджанова Л. П. Ультрозвуковая диагностика заболеваний ветвей дуги аорты и периферических сосудов / Л. П. Агаджанова. – М. : ВИДАР, 2003. – 248 с.

## ***Митьков В. В. Ультразвуковая диагностика. Доплерография / В. В. Митьков. - М., 1999. - 342 с.***

## ***Спиридонов А. А. Ультразвуковая диагностика патологии артерий нижних конечностей / Спиридонов А. А., Бузиашвили Ю. И., Шумилина М. В. – М. : ЗАО «Спектромед», 2002. – 321 с.***

## ***Сиренко Ю. М. Использование современных технологий измерения артериального давления для оценки поражения сосудов / Сиренко Ю. М., Полищук С. А., Радченко Г. Д. // Практич. ангиология. – 2007. - № 1. – С. 34 – 38.***

## ***Аронов Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Аронов Д.М., Лупанов В. П. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.***

## ***Automated kinetic assay of angiotensin-converting enzyme in serum / Beneteau B., Baudin B., Morgant G. [et al.] // Clinical Chemistry. - 1986. - Vol. 32. – P. 884–886.***

## ***Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: Genetique de la Nephropathie Diabetique (GENEDIAB) study group / Marre M. Jeunemaitre X., Gallois Y. [et al.] // J. Clin. Invest. – 1997. - Vol. 99, N 7. – P. 1585–1595.***

1. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis / // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P.1197-1206.

## ***Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / // Укр. кардіол. журн. – 2004. - № 1. – С. 22–34.***

## ***Лутай М. И. Ангиопротекторное, противоатеросклеротическое действие ингибиторов АПФ / М. И. Лутай. – 2002. - Украинская баннерная сеть.***

1. Лутай М. И. Роль дисфункции эндотелия. Воспаления и дислипидемии в атерогенезе / Лутай М. И., Голикова И. П., Слободской В. А. // Укр. кардіол. журн. – 2007. - № 5. – С. 37-47
2. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association / American Stroke Association / Adams R. J., Chimowitz M. I., Alpert J. S. [et al.] // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 2310–2322.
3. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and a review of the literature / Ernst E., Resch K. L. // Ann Intrn Med. – 2003. - Vol. 118 – P. 956–963.
4. Risk assessment in the patients with established peripheral arterial disease / Haungen [et al.] // Vasc. Med. – 2007. - Vol. 12. – P. 343–350.
5. Population-based study of event-rate, incidence, case fore and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study) / Rothwell P. M., Coull A., Silver L. [et al.] // Lancet. – 2005. - Vol. 366. – P. 1773-1783.

## ***Целуйко В. Й. Атеросклероз : лекція / Целуйко В. Й., Яковлева Л. М. // ч.1 // Ліки України. - 2008. - № 2 (118). – С. 13–20.***

1. Eric J. Topol Atlas of Atherotrombosis Department of Cardiovascular Medicine / J. Eric. – Clevland, 2005. – P.111–112.
2. Heart Disease and Stroke Statistic 2004 / American Heart Association – Режим доступу: www. Americanheart.org.
3. Митченко Е. И. Метаболический синдром, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / Е. И. Митченко // Укр. кардіол. журн. – 2007. - №5. – С. 74–80.
4. Дедов И. И. Ожирение / Дедов И. И, Мельниченко Г. А. – М. : Мед. информ. агентство, 2004. – 449 с.
5. Дедов И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / Дедов И. И., Шестакова М. В. – М. : Мед. информ. агенство, 2006. – С. 70– 98.
6. Lifestyle and risk factor management and use of drag therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme / EUROASPIRE II Study Group. // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22, N 7. - P. 554–572.
7. European Society of Cargiology/ESC – Режим доступа: [http: // www.escardio](http://http:%20//%20www.escardio).
8. Коморовский Р. Р. Прогнозирование сердечных событий у пациентов с острым коронарным синдромом сопутствующим поражением сосудов шеи / Р. Р. Коморовский // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 3. – С***.*** 41–45.
9. ESC Congress News, Septrmber 2006. – Режим доступа: http://www. Escardio.org.
10. Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease / Vickrey B. G., Rector T. S., Wickstrom S. L. [et al.] // Storke. – 2002. - Vol. 33. – P. 901–906.
11. Evropean guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice / // Eur. Cardiovascular. Prevent. Rehabit. – 2003. - Vol. 10, suppl.1. – Р. S1 – S78.
12. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease / Criqui M. H., Langer R. D., Fronek A. [et al.] // NEJM. – 2002. – Vol. 326. – P. 381–386.
13. Atherothrombosis and high-risk plaque. I. Evolving concepts / Fuster V., Moreno P.R., Fayad Z.A. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol.46. - P. 937–954.
14. Целуйко В. Й. Клинико-анамнестические данные у пациентов с ангиографически верифицированным атеросклерозом коронарных артерий в зависимости от распространенности атеросклеротического поражения в различных артериальных бассейнах / В. Й. Целуйко, І. В. Кузнецов // Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г. О. Мажаєва. – 2008. – № 4. – С. 17 – 19
15. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии // Практична ангіологія. – 2007. - № 5, 6. – 2008. - № 1.
16. Кузнецов І. В. Можливість застосування реовазографії як скрінінгового методу щодо виявлення облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок / І. В. Кузнецов, О. Г. Почепцова, Л. М. Яковлева // Медична наука: сучасні досягнення та інновації: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяч. 85-річчу ХМАПО, м. Харків, 20 листопада, 2008. – С. 52-53
17. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism is associated with smoking tobacco / Chung F. M., Yang Y. H., Chen C. H. [et al.] // J. Am. Coll. Cardilo. – 2005. - Vol. 93, N 5. - P. 602–606.
18. Свіщенко Є. П. Есенциальна артериальна гіпертензія / Свіщенко Є. П., Безродна Л. В., Борткевич О. П. // Укр. мед. часопис. – 2008. - №2 (64). – С. 5–35.
19. Целуйко В. Й. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на развитие и течение атеросклеротического процесса / В. Й. Целуйко, І. В. Кузнецов, О. П. Медведь // Междунар. мед. журн. – 2008. – Том 14, № 2. – С. 36-40
20. Mary McGrae McDermontt. International Pandemic of Chronic Cardiovascular Disease / Mary McGrae McDermontt // JAMA. – 2007. - Vol. 297, N 11. – P.1253–1255.
21. Murray C. J. L. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020 : Global Burden of Disease Study / Murray C. J. L., Lopez L. D. // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1498–1504.
22. Coleman C. The international pandemic of chronic cardiovascular disease / Coleman C. // JAMA. – 2007. - Vol. 297. – P. 1253–1255.
23. Целуйко В. Й. Активность ангиотензинпревращающего фермента при мультифокальном атеросклеротическом поражении / В. Й. Целуйко, І. В. Кузнецов // Пробл. сучасної мед. науки та освіти. – 2008. - № 4. – С. 24-2
24. Coull A. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study) / Coull A., Silver L. // Lancet. – 2005ю - Vol. 366. – Р. 1773–1783.
25. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – Р. 1197–1206.
26. http:jama.amapassn.org/cgi/content/full/297/11/1197
27. [www.reachregistry.org](http://www.reachregistry.org)
28. Coleman С. The international pandemic of chronic cardiovascular disease / Coleman С. // JAMA. – 2007. - Vol. 297. – Р. 1253–1255.
29. Влияние гена АПФ на уревень активности фермента в крови. – Режим доступу <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/extract/297/11/1253>
30. Smith S. C. Jr. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute / Smith S. C. Jr., Allen J., Blair S. N. // Circulation. – 2006. - Vol. 113. – Р. 2363– 2372.
31. Целуйко В. Й. Активность ангиотензинпревращающего фермента при мультифокальном атеросклеротическом поражении / Целуйко В. Й., Кузнецов И. В. // Проблеми сучасної медичної науки та освіти. – 2008. - № 2. – С. 24–26.
32. Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA Project) – Режим доступа: http://www.ktl.fi/monica.
33. Митченко Е. И. Метаболический синдром, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / Е. И. Митченко // Укр. кардіол. журн. – 2007. - № 5. – С. 74–80.
34. Лутай М. И. Морфологическая характеристика атеросклеротических поражений венечных артерий / Лутай М. И., Ломаковский А. Н., Абуталипов Р. Ф. // Кардиология. - 2005. - № 2. - С. 42–46.
35. Topol E. J. Atlas of Atherotrombosis Department of Cardiovascular Medicine / Topol E. J. – Clevland : Clevland Clinic Foundation, 2005. - P. 111–112.
36. Свіщенко Є. П. Есенциальна артериальна гіпертензія / Свіщенко Є. П., Безродна Л. В., Борткевич О. П. // Укр. мед. часопис. – 2008. - №2 (64). – С. 5–35.
37. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels / Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. [et al.] // J. Clin. Invest.– 1990. – Vol. 86. – Р. 1343–1346.
38. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid artery wall thickness: a meta-analysis / Sayed-Tabatabaei F. A., Houwing-Duistermaat J. J., van Duijn C. M., Witteman J. C. // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – Р. 1634–1639.
39. Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators / Keavney B., McKenzie C., Parish S. [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – Р. 434–442.
40. European Society of Cargiology/ESC / Сердечно – сосудистый континуум – Режим доступа: [http: // www.escardio](http://http:%20//%20www.escardio).
41. Амосова Е. Н. Клиническая кардиология : в 2 т / Е. Н. Амосова. - К., 1998.
42. Целуйко В. Й. Предикторы неблагоприятного прогноза у больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий в течение длительного динамического наблюдения / В. Й. Целуйко, Л. М. Яковлева, І. В. Кузнецов // Ліки України – 2009. - № 1. – С. 83 – 87
43. Коморовский Р. Р. Прогнозування серцевих продій у хворих з гострими коронарними та супутнім ураженням сонних артерій / Коморовский Р. Р. и // Укр. кардіол. журн. – 2006. - № 3. – С. 41–45.

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