

УДК 615.355+616–002.4+616.24+616.12

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА-II НА ДИНАМИКУ МИТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ИНДУКТОРОВ АПОПТОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

Середюк В.Н.

ГВУЗ “Ивано-Франковский национальный медицинский университет”,
Ивано-Франковск, Украина

В статье изучена динамика митогенных факторов роста — основного фактора роста фибробластов, васкулоэндотелиального фактора роста и индуктора апоптоза Fas-Ligand под влиянием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла, блокатора рецепторов ангиотензина-II кандесартана и их сочетанного применения у пациентов хроническим легочным сердцем.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-II, основной фактор роста фибробластов, васкулоэндотелиальный фактор роста, индуктор апоптоза.

За последнее десятилетие наблюдается существенное увеличение заболеваемости и распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также летальности вследствие развития её осложнений, в частности хронического легочного сердца (ХЛС) [4, 14].

Согласно классической концепции, ХЛС формируется под влиянием легочной гипертензии (ЛГ) [6, 10]. Основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF) владеет пролиферативным эффектом и может быть патофизиологическим фактором формирования ЛГ и ремоделирования легочных сосудов у пациентов ХОБЛ [11, 12].

Важное значение в патогенезе ЛГ имеет и другой митогенный фактор — васкулоэндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). Доказано, что VEGF и его рецепторы принимают участие в развитии аномального легочного сосудистого ремоделирования у пациентов с ХОБЛ [16]. Также установлен синергизм между экспрессией bFGF и VEGF, которые вызывают индукцию ангиогенеза [8].

Наряду с указанными стимуляторами важную роль в развитии ХЛС играет индуктор апоптоза Fas-Ligand. Негативный прогноз ХЛС при ХОБЛ ассоциируется с активацией апоптоза альвеолярных клеток [7] и кардиомиоцитов вследствие гипоксии [9, 10], индуктором которой является FasL [15].

Приведенные выше механизмы ведут к ремоделированию правых отделов сердца и прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов ХОБЛ [2].

Таким образом, у пациентов ХЛС вследствие ХОБЛ наблюдается избыточная продукция митогенных факторов bFGF и VEGF, а также индуктора апоптоза Fas-Ligand. Можно полагать, что сдерживание их избыточной активности способно улучшить эффективность лечения таких пациентов.

Цель работы: оценить динамику митогенных факторов роста bFGF, VEGF и индуктора апоптоза Fas-Ligand под влиянием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприла, блокатора рецепторов ангиотензина-II (БРА-II) кандесартана и их сочетанного применения у пациентов с ХЛС.

Материалы и методы

Обследовано 282 больных ХЛС вследствие ХОБЛ II-IV стадии, в том числе 55 (19,5%) с компенсированным и

227 (80,5%) — с декомпенсированным ХЛС. В числе обследованных 214 (75,9%) мужчин и 68 (24,1%) женщин. Средний возраст мужчин (59,2±10,8) лет (от 48 до 70 лет), женщин — (63,7±4,6) лет (от 59 до 68 лет).

Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании Международного консенсуса “Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease” (Updated 2013) [14], а ХЛС — на основании критериев ВОЗ (1963) [17].

Диагноз и стадию ХСН устанавливали на основании Рекомендаций по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2012) Европейского общества кардиологов [13] и Рекомендаций по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2012) Ассоциации кардиологов Украины и Украинской Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности [5].

Использовали также классификацию недостаточности кровообращения (НК) при ХЛС Ассоциации фтизиатров и пульмонологов Украины (2003) [1].

Все пациенты получали базисную терапию ХОБЛ [14] и стандартную терапию ХСН [5, 13].

Рандомизацию пациентов проводили с учётом характера фармакотерапии, степени компенсации ХЛС и стадии ХСН/НК. Основную группу составили 147 пациентов с ХЛС. Они были разделены на подгруппы: первая (O₁) - 29 пациентов с компенсированным ХЛС, леченных по схеме базисная терапия + кандесартан (БТ + К), вторая (O₂) - 36 пациентов с декомпенсированным ХЛС и ХСН I стадии [НК I], которые кроме базисной терапии тоже получали кандесартан (БТ+К), третья (O₃) подгруппа - 39 пациентов с декомпенсированным ХЛС и ХСН II А стадии [НК II], у которых на фоне базисной терапии применяли эналаприл и кандесартан (БТ+Э+К); четвертую (O₄) подгруппу составили 43 пациентов с декомпенсированным ХЛС и ХСН II Б стадии [НК III], получавших базисную терапию, эналаприл и кандесартан (БТ+Э+К). Полученные результаты сравнивали с таковыми в контрольной группе из 135 пациентов, которая была распределена на подгруппы: первая (K₁) - 26 пациентов с компенсированным ХЛС, получавших только базисную терапию (БТ), вторая (K₂) - 33 пациентов с декомпенсированным ХЛС и ХСН I стадии [НК I], леченных БТ с эналаприлом (БТ+Э); третью (K₃) подгруппу составили 35 пациентов с декомпенсированным ХЛС и ХСН II А стадии [НК II], у которых на фоне базисной терапии применяли эналап-

рил (БТ+Э); в четвертую (K_4) подгруппу включен 41 пациент с декомпенсированным ХЛС и ХСН II Б стадии [НК III], им назначена базисная терапия и эналаприл (БТ+Э).

Исследуемые препараты ингибитор АПФ эналаприл (Энап, "КРКА", Словения) и БРА-II кандесартан (Кандесар, "Ranbaxy", Индия-США-Канада) назначали методом титрования, соответственно, от 2,5 мг / сутки и от 4 мг / сут до максимально переносимой дозы, оптимизировав подбор дозы индивидуально для каждого пациента под контролем гемодинамических показателей.

Иммуноферментным методом определяли уровни bFGF (набор "Biosource", США), VEGF (набор "Cytimmune", США) и FasL (набор "Diaclone", США) в начале исследования и через 6 месяцев лечения.

Для определения референтной нормы bFGF, VEGF и FasL обследовали 27 здоровых людей в возрасте (28,4 ± 2,9) лет.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов программ Statistica v 8.0 ("Stat Soft", США).

Результаты и обсуждение

Анализ уровней bFGF под влиянием различных вариантов фармакотерапии (табл. 1) позволил выявить, что у пациентов декомпенсированным ХЛС применение кандесартана на фоне базисной терапии в течение 6 месяцев способствовало значительному снижению концентрации bFGF в среднем на 39,36% ($p < 0,001$). Менее яркой была динамика при декомпенсированном ХЛС с ХСН I стадии [НК I], когда после лечения в основной подгруппе концентрация в крови bFGF уменьшилась в среднем на 28,51% ($p < 0,05$). В то же время в контрольных подгруппах уровень bFGF при компенсированном ХЛС и декомпенсированном ХЛС с ХСН I стадии [НК I] существенно не изменился ($p > 0,05$). При сочетанном применении ингибитора АПФ эналаприла и БРА-II кандесартана у пациентов декомпенсированным ХЛС с ХСН II А стадии [НК II] наблюдалось существенное снижение уровня bFGF в среднем на 42,44% ($p < 0,001$) против снижения в контрольной подгруппе – на 20,43% ($p < 0,01$). Менее выраженная динамика наблюдалась при декомпенсированном ХЛС с ХСН II Б стадии [НК III], когда под влиянием сочетанного применения эналаприла с кандесартаном на фоне БТ содержание сывроточно bFGF снижалось в среднем на 36,03% ($p < 0,01$), а под влиянием БТ только с эналаприлом – на 18,52% ($p < 0,05$).

Учитывая данные о способности ангиотензина-II активировать синтез bFGF кардиальными фибробластами [9], можно объяснить полученные положительные эффекты воздействия ингибитора АПФ эналаприла, БРА-II кандесартана и их сочетания на уровень bFGF у пациентов с ХЛС.

При анализе динамики VEGF (табл. 1) установлено, что в случае компенсированного ХЛС у пациентов, которые на фоне БТ получали БРА-II кандесартан, экспрессия VEGF уменьшилась в среднем на 36,94% ($p < 0,05$).

В то же время в контрольной подгруппе такая динамика оказалась недостоверной ($p > 0,1$). При декомпенсированном ХЛС с ХСН I стадии [НК I] в основной подгруппе содержание в крови VEGF снизилось в среднем на 29,76% ($p < 0,05$), тогда как в контрольной подгруппе отмечалась лишь тенденция к снижению VEGF – на 18,26% ($p > 0,05$). В случаях декомпенсированного ХЛС с ХСН II А стадии [НК II] в основной подгруппе уровень VEGF в крови уменьшился в среднем на 31,22% ($p < 0,01$), а в контрольной подгруппе – на 21,48% ($p < 0,05$). Такая же динамика оказалась и в случае декомпенсированного ХЛС с ХСН II Б стадии [НК III] – в основной подгруппе наблюдалось достоверное снижение уровня VEGF в среднем на 33,45% ($p < 0,001$), а в контрольной подгруппе – на 29,65% ($p < 0,01$).

Итак, сочетанное применение эналаприла и кандесартана у пациентов декомпенсированным ХЛС существенно ингибирует образование VEGF.

Полученные результаты созвучны данным отдельных исследований, в которых авторы отмечали снижение под влиянием БРА-II телмисартана уровня VEGF у пациентов с гипертонической болезнью [3].

Анализ динамики FasL (табл. 1) показал, что у пациентов декомпенсированным ХЛС основной подгруппы сывроточный уровень FasL уменьшился в среднем на 37,77%, а контрольной подгруппы – на 21,52% ($p < 0,01$). В случае декомпенсированного ХЛС с ХСН I стадии [НК I] через 6 месяцев лечения уровень в крови FasL в основной подгруппе уменьшился в среднем на 34,90% ($p < 0,01$), а в контрольной подгруппе – на 36,43% ($p < 0,01$). При этом достоверных различий относительно выраженности снижения FasL в обеих подгруппах не выявлено ($p > 0,1$). Более выраженная динамика наблюдалась при сочетанном применении ингибитора АПФ эналаприла и БРА-II кандесартана у пациентов декомпенсированным ХЛС с ХСН II А стадии [НК II]. При этом уровень индуктора апоптоза Fas-Ligand у пациентов основной группы уменьшился в среднем на 48,62% ($p < 0,001$), а контрольной подгруппы – на 34,96% ($p < 0,01$). При выраженной декомпенсации ХЛС с ХСН II Б стадии [НК III] в основной подгруппе под влиянием лечения фармакотерапевтическим комплексом (БТ+Э+К) через 6 месяцев уровень FasL уменьшился в среднем на 31,18% ($p < 0,01$), а в контрольной

Таблица 1 - Влияние ингибитора АПФ эналаприла, БРА-II кандесартана и их сочетанного применения на динамику митогенных факторов роста bFGF, VEGF и индуктора апоптоза FasL у пациентов с ХЛС

Группы	bFGF, пг/мл				VEGF, пг/мл				FasL, пг/мл			
	Основная группа		Контрольная группа		Основная группа		Контрольная группа		Основная группа		Контрольная группа	
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
Компенсированное ХЛС (O_1 – n=29 vs K_1 – n=26)	37,62± 4,36	22,81± 3,92***	32,54± 5,01	39,72± 4,63	21,47± 3,26	13,54± 1,98*	18,52± 2,81	16,75± 1,63	283,15± 17,43	176,92± 15,41***	247,63± 13,82	194,35± 12,94***
Декомпенсированное ХЛС с ХСН I ст. (O_2 – n=36 vs K_2 – n=33)	51,16± 5,24	36,57± 4,95*	44,37± 4,38	39,42± 3,69	22,58± 2,61	15,86± 3,13*	20,97± 3,45	17,14± 2,86	323,68± 27,54	210,71± 25,98**	305,82± 31,46	194,38± 29,61***
Декомпенсированное ХЛС с ХСН II А ст. (O_3 – n=39 vs K_3 – n=35)	58,12± 7,83	33,45± 8,61***	53,68± 7,34	42,71± 8,06**	33,40± 2,59	22,97± 2,83**	31,23± 3,14	24,52± 2,65*	398,52± 20,94	204,75± 19,61***	376,94± 18,56	245,15± 17,32**
Декомпенсированное ХЛС с ХСН II Б ст. (O_4 – n=43 vs K_4 – n=41)	66,72± 8,24	42,68± 7,53	60,57± 8,93	49,35± 7,61*	24,63± 3,18	16,39± 2,76***	21,82± 2,27	15,35± 2,69**	282,67± 29,38	194,53± 24,18**	263,58± 26,43	187,25± 26,71*

Примечания: 1. O_{1-4} – подгруппы основной группы; 2. K_{1-4} – подгруппы контрольной группы; 3. p – коэффициент достоверности: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

ной подгруппе – на 28,95% ($p < 0,05$).

Такие результаты свидетельствуют о способности ингибитора АПФ эналаприла, БРА-II кандесартана и их сочетания уменьшать экспрессию индуктора апоптоза FasLigand.

Интересные данные получены при анализе динамики изучаемых показателей по принципу “основные vs контрольные подгруппы” с применением точного критерия Фишера (pF). Установлено, что при компенсированном ХЛС комплексная фармакотерапия с использованием БРА-II кандесартана была более эффективной, чем только БТ в отношении bFGF ($pF=0,047$), VEGF ($pF=0,026$) и FasL ($pF=0,036$).

У пациентов декомпенсированным ХЛС с ХСН I стадии [НК I] использование кандесартана на фоне БТ сопровождалось достоверными изменениями уровня bFGF ($pF=0,038$). В то же время по отношению к VEGF и FasL не было выявлено лучшего эффекта по сравнению с ингибитором АПФ эналаприлом (соответственно, $pF=0,064$; $pF=0,391$).

В случаях декомпенсированного ХЛС с ХСН II А – II Б стадий [НК II – III] при сочетанном применении ингибитора АПФ эналаприла и БРА-II кандесартана на фоне БТ наблюдалась положительная динамика VEGF (соответственно, $pF=0,042$; $pF=0,045$); она оставалась выраженной и по отношению к индуктору апоптоза Fas-

Ligand при ХСН II А [НК II] ($pF=0,023$), но становилась менее достоверной при ХСН II Б стадии [НК III] ($pF=0,094$).

В процессе лечения не зафиксировано развития побочных действий изучаемых препаратов, они хорошо переносились пациентами.

Выводы

1. Ингибитор АПФ эналаприл, БРА-II кандесартан у пациентов с ХЛС снижают уровень в крови митогенных факторов роста эндотелия сосудов bFGF, VEGF и индуктора апоптоза FasL.

2. Клиническая эффективность длительного (на протяжении 6 месяцев) сочетанного применения ингибитора АПФ эналаприла и БРА-II кандесартана на фоне базисной терапии у пациентов декомпенсированным ХЛС с ХСН II А (НК II) – II Б (НК III) стадий за динамикой уровней bFGF, VEGF и FasL более выражена, чем такое же лечение без БРА-II.

3. Применение ингибитора АПФ эналаприла и БРА-II кандесартана у пациентов с компенсированным и декомпенсированным ХЛС целесообразно и безопасно при 6-ти месячных курсах применения.

Перспективами дальнейших исследований в данном направлении является исследование динамики митогенных факторов роста и индукторов апоптоза во взаимосвязи с показателями кардиогемодинамики у пациентов ХЛС.

Литература

1. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких / В. К. Гаврисюк, С. С. Солдаченко, В. Ф. Кубышкин [и др.] // Укр. пульмон. журн. – 2003. – №2. – С. 32 – 34.
2. Особенности сердечной недостаточности у больных с хроническим легочным сердцем при хронических обструктивных заболеваниях легких / Е. Н. Амосова, Л. Ф. Коноплева, Д. А. Решотко [и др.] // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 4. – С. 18 – 23.
3. Поливода С.Н. Влияние телмисартана на метаболизм факторов роста сосудов у пациентов с гипертонической болезнью / С. Н. Поливода, А. А. Черепок, Д. Г. Рекалов // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 6. – С. 38 – 41.
4. Полякова О.В. Хроническое легочное сердце: классификация, клиника, диагностика и лечение. Часть I / О.В. Полякова, Г.Г. Арабидзе // Кардиосоматика. – 2011. – № 1. – С. 81 – 86.
5. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2012) Ассоциации кардиологов Украины и Украинской Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности / Л.Г. Воронков, Е.Н. Амосова, А.Е. Багрий [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2012. – №3. – С. 60 – 96.
6. Середюк Н.М. Синдром хронического легочного сердца – это кардиологическая, пульмонологическая проблема или проблема врача – интерниста? / Н.М. Середюк, В.Н. Середюк // Внутренняя медицина. – 2007. – № 1. – С. 20 – 27.
7. Aoshiba K. Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes / K. Aoshiba, N. Yokohori, A. Nagai // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2003. – Vol. 28. – P. 555 – 562.
8. bFGF and PDGF-BB have a synergistic effect on the proliferation, migration and VEGF release of endothelial progenitor cells / G. Sufen, Y. Xianghong, C. Yongxia, P. Qian // Cell Biol. Int. – 2011. – Vol. 35 (5). – P. 545 – 551.
9. Bouzeqrhane F. Is angiotensin II a proliferative factor of cardiac fibroblasts? / F. Bouzeqrhane, G. Thibault // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 53. – P. 304 – 312.
10. Cor pulmonale: an overview / M. M. Budev, A. C. Arroliga, H. P. Wiedemann, R. A. Matthay // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2003. – Vol. 24 (3). – P. 233 – 244.
11. Elevated basic fibroblast growth factor levels in patients with pulmonary arterial hypertension / J.I. Benisty, V.V. McLaughlin, M.

Literature

1. Klinicheskaja klassifikacija dyhatel'nyh i gemodinamicheskikh narusenij pri zabojevanijah legkih / V. K. Gavrisjuk, S. S. Soldachenko, V. F. Kubyschkin [i dr.] // Ukr. pul'mon. zhurn. – 2003. – №2. – S. 32 – 34.
2. Osobennosti serdechnoi nedostatochnosti u bol'nyh s hronicheskim legochnym serdcom pri hronicheskikh obstruktivnyh zabojevanijah legkih / E.N. Amosova, L.F. Konopleva, D.A. Reshot'ko [i dr.] // Ukr. terapevt. zhurn. – 2004. – № 4. – S. 18 – 23.
3. Polivoda S.N. Vlijanie telmisartana na metabolizm faktorov rosta sosedov u pacientov s gipertonicheskoj bolezn'ju / S. N. Polivoda, A. A. Cherepok, D. G. Rekalov // Ukr. terapevt. zhurn. – 2004. – № 6. – S. 38 – 41.
4. Poljakova O.V. Hronicheskoe legochnoe serdce: klassifikacija, klinika, diagnostika i lechenie. CHast' I / O.V. Poljakova, G. G. Arabidze // Kardiosomatika. – 2011. – № 1. – S. 81 – 86.
5. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu hronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti (2012) Associacii kardiologov Ukrainy i Ukrainskoj Associacii specialistov po serdechnoi nedostatochnosti / L. G. Voronkov, E. N. Amosova, A. E. Bagrii [i dr.] // Serdechnaja nedostatochnost'. – 2012. – №3. – S. 60 – 96.
6. Seredyuk N.M. Sindrom hronicheskogo legochnogo serdca – yeto kardiologicheskaja, pul'monologicheskaja problema ili problema vracha – internista? / N. M. Seredyuk, V. N. Seredyuk // Vnutrennjaja medicina. – 2007. – № 1. – S. 20 – 27.
7. Aoshiba K. Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes / K. Aoshiba, N. Yokohori, A. Nagai // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2003. – Vol. 28. – P. 555 – 562.
8. bFGF and PDGF-BB have a synergistic effect on the proliferation, migration and VEGF release of endothelial progenitor cells / G. Sufen, Y. Xianghong, C. Yongxia, P. Qian // Cell Biol. Int. – 2011. – Vol. 35 (5). – P. 545 – 551.
9. Bouzeqrhane F. Is angiotensin II a proliferative factor of cardiac fibroblasts? / F. Bouzeqrhane, G. Thibault // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 53. – P. 304 – 312.
10. Cor pulmonale: an overview / M.M. Budev, A.C. Arroliga, H.P. Wiedemann, R.A. Matthay // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2003. – Vol. 24 (3). – P. 233 – 244.
11. Elevated basic fibroblast growth factor levels in patients with pulmonary arterial hypertension / J.I. Benisty, V. V. McLaughlin, M.

J. Landzberg [et al.] // Chest. – 2004. Vol. – 126 (4). – P. 1255 – 1261.

12. Enhanced expression of broblast growth factors and receptor FGFR-1 during vascular remodeling in chronic obstructive pulmonary disease / A. R. Kranenburg, W. I. De Boer, J. H. Van Krieken [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2002. – Vol. 27. – P. 517 – 525.

13. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J. J. V. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P.1787 – 1847.

14. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease: (Updated 2013) [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http:// www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)

15. Induction of apoptosis and Fas receptor/Fas ligand expression by ischemia/reperfusion in cardiac myocytes requires serine 727 of the STAT-1 transcription factor but not tyrosine 701 / A. Stephanou, T. M. Scarabelli, B. K. Brar [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276 (30). – P. 28340 – 28347.

16. Serum vascular endothelial growth factor and its receptor level in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D. Kierszniewska-Stepie D, T. Pietras, P. Gyrski, H. Stepien // Eur. Cytokine Netw. – 2006. – Vol. 17 (1). – P. 75 – 79.

17. World Health Organization. Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee // Circulation. – 1963. – Vol. 27. – P. 594 – 615.

J. Landzberg [et al.] // Chest. – 2004. Vol. – 126 (4). – P. 1255 – 1261.

12. Enhanced expression of broblast growth factors and receptor FGFR-1 during vascular remodeling in chronic obstructive pulmonary disease / A. R. Kranenburg, W. I. De Boer, J. H. Van Krieken [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2002. – Vol. 27. – P. 517 – 525.

13. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J. J. V. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P.1787 – 1847.

14. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease: (Updated 2013) [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http:// www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)

15. Induction of apoptosis and Fas receptor/Fas ligand expression by ischemia/reperfusion in cardiac myocytes requires serine 727 of the STAT-1 transcription factor but not tyrosine 701 / A. Stephanou, T. M. Scarabelli, B. K. Brar [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276 (30). – P. 28340 – 28347.

16. Serum vascular endothelial growth factor and its receptor level in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D. Kierszniewska-Stepie D, T. Pietras, P. Gyrski, H. Stepien // Eur. Cytokine Netw. – 2006. – Vol. 17 (1). – P. 75 – 79.

17. World Health Organization. Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee // Circulation. – 1963. – Vol. 27. – P. 594 – 615.

EFFECT OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS AND ANGIOTENSIN-II RECEPTOR BLOCKERS ON THE DYNAMICS OF MITOGENIC FACTORS OF GROWTH AND APOPTOSIS INDUCERS IN PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY HEART DISEASE

Seredyuk V.N.

State Higher Educational Establishment "Ivano-Frankivsk National Medical University",
Ivano-Frankivsk, Ukraine

The paper studied the dynamics of mitogenic growth factors — basic fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor and apoptosis inducer Fas-Ligand under the influence of angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril, an angiotensin-II receptor blocker candesartan and their combined use in patients with chronic pulmonary heart disease.

Key words: *chronic pulmonary heart disease, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin-II receptor blockers, basic fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, apoptosis inducer.*

Адрес для корреспонденции: e-mail: vseredyuk@inbox.ru

Поступила 03.05.2013

Адрес для корреспонденции: e-mail: xvv2004@yandex.ru

Поступила 07.06.2013