

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ORIGINAL RESEARCHES

<https://doi.org/10.17816/mechnikov20191115-12>

## ДИНАМИКА ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТРАТЕГИЯХ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

С.А. Сайганов, А.М. Кузьмина-Крутецкая

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Сайганов С.А., Кузьмина-Крутецкая А.М. Динамика функции эндотелия при различных стратегиях лечения хронической ишемической болезни сердца // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2019. – Т. 11. – № 1. – С. 5–12. <https://doi.org/10.17816/mechnikov20191115-12>

Поступила: 09.01.2019

Одобрена: 13.02.2019

Принята: 04.03.2019

♦ **Цель** — оценить динамику функции эндотелия у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при различных лечебных подходах. **Материал и методы.** Обследовано 98 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и 30 пациентов контрольной группы без коронарного атеросклероза. Эндотелиальную функцию оценивали с помощью определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови методом проточной цитофлуориметрии и поверхностных маркеров CD146<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup>. В зависимости от лечебной тактики участники исследования были разделены на три группы: группа медикаментозной терапии, группа коронарного стентирования и группа коронарного шунтирования. Через 3 месяца анализировали динамику степени эндотелиальной дисфункции. **Результаты.** Эндотелиальная дисфункция присутствовала у всех пациентов с обструктивным поражением коронарного кровотока и имела связь с классом стенокардии напряжения и анатомической тяжестью коронарного поражения. Улучшению эндотелиальной функции способствовало применение липидоснижающей терапии. Реваскуляризация методом коронарного стентирования ухудшала функцию эндотелия через три месяца после вмешательства. Прямая реваскуляризация миокарда методом коронарного шунтирования не ухудшала эндотелиальную функцию. **Заключение.** Исследование дисфункции эндотелия методом определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови может быть использовано для оценки тяжести эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих липидоснижающую терапию и подвергшихся хирургической реваскуляризации.

♦ **Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция; ишемическая болезнь сердца; хирургическая реваскуляризация; циркулирующие эндотелиальные клетки.

## DYNAMICS OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN DIFFERENT TREATMENT STRATEGIES IN STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE

S.A. Sayganov, A.M. Kuzmina-Krutetskaia

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Sayganov SA, Kuzmina-Krutetskaia AM. Dynamics of endothelial function in different treatment strategies in stable ischemic heart disease. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(1):5-12. <https://doi.org/10.17816/mechnikov20191115-12>

Received: January 9, 2019

Revised: February 13, 2019

Accepted: March 4, 2019

♦ **Aim.** To assess the dynamics of endothelial function by determining circulating endothelial cells in peripheral blood in patients with stable ischemic heart disease within various treatment approaches. **Material and methods.** The study involved 98 patients with stable ischemic heart disease and 30 patients in the control group without coronary atherosclerosis. Endothelial function was assessed by determining the number of circulating endothelial cells in peripheral blood using flow cytometry with antibodies to cell surface markers: CD146<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup> at the baseline. Depending on the treatment tactics, the study participants were divided into 3 groups: the medicamentous therapy group, the group of coronary stenting, and the group of coronary bypass surgery. After 3 months from the baseline, dynamics assessment of endothelial dysfunction was performed. **Results.** Endothelial dysfunction was observed in all patients with obstructive lesions of the coronary blood flow and associated with effort angina class and anatomical severity of coronary disease. Improvement of endothelial function was facilitated by lipid-lowering therapy. Revascularization by coronary stenting impaired endothelial function in three months after the intervention. Myocardial revascularization by coronary bypass did not impair endothelial function. **Conclusion.** Examination of endothelial dysfunction by determining the number of circulating endothelial cells in peripheral blood can be used to assess the severity of endothelial dysfunction in patients with IHD receiving lipid-lowering therapy and undergoing surgical revascularization.

♦ **Keywords:** endothelial dysfunction; ischemic heart disease; surgical revascularization; circulating endothelial cells.

## Введение

Функциональное состояние эндотелия коронарных артерий играет ключевую роль в появлении и прогрессировании ишемической болезни сердца. Помимо выполнения барьерной функции эндотелий проявляет секреторные свойства, выделяя в сосудистое русло биологически активные вещества. Нормально функционирующий эндотелий препятствует ремоделированию сосудистой стенки, адгезии клеток крови к поверхности сосудистой стенки, обладает антитромботическими и фибринолитическими свойствами [1].

Гиперхолестеринемия с повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) часто приводит к повреждению внутренней выстилки артерий. Молекулы агрессивных липидных фракций метаболизируются в эндотелиальных клетках, подавляя эндогенную антиоксидантную систему, усиливая тем самым перекисное окисление липидов. Окисленные липиды продуцируют перекисные кислородные радикалы, инактивирующие оксид азота и тормозящие его синтез. Это в свою очередь приводит к снижению способности сосудов к дилатации в ответ на физиологические стимулы и повреждению эндотелиального слоя. При повреждении эндотелия наблюдаются апоптоз и десквамация эндотелиоцитов, вследствие чего в периферической крови пациентов повышается количество циркулирующих эндотелиальных клеток.

Методика детекции и подсчета количества циркулирующих эндотелиальных клеток с помощью проточной цитофлуориметрии с использованием меченных флуорохромами моно-

клональных антител к поверхностным маркерам CD146<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup> наиболее стандартизована [2–4].

Во многих исследованиях с применением различных методик определения дисфункции эндотелия доказана роль статинов в улучшении эндотелиальной функции [1]. Статины повышают эндотелиальную продукцию оксида азота за счет разнообразных механизмов, объясняющих плейотропные эффекты данной группы липидоснижающих препаратов [5]. Комплексное лечение хронической ишемической болезни сердца (ИБС) включает в себя как оптимальную медикаментозную терапию, так и реваскуляризацию.

**Цель** настоящего исследования заключалась в оценке функции эндотелия у пациентов с хронической ИБС при различных лечебных стратегиях — медикаментозной и хирургической.

## Материалы и методы

На базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ с 2015 по 2018 г. было проведено проспективное когортное исследование. Была отобрана группа из 98 пациентов, средний возраст которых составил от 35 до 70 лет. Все 98 человек страдали ИБС с обструктивным поражением коронарных артерий, подтвержденным данными коронарной ангиографии, и стенокардией напряжения не выше III функционального класса по канадской классификации. В контрольную группу вошли 30 пациентов без обструктивного поражения коронарных артерий по данным коронарной ангиографии.

В исследование не включали пациентов с иными известными причинами дисфункции эндотелия. Критерии исключения: перенесенные острые формы ИБС в течение последних трех месяцев (нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром и инфаркт миокарда), наличие внутрисердечных вмешательств в анамнезе, необходимость выполнения иного внутрисердечного вмешательства (не реваскуляризации), фракция выброса менее 50 %, выполнение коронарной ангиографии не ранее чем за 4 недели до включения в исследование, внутривенные вмешательства в течение последних 7 дней, системные заболевания соединительной ткани, проведение любых общехирургических процедур за последние 3 месяца, перенесенные острые инфекционные заболевания в течение трех месяцев, онкологический анамнез, трансплантации в анамнезе.

В зависимости от запланированной лечебной стратегии пациенты были распределены на три группы. В первую группу вошли пациенты, не нуждающиеся в реваскуляризации миокарда ( $n = 31$ , медикаментозная группа). Вторую группу составили 37 пациентов, нуждавшихся в реваскуляризации, методом выбора которой стало чрескожное вмешательство со стентированием. Третья группа состояла из 30 человек, которым выполняли операцию коронарного шунтирования на открытом сердце.

На этапе включения в исследование оценивали клинический статус пациента (функциональный класс стенокардии напряжения

и хронической сердечной недостаточности), липидный профиль, тяжесть поражения коронарного русла с использованием онлайн-калькулятора SYNTAX SCORE (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery), эндотелиальную функцию. Динамическое обследование, включающее оценку клинического статуса, липидного профиля и дисфункции эндотелия, проводили спустя три месяца от момента реваскуляризации.

Эндотелиальную дисфункцию оценивали методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных флуоресцентно меченных антител к CD146<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup>, из периферической крови из расчета на  $3 \cdot 10^5$  лейкоцитов выделяли циркулирующие эндотелиальные клетки (CYTOMICS FC 500 Beckman Coulter, США)[4].

В группах хирургического лечения была осуществлена полная реваскуляризация миокарда. Коронарное стентирование проводили с использованием коронарных стентов с лекарственным покрытием третьего поколения (Orsiro и BioMatrix). Коронарное шунтирование всем пациентам выполняли на работающем сердце без подключения аппарата искусственного кровообращения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программной системы StatPlus: mac (версия 6.3). Средние величины описаны в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), за исключением циркулирующих эндотелиальных

Таблица 1 / Table 1

Общая характеристика исследуемых групп  
General characteristics of study groups

Показатели	Группа 1 ( $n = 31$ )	Группа 2 ( $n = 37$ )	Группа 3 ( $n = 30$ )	Контроль ( $n = 30$ )	Достоверность различий, $p$
Мужчины, $n$ (%)	19 (61,3)	25 (67,6)	21 (70,0)	17 (56,7)	>0,5
Возраст, лет $M \pm \sigma$	63,1 $\pm$ 4,8	63,5 $\pm$ 5,2	62,2 $\pm$ 5,6	56,8 $\pm$ 6,4	>0,5
Курение, $n$ (%)	17 (54,8)	21 (56,7)	19 (63,3)	9 (30,0)	>0,5
ГБ, $n$ (%)	28 (90,3)	34 (91,9)	28 (93,3)	23 (76,7)	>0,5
СД, $n$ (%)	8 (25,8)	10 (27,0)	12 (40,0)	5 (16,7)	>0,5
Анамнез ИМ (%)	7 (22,6)	10 (27,0)	11 (36,0)	–	>0,5

Примечание. ГБ — гипертоническая болезнь, СД — сахарный диабет, ИМ — инфаркт миокарда.

клеток (ЦЭК), значения которых представлены в виде медианы и квартильного размаха. Статистическую значимость отличий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и коэффициента корреляции Спирмена. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

### Результаты

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, стажу курения, наличию сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, инфаркт миокарда

в анамнезе; табл. 1). Липидный профиль у пациентов исследуемых групп также значимо не отличался (табл. 2). В ходе исследования оценивали исходный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), факт приема статинов и достижение целевого уровня ЛПНП на момент начала исследования. Целевой уровень ЛПНП был принят за 1,8 ммоль/л для всех групп, в том числе для пациентов контрольной группы.

У лиц, включенных в исследование, выявлено последовательное повышение класса стенокардии и сердечной недостаточности, а также степени поражения коронарного русла от контрольной группы к группе коронарного шунтирования. Так, у больных, которым требовалась

Таблица 2 / Table 2

#### Липидный профиль пациентов на момент включения в исследование Lipid profile of patients at the baseline

Показатель	Группа 1 (n = 31) M ± σ	Группа 2 (n = 37) M ± σ	Группа 3 (n = 30) M ± σ	Контроль (n = 30) M ± σ	Достоверность различий, p
Исходный уровень ЛПНП, ммоль/л	2,09 ± 0,87	2,24 ± 0,89	2,26 ± 0,90	2,27 ± 0,78	>0,5
Терапия статинами, n (%)	25 (80,6)	35 (94,6)	29 (96,7)	13 (43,3)	>0,5
Целевой уровень ЛПНП, n (%)	8 (25,8)	8 (21,6)	7 (23,3)	3 (10)	>0,5

Примечание. ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Таблица 3 / Table 3

#### Функциональный класс пациентов на момент включения в исследование Functional class of patients at the baseline

ФК	Группа 1 (n = 31), n (%)	Группа 2 (n = 37), n (%)	Группа 3 (n = 30), n (%)	Контроль (n = 30), n (%)	Достоверность
Стенокардия напряжения, CCS					
0	2 (6,4)	0	0	15 (50)	$\chi^2 = 33,6; df = 9;$ $p < 0,01$
I	8 (25,8)	7 (18,9)	3 (10)	11 (36,7)	
II	21 (67,7)	26 (70,3)	22 (73,3)	4 (13,3)	
III	0	4 (10,8)	5 (16,7)	0	
Функциональный класс сердечной недостаточности, NYHA					
0	0	0	0	2 (6,7)	$\chi^2 = 13,7; df = 6;$ $p < 0,05$
I	13 (35,1)	11 (35,4)	8 (26,7)	16 (53,3)	
II	18 (48,6)	26 (83,9)	22 (73,3)	12 (40)	

Примечание. ФК — функциональный класс, CCS — класс стенокардии напряжения по классификации Канадского кардиологического общества, NYHA — класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов.

реваскуляризация, тяжесть поражения коронарных артерий была закономерно выше, чем в группе медикаментозной терапии и у лиц без обструктивного поражения коронарных артерий (табл. 3).

У пациентов с коронарным атеросклерозом число ЦЭК на момент включения в исследование было выше нормы, что подтверждает наличие дисфункции эндотелия. Из рис. 1 видно, что число ЦЭК было выше в группах с обструктивным поражением коронарных артерий в сравнении с контрольной группой. Число ЦЭК представлено в виде медианы и квартилей и составило 12 (10,5–16) для пациентов первой группы, 12 (10–16) — для второй группы, 14 (11–17) — для третьей группы и 10 (7,25–12,75) для контрольной группы.

Больше ЦЭК в периферической крови было выявлено у пациентов с наличием обструктивного поражения коронарного русла. Кроме того, число циркулирующих эндотелиоцитов коррелировало с анатомической тяжестью поражения (табл. 4).

По результатам динамического обследования пациентов через три месяца после начала исследования оценивали общее число ЦЭК в группах, а также анализировали количество ЦЭК в подгруппах со снижением ЛПНП > 25 % от исходного уровня. Всем больным в момент включения в исследования проводили коррекцию липидснижающей терапии. В группе медикаментозной терапии обнаружено достоверное уменьшение числа ЦЭК в динамике как в общей группе, так и в подгруппе со снижением ЛПНП > 25 %. В группе реваскуляризованных пациентов с применением метода коронарного стентирования достоверно увеличивалось количество ЦЭК в динамике вне зависимости от снижения ЛПНП. В группе коронар-

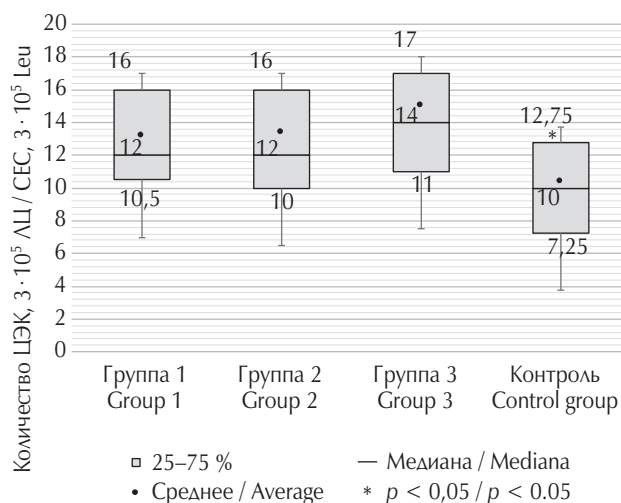


Рис. 1. Количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в разных группах

Fig. 1. Number of circulating endothelial cells (CEC) in different groups

ного шунтирования динамики количества ЦЭК зарегистрировано не было. У больных в контрольной группе общее число ЦЭК достоверно не изменилось. Однако в подгруппе пациентов со снижением ЛПНП > 25 % показатели эндотелиальной функции улучшались. Подробно результаты динамического обследования представлены в табл. 5.

## Обсуждение

Во многих исследованиях с применением различных методик была неоднократно установлена эндотелиальная дисфункция у пациентов с наличием коронарного атеросклероза [8, 9]. Результаты настоящего исследования подтверждают результаты, полученные ранее,

Таблица 4 / Table 4

Корреляция между количеством циркулирующих эндотелиальных клеток и тяжестью коронарного поражения  
Correlation between the number of CEC and severity of coronary disease

Показатель	Группа 1 (n = 31)	Группа 2 (n = 37)	Группа 3 (n = 30)
ЦЭК, кл/3 · 10 <sup>5</sup> ЛЦ, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	12 (10,5–16)	2–12 (10–16)	14 (11–17)
Баллы по SS M ± σ	9,6 ± 3	18 ± 5,2	23,9 ± 6,3
Корреляция	r = 0,53 p < 0,0005	r = 0,56 p < 0,05	r = 0,73 p < 0,005

Примечание. ЦЭК — циркулирующие эндотелиальные клетки, ЛЦ — лейкоциты, SS — баллы по SYNTAX SCORE.

Таблица 5 / Table 5

**Динамика числа циркулирующих эндотелиальных клеток**  
**Circulating endothelial cells dynamics**

Группа	Количество ЦЭК исходно из расчета на $3 \cdot 10^5$ ЛЦ Ме ( $Q_1-Q_3$ )	Количество ЦЭК через 3 месяца из расчета на $3 \cdot 10^5$ ЛЦ Ме ( $Q_1-Q_3$ )	Достоверность, <i>p</i>
Группа 1 <i>n</i> = 31	12 (10,25–16)	11,5 (9–13,75)	<0,005
Подгруппа 1 со снижением ЛПНП > 25 % <i>n</i> = 13	15 (11,75–17)	10,5 (8,5–12,25)	<0,005
Группа 2 <i>n</i> = 37	11,5 (9,25–16)	20,5 (18–27,5)	<0,0001
Подгруппа 2 со снижением ЛПНП > 25 % <i>n</i> = 18	11,5 (10–15,75)	21 (17–30)	<0,0005
Группа 3 <i>n</i> = 30	14 (11–17)	14 (12–16)	0,3
Подгруппа 3 со снижением ЛПНП > 25 % <i>n</i> = 15	16 (12–19)	14 (13–16)	0,3
Контрольная группа <i>n</i> = 30	10 (7,25–12,75)	8 (6–13,5)	0,1
Подгруппа со снижением ЛПНП > 25 % <i>n</i> = 14	12,5 (10–14,25)	7,5 (6,25–11)	<0,05

Примечание. ЦЭК — циркулирующие эндотелиальные клетки, ЛЦ — лейкоциты, ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

а также указывают на связь между тяжестью коронарного поражения и степенью эндотелиальной дисфункции.

Медикаментозная терапия стабильной ИБС направлена на снижение клинических проявлений ИБС и предотвращение сердечно-сосудистых событий. Для профилактики инфаркта миокарда и смерти от ИБС необходимо добиться снижения частоты острых тромботических событий и развития систолической дисфункции левого желудочка. Эти цели достигаются путем замедления прогрессирования атеросклероза коронарных артерий, снижения воспаления сосудистой стенки и стабилизации бляшки. Вклад липидоснижающей терапии статинами в снижение сердечно-сосудистых рисков представляется колоссальным не только за счет снижения уровня липидов в циркулирующей крови, но и за счет улучшающих эндотелиальную функцию плеiotропных эффектов [10, 11]. В проведенном исследовании подтверждена роль интенсивной липидоснижающей терапии статинами в улучшении функции эндотелия и вы-

явлена связь между степенью снижения ЛПНП и улучшением функции эндотелия. Полученные данные вносят вклад в определение лечебных целей для улучшения прогноза пациентов со стабильным течением ИБС.

На протяжении многих лет ведутся активные исследования о степени вклада в улучшение прогноза пациентов с хронической ИБС различных лечебных стратегий: медикаментозной терапии, хирургической реваскуляризации с использованием разных методик и сочетаний разных подходов. Данные исследований порой противоречивы, и многие исследования выполнены несколько десятилетий назад, когда отсутствовали современные мощные липидоснижающие препараты и еще не были усовершенствованы хирургические подходы [12]. В результате исследования выявлено выраженное ухудшение функции эндотелия через три месяца после чрескожного коронарного вмешательства, нивелирующее положительный эффект статинов. На основании полученных результатов невозможно сделать выводы о том, насколько

ко важна роль коронарного стентирования в выживаемости пациентов, однако столь выраженное ухудшение функции эндотелия вносит определенный вклад в представления о течении атеросклероза после коронарных вмешательств. Ухудшение функции эндотелия в этой группе пациентов можно объяснить следующими особенностями: наличием жесткой повреждающей структуры внутри коронарного сосуда, цитостатическим лекарственным покрытием стента, получением двойной дезагрегантной терапии, сроками оценки функции эндотелия. В исследовании не было выявлено ухудшения эндотелиальной функции через три месяца после коронарного шунтирования, однако и положительный эффект от медикаментозной терапии в отношении функции эндотелия в этой группе отсутствовал. Настоящие результаты могут быть обусловлены более высоким уровнем системной воспалительной реакции после обширного хирургического вмешательства. Для уточнения дальнейшей динамики функции эндотелия после хирургической реваскуляризации представляется необходимым проведение более длительных и детальных исследований.

### Заключение

Оценка эндотелиальной функции путем вычисления числа циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови может быть использована для скрининга тяжести коронарного поражения, а также может служить дополнительным диагностическим критерием определения степени сердечно-сосудистого риска. После реваскуляризации методом коронарного стентирования в течение как минимум трех месяцев происходит значительное ухудшение функции эндотелия. Динамическое определение дисфункции эндотелия у пациентов, получающих липидснижающую терапию, а также подвергнутых реваскуляризации методом коронарного стентирования и шунтирования, может использоваться с целью дополнительной оценки эффективности терапии.

*Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

### Литература

1. Атеросклероз венечных артерий и ишемическая болезнь сердца / Под ред. И.Е. Ганелиной. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. [Atherosclerosis of coronary arteries and ischemic heart disease / Ed. by I.E. Ganelinoi. Saint Petersburg: Izdatel'stvo SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2012. (In Russ.)]
2. Woywodt A, Blann A, Kirsch T, et al. Isolation and enumeration of circulating endothelial cells by immunomagnetic isolation: proposal of a definition and a consensus protocol. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(3):671-677. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01794.x>.
3. Erdbruegger U, Haubitz M, Woywodt A. Circulating endothelial cells: A novel marker of endothelial damage. *Clinica Chimica Acta*. 2006;373(1-2):17-26. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.05.016>.
4. Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., и др. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60. – № 4. – С. 23–39. [Feoktistova VS, Vavilova TV, Sirotkina OV, et al. The new approach to evaluation of endothelium dysfunction: detection of number of circulating endothelium cells using flow cytometry technique. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2015;60(4):23-39. (In Russ.)]
5. Oikonomou E, Siasos G, Zaromitidou M, et al. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):159-164. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.014>.
6. Oesterle A, Laufs U, Liao J. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(1):229-243. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.308537>.
7. Nakata T, Fujii K, Fukunaga M, et al. Morphological, Functional, and Biological Vascular Healing Response 6 Months after Drug-Eluting Stent Implantation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2015;88(3):350-357. <https://doi.org/10.1002/ccd.26273>.
8. Bonetti P, Lerman L, Lerman A. Endothelial Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168-175. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc>.
9. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress, and Risk of Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2001;104(22):2673-2678. <https://doi.org/10.1161/hc4601.099485>.
10. Satoh M, Takahashi Y, Tabuchi T, et al. Cellular and molecular mechanisms of statins: an update on pleiotropic effects. *Clin Sci*. 2015;129(2):93-105. <https://doi.org/10.1042/cs20150027>.
11. Hermida N, Balligand J. Low-Density Lipoprotein-Cholesterol-Induced Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress: The Role of Statins. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(8):1216-1237. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5537>.
12. Берштейн Л.Л., Збышевская Е.В., Катамадзе Н.О., и др. ISCHEMIA — крупнейшее в истории рандомизирован-

ное исследование по стабильной ишемической болезни сердца. Исходные характеристики включенных пациентов на примере российского центра // Кардиология. – 2017. – Т. 57. – № 10. – С. 12–19. [Bershtein LL, Zbyshevskaya EV, Katamadze NO, et al. ISCHEMIA —

krupneishee v istorii randomizirovannoe issledovanie po stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa. Iskhodnye kharakteristiki vklyuchennykh patsientov na primere rossiiskogo tsentra. *Kardiologiya*. 2017;57(10):12-19. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.10.10038>.

◆ **Адрес автора для переписки** (*Information about the author*)

*Анастасия Михайловна Кузьмина-Крутецкая / Anastasiya Kuzmina-Krutetskaia*

Тел. / Tel. +7(921)4013644

E-mail: [akrutetskaya@gmail.com](mailto:akrutetskaya@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-9905-4804>