

Эндотелийпротективная функция статинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом

Марина Вячеславовна Климушина*, Надежда Георгиевна Гуманова,
Александр Юрьевич Горшков, Наталья Евгеньевна Гаврилова,
Виктория Алексеевна Метельская, Сергей Анатольевич Бойцов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр 3

Цель. Изучить взаимосвязь между уровнем эндотелина и приемом гиполипидемических препаратов у пациентов с верифицированным поражением коронарных артерий.

Материал и методы. В исследование было включено 447 пациентов (320 мужчин и 127 женщин) в возрасте $62,7 \pm 8,8$ лет с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, подтвержденным методом коронароангиографии. Уровень эндотелина в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Результаты. Выявлена отрицательная корреляция между приемом статинов и уровнем эндотелина у мужчин ($r = -0,11$; $p = 0,04$). У мужчин, принимающих статины ($n = 309$), уровень эндотелина в 1,8 раз ниже по сравнению с мужчинами, не принимающими статины. У женщин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий взаимосвязи между приемом статинов и уровнем эндотелина в сыворотке крови не выявлено.

Заключение. У мужчин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, в отличие от женщин, прием статинов отрицательно коррелирует с уровнем эндотелина и ассоциирован почти с двукратным его снижением. Взаимосвязи между концентрацией эндотелина и приемом других лекарственных препаратов не выявлено.

Ключевые слова: атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, эндотелин, статины.

Для цитирования: Климушина М.В., Гуманова Н.Г., Горшков А.Ю., Гаврилова Н.Г., Метельская В.А., Бойцов С.А. Эндотелийпротективная функция статинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):503-508. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-503-508

Endothelium Protective Function of Statins in Men and Women with Coronary Atherosclerosis

Marina V. Klimushina*, Nadezhda G. Gumanova, Alexander Ju. Gorshkov, Natalia E. Gavrilova, Victoria A. Metel'skaja, Sergey A. Boytsov
State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study the relationship between serum endothelin levels and lipid-lowering therapy in patients with confirmed coronary atherosclerosis.

Material and methods. Patients ($n = 447$; 320 men and 127 women; mean age 62.7 ± 8.8 years) with coronary atherosclerosis, confirmed by coronary angiography, were included into the study. Serum endothelin levels were assessed by enzyme immunoassay (ELISA).

Results. Negative correlation between the statins receiving and serum endothelin level was found in men ($r = -0.11$; $p = 0.04$). Serum endothelin level was 1.8 times lower in men who received statins, compared with men without statin therapy. The relationship between statins receiving and serum endothelin level was not found in women with coronary atherosclerosis.

Conclusion. The statins receiving in men with coronary atherosclerosis, in contrast to women, negatively correlated with serum endothelin level and is associated with its almost twofold reduction. Relationship between serum endothelin level and receiving other drugs was not found.

Keywords: atherosclerosis, endothelial dysfunction, endothelin, statins.

For citation: Klimushina M.V., Gumanova N.G., Gorshkov A.Ju., Gavrilova N.E., Metel'skaja V.A., Boytsov S. A. Endothelium Protective Function of Statins in Men and Women with Coronary Atherosclerosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):503-508. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-503-508

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): mklimushina@gmail.com

Атеросклероз коронарных сосудов, часто развивающийся бессимптомно в течение многих лет, лежит в основе многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Начальным этапом атерогенеза является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [1,2], обусловленная нарушением функциональной активности сосудистого эндотелия и сопровождающаяся дисбалансом продукции вазоактивных соединений – вазодилататоров

и вазоконстрикторов, приводящим к нарушению регуляции сосудистого тонуса.

Одним из вазоактивных соединений, обладающих мощным вазоконстрикторным действием, является эндотелин [3]. Эндотелин – это пептид, состоящий из 21 аминокислоты, образующийся из большого эндотелина (38 аминокислотных остатков) под влиянием эндотелийпревращающего фермента. Повышенный уровень эндотелина в плазме крови наблюдается при таких состояниях, как острый инфаркт миокарда [4], сердечная недостаточность [5], ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Received / Поступила: 28.06.2016

Accepted / Принята в печать: 12.09.2016

[6] и ассоциирован с основными факторами риска ССЗ [7]. Таким образом, дисбаланс продукции эндотелина может свидетельствовать об ЭД и о других ассоциированных нарушениях, детерминирующих развитие атеросклероза, иными словами – повышенный уровень эндотелина мог бы выступать в роли маркера ЭД.

Изучению возможности коррекции ЭД с помощью лекарственной терапии уделяется большое внимание [8, 9]. Особый интерес представляет изучение плеiotропного эффекта статинов в части их влияния на сосудистый эндотелий [10, 11]. Известно, что помимо гиполипидемического действия, влияние статинов на эндотелий может быть обусловлено их антиоксидантными, противовоспалительными, антитромботическими свойствами [12–14]. Плеiotропные эффекты статинов обусловлены тем, что наряду с ингибированием фермента ГМГ-КоА редуктазы, катализирующего превращение ГМГ-КоА в мевалонат, происходит блокирование нижележащих звеньев цепи синтеза холестерина, приводящих к образованию жирнокислотных остатков. Эти длинноцепочечные жирнокислотные остатки необходимы для посттрасляционных модификаций низкомолекулярных сигнальных GTP-связывающих белков – Rho, Ras и Ral и др. [15]. Присоединяясь к белку, жирнокислотные остатки обеспечивают его встраивание в клеточную мембрану. Невстроенный в мембрану белок теряет свою функциональную активность, блокируя регулируемый им каскад сигнальных реакций.

Цель настоящей работы состояла в изучении взаимосвязи между концентрацией в плазме крови эндотелина, приемом статинов и других лекарственных препаратов, применяемых для лечения ССЗ, у пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом.

Материал и методы

В описательное исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 30 до 80 лет, поступавшие на обследование и лечение в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России в 2012–2013 гг. с подозрением на ИБС, имевшие показания для проведения коронароангиографии (КАГ) и последующего стентирования в зависимости от ее результата. Критерием включения в исследование было наличие любой степени атеросклеротического поражения коронарных артерий, подтвержденного при КАГ.

Критериями исключения из исследования служили: перенесенный менее полугода назад инфаркт миокарда или мозговой инсульт; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III и более стадии (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²); сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина $> 7,5\%$); фракция выброса левого желудочка $< 40\%$; онкологические заболевания; за-

болевания системы крови, в том числе тромбоцитопатии и коагулопатии; заболевания иммунной системы, беременность и период лактации.

Контрольную группу составили относительно здоровые добровольцы: мужчины и женщины в возрасте от 40 до 50 лет с сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE, не превышающим 2%.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ». Все пациенты и лица контрольной группы подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Артериальное давление отражает сосудистый тонус и является характеристикой эндотелиальной функции. Измерение АД было необходимо для характеристики исследуемой группы с точки зрения оценки сосудистого тонуса. Артериальное давление (АД) измеряли на правой руке в положении сидя после 5–10-минутного отдыха 2 раза с интервалом 5 мин, анализировали среднее 2-х измерений. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли в течение 60 сек в положении пациента сидя после отдыха.

Забор крови производили из локтевой вены после 12 час голодания. Сыворотку крови получали методом центрифугирования при 1000 g, 20 мин, при 4°C. Сыворотку аликвотировали и хранили при -26 °C до анализа.

В сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (после осаждения липопротеинов низких плотностей (ЛПНП) фосфорновольфрамом натрия в присутствии хлористого магния) ферментными методами с использованием диагностических наборов фирмы «Human» (Германия) на анализаторе «Konelab 20i» (Финляндия). Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда.

Концентрацию эндотелина 1–21 определяли с помощью набора реагентов фирмы «Biomedica» (Австрия) методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISE в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ данных проводили с применением пакета программ Statistica 8.0. Для каждой из непрерывных величин определяли среднее арифметическое и стандартное отклонение (SD). Для оценки различий между двумя группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, для оценки различий между несколькими группами – непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Для выявления связей между сопоставляемыми показателями применяли метод рангового корреляционного анализа Спирмена. Различия, при которых $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимые.

Table 1. Main clinical and anthropometric and biochemical parameters in the studied groups

Таблица 1. Основные клинико-антропометрические и биохимические показатели в изучаемых группах

Параметр	Основная группа (n=447)		Контроль (n=50)	
	Мужчины (n=320)	Женщины (n=127)	Мужчины (n=20)	Женщины (n=30)
Возраст, лет	59,8±9,1†	65,6±8,4*†	43,2±2,4	44,3±3,5
ИМТ, кг/м ²	29,1±4,4	29,9±5,1†	26,1±4,5	22,8±4,9
САД, мм рт. ст.	130,3±15,2	132,8±15,3†	124,0±12,1	115,5±5,8
ДАД, мм рт. ст.	80,6±8,7	80,0±7,3†	79,2±9,2	74,6±4,8
ЧСС, уд/мин	68,7±7,8	71,0±7,8*†	62,5±7,6	65,8±8,2
Эндотелин, фмоль/мл	2,86±3,50	2,94±3,56	3,21±4,05	3,92±5,15
Общий ХС, ммоль/л	4,83±1,20†	5,20±1,45*†	6,02±0,64	5,73±0,77
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,99±1,05†	3,28±1,40*†	4,35±0,78	3,85±0,65
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,95±0,20	1,06±0,30*†	1,07±0,39	1,46±0,32
ТГ, ммоль/л	1,93±1,25	1,93±1,54†	1,2±0,74	0,88±0,37

*p<0,05 по сравнению с мужчинами основной группы; †p<0,05 по сравнению с аналогичной подгруппой в контроле

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды

Результаты

В исследование были включены 447 пациентов (320 мужчин и 127 женщин) с коронарным атеросклерозом различной степени в возрасте 62,7±8,8 лет (основная группа). Контрольную группу составили относительно здоровые добровольцы (n=50; 20 мужчин и 30 женщин) в возрасте 44,0±2,4 лет, без факторов риска ССЗ. Основные клинико-антропометрические показатели пациентов основной и контрольной группы, уровень эндотелина и липидный профиль представлены в табл. 1.

Table 2. Pharmacotherapy in patients of the active group

Таблица 2. Фармакотерапия у пациентов основной группы

Медикаменты	Мужчины (n = 320)	Женщины (n = 127)
Статины (аторвастатин, розувастатин, симвастатин), %	96,6	93,2
Антикоагулянты (варфарин), %	3,7	4,8
Антиагреганты, %		
Клопидогрел	72,4	64,0
Ацетилсалициловая кислота	96,0	93,2
Ингибиторы АПФ, %	73,0	68,9
Антагонисты кальциевых каналов, %	24,0	34,9
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, %	13,3	19,4
Бета-адреноблокаторы, %	90,0	85,0
Доноры оксида азота (органические нитраты), %	32,0	40,7
Антагонисты альдостерона, %	2,2	5,8
Диуретики, %	21,4	33,9

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

Среди пациентов основной группы женщины отличались от мужчин по возрасту, ЧСС, общему ХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП (p<0,05).

Мужчины и женщины основной группы имели более низкий уровень общего ХС и ХС ЛПНП по сравнению с мужчинами и женщинами контрольной группы (p<0,05). Это, вероятнее всего, обусловлено гипوليцидемическим действием статинов. У женщин основной группы в отличие от мужчин наблюдался также более низкий уровень ХС ЛПВП (p<0,05). Уровень общего ХС, ХС ЛПНП у мужчин основной группы был ниже по сравнению с таковыми контрольной группы (p<0,05 для обоих). У женщин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий наблюдался более низкий уровень всех показателей липидного профиля, по сравнению с контрольной группой, за исключением уровня ТГ (табл. 1).

Средняя концентрация эндотелина в исследуемой когорте составила 2,90±3,53 фмоль/мл. Различий в уровне эндотелина в зависимости от пола не обнаружено. Не выявлено и различий в уровне эндотелина между мужчинами обеих групп, также и между женщинами.

Данные по лекарственной терапии у пациентов основной группы представлены в табл. 2.

Из 309 мужчин, находившихся на терапии статинами, 59% (n=180) принимали препарат до поступления в стационар в течение 6 мес и более, что рассматривалось при расчетах как длительный прием препарата. Остальным 41% (n=129) статины были назначены при поступлении в стационар, т.е. пациенты принимали препарат не менее чем однократно к моменту забора крови, что рассматривалось как краткосрочный прием препарата. Из всех статинов 88% составляли липо-

Table 3. Endothelin level and lipid profile, depending on the lipophilic statins in men with coronary artery disease who were taking statins

Таблица 3. Уровень эндотелина и показателей липидного профиля в зависимости от липофильности статина у мужчин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, принимавших статины (n=309)

Параметр	Липофильные статины (n=272) против гидрофильных статины (n=37)	p
Эндотелин, фмоль/мл	2,77±3,31 против 3,24±5,02	>0,05
Общий ХС, ммоль/л	4,62±1,18 против 4,35±1,17	0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,87±1,03 против 2,62±1,17	0,02
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,25 против 0,93±0,21	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,85±1,29 против 1,73±0,91	>0,05

ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды

фильные статины (аторвастатин и симвастатин) и 12% – гидрофильные (розувастатин и правастатин). Доза статинов у мужчин варьировала от 5 до 80 мг в следующем соотношении: 5 мг – 1%, 10 мг – 8%, 20 мг – 33%, 40 мг – 49%, 80 мг – 9%. Средняя доза составила 34,8 мг.

Различий в уровне эндотелина в зависимости от длительности приема статинов и дозы у мужчин не выявлено, также как и от принадлежности статинов к классу липо- или гидрофильных (табл. 3). В отличие от концентрации эндотелина уровень общего ХС зависел от длительности приема статинов ($4,66 \pm 1,17$ ммоль/л до

поступления в стационар против $5,05 \pm 1,2$ ммоль/л во время пребывания в стационаре; $p=0,004$) и дозы препарата.

Из всех возможных вариантов комбинаций низких и высоких доз статинов различия были обнаружены между теми пациентами мужского пола, кто принимал статины в дозе 10 мг против тех, кто принимал статины в дозе от 20 до 80 мг ($4,30 \pm 1,2$ ммоль/л против $4,87 \pm 1,2$ ммоль/л; $p=0,017$, соответственно). Это дает нам основания предполагать, что статины в отношении эндотелина оказывают более быстрые эффекты по сравнению с воздействием на уровень общего ХС, и эти эффекты менее чувствительны к дозе препарата.

С учетом всего вышесказанного для дальнейшего расчета мужчин, находившихся на терапии статинами, вне зависимости от длительности приема препарата объединили в одну группу. Это объединение обусловлено, с одной стороны, показанным отсутствием различий в уровне эндотелина, которые были бы связаны с длительностью приема препарата, а с другой стороны, опирается на экспериментальные данные, демонстрирующие быстрые эффекты статинов, способные проявляться в течение нескольких часов [16-20].

Анализ взаимосвязей между медикаментозной терапией и уровнем эндотелина у мужчин основной группы выявил слабую, но статистически значимую отрицательную корреляцию ($r=-0,11$; $p<0,05$). Было показано, что у всех мужчин, принимавших статины, уровень эндотелина был в 1,8 раз ниже по сравнению с мужчинами, не принимавшими статины ($2,80 \pm 3,48$ фмоль/мл против $4,98 \pm 4,24$ фмоль/мл; $p<0,05$; рис. 1). При этом уровень эндотелина у мужчин, не принимавших статины, был более чем в полтора раза выше по сравнению с уровнем эндотелина у мужчин контрольной группы ($4,98 \pm 4,24$ фмоль/мл против $3,21 \pm 4,05$ фмоль/мл; $p<0,05$). Интересно, что уровень эндотелина у мужчин, принимавших статины, не отличался от уровня эндотелина у мужчин контрольной группы ($2,80 \pm 3,48$ фмоль/мл против $3,21 \pm 4,05$ фмоль/мл; $p<0,05$).

Из табл. 3 видно, что у мужчин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий различий в уровне эндотелина в зависимости от класса статинов не наблюдалось. При этом на фоне приема гидрофильных статинов уровень общего ХС и ХС ЛПНП ниже, чем на фоне приема липофильных статинов ($p<0,05$) при отсутствии различий в уровнях ХС ЛПВП и ТГ.

Таким образом, терапия статинами у мужчин основной группы по-разному ассоциирована с уровнями эндотелина и холестерина. В уровне эндотелина наблюдались различия, связанные только с фактом приема препарата, в отличие от общего ХС, уровень которого различался в зависимости от длительности приема и дозы препарата.

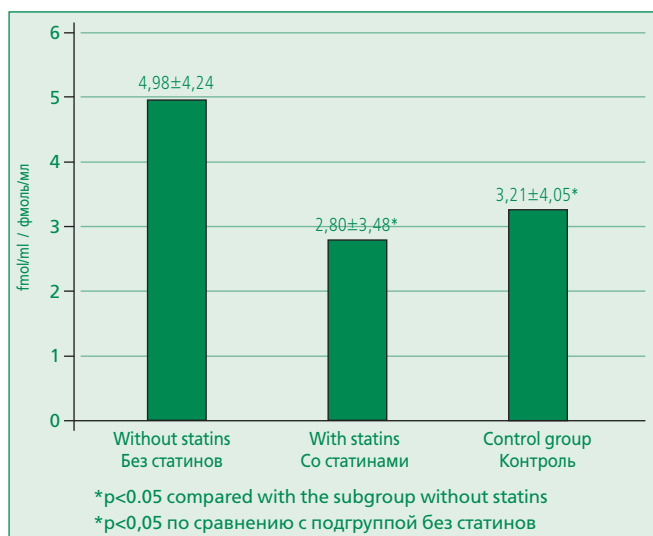


Figure 1. Endothelin level in men with coronary artery disease, depending on the reception of statins, and in men of the control group

Рисунок 1. Уровень эндотелина у мужчин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий в зависимости от приема статинов и у мужчин контрольной группы

Среди женщин ($n=118$), находившихся на терапии статинами, 60% ($n=71$) принимали статины до поступления в стационар в течение 6 и более мес (длительный прием), и 40% ($n=47$) начали прием статинов в стационаре (краткосрочный прием).

У женщин взаимосвязей уровня эндотелина ни с фактом приема препарата, ни с длительностью приема статинов, ни с их дозой, ни с принадлежностью статинов к классу липо- или гидрофильных не обнаружено. При этом уровень общего ХС у женщин основной группы зависел от дозы препарата, но не зависел от длительности приема. Из всех возможных вариантов комбинаций низких и высоких доз статинов различия были обнаружены между теми пациентами женского пола, кто принимал статины в дозе от 5 до 10 мг против тех, кто принимал статины в дозе от 40 до 80 мг ($4,30 \pm 1,13$ ммоль/л против $5,23 \pm 1,45$ ммоль/л; $p=0,009$). Таким образом, терапия статинами у женщин с коронарным атеросклерозом также, как и у мужчин, по-разному ассоциирована с уровнями эндотелина и холестерина. В уровне эндотелина различия, связанные с приемом препарата не наблюдались, в то время как в уровне общего ХС наблюдались различия, связанные с дозой препарата, но не длительностью его приема.

Взаимосвязи между концентрацией эндотелина и приемом других лекарственных препаратов ни у мужчин, ни у женщин не выявлено.

Обсуждение

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о взаимосвязи между терапией статинами и уровнем эндотелина у больных с верифицированным коронарным атеросклерозом, которая имела место только среди лиц мужского пола. Более того, у мужчин прием статинов ассоциирован с почти 2-х кратным снижением уровня эндотелина у принимавших статины, по сравнению с пациентами, не принимавшими препараты этой группы. Более низкий уровень эндотелина у лиц, находящихся на терапии статинами, отмеченный в настоящем исследовании, согласуется с данными мета-анализа 15 независимых испытаний, где было показано, что статины ассоциированы с более низким уровнем эндотелина в плазме крови независимо от продолжительности лечения и дозы препарата. Примечательно, что липофильные статины (аторвастатин, симвастатин, флувастатин и церивастатин) снижают концентрацию эндотелина в большей степени по сравнению с гидрофильными (правастатин) [21], что, однако, не получило подтверждения в нашем исследовании. Кроме указанных, к липофильным статинам относятся ловастатин и питавастатин, а к гидрофильным – розувастатин. Липофильные статины проникают в клетку путем пассивной диффузии, поэтому они широко распространяются в различных тканях, в то время как гидрофильные ста-

тины специфичны в отношении печени и для проникновения в клетку задействуют различные транспортные механизмы, что, как полагают, ограничивает их возможности в отношении плеiotропных эффектов [22].

Мы показали, что уровень эндотелина, в отличие от уровня общего ХС, не связан ни с длительностью приема статинов, ни с дозой препарата. Отсюда мы предполагаем, что воздействие статинов на этот регуляторный медиатор сосудистого тонуса относится к быстрым, время-зависимым эффектам статинов. Быстрые эффекты статинов подтверждены многочисленными экспериментальными данными. Показано, что аторвастатин и симвастатин в концентрации 10 мМ значительно снижают уровень матричной мРНК про-эндотелина-1 после 24-час инкубации с препаратом на культуре клеток бычьей аорты. Этот эффект замечен уже через 8 час инкубации [23]. Показано на 10 пациентах, имеющих по показаниям фистулу для оттока желчи, что концентрация ХС в желчи снижается на 70% от базального уровня в течение 5-7 час после однократного приема правастатина в дозе 80 мг [20]. При лечении пациентов церивастатином в дозе 0,15 мг/д через 3 дня отмечалась тенденция к снижению уровней С-реактивного белка и VCAM-1, а значимая динамика их уровнем отмечена через 3 мес [24].

Согласно полученным в настоящей работе результатам, у женщин, находившихся на аналогичной с мужчинами лекарственной терапии, взаимосвязь терапии статинами с уровнем эндотелина отсутствует. Возможно, различия между мужчинами и женщинами в действии статинов на эндотелин связано с гормональным статусом. Было показано, что половые гормоны влияют на уровень эндотелина в плазме крови: мужские гормоны (тестостерон) повышают концентрацию эндотелина [25]. Данные мета-анализа подтвердили, что прием статинов сопровождается снижением уровня тестостерона [26]. Таким образом, выявленная в нашей работе ассоциация статинов со сниженным уровнем эндотелина у мужчин, возможно, связана с опосредованным действием статинов через снижение уровня тестостерона, который, в свою очередь, сопряжен с повышением уровня эндотелина.

Ограничения исследования. Ограничением исследования необходимо считать малочисленность групп пациентов без терапии статинами.

Заключение

Таким образом, в работе впервые показана гендерная зависимость одного из плеiotропных эффектов статинов, а именно – воздействие на уровень эндотелина. У мужчин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, в отличие от женщин, прием статинов сопряжен почти с 2-х кратным снижением уровня эн-

дотелина. При этом уровень эндотелина не связан ни с длительностью приема, ни с величиной принимаемой дозы статинов, ни с липофильностью статинов. У женщин взаимосвязи уровня эндотелина с приемом статинов не выявлено. Мы не исключаем возможности того, что в развитии атеросклероза у мужчин и женщин задействованы разные регуляторные пути, что стоит принимать во внимание при выборе медикаментозной терапии.

References / Литература

1. Mudau M., Genis A., Lochner A., et al. Endothelial dysfunction – the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr* 2012;23(4):222-31.
2. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285-95.
3. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., et al. Endothelin. *Pharmacol Rev* 2016;68:357-418.
4. Doggrell S.A. The endothelin system and its role in acute myocardial infarction. *Expert Opin Ther Targets* 2004;8(3):191-201.
5. Gottlieb S.S., Harris K., Todd J., et al. Prognostic significance of active and modified forms of endothelin 1 in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Biochem* 2015;48(4-5):292-6.
6. Sainani G.S., Maru V.G., Mehra A.P. Role of endothelin-1 in genesis of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2005;57(2):121-7.
7. Bossard M., Pampol K., van der Lely S., et al. Plasma endothelin-1 and cardiovascular risk among young and healthy adults. *Atherosclerosis* 2015;239(1):186-91.
8. Hirata Y., Nagata D., Suzuki E., et al. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease. *Int Heart J* 2010;51(1):1-6.
9. Radenković M., Stojanović M., Potpara T. et al. Therapeutic Approach in the Improvement of Endothelial Dysfunction: The Current State of the Art. *Biomed Res Int* 2013;2013:252158.
10. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J., et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078-87.
11. Miller P.E., Martin S.S. Approach to Statin Use in 2016: an Update. *Curr Atheroscler Rep* 2016;18(5):20.
12. Souza-Costa D.C., Sandrim V.C., Lopes L.F., et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin: modulation by the T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene. *Atherosclerosis* 2007;193(2):438-44.
13. Hosokawa S., Hiasa Y., Tomokane T., et al. The effects of atorvastatin on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2006;29(8):357-62.
14. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D., et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352(1):20-8.

About the Authors:

Marina V. Klimushina – PhD, Senior Researcher, Department of Study of Biochemical Risk Markers of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Centre for Preventive Medicine

Nadezhda G. Gumanova – PhD, Leading Researcher, Department of Study of Biochemical Risk Markers of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Centre for Preventive Medicine

Alexander Ju. Gorshkov – MD, Graduate Student, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Centre for Preventive Medicine

Natalia E. Gavrilova – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Centre for Preventive Medicine

Victoria A. Metel'skaja – PhD, Professor, Head of Department of Study of Biochemical Risk Markers of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Centre for Preventive Medicine

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Head of State Research Centre for Preventive Medicine

Финансовая поддержка. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-7582.2016.4

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

15. Liao J.K. and Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45: 89-118.
16. Puccetti L., Pasqui A.L., Pastorelli M., Bova G., et al. Time-dependent effect of statins on platelet function in hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2002;32(12):901-8.
17. Ito T., Ikeda U., Shimpo M., et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce interleukin-6 synthesis in human vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16(2):121-6.
18. Eberlein M., Heusinger-Ribeiro J., Goppelt-Strube M. Rho-dependent inhibition of the induction of connective tissue growth factor (CTGF) by HMG CoA reductase inhibitors (statins). *Br J Pharmacol* 2001;133(7):1172-80.
19. Plenge J.K., Hernandez T. L., Weil K.M., et al. Simvastatin Lowers C-Reactive Protein Within 14 Days An Effect Independent of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction. *Circulation* 2002;106:1447-52.
20. Muraca M., Baggio G., Miconi L., et al. Acute effects of HMG-CoA reductase inhibitors on biliary lipids in patients with interrupted enterohepatic circulation. *Eur J Clin Invest* 1991;21(2):204-8.
21. Sahebkar A., Kotani K., Serban C., et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Statin therapy reduces plasma endothelin-1 concentrations: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2015;241(2):433-42.
22. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117-25.
23. Hernández-Perera O., Pérez-Sala D., Navarro-Antolin J., et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101(12):2711-9.
24. Tsunekawa T., Hayashi T., Kano H., et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001;104(4):376-9.
25. Polderman K.H., Stehouwer C.D., van Kamp GJ, et al. Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med* 1993;118(6):429-32.
26. Schooling C.M., Au Yeung S.L., Freeman G., et al. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2013;11:57.

Сведения об авторах:

Климушина Марина Вячеславовна – к.б.н., с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Гуманова Надежда Георгиевна – к.б.н., в.н.с. отдел изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Горшков Александр Юрьевич – аспирант отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Гаврилова Наталья Евгеньевна – к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Метельская Виктория Алексеевна – д.б.н. профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, директор ГНИЦ ПМ