

На правах рукописи

ЦЕРЕТЕЛИ НИНО ВЛАДИМИРОВНА

**Влияние длительного приема антиагрегантных
препаратов на воспалительный ответ и
эндотелиальную функцию у больных ИБС
после стентирования коронарных артерий**

14.00.06 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва, 2009

Работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева РАМН

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

Бузиашвили Юрий Иосифович

Доктор медицинских наук

Иошина Виктория Ивановна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Руководитель отделения инструментальной диагностики ГУ РНЦХ
им. Академика Б.В. Петровского РАМН,

доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

Сандриков Валерий Александрович

Заведующий отделением реабилитации больных с ВПС НЦ ССХ
им. А.Н. Бакулева РАМН,

доктор медицинских наук, профессор

Кассирский Генрих Иосифович

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

**Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.В. Владимирского**

Защита диссертации состоится «_29_» _____ мая_____ 2009 года в
«_____» часов на заседании Диссертационного Совета Д.001.015.01
при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева
РАМН (121552, Москва, Рублевское шоссе 135).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра
сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «_____» _____ 2009 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета

Доктор медицинских наук

Газизова Д.Ш.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы: Согласно современным рекомендациям по лечению пациентов с ИБС, патогенетическим направлением для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений является долгосрочная терапия препаратами, ингибирующими функцию тромбоцитов (Аверков О.В., 2003; Altman R., 2007). Особое значение антиагреганты приобретают при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ). Спецификой интервенционных технологий обосновывается клиническая необходимость (профилактика тромботических осложнений) более агрессивной антитромботической терапии, причем как в ранние, так и в отдаленные сроки после вмешательства (Аверков О.В., 2008; Daemen J., Serruys P., 2007; Trabattoni D. et al., 2007). Кроме того, интервенционные методы инициируют запуск реакций локального и системного воспаления, которые являются важнейшим компонентом как прогрессирования сосудистой патологии, так и развития такого специфического осложнения ЧКВ как рестеноз (Toutouzas K. et al., 2004; Viles-Gonzalez J. et al., 2004).

К базовым препаратам при ИБС относятся аспирин и тиенопиридиновые производные (клопидогрель и тиклопидин). Клинические исследования, в которых бы изучалось их влияние на параметры воспаления, крайне малочисленны и в достаточной степени противоречивы. С одной стороны сообщается о положительном их влиянии на снижение уровня маркеров воспаления (Pitchford S., 2007; Steinhubl S. et al., 2007); с другой стороны, что крайне тревожно, появились сообщения о потенциальном провоспалительном эффекте клопидогреля при длительном приеме (Waehre T. et al., 2006).

Цель исследования: определить влияние длительного приема клопидогреля на биомаркеры воспаления и функцию эндотелия у больных ИБС при стентировании коронарных артерий.

Задачи исследования:

1. На основании лабораторных и инструментальных методов диагностики выявить общие закономерности изменения основных биохимических маркеров воспалительного ответа и функционального состояния эндотелия в группе больных ИБС до и после коронарного стентирования.
2. Провести сравнительный анализ и определить возможные особенности динамики воспалительной реакции и функции эндотелия при стентировании коронарных артерий в зависимости от типа имплантированного стента (сиролимус-покрытого или простого металлического).
3. Оценить влияние стандартных схем антиагрегантной терапии, применяемых при коронарном стентировании, на вариабельность параметров воспаления и функционального состояния эндотелия.

Научная новизна: В настоящей работе обобщен большой клинический материал, анализирующий изменение основных биохимических маркеров воспалительного ответа и функционального состояния эндотелия у больных ИБС, направленных на коронарное стентирование. Полученные результаты поддерживают и дополняют результаты исследований, показавших, что данный вид интервенционного лечения приводит к усугублению воспалительных процессов и дисфункции эндотелия, стойко сохраняющихся в течение длительного времени.

В нашей стране впервые представлены данные, позволившие выявить особенности развития воспалительных реакций и нарушений функции эндотелия в зависимости от типа имплантируемых стентов, что вносит существенный вклад в определение дальнейших этапов научного поиска по данной проблеме. В зарубежной литературе этому вопросу посвящены единичные работы.

Также крайне малочисленны и явно противоречивы сведения относительно влияния долгосрочного приема антиагрегантных препаратов на динамику воспалительного ответа сосудистой стенки и функции эндотелия после эндоваскулярного вмешательства. Отечественные публикации ограничены в основном несколькими обзорными статьями, поэтому анализ, проведенный в таком ракурсе, представляет собой ценную научную информацию.

Практическая значимость: Проведенная работа позволила выявить закономерности воспалительного ответа и функционального состояния эндотелия при имплантации простых металлических и сиролимус-покрытых стентов. Данные различия следует учитывать в качестве дополнительных параметров, определяющих выбор того или иного типа стентов, что существенным образом может повлиять на исходы интервенционного вмешательства на коронарных артериях. На основании полученных данных обоснована необходимость и безопасность длительного приема аспирина в сочетании с клопидогрелем при использовании сиролимус-покрытых стентов.

В некоторых случаях коррекция выявленных нарушений может диктовать необходимость индивидуального подхода, поэтому как в до-, так и в послеоперационном периоде больным, перенесшим ЧКВ, необходим мониторинг воспалительного статуса и состояния эндотелиальной функции. В качестве наиболее оптимальных параметров определены CRP, vWF и ЭЗВД ввиду распространенности, относительной простоты исследований, невысокой стоимости и высокой информативности.

Положения, выносимые на защиту: Чрескожные коронарные вмешательства приводят к усугублению местных и системных воспалительных процессов, сопутствующих атеросклерозу и ИБС, причем эти изменения сохраняются в течение длительного времени (до 1 года).

Воспалительные реакции, связанные с коронарным стентированием, характеризуются двухфазным ответом: первую фазу составляет локальный компонент, который, в дальнейшем, приобретает свойства системности (вторая фаза). Выраженность нарушений на разных сроках наблюдения зависит от типа имплантируемого стента (с лекарственным покрытием или без него).

Коронарное стентирование приводит к стойкому и длительному усугублению исходно имеющейся дисфункции эндотелия, причем к более выраженным изменениям приводит имплантация сиролимус-покрытых стентов по сравнению с простыми. Эндотелий-независимая вазодилатация не обладает какой-либо диагностической значимостью у этой категории больных. Угнетение функции эндотелия у больных ИБС в целом и перенесших коронарное стентирование в частности, можно классифицировать как один из критериев системного воспалительного ответа.

Стандартный режим приема антиагрегантов не влияет (или влияет незначительно) на выраженность воспалительных изменений после стентирования коронарных артерий: а) Переход с дозы аспирина 300 мг/сут на 100 мг/сут (независимо от типа стента), а также отмена клопидогреля (при обычных металлических стентах) не способствуют активации процессов воспаления; б) Длительный (1 год) прием аспирина в дозе 100 мг/сут и клопидогреля в дозе 75 мг/сут не обладают выраженным противовоспалительным свойством; длительный (1 год) прием клопидогреля в дозе 75 мг/сут не сопровождается провоспалительным эффектом.

Характер воспалительных реакций после проведения эндоваскулярного лечения не связан с использованием антиагрегантных средств, а зависит исключительно от специфики самой процедуры стентирования и типа используемого стента.

Реализация результатов работы: Результаты исследования внедрены и находят применение в клинической практике ряда отделений НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, а также могут быть рекомендованы к использованию в кардиохирургических и кардиологических центрах, многопрофильных стационарах, кардиодиспансерах и районных поликлиниках Российской Федерации.

Апробация работы: Материалы диссертации доложены на XII и XIII ежегодных сессиях НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2008, 2009); на V Конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (Москва, 2008); на XIII и XIV Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2007, 2008), на объединенной научной конференции НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (Москва, 5 марта 2008).

Публикации: По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 5 статей в центральной печати.

Структура работы: Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 33 отечественных и 244 иностранных источников. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 18 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования: Проанализированы результаты обследования 95 пациентов с ИБС (90,5% мужчин и 9,5% женщин), находившихся на лечении в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН в период с января 2007 по март 2008 года. Всем им было выполнено коронарное стентирование. Для решения поставленных задач пациенты были разделены на 2 группы и наблюдались на протяжении

1 года после эндоваскулярного вмешательства: **1 группа** – имплантированы сиролимус-покрытые стенты «Cypher» (sirolimus-eluting stents – SES), n = 56; **2 группа** – имплантированы обычные металлические стенты (bare metal stents – BMS), n = 39. Объем диагностических мероприятий включал в себя: общеклиническое обследование, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ в покое, стресс-ЭхоКГ с дозированной физической нагрузкой, пробу на эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию, методы лабораторной диагностики, селективную коронарографию. В качестве биохимических маркеров воспаления анализировались: С-реактивный белок (CRP), измерявшийся высокочувствительным методом; фактор некроза опухоли- α (TNF- α), растворимый CD40-лиганд (sCD40L), а также молекулы межклеточной адгезии – Е- и Р-селектины. Забор крови осуществляли из периферической вены на следующих этапах: **исходно** (перед ангиопластикой); **1 точка** (через 24 ч после вмешательства); **2 точка** (через 10 дней после стентирования); **3, 4, 5 и 6 точки** (через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения соответственно).

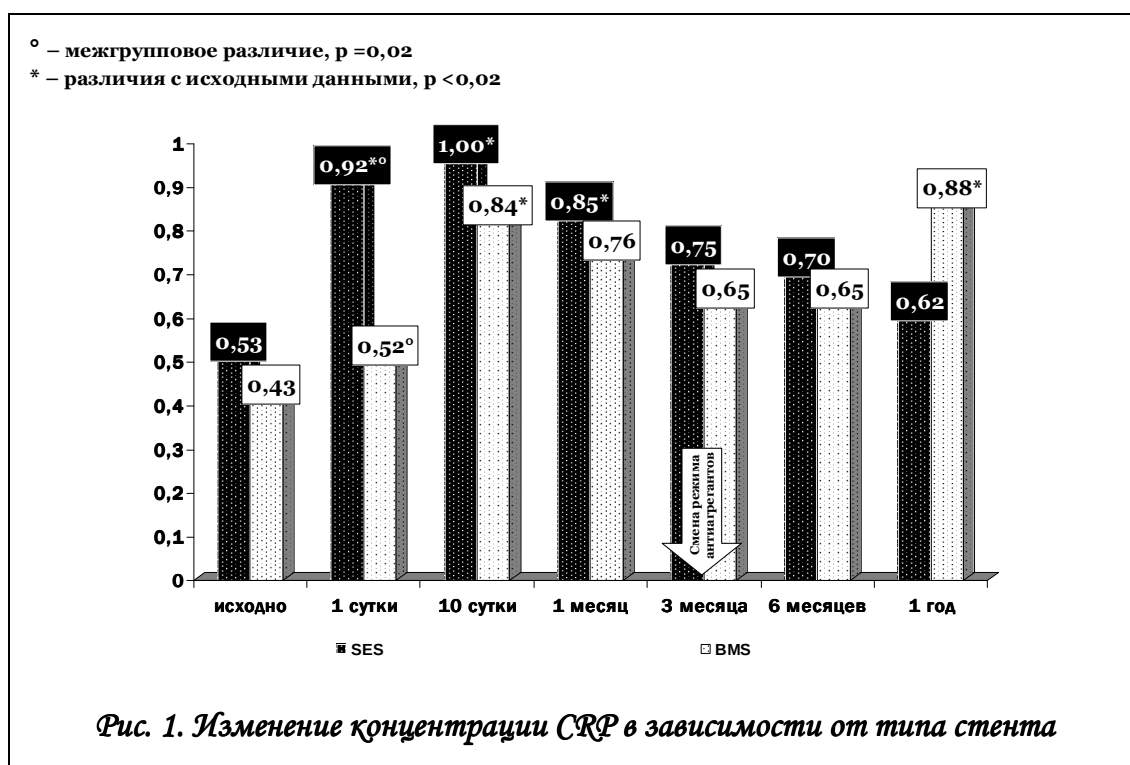
Антиагрегантная терапия проводилась по установленной схеме: аспирин в дозе 300 мг (1 раз в сутки) и клопидогрель в дозе 75 мг (1 раз в сутки) назначались не менее чем за 3 дня перед вмешательством. После выполнения процедуры режим приема препаратов не менялся в течение 3 месяцев. Через 3 месяца доза аспирина снижалась до 100 мг (1 раз в сутки) в обеих группах; клопидогрель отменялся у пациентов 2 группы, в 1 группе его прием в дозе 75 мг (1 раз в сутки) продолжался до конца анализируемого срока наблюдения (1 год).

Статистический анализ: Полученные нами результаты обработаны на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ медико-биологического профиля STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Анализ проводился путем группировки данных, вычисления средних

величин, стандартного отклонения и стандартной ошибки среднего. Сравнение средних величин производили с помощью критерия Стьюдента. Данные считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

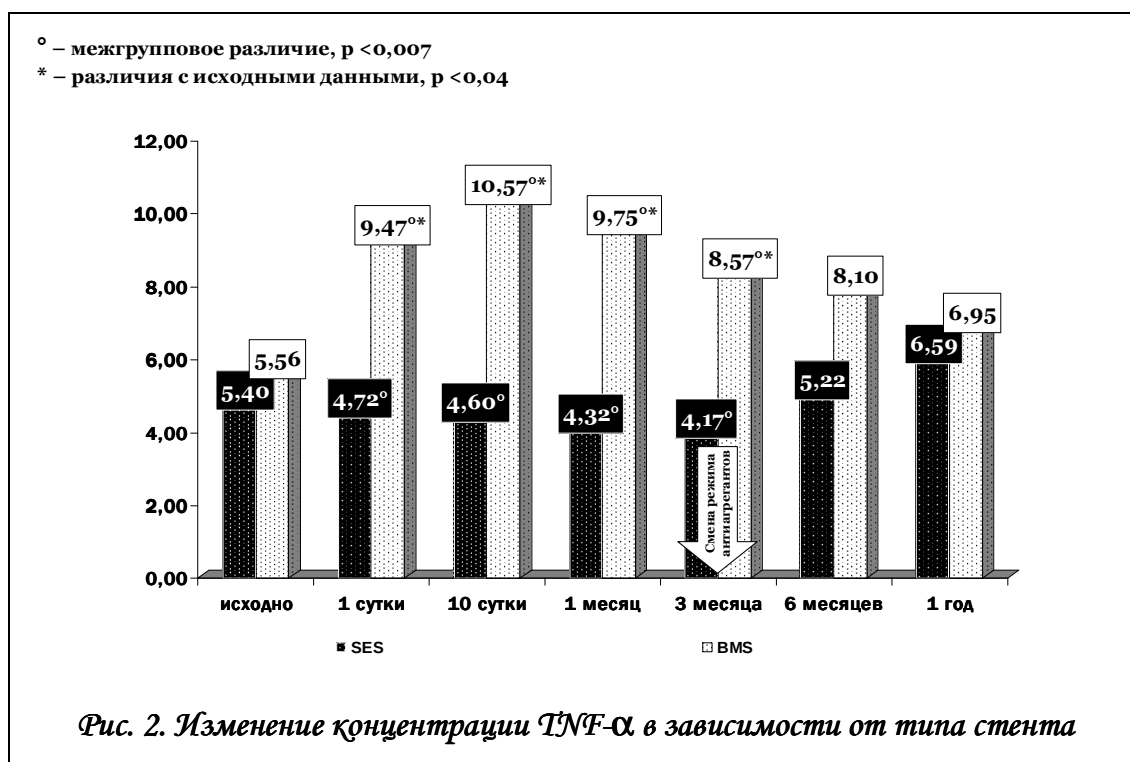
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Повышение уровня CRP наблюдалось, начиная с 1-х суток после проведенного вмешательства, в обеих группах: для SES различия статистически достоверны по отношению к исходному значению через 24 ч, на 10 суток и через 1 месяц ($p = 0,005$, $p = 0,004$, $p = 0,042$ соответственно); для BMS – только на 10 суток ($p = 0,018$). При этом, существенные межгрупповые различия получены только через 1 сутки после эндоваскулярной процедуры с более высокими показателями среди пациентов, у которых использовались стенты «Cypher» ($p = 0,020$), **рис. 1**.



Начиная с 1-го месяца после вмешательства, имеется тенденция к снижению CRP как после имплантации SES, так и после применения простых стентов; к концу года отмечается значимое увеличение этого показателя в группе BMS, $p = 0,009$.

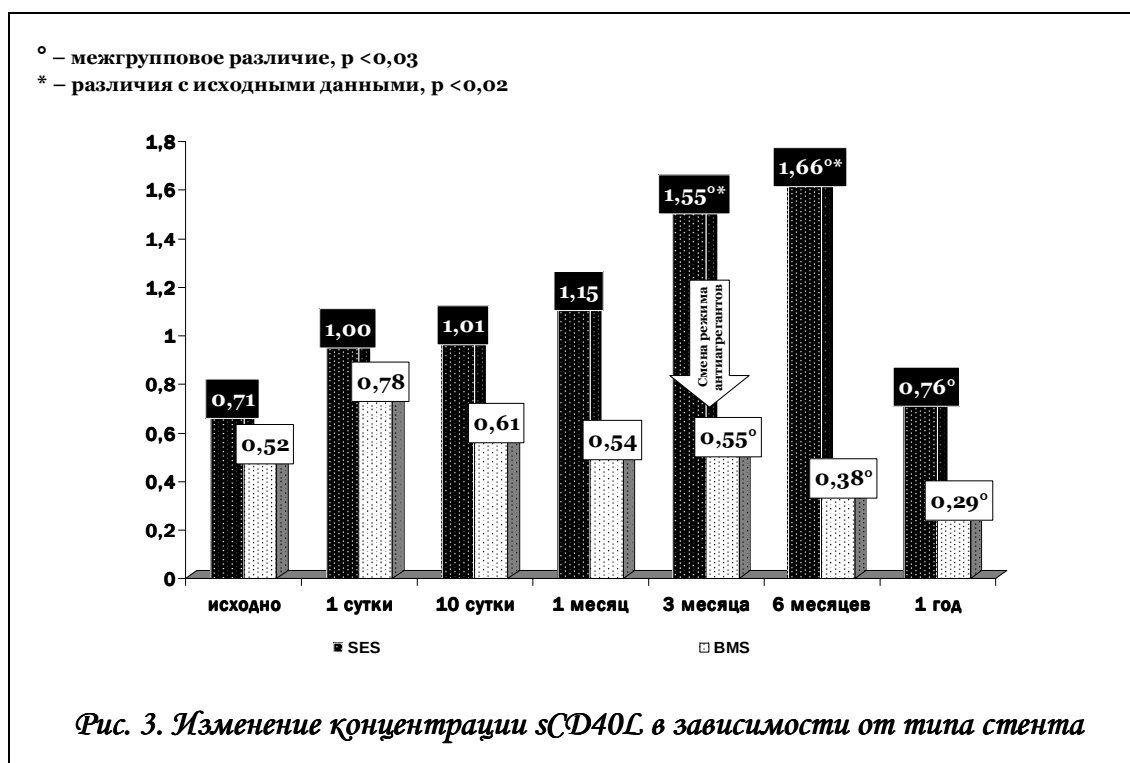
На протяжении анализируемого периода времени схема назначения аспирина была одинакова у всех пациентов. У больных, которым имплантированы простые стенты, клопидогрель отменялся через 3 месяца после стентирования; пациенты с сиролимус-покрытыми стентами продолжали его постоянный прием и в дальнейшем. Несмотря на внесенные коррективы в терапию, и к 6-му месяцу сохранялась четкая тенденция к снижению уровня CRP в обеих группах. Таким образом, веских оснований утверждать о непосредственном положительном или негативном воздействии клопидогреля на динамику этого маркера не получено. Выявленные различия в реакции CRP на проведение интервенционной процедуры, а также характер его поведения в течение года наблюдения, в большей степени свидетельствуют об особенностях биовоздействия самих стентов, чем о влиянии клопидогреля.



Интересные данные были получены при оценке вариабельности $TNF-\alpha$. Так, если при использовании стентов «Cypher» концентрация $TNF-\alpha$ на всех контрольных заборах крови мало отличалась от исходного значения, то в

группе с простыми стентами достоверное его увеличение определялось с 1-х суток по 3-й месяц включительно ($p = 0,007$; $p = 0,013$; $p = 0,022$; $p = 0,034$ через 24 ч и 10 дней, 1 и 3 месяца соответственно). При этом установлены существенные различия в сравнении между 1 и 2 группами ($p < 0,0001$ для 1-х суток; $p = 0,001$ для 10-х суток, $p = 0,006$ для 1-го месяца и $p = 0,001$ для 3-го месяца наблюдения), **рис. 2**.

Как уже указывалось, среди пациентов со стентами «Cyrpher» достоверно значимых колебаний по средним величинам TNF- α на протяжении всего контрольного периода не получено; не выявлено также кардинальных изменений по сравнению с исходными данными. В данном случае можно говорить только о некоторой направленности к его увеличению через 6 месяцев и 1 год. Плановая смена режима приема антиагрегантов в группе простых стентов также не привела к каким-либо изменениям. Динамику TNF- α в этой группе можно расценивать, как закономерную реакцию на проведение интервенционной процедуры.

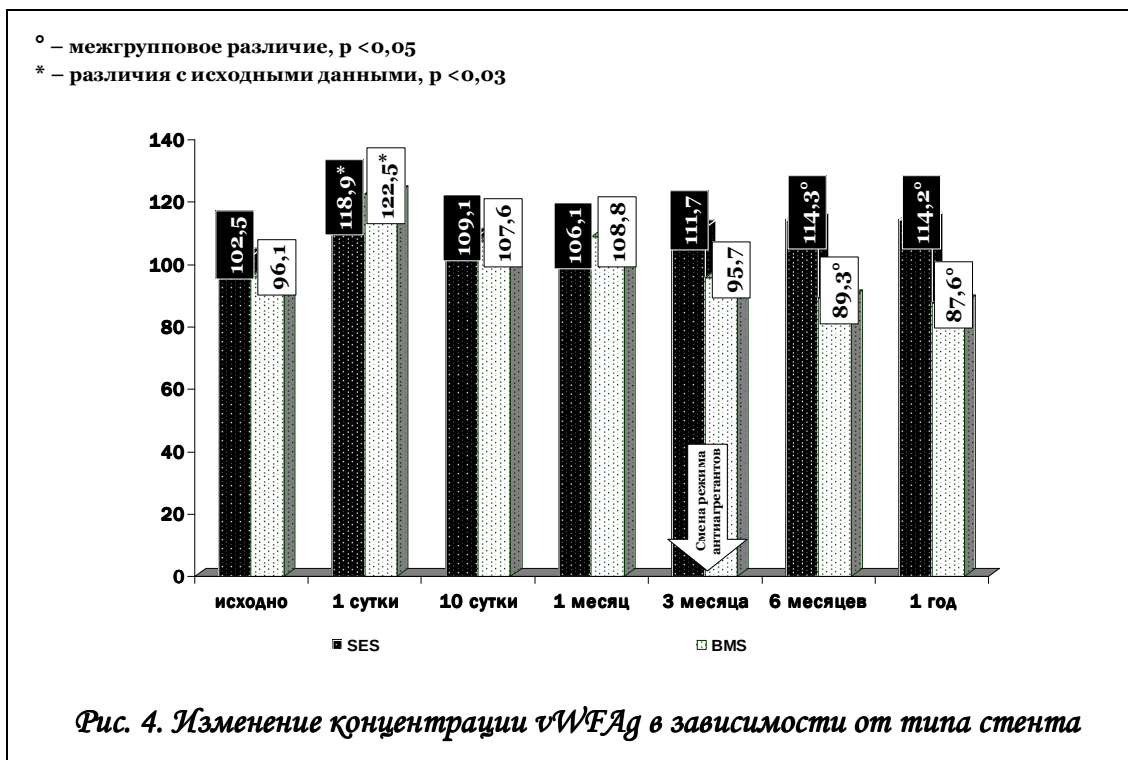


Как оказалось, тип имплантируемого стента принципиально влияет на характер изменений sCD40L. Межгрупповые различия проявили себя незначительным повышением sCD40L через 1 сутки после имплантации простых стентов с последующим плавным уменьшением его величины ($p = \text{НД}$ во всех случаях по сравнению с исходным результатом); после использования стентов «Cypher» средние концентрации этого маркера стойко возрастали до 6-го месяца ($p = 0,007$ через 3 месяца; $p = 0,010$ через 6 месяцев) с возвращением к исходному состоянию через год наблюдения. При этом на 3-м, 6-м и 12-м месяцах имеются достоверные различия в сравнении между 1 и 2 группами ($p = 0,018$; $p = 0,017$; $p = 0,028$ соответственно). Несмотря на столь выраженные различия по динамике sCD40L в анализируемых нами группах пациентов, как при использовании стентов с лекарственным покрытием, так и в случаях применения простых стентов, прослеживаются четкие закономерности в характере его реакций (рис. 3).

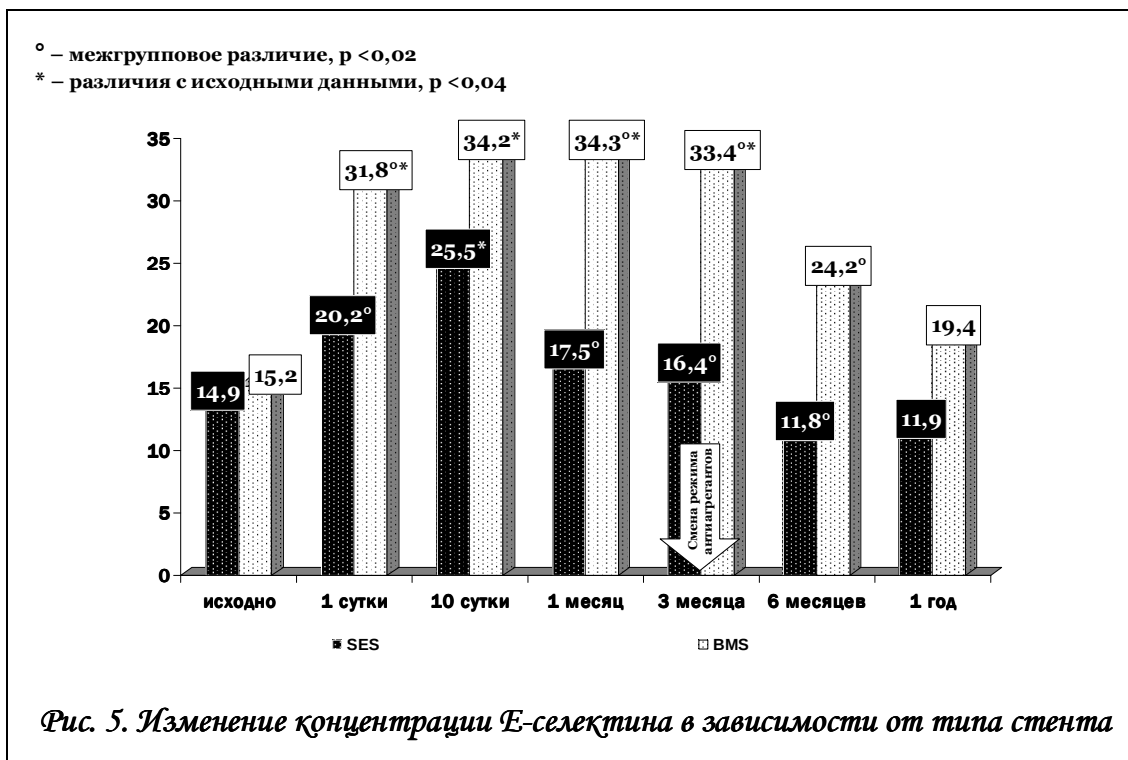
Длительный прием клопидогреля в 1 группе не отразился на дальнейшей склонности к повышению sCD40L на 6-м месяце наблюдения, в то же время нормализация значений данного маркера к концу года свидетельствует об отсутствии влияния механизмов, связанных с непосредственным воздействием этого антиагреганта на его динамику. Таким образом, выявленные особенности активации сигнальной системы CD40/CD40L, по всей видимости, напрямую связаны именно с различиями в воздействии сиролимус-покрытых и простых металлических стентов на стенку сосуда и его эндотелиальный слой.

Как при использовании простых стентов, так и сиролимус-покрытых, через сутки после коронарного вмешательства определялось достоверное повышение vWFAg ($p = 0,021$; $p = 0,011$ соответственно). В дальнейшем, среди пациентов 1 группы выраженных изменений не выявлено в течение всего срока наблюдения. Анализ vWFAg через 6 месяцев и через 1 год

показал достоверные межгрупповые различия ($p = 0,04$ и $p = 0,005$ соответственно) в пользу BMS (рис. 4).

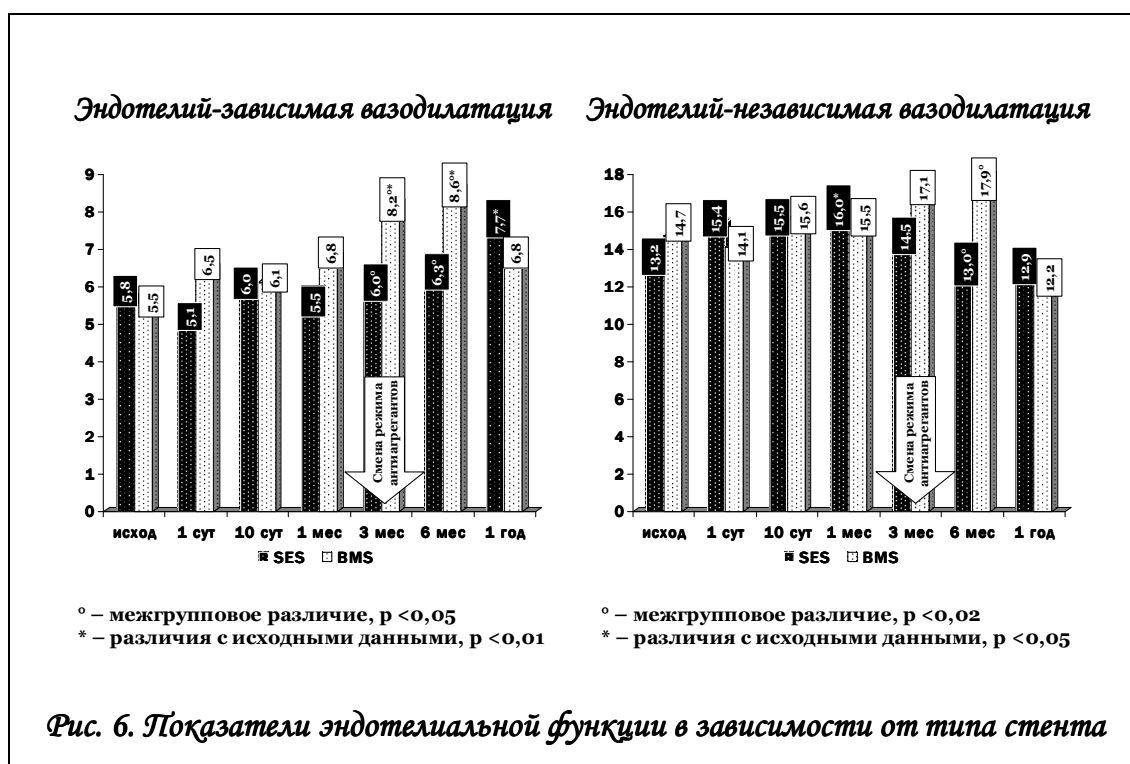


Сравнение уровней Р-селектина между 1 и 2 группами не показало существенных межгрупповых различий.



Отмечается тенденция к его повышению, при этом выраженные различия по сравнению с исходными значениями получены в обеих группах ($p = 0,036$ для SES и $p = 0,001$ для BMS через 10 дней). Достоверные межгрупповые различия получены через 24 ч ($p = 0,019$), 1 ($p = 0,005$), 3 ($p = 0,002$) и 6 месяцев ($p = 0,010$) после вмешательства. К концу года наблюдается нормализация этого параметра в обеих группах (рис. 5).

На протяжении всего года после имплантации SES имело место угнетение эндотелий-зависимой вазодилатации; только к концу этого срока достигнуто значимое ее улучшение по сравнению с исходным ($p < 0,01$), рис. 6.



В отличие от сиролимус-покрытых стентов, в группе простых стентов наблюдалась отчетливая положительная динамика с достоверным отличием от исходных результатов через 3 и 6 месяцев ($p < 0,0001$ в обоих случаях). В эти же временные интервалы были получены и убедительные межгрупповые различия ($p = 0,024$ для 3-го месяца; $p = 0,039$ для 6-го месяца). При пробе на эндотелий-независимую вазодилатацию в обеих группах анализируемые

показатели колебались в пределах установленных норм на всех контрольных сроках (рис. 6).

Таким образом, совокупность всех позиций свидетельствует о том, что активация реакций воспалительного типа в ответ на стентирование коронарных артерий начинается с первых суток после проведенного лечения, и затухают они только к концу года после вмешательства. Кроме того, в течение длительного времени сохраняются выраженные нарушения функционального состояния эндотелия. Интенсивность и темпы формирования этих патологических процессов и их последующего разрешения, в первую очередь, ассоциируются со спецификой самой интервенционной процедуры и типом имплантируемого стента. При этом складывается впечатление о более благоприятных условиях для восстановления нарушенных механизмов при имплантации простых стентов по сравнению с сиролимус-покрытыми.

Характер выявленных изменений на фоне стандартных схем медикаментозной поддержки клопидогрелем (рекомендованных для плановых эндоваскулярных вмешательств) дает основания утверждать о нейтральности этого препарата в отношении про- и противовоспалительного эффектов, а также в отсутствии его активного влияния на функцию эндотелия.

ВЫВОДЫ

1. Чрескожные коронарные вмешательства приводят к усугублению местных и системных воспалительных процессов, сопутствующих ИБС, что проявляется длительной (до 1 года) динамикой специфических маркеров воспаления и активации эндотелия. Воспалительные реакции, связанные с коронарным стентированием, характеризуются двухфазным ответом: первую фазу (≈ 1 месяц после вмешательства) составляет локальный компонент, который, во второй фазе (длительность $\approx$ от 1 месяца до 1 года

после интервенции), приобретает свойства системности. При этом выраженность нарушений на разных сроках зависит от типа имплантируемого стента (с лекарственным покрытием или без него).

2. Концентрация CRP увеличивается после ЧКВ независимо от типа стента, и его повышенные уровни сохраняются на протяжении 1 года после стентирования. Применение стентов с лекарственным покрытием, в отличие от обычных металлических стентов, не влияет на динамику TNF- α , но, в то же время, приводит к стойкому возрастанию sCD40L вплоть до 6 месяца наблюдения. Реакция Р-селектина не имеет четкой зависимости от типа имплантируемого стента на протяжении всего срока наблюдения; в то же время, уровень Е-селектина более значимо изменяется в группе простых стентов.
3. Коронарное стентирование приводит к стойкому усугублению исходно имеющейся дисфункции эндотелия: только к концу 1-го года наблюдения имеется достоверное улучшение этого параметра. Имплантация сиролимус-покрытых стентов приводит к более выраженным изменениям по сравнению с простыми стентами. Это проявляется более стойким снижением степени эндотелий-зависимой вазодилатации на протяжении года после вмешательства и более высокими показателями vWF (начиная с 3-его месяца наблюдения и до конца года) по сравнению с простыми металлическими стентами. Эндотелий-независимая вазодилатация не обладает какой-либо диагностической значимостью у этой категории больных.
4. Увеличение экспрессии vWF и Е-селектина в ближайшие сроки после вмешательства можно рассматривать в качестве механизмов, участвующих в локальной ответной реакции сосудистой стенки на эндоваскулярное воздействие. Стойкое повышение показателей vWF и Р-селектина в течение года наблюдения свидетельствуют о длительности

нарушений в функциональном состоянии эндотелия, которые принимают системный характер. Угнетение функции эндотелия у больных ИБС в целом и перенесших коронарное стентирование в частности, можно классифицировать как один из критериев системного воспалительного ответа.

5. Стандартный режим приема антиагрегантов не влияет (или влияет незначительно) на выраженность воспалительных изменений после стентирования коронарных артерий:
 - а. Переход с дозы аспирина 300 мг/сут на 100 мг/сут (независимо от типа стента), а также отмена клопидогреля (при обычных металлических стентах) не способствуют активации процессов воспаления;
 - б. Длительный (1 год) прием аспирина в дозе 100 мг/сут и клопидогреля в дозе 75 мг/сут не обладают выраженным противовоспалительным свойством; длительный (1 год) прием клопидогреля в дозе 75 мг/сут не сопровождается провоспалительным эффектом.
6. Характер воспалительных реакций после проведения эндоваскулярного лечения не связан с использованием антиагрегантных средств, а зависит исключительно от специфики самой процедуры стентирования и типа используемого стента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При назначении антиагрегантной терапии больным, направляемым на ЧКВ, необходима оценка возможных провоспалительных гуморальных изменений и состояния функции эндотелия в качестве дополнительных параметров, определяющих выбор стентов. Наличие выраженного воспалительного сдвига следует рассматривать как дополнительное показание к применению простых стентов.
2. При использовании простых металлических стентов применение Плавикса может ограничиваться 1 месяцем, тогда как имплантация SES может

потребовать более длительного назначения Плавикса на срок не менее 1 года и высоких доз аспирина (300 мг) на срок не менее 3 месяцев. Переход с дозы аспирина 300 мг на 100 мг, а также отмену Плавикса необходимо проводить на основании данных лабораторных и инструментальных методов исследования, с учетом параметров активности воспалительного ответа, а также состояния функции эндотелия.

3. В послеоперационном периоде больным, перенесшим ЧКВ, необходим мониторинг воспалительного статуса и состояния эндотелиальной функции для индивидуальной коррекции выявленных нарушений. В качестве основных показателей следует использовать hs-CRP, vWF и ЭЗВД ввиду распространенности, относительной простоты исследований, невысокой стоимости и высокой информативности.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бузиашвили Ю.И. Функциональное состояние эндотелия у больных ИБС при коронарном стентировании / Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н., Церетели Н.В. и др. // Клиническая физиология кровообращения. –2008. –№ 2. –С. 38-41.
2. Церетели Н.В. Актуальная проблема: антиагрегантная терапия при чрескожных коронарных вмешательствах / Церетели Н.В., Иошина В.И. // Бюл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (приложение). –2009. – Том 10; № 1. –С. 203-214.
3. Бузиашвили Ю.И. Особенности воспалительного ответа у больных ИБС при коронарном стентировании в зависимости от типа имплантируемого стента / Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н., Алекян Б.Г., Церетели Н.В. и др. // Бюл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (приложение). –2009. – Том 10; № 1. –С. 300-309.

4. Бузиашвили Ю.И. Функциональное состояние эндотелия у больных ИБС при коронарном стентировании в зависимости от типа имплантируемого стента / Бузиашвили Ю.И., Иошина В.И., Церетели Н.В. и др. // Бюл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (приложение). –2009. –Том 10; № 1. –С. 292-299г.
5. Бузиашвили Ю.И. Возможности оценки тромборезистентности и неоэндотелизации сосудистой стенки после коронарного стентирования у больных сахарным диабетом 2 типа / Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н., Мацкеплишвили С.Т., Климович Л.Г., Асымбекова Э.У., Арипов М.А., Иошина В.И., Шамлиди Х.С., Жожадзе Ш.Ш., Церетели Н.В. // Клиническая физиология кровообращения. 2008. – № 2.– С. 38-41.
6. Бузиашвили Ю.И. Возможности факторов тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в оценке тромборезистентности сосудистой стенки после коронарного стентирования / Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., Климович Л.Г., Иошина В.И., Шамлиди Х.С., Церетели Н.В., Жожадзе Ш.Ш. // Бюл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (приложение). –2007. –№ 6. –С. 244.
7. Бузиашвили Ю.И. Влияние коронарного стентирования на динамику показателей С-реактивного белка и функцию эндотелия у больных ИБС / Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н., Церетели Н.В. и др. // Бюл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (приложение). –2007. –№ 6. –С. 247.
8. Бузиашвили Ю.И. Динамика параметров воспалительного ответа и функции эндотелия у больных ИБС после коронарного стентирования / Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н., Церетели Н.В. и др. // Бюл. НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (приложение). –2008. –№ 3. –С. 143.
9. Шамлиди Х.С. Изменение активности маркеров гемостаза в зависимости от вида гипогликемического препарата / Шамлиди Х.С. Церетели Н.В.,

- Ахмедярова Л.Б. и др. // Бюл. НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (приложение). –2008. –№ 3. –С. 148.
10. Церетели Н.В. Изменение параметров воспалительного ответа и показателей эндотелиальной функции после коронарного стентирования у больных ИБС / Церетели Н.В., Рахимов А.З., Ахмедярова Л.Б. и др. // Вестник Российской Академии медицинских наук (CD-приложение). – 2008. –№ 6. –С. 462.
 11. Шамлиди Х.С. Динамика показателей тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза у больных ИБС после коронарного стентирования и их значение в оценке тромборезистентности сосудистой стенки / Шамлиди Х.С., Церетели Н.В., Григорян М.Р., Мацкеплишвили С.Т. // Вестник Российской Академии медицинских наук (CD-приложение). –2008. –№ 6. –С. 476.
 12. Бузиашвили Ю.И. Динамика маркеров воспаления при стентировании коронарных артерий у больных ИБС в зависимости от типа имплантируемого стента / Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н., Церетели Н.В. и др. // Бюл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (приложение). – 2008. –№ 6. –С. 242.
 13. Бузиашвили Ю.И. Влияние коронарного стентирования на функцию эндотелия у больных ИБС в зависимости от типа имплантируемого стента / Бузиашвили Ю.И., Самсонова Н.Н., Церетели Н.В. и др. // Бюл. НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (приложение). –2008. –№ 6. –С. 242.