

Пахтусов Н. Н., Юсупова А. О., Привалова Е. В., Хабарова Н. В., Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ВОСПАЛЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И НЕОБСТРУКТИВНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

<i>Цель</i>	Определение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления – эндотелина-1, Е-селектина и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с необструктивным и обструктивным поражением коронарных артерий (КА).
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 32 пациента с верифицированным диагнозом ИБС: с необструктивным (основная группа, n=19) и обструктивным (группа сравнения, n=13) поражением КА. Эндотелиальная дисфункция диагностировалась методом фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии. Всем включенным в исследование определяли уровни эндотелина-1, Е-селектина, ФНО- α в сыворотке крови.
<i>Результаты</i>	У пациентов с необструктивным поражением КА обнаружена тенденция к более выраженным нарушениям функции эндотелия (альтернативный индекс жесткости 7,8 м/с [6,35; 9,08]; индекс отражения 36,95% [23,4; 52,65]; плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией 54,33 кап/мм ² [48,92; 75,83]; плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией 74,33 кап/мм ² [67,83; 93,00]) по сравнению с группой сравнения (альтернативный индекс жесткости 9,05 м/с [7,08; 10,58]; индекс отражения 28,25% [23,35; 53,75]; плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией 66,83 кап/мм ² [50,83; 78,67]; плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией 87,0 кап/мм ² [77,58; 78,67]), однако статистически значимых различий не обнаружено. Уровень эндотелина-1 был достоверно выше в группе ИБС с необструктивным поражением КА (0,45 нг/мл [0,28; 0,65]) по сравнению с группой больных со стенозирующим атеросклерозом КА (0,35 нг/мл [0,25; 0,38], p=0,035). Уровень Е-селектина в исследуемых группах достоверно не отличался (основная группа 21,1 нг/мл [18,45; 35,03]; группа сравнения 28,55 нг/мл [19,08; 35,01], p=0,29). В обеих группах уровень ФНО- α не превышал нижнюю границу чувствительности (<2,3 пг/мл).
<i>Заключение</i>	Нарушения эндотелиальной функции и повышение уровня эндотелина-1 у пациентов с необструктивным поражением КА, а также воспаление могут вносить дополнительный вклад в патогенез ИБС при отсутствии гемодинамически значимых стенозов КА. Слишком низкий уровень ФНО- α в обеих группах не позволил использовать его в качестве диагностического маркера, что требует дальнейшего исследования с включением большего количества пациентов и поиска альтернативных маркеров.
<i>Ключевые слова</i>	Ишемическая болезнь сердца; необструктивное поражение коронарных артерий; дисфункция эндотелия; эндотелин-1; фотоплетизмография; капилляроскопия
<i>Для цитирования</i>	Pakhtusov N.N., Iusupova A.O., Privalova E.V., Khabarova N.V., Belenkov Yu.N. Endothelial dysfunction and inflammation in patients with non-obstructive coronary arteries. <i>Kardiologija</i> . 2021;61(1):52–58. [Russian: Пахтусов Н.Н., Юсупова А.О., Привалова Е.В., Хабарова Н.В., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий. <i>Кардиология</i> . 2021;61(1):52–58]
<i>Автор для переписки</i>	Пахтусов Николай Николаевич. E-mail: pakhtusovnn@gmail.com

Введение

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующую позицию среди десяти основных причин смертности в мире (2019 г.) [1]. Широкая распространенность ИБС, значительные экономические затраты и сопутствующий риск инвазивных вмешательств требуют разработки новых алгоритмов диагностики и лечения заболевания. Одним из таких методов является оценка предстеновой

вероятности (ПТВ) ИБС. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (2019 г.) особое внимание уделялось использованию прогностической модели наличия обструктивной ИБС в зависимости от пола, возраста и выраженности симптомов [2]. Расчет индекса ПТВ на основе базовых шкал приводил к недостоверным результатам, чаще всего – к гипердиагностике ИБС, когда при использовании инвазивных диагностических ис-

следований (коронароангиография – КАГ) у пациентов не подтверждалось наличие обструктивного поражения коронарных артерий (КА) [3].

Для объективизации вероятности наличия ИБС вместе с ПТВ предлагают учитывать факторы риска заболевания (курение, дислипидемия, семейный анамнез, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета) и результаты пробы с физической нагрузкой. Однако эти исследования были проведены в странах с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний [4]. В России же ИБС, по данным Росстата (2018 г.), является основной причиной смертности (28,4%) [5]. Поэтому разработка новых алгоритмов диагностики с использованием специфических маркеров становится актуальной проблемой в настоящее время.

Среди всех пациентов, у которых диагностируется ИБС, самой малоизученной является группа с необструктивным поражением КА: это больные с типичными ангинозными болями, доказанной инструментально ишемией миокарда (стресс-эхокардиография, сцинтиграфия миокарда, магнитно-резонансная томография сердца) и с отсутствием гемодинамически значимых стенозов КА (стеноз менее 50%). По результатам КАГ к данной категории относятся пациенты с неизменными КА (без ангиографического стеноза), с незначительным (ангиографический стеноз <30%) и умеренным (стенозы >30%, но <50%) атеросклеротическим поражением. Частота необструктивного поражения КА может достигать 50% при хроническом и 20% при остром коронарном синдроме. Хотя у этих больных отсутствует стенозирующий атеросклероз КА, у них также наблюдаются неблагоприятные сердечно-сосудистые события [4], одним из которых является инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (ИМбоКА). Частота ИМбоКА при этой форме ИБС составляет, по данным разных авторов, от 2,2 до 21,8% [6]. Пациенты с диагнозом ИМбоКА, как правило, более молодого возраста, чаще женского пола, у них реже встречается сахарный диабет, артериальная гипертензия и дислипидемия, что свидетельствует о преобладающей роли в патогенезе неатеросклеротических этиологических факторов, таких как психосоциальные аспекты, инсулинорезистентность и воспаление [7].

В патофизиологии развития необструктивной ИБС основным звеном считается нарушение циркуляции на уровне коронарных микрососудов, так называемая коронарная микрососудистая дисфункция (КМД), охватывающая широкий спектр клинических ситуаций, при которых нарушается структура и функция КА, что может приводить к ишемии миокарда без формирования значимых стенозов КА [8]. В ряде клинических [9] и экспериментальных [10] исследований продемонстрирована

ключевая роль дисфункции эндотелия (ДЭ) в патогенезе КМД.

Недавние экспериментальные исследования на моделях животных с необструктивным поражением КА показали, что адипоциты, расположенные в периваскулярной жировой ткани, секретируют адипокины, такие как лептин, резистин, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), являющиеся мощными провоспалительными молекулами, которые могут способствовать развитию оксидативного стресса в эндотелии, ухудшению его функции и снижению биодоступности оксида азота (NO) либо за счет непосредственного воздействия, либо гиперпродукции эндотелина-1 [11]. Наличие воспаления стимулирует формирование инсулинорезистентности [12, 13], которая также способствует подавлению синтеза NO в связи с нарушением передачи сигнала в гладкомышечных клетках сосудов [14]. Инсулинорезистентность у пациентов без сахарного диабета является частью патогенеза и независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [15], в том числе и для ИМбоКА, однако ее роль при ИМбоКА пока изучена недостаточно [16].

Так как у пациентов с необструктивным поражением КА реже встречается агрессивный атеросклероз, можно предположить, что существуют механизмы, которые вызывают воспаление и нарушение функции эндотелия, тем самым приводя к развитию КМД. Воспаление может быть связующим звеном между КМД и атеросклерозом.

В данной статье представлены промежуточные результаты исследования, проводимого в данный момент на кафедре Госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета. В исследование планируется включить большее число пациентов и провести дополнительные лабораторные исследования: определение уровней экспрессии микроРНК и ИЛ-1 β , ИЛ-6.

Материал и методы

Исследование проводится в соответствии с принципами Хельсинкской декларации на базе отделения кардиологии № 1 Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский Университет). На данном этапе в исследование включены две группы пациентов с ИБС: с необструктивным (основная группа, n=19) и обструктивным (группа сравнения, n=13) поражением КА. Критериями включения в основную группу являлись: подтвержденная инструментально ишемия миокарда, отсутствие значимых стенозов КА (менее 50%)

по данным КАГ, отсутствие в анамнезе реваскуляризации миокарда (аорто-коронарное шунтирование, баллонная ангиопластика и стентирование КА). В группу сравнения вошли пациенты с ИБС и обструктивным поражением КА по данным КАГ.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела, однако в группе больных с не-обструктивным поражением КА преобладали женщины (табл. 1).

Достоверных различий по основным клинико-анамнестическим данным между группами не выявлено (табл. 2).

Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, велоэргометрия.

Для оценки структурно-функционального состояния крупных и мелких сосудов использовался метод фотоплетизмографии (аппарат «Ангиоскан-01», Россия). Метод основан на регистрации амплитуды пульсового объема кровотока на уровне сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) с помощью оптопары. Фотоплетизмографический сигнал регистрируется в покое и после окклюзионной пробы (проба с реактивной гиперемией). Функция эндотелия сосудов МЦР оценивается по приросту амплитуды пульсового объема кровотока, который определяется на основании параметра индекса окклюзии (IO – это отношение амплитуды пульсового объема кровотока после пробы к исходной амплитуде в состоянии покоя) [17]. Аналогичный способ оценки ДЭ заложен в основу периферической артериальной тонометрии (ПАТ). Bonetti P. O. с соавт., используя данную методику (Endothelial pulse amplitudetesting, Endo-PAT), доказал, что индекс окклюзии менее 1,35 обладает 80%-й чувствительностью и 85%-й специфичностью в отношении диагностики ДЭ коронарных артерий [18]. Этот метод был одобрен FDA для неинвазивной оценки ДЭ коронарных сосудов у пациентов с ИБС [19].

Структурное состояние крупных сосудов оценивали на основании альтернативного индекса жесткости (aSI), который позволяет судить об эластичности крупных сосудов (аорты) по скорости прохождения пульсовой волны от проксимального отдела аорты до места отражения (нормальные (референсные) значения 5–8 м/с). Функциональное состояние характеризует сдвиг фаз (СФ), который рассчитывается на основании определения времени отставания пульсовой волны после окклюзионной пробы на руке, где проводилась проба, от пульсовой волны на руке, где проба не выполнялась (нормальные значения >10 мс). Для оценки ДЭ

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании

Характеристика пациента	Пациенты с ИБС с необструктивным поражением КА, n=19	Пациенты с ИБС с обструктивным поражением КА, n=13	P
Возраст, годы	64,89±7,61	66,92±7,02	0,446
Мужчины, n (%)	4 (26,3);	9 (69,2);	0,04
Женщины, n (%)	15 (73,7)	4 (30,8)	
ИМТ, кг/м ²	28,14±3,69	30,4±5,91	0,718

ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КА – коронарные артерии.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, участвующих в исследовании

Клинико-анамнестические характеристики больных ИБС			
Характеристика пациента	Пациенты с необструктивным поражением КА, n=19	Пациенты с обструктивным поражением КА, n=13	P
Ангинозные боли, n (%)	16 (84,2)	9 (69,2)	0,258
Инспираторная одышка, n (%), эквивалент стенокардии	14 (73,7%)	11 (84,6%)	0,933
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	4 (21)	6 (46,1)	0,270
ХСН, n (%)	2 (10,5)	3 (23)	0,589
Гипертоническая болезнь, n (%)	18 (94,7)	11 (84,6)	0,39
Стенозирующий атеросклероз БЦА, n (%)	4 (21)	5 (45,5)	0,459
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (10,5)	2 (15,4)	0,857

БЦА – брахиоцефальные артерии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

сосудов МЦР на уровне артериол измеряли индекс окклюзии (IO; нормальные значения >1,8) и индекс отражения (RI) – параметр, на основании которого определяют структурное состояние мелких резистивных артерий (нормальные значения <30%).

Оценка капиллярного русла проводилась капилляроскопом («Капилляроскан-1», Россия). Для капилляров рассчитывали следующие показатели: процент капиллярного восстановления (ПКВ) и процент перфузируемых капилляров (ППК). ПКВ показывает, какая доля капилляров от их максимального количества дополнительно включается в работу после проведения функциональной пробы с реактивной гиперемией (нормальные значения 16,5±7,1%). ППК определяют, как процент капилляров

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла

Структурно-функциональные показатели	Пациенты с неструктурным поражением КА, Ме [Q1; Q3]	Пациенты со структурным поражением КА, Ме [Q1; Q3]	Нормальные значения	P
aSI, м/с	7,8 [6,35; 9,08]	9,05 [7,08; 10,58]	5–8	0,54
RI, %	36,95 [23,4; 52,65]	28,25 [23,35; 53,75]	<30	0,79
Ю	1,5 [1,38; 1,78]	1,4 [1,28; 1,53]	>1,8	0,3
СФ, мс	5,1 [1,75; 7,75]	6,45 [5,53; 9,03]	>10	0,67
ПКС, кап/мм ²	55,5 [48,58; 63,83]	61,33 [52,67; 75,17]	≈53 (49;57)	0,27
ПКСрг, кап/мм ²	54,33 [48,92; 75,83]	66,83 [50,83; 78,67]	≈59 (56;62)	0,62
ПКСво, кап/мм ²	74,33 [67,83; 93,00]	87,0 [77,58; 98,67]	≈87 (82;105)	0,23
ПКВ, %	16,25 [5,74; 30,36]	5,69 [5,21; 8,31]	16,5 ±7,1	0,25
ППК, %	70,74 [50,6; 97,28]	71,22 [66,67; 95,49]	92,5±5,3	0,87

aSI – альтернативный индекс жесткости, RI – индекс отражения, Ю – индекс окклюзии, СФ – сдвиг фаз, ПКС – плотность капиллярной сети в покое, ПКСрг – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией, ПКСво – плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией, ПКВ – процент капиллярного восстановления, ППК – процент перфузируемых капилляров.

от максимально возможного количества, включающийся в работу после пробы с реактивной гиперемией (нормальные значения 92,5±5,3%) [20]. Кроме того, измерялась плотность капиллярной сети в покое (ПКСп), после пробы с венозной окклюзией (ПКСво) и реактивной гиперемией (ПКСрг). Данные показатели рассчитываются путем подсчета количества капилляров кожи на единицу площади (Ед/мм²). Следует отметить, что в настоящее время не существует четко установленных норм для параметров ПКС [21] – в таблице 3 приведены усредненные значения.

Всем пациентам с помощью метода иммуноферментного анализа определяли уровень эндотелина-1 (референсные значения 1–3 пг/мл; коммерческий набор EnzoLifeScientific, США) и E-селектина (референсные значения 0,5–1,5 нг/мл; коммерческий набор Technoclon (Technozym E-selectin: AgEISE, Австрия). Также у всех пациентов был определен уровень ФНО-α.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA, версия 13.3. Описательная статистика количественных показателей составлена в виде средних арифметических и стандартных отклонений. В случае ненормального распределения использовали медиану (Ме) и квартили [Q1; Q3]. Для анализа корреляционной связи между исследуемыми признаками применяли коэффициент корреляции Пирсона (для нормально распределенных переменных), коэффициент корреляции Спирмена (в случае если распределение переменных не являлось нормальным) и U-критерий Манна–Уитни для сравнения групп.

Результаты

При оценке параметров ремоделирования сосудистой стенки в основной группе выявлены структурные

нарушения на уровне мелких резистивных артерий (RI >30%). В группе сравнения отмечалось повышение жесткости крупных сосудов (aSI >8 м/с). В обеих группах был снижен Ю, что свидетельствует о нарушении функции эндотелия сосудов на уровне МЦР (мелкие резистивные артерии, артериолы) и нарушено функциональное состояние проводящих артерий (СФ <10 мс). По данным капилляроскопии в группе ИБС с неструктурным поражением КА снижена ПКСво, характеризующая структурные изменения капилляров, и ПКСрг, отражающая их функциональное состояние. На уровне капиллярного русла в обеих группах определяется дисфункция капилляров (снижение ППК в основной группе и снижение ПКВ в группе сравнения). Анализ структурно-функционального состояния сосудов между группами не показал статистически значимых различий, однако у большинства исследуемых многие показатели не соответствовали нормальным значениям (табл. 3).

При оценке полученных результатов выявлено статистически значимое различие между уровнями эндотелина-1 (0,45 [0,28;0,65] нг/мл) в группе ИБС с неструктурным поражением КА по сравнению с группой больных со стенозирующим атеросклерозом КА (0,35 [0,25; 0,38] нг/мл, p=0,035) (рис. 1). Уровень E-селектина в исследуемых группах достоверно не отличался (основная группа – 21,1 [18,45; 35,03] нг/мл; группа сравнения – 28,55 [19,08; 35,01] нг/мл; p=0,29). У пациентов обеих групп уровень ФНО-α не превышал нижнюю границу чувствительности (<2,3 пг/мл).

При статистическом анализе в группе пациентов с ИБС и неструктурным поражением КА выявлена положительная корреляционная связь средней силы меж-

ду уровнем эндотелина-1 и индексом отражения (RI; $r=0,518$; $p<0,05$). В группе сравнения такой связи не обнаружено.

Обсуждение

Дисфункция эндотелия является независимым предиктором возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [22]. У пациентов с неструктурным поражением КА наличие ДЭ повышает сердечно-сосудистый риск и, в частности, риск развития атеросклероза, а также ухудшает прогноз [23, 24]. По данным исследования ACOVA (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries), более чем у 60% исследуемых больных ИБС с неструктурным стенозом КА проба с ацетилхолином, используемая для диагностики коронарной ДЭ [25], вызывает ангинозные боли и значимые изменения на электрокардиограмме [26]. Использование неинвазивного метода ПАТ (Endo-PAT2000) продемонстрировало значительное нарушение эндотелиальной функции у пациентов с ИБС, особенно при неструктурном поражении КА: параметр отношения реактивной гиперемии (RH ratio) был значительно снижен у данной группы пациентов и, вероятно, может быть рассмотрен в качестве прогностического фактора неструктурного поражения до проведения КАГ [27]. Однако стоит отметить, что исследование проводилось только среди женщин, число включенных больных было невелико ($n=42$), и прогностическая ценность ПАТ у больных с гемодинамически незначимыми стенозами КА до сих пор точно неизвестна [28].

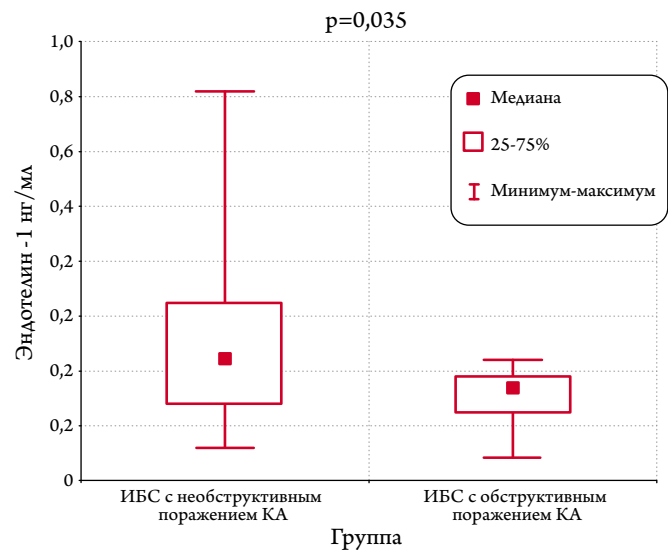
Данные, полученные нами с помощью аппарата «Ангиоскан-1» и видеокапилляроскопии, также демонстрируют наличие у пациентов основной группы тенденции к более выраженным нарушениям функции эндотелия, преимущественно на уровне МЦР.

Выявлено достоверное повышение уровня эндотелина-1 в группе пациентов с неструктурным поражением КА в отличие от группы сравнения. Эндотелин-1, продуцируемый клетками эндотелия, является одним из самых мощных эндогенных вазоконстрикторов [29]. Известно, что в повышенных концентрациях он обладает также провоспалительными и пролиферативными свойствами [30].

Можно сделать предположение о том, что ДЭ и локальное воспаление сосудистой стенки являются неотъемлемой частью патогенеза КМД у пациентов с неструктурным поражением КА.

Теория воспаления в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний является предметом дискуссий уже много лет. С каждым годом проводится все больше крупных исследований, подтверждающих гипотезу о роли воспаления в патогенезе ИБС. Исследование CANTOS

Рисунок 1. Уровни эндотелина-1 (нг/мл) у пациентов с ИБС с неструктурным поражением КА и ИБС с обструктивным поражением КА



(Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study) продемонстрировало, что использование канакинумаба (моноклонального антитела к ИЛ-1 β) улучшает прогноз у пациентов с обструктивной ИБС [31]. Исследования с колхицином COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) и LoDoCo 2 (Low Dose Colchicine 2) также подтверждают воспалительную теорию атеросклероза [32].

В нашем исследовании уровень ФНО- α был ниже референсного интервала у всех включенных в исследование. Таким образом, мы не можем использовать его, как диагностический маркер у данных групп больных. Повышенные уровни эндотелина-1, наличие более выраженной ДЭ в основной группе и неинформативность ФНО- α в данной ситуации требуют от нас дальнейшего изучения и поиска альтернативных маркеров ДЭ и воспаления КА. Синтез эндотелина-1 регулируется на уровне генома. Матричная РНК эндотелина-1 активируется воспалительными факторами, такими как трансформирующий фактор роста бета, ФНО- α , ИЛ и ангиотензин II [33]. Из-за уникальных физиологических особенностей гемодинамики в эндотелии КА по сравнению с аортой в пять раз меньше эндотелиальной NO-синтазы и в 2,5 раза выше экспрессия матричной РНК эндотелина-1 [34]. В связи с этим возникает большой интерес к микроРНК, как к регулятору экспрессии генов, в том числе кодирующих провоспалительные цитокины и маркеры ДЭ путем ингибирования трансляции широкого спектра матричных РНК [35]. С помощью метода глубокого секвенирования в сердце обнаружено около 300 микроРНК [36]. Выделены циркулирующие микроРНК, участвующие в процессах пролиферации клеток интимы (микроРНК-21, микроРНК-145, микроРНК-221/222), в развитии атеро-

склероза (микроРНК-122, микроРНК-33), гипертрофии и фиброза миокарда (микроРНК-21,133), ремоделирования сосудов (микроРНК-24, микроРНК-126). Изучение уровня экспрессии и поиск специфичных микроРНК имеет огромный потенциал для будущего применения в клинической практике в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней при ИБС.

Заключение

Анализ полученных результатов показал, что увеличенная экспрессия эндотелина-1 и ДЭ могут вносить дополнительный вклад в патогенез ИБС с необструктивным поражением КА. Требуется продолжение исследования с включением большего числа пациентов для оценки уровня эндотелина-1, ИЛ-6, ИЛ-1 β и циркулирующих микроРНК. Всего планируется набрать 60 человек (по 30 пациентов в каждую группу). Необходи-

мо получение достоверных результатов, доказывающих роль локального воспаления сосудистой стенки у пациентов с необструктивным поражением КА. В дальнейшем мы планируем изучить экспрессию циркулирующих микроРНК. МикроРНК-126, как один из ключевых регуляторов в поддержании целостности сосудов, и микроРНК-24, регулирующую гиперплазию интимы и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, связанную с воспалением и уровнями ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α [37]. Изучение уровня экспрессии циркулирующих микроРНК, которые регулируют функцию эндотелия и процессы воспаления, поможет лучше понять патогенез необструктивного поражения КА.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 23.10.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organisation. The top 10 causes of death. [Internet] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Genders TSS, Steyerberg EW, Alkadhri H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *European Heart Journal*. 2011;32(11):1316–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr014
- Reeh J, Thering CB, Heitmann M, Højberg S, Sørum C, Bech J et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *European Heart Journal*. 2019;40(18):1426–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy806
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
- Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2019. Statistical book. -М.: Rosstat;2019. - 170 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. - М.: Росстат, 2019. - 170с. Доступно на: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>]. ISBN 978-5-89476-470-2
- Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *European Heart Journal*. 2012;33(6):734–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr331
- Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients with Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(13):e009174. DOI: 10.1161/JAHA.118.009174
- Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal*. 2016;38(3):143–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw149
- Ford TJ, Rocchiccioli P, Good R, McEntegart M, Eteiba H, Watkins S et al. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina. *European Heart Journal*. 2018;39(46):4086–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy529
- Bender SB, de Beer VJ, Tharp DL, Bowles DK, Laughlin MH, Merkus D et al. Severe familial hypercholesterolemia impairs the regulation of coronary blood flow and oxygen supply during exercise. *Basic Research in Cardiology*. 2016;111(6):61. DOI: 10.1007/s00395-016-0579-9
- Bagi Z, Feher A, Cassuto J. Microvascular responsiveness in obesity: implications for therapeutic intervention. *British Journal of Pharmacology*. 2012;165(3):544–60. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01606.x
- Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti J-F. Interleukin-1 β -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*. 2007;148(1):241–51. DOI: 10.1210/en.2006-0692
- Borst SE. The Role of TNF- α in Insulin Resistance. *Endocrine*. 2004;23(2–3):177–82. DOI: 10.1385/ENDO:23:2-3:177
- Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocrine Reviews*. 2019;40(6):1447–67. DOI: 10.1210/er.2018-00141
- Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):e52036. DOI: 10.1371/journal.pone.0052036
- Paolisso P, Foà A, Bergamaschi L, Donati F, Fabrizio M, Chiti C et al. Hyperglycemia, Inflammatory Response and Infarct Size in Obstructive Acute Myocardial Infarction and MINOCA. 2020. Av. at: <https://www.preprints.org/manuscript/202010.0350/v1>.
- Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnell RP et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *American Heart Journal*. 2003;146(1):168–74. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00094-2
- Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2137–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.062
- Yusupova A.O., Shendrygina A.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. Microvascular angina. Modern aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment. *Clinical Medicine*. 2016;94(10):736–45. [Russian: Юсупова А.О., Щендрыгина А.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Микроваскулярная стенокардия. Современные аспекты патогенеза, диагностики, лечения. *Клиническая медицина*. 2016;94(10):736-45]. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-10-736-745
- Cheng C, Daskalakis C, Falkner B. Original Research: Capillary rarefaction in treated and untreated hypertensive subjects. *Therapeu-*

- tic *Advances in Cardiovascular Disease*. 2008;2(2):79–88. DOI: 10.1177/1753944708089696
21. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Shchendrygina A.A., Chekneva I.S., Emelyanova T.V. Microcirculatory disorders in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes. *Sechenov Medical Journal*. 2014;4(18):27–33. [Russian: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Щендрыгина А.А., Чекнева И.С., Емельянова Т.В. Нарушение микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Сеченовский вестник*. 2014;4(18):27–33]
 22. Halcox JPJ, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA et al. Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction. *Circulation*. 2002;106(6):653–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000025404.78001.D8
 23. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial Function Predicts Future Development of Coronary Artery Disease: A Study of Women with Chest Pain and Normal Coronary Angiograms. *Circulation*. 2004; 109(21): 2518–23. DOI: 10.1161/01.CIR.0000128208.22378.E3
 24. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-Term Follow-Up of Patients with Mild Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction. *Circulation*. 2000;101(9):948–54. DOI: 10.1161/01.CIR.101.9.948
 25. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing for Assessment of Coronary Vasomotor Disorders. *Journal of Visualized Experiments*. 2016; 114:54295. DOI: 10.3791/54295
 26. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(7):655–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.015
 27. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M et al. Digital Assessment of Endothelial Function and Ischemic Heart Disease in Women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(16):1688–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.073
 28. Shaw J, Anderson T. Coronary endothelial dysfunction in non-obstructive coronary artery disease: Risk, pathogenesis, diagnosis and therapy. *Vascular Medicine*. 2016;21(2):146–55. DOI: 10.1177/1358863X15618268
 29. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332(6163):411–5. DOI: 10.1038/332411a0
 30. Anggrahini DW, Emoto N, Nakayama K, Widyantoro B, Adiarto S, Iwasa N et al. Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation. *Cardiovascular Research*. 2009;82(1):143–51. DOI: 10.1093/cvr/cvp026
 31. Ali M, Girgis S, Hassan A, Rudick S, Becker RC. Inflammation and coronary artery disease: from pathophysiology to Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Coronary Artery Disease*. 2018;29(5):429–37. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000625
 32. Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, Bax WA et al. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: The LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics. *American Heart Journal*. 2019;218: 46–56. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.09.011
 33. Farhat N, Matouk CC, Mamarbachi AM, Marsden PA, Allen BG, Thorin E. Activation of ET B receptors regulates the abundance of ET-1 mRNA in vascular endothelial cells: ET-1 regulates ET-1 mRNA levels. *British Journal of Pharmacology*. 2008;153(7):1420–31. DOI: 10.1038/bjp.2008.25
 34. Dancu MB, Tarbell JM. Coronary endothelium expresses a pathologic gene pattern compared to aortic endothelium: Correlation of asynchronous hemodynamics and pathology in vivo. *Atherosclerosis*. 2007;192(1):9–14. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.042
 35. Urbich C, Kuehnbacher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovascular Research*. 2008;79(4):581–8. DOI: 10.1093/cvr/cvn156
 36. Matkovich SJ, Hu Y, Dorn GW. Regulation of Cardiac MicroRNAs by Cardiac MicroRNAs. *Circulation Research*. 2013;113(1):62–71. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300975
 37. Yang J, Zeng P, Yang J, Liu X, Ding J, Wang H et al. MicroRNA-24 regulates vascular remodeling via inhibiting PDGF-BB pathway in diabetic rat model. *Gene*. 2018; 659:67–76. DOI: 10.1016/j.gene.2018.03.056