

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Пахтусов Николай Николаевич

**Изучение взаимосвязи провоспалительных маркеров и эндотелиальной
дисфункции у пациентов с необструктивным и обструктивным поражением
коронарных артерий**

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент,

Привалова Елена Витальевна,

кандидат медицинских наук

Юсупова Альфия Оскаровна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Провоспалительные цитокины	13
1.2 Интерлейкин-1 β	14
1.3 Интерлейкин 6	16
1.4 Эндотелиальная дисфункция	17
1.5 Эндотелиальная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания	22
1.6 Эндотелиальная дисфункция и хроническое воспаление	24
1.7 Эндотелин-1	24
1.8 Выводы по главе 1	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Дизайн исследования и критерии включения	30
2.2 Методы стандартного обследования	32
2.3 Лабораторные исследования	33
2.4 Инструментальные методы исследования	37
2.4.1 Методика выполнения фотоплетизмографии	41
2.4.2 Компьютерная видеокапилляроскопия	44
2.5 Статистическая обработка данных	52
2.5.1 Расчет выборки	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	55
3.1 Межгрупповой анализ провоспалительных цитокинов у пациентов с различными вариантами ишемической болезни сердца	55
3.2 Межгрупповой анализ провоспалительных цитокинов у пациентов с различной степенью стеноза коронарных артерий	57
3.3 Межгрупповой анализ эндотелина-1 у пациентов с различными вариантами ишемической болезни сердца	59

3.4	Межгрупповая оценка структурно-функциональных изменений микроциркуляторного русла у пациентов с различными вариантами ишемической болезни сердца с применением фотоплетизмографии	61
3.5	Межгрупповая оценка структурно-функциональных изменений микроциркуляторного русла у пациентов с различными вариантами ишемической болезни сердца с применением компьютерной видеокапилляроскопии	62
3.6	Корреляционный анализ полученных результатов	63
3.6.1	Группа с необструктивным поражением коронарных артерий	63
3.6.2	Группа с обструктивным поражением коронарных артерий	67
3.7	Диагностический критерии обструктивного или необструктивного поражения коронарных артерий среди пациентов с верифицированной ишемической болезнью сердца	71
3.7.1	Уровень эндотелина-1 – предиктор необструктивного поражения.....	71
3.7.2	Интерлейкин-6 – предиктор обструктивного поражения коронарных артерий.....	73
3.7.3	Данные видеокапилляроскопии и фотоплетизмографии как предикторы необструктивной ишемической болезни сердца	75
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ		78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		86
ВЫВОДЫ		87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....		89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		91

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 21 веке остается широко распространенным заболеванием. Во всем мире в 2019 г. у 197,2 миллиона человек диагностирована ИБС, причем количество таких пациентов возросло на 103,5% по сравнению с 1990 г. [99]. Необходимо отметить, что для Российской Федерации, участвовавшей в первой волне исследования ВОЗ Strategic Advisory Group of Experts (SAGE), характерна достаточно высокая распространенность ИБС (до 39%) [160]. По данным Всемирной организации здравоохранения ИБС занимает лидирующую позицию среди десяти основных причин смертности (2019 г.) [192], причем ежегодные потери населения от данного заболевания достигают 17,9 миллионов человек (2021). Количество летальных исходов от ИБС в мире растет драматическими темпами: с 2000 г. смертность возросла в четыре раза (ВОЗ, 2020). По оперативным данным Министерства Здравоохранения Российской Федерации (РФ) на ноябрь 2020 г. летальность от ССЗ достигла 818 422 человек, что на 9,4% выше по сравнению с аналогичным периодом 2019 г.

Остаются высокими и расходы на лечение больных с сердечно-сосудистой патологией. По данным Американской Ассоциации Сердца в 2016 – 2017 гг. на лечение больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы было выделено в общей сложности 363,4 миллиарда долларов [6], из них значительная доля пришлась на ИБС (89,3 миллиарда долларов) [196].

Среди большого разнообразия пациентов, страдающих ИБС, самой малоизученной является группа больных с необструктивным поражением коронарных артерий (КА), к которой относятся пациенты с типичными ангинозными болями, доказанной инструментально ишемией миокарда (стресс-ЭХОКГ, сцинтиграфия миокарда, МРТ сердца) и отсутствием гемодинамически значимых стенозов КА (менее 50%). По данным одного из крупнейших регистров США CASS (The Coronary Artery Surgery Study) из 25 000 пациентов, перенесших коронароангиографию (КАГ), у 39% женщин и 11% мужчин выявлены интактные

КА (Davis KB, 1995). По результатам исследования, проведенного L. Jespersen et al., из 11223 пациентов со стабильной ИБС приблизительно 15% имели необструктивное поражение коронарного русла, из них 8% составляли мужчины и 7% – женщины [1]. Согласно регистру NCDR (American College of Cardiology – National Cardiovascular Data Registry), включавшему 375 886 больных, при КАГ необструктивное поражение артерий сердца диагностировано у 51% женщин и 32% мужчин (Shaw LJ, 2008). По данным разных авторов частота необструктивного поражения КА может достигать 20% при остром и 50% при хронических коронарных синдромах. Хотя у этих больных отсутствует стенозирующий атеросклероз КА, тем не менее, у них также наблюдаются неблагоприятные сердечно-сосудистые события [16]. В исследовании L. Jespersen et al., риск сердечно-сосудистых событий по данным мультифакторного анализа составил 1.52 (95% доверительный интервал, 1.27–1.83) у больных с интактными КА и 1.85 (1.51–2.28) у больных с необструктивной ИБС [1]. При отсутствии гемодинамически значимых стенозов КА течение ИБС осложняется развитием инфаркта миокарда без обструктивного поражения КА (ИМбоКА). Частота ИМбоКА при этой форме ИБС достигает, по данным разных авторов, от 2,2% до 21,8% [16, 48]. Например, по данным регистра NCDR из 322523 больных у 18918 (5,9%) диагностирована ИМбоКА. По данным исследования A.M. Mahajan et al., из 322523 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, у 5,9% наблюдалось необструктивное поражение КА (из них – 10,5% женщин). В проспективном исследовании VIRGO частота ИМбоКА составила 11,1% в общей популяции исследования (14,9% женщин и 3,5% мужчин соответственно) [108]. Пациенты с диагнозом ИМбоКА, как правило, более молодого возраста, чаще женского пола, у них реже встречается сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия и дислипидемия, что свидетельствует о преобладающей роли в патогенезе неатеросклеротических факторов, таких как психосоциальные аспекты, инсулинорезистентность и воспаление [16, 17].

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 предтестовой 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 [16, 143]. Расчет индекса ПТВ на основе базовых шкал приводил к недостоверным результатам, чаще всего – гипердиагностике ИБС, когда при использовании инвазивных диагностических исследований (КАГ) у пациентов не подтверждалось наличие обструктивного поражения КА [16].

Для объективизации вероятности наличия ИБС также вместе с ПТВ предлагают учитывать факторы риска заболевания (курение, дислипидемия, семейный анамнез, наличие артериальной гипертонии и сахарного диабета) и результаты пробы с физической нагрузкой. Однако эти исследования были проведены в странах с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний [16, 176]. Поэтому разработка новых алгоритмов диагностики с использованием специфических маркеров является актуальной проблемой на сегодняшний день [16].

Степень разработанности темы

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 [2, 16]. Данные ряда клинических [183] и экспериментальных [176] исследований продемонстрировали ключевую роль дисфункции эндотелия (ДЭ) в патогенезе КМД [16].

Так как у пациентов с необструктивным поражением КА реже встречается выраженный атеросклероз, можно предположить, что существуют механизмы, которые вызывают воспаление и нарушение функции эндотелия, тем самым

приводя к развитию КМД. Воспаление сосудистой стенки может быть связующим звеном между КМД и атеросклерозом [16].

Известно, что в патогенезе атеросклероза процессы воспаления играют существенную роль. Дисфункция эндотелия является начальным звеном формирования атеросклеротического поражения сосудов, при котором развивается избыточная адгезия и миграция моноцитов в субэндотелиальный слой, где они дифференцируются в тканевые макрофаги. Поглощая модифицированные липопротеиновые частицы, эти макрофаги становятся пенистыми клетками, из которых впоследствии формируется ядро атеросклеротической бляшки. Активированные макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины, активные формы кислорода и матриксные металлопротеиназы, что приводит к усилению местного воспалительного ответа и дестабилизации атеросклеротической бляшки [1, 59, 127]. Данная теория является предметом дискуссий уже много лет. С каждым годом проводится все больше крупных исследований, подтверждающих гипотезу о роли воспаления в патогенезе ИБС [16].

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, его дисфункции и снижению биодоступности оксида азота (NO) либо за счет непосредственного воздействия, либо гиперпродукции эндотелина-1 [16, 43]. Наличие воспаления стимулирует формирование инсулинорезистентности [43, 176], которая также способствует подавлению синтеза NO в связи с нарушением передачи сигнала в гладкомышечных клетках сосудов [16, 153]. Инсулинорезистентность у пациентов без сахарного диабета является частью патогенеза и независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [75], в том числе и для ИМбоКА, однако ее роль при инфаркте миокарда без поражения КА изучена недостаточно [16, 63].

Исследование CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study) продемонстрировало, что использование канакинумаба (моноклонального антитела к ИЛ-1 β) улучшает прогноз у пациентов с обструктивной ИБС [110]. Исследования с колхицином COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) и LoDoCo (Low Dose Colchicine) также подтверждают значение противовоспалительной терапии в замедлении прогрессирования атеросклероза и улучшении прогноза пациентов с разными вариантами течения ИБС [13]. Обнадёживающие результаты этих исследований, такие как снижение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС, дали стимул для дальнейших научных работ в этом направлении. Эти исследования показали, что применение противовоспалительной терапии может приводить к снижению фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и исходов у пациентов с ИБС. Попытки использования других препаратов, действующих на различные точки в патогенезе воспаления, не увенчались успехом. Например, при использовании ингибитора липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (дареспладиб) в исследовании SOLID-TIMI-52 и STABILITY [76] не получено результатов, доказывающих эффективность в снижении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС. Применение другого препарата из этой группы (вареспладиб) в исследовании VISTA-16 было досрочно прекращено в связи с развитием побочных эффектов у отдельных пациентов и возможным негативным влиянием [195]. Применение моноклональных антител, помимо канакинумаба, и иммунодепрессантов, таких как метотрексат [32], также не дало положительных результатов. Следует отметить, что в исследования не включали пациентов с необструктивным поражением КА.

Цель исследования

Изучение взаимосвязи провоспалительных маркеров и эндотелиальной дисфункции у пациентов с необструктивным и обструктивным поражением коронарных артерий.

Задачи исследования

1. Оценить уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и маркеров дисфункции эндотелия (Эндотелин – 1) у пациентов с обструктивным и необструктивным поражением коронарных артерий.

2. Оценить состояние функции эндотелия на разном уровне сосудистого русла с помощью компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) и фотоплетизмографии (ФПГ) у пациентов с ИБС и необструктивным и обструктивным поражением коронарных артерий.

3. Провести корреляционный анализ маркеров воспаления и ДЭ с структурно-функциональными нарушениями сосудистой стенки у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий.

4. При наличии достоверных различий в уровне биомаркеров воспаления и дисфункции эндотелия оценить их возможную диагностическую значимость.

Научная новизна

Впервые получены данные о структурном и функциональном состоянии сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла у пациентов с ИБС и необструктивным поражением коронарных артерий в российской популяции с применением пальцевой ФПГ и КВК.

Проведена комплексная оценка дисфункции эндотелия и активности воспаления у пациентов с различными вариантами ИБС с использованием определения циркулирующих сывороточных маркеров (эндотелина-1, интерлейкина-6 и интерлейкина-1 β) и данных, полученных при использовании пальцевой ФПГ и КВК.

Установлено прогностическое и клиническое значение систем эндотелина-1 и активности воспаления, эндотелиальной дисфункции в формировании клинических вариантов ИБС.

Определены пороговые значения для циркулирующих сывороточных маркеров для диагностики типа поражения коронарного русла (обструктивное или необструктивное) у пациентов с верифицированной ИБС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенная комплексная оценка дисфункции эндотелия и активности воспаления за счет определения уровней циркулирующих биомаркеров позволяет диагностировать ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий. В ходе проведенного исследования выявлены достоверные биомаркеры эндотелиальной дисфункции и воспаления, с установленной диагностической значимостью для определения типа обструкции коронарного русла.

Основные научные положения, выводы и рекомендации внедрены в лечебный процесс отделения кардиологии №1 Университетской клинической 12 больницы №1 и в учебный процесс кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины госпитальная терапия.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в рамках обсервационного сравнительного поперечного исследования. До начала исследования у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие. В соответствии с критериями включения и невключения в научно-исследовательскую работу были отобраны 30 пациентов с ИБС и гемодинамически незначимыми стенозами (основная группа) и 30 пациентов с ИБС и обструкцией коронарного русла (сравнение). Согласно дизайну исследования, всем участникам исследования проводилось стандартное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование в условиях кардиологического отделения; пациентам с ИБС определялись уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β) и маркера дисфункции эндотелия (эндотелин-1); всем участникам исследования проводилась неинвазивная оценка морфофункционального состояния сосудистой стенки крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла с применением пальцевой ФПГ и КВК в области околоногтевого ложа. Затем проводилась оценка клиничко-диагностического и предикторного влияния уровней биомаркеров при различных вариантах течения

ИБС. Методы статистической обработки данных соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Эндотелин-1 ассоциирован с увеличением жесткости мышечных артерий у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла. В группе с обструктивным типом ИБС эндотелин-1 был достоверно связан с вазомоторной дисфункцией эндотелия крупных сосудов и ремоделированием капилляров и артериол.

2. У пациентов с ИБС и различными вариантами поражения коронарных артерий выявлены выраженные структурные и функциональные изменения сосудистой стенки, как крупных сосудов, так и микроциркуляторного русла.

3. Уровень интерлейкина-6 может быть использован для диагностики типа поражения коронарного русла у пациентов с верифицированной ИБС. Уровень эндотелина-1 может использоваться в качестве диагностического маркера для неинвазивной диагностики типа ИБС.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования были представлены на конгрессе Европейского Общества Кардиологов «The Digital Experience 2021» (27 – 30 августа 2021г.), Российском национальном конгрессе кардиологов 2021 с международным участием (21 – 23 октября 2021, Санкт-Петербург), Российском национальном конгрессе кардиологов 2022 с международным участием (29 сентября – 1 октября 2022, Казань).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (Протокол №19 от 10.05.2023 года).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные научные положения и выводы диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, пунктам №1, №2, №3 и 3.1.20. Кардиология, пунктам №3, №6, №13.

Личный вклад автора

Лично автором были осуществлены следующие этапы исследования: разработка плана работы, проведение поиска и анализ научной литературы, подбор группы пациентов, организация и проведение медицинских обследований, создание базы данных и ее статистическая обработка, детальный анализ полученных результатов, оформление научных материалов, включая статьи и диссертацию.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 статьи в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; а также индексируемые в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 197 источников, среди них 17 отечественных и 180 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 18 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Провоспалительные цитокины

Цитокины — это небольшие (15–20 кДа) короткоживущие белки, играющие важную роль в аутокринной, паракринной и эндокринной передаче сигнала. Цитокины координируют развитие и деятельность иммунной системы [7], а также опосредуют воспаление. Многие цитокины относятся к четырем α -спиральным классам медиаторов, которые имеют общую топологию. Кроме того, цитокины группируются в семейства в соответствии со структурой, спецификой и составом их рецепторных комплексов [86]. Одна из групп называется интерлейкины, так как считается, что они опосредуют передачу сигналов между лейкоцитами [73]. Цитокины вносят решающий вклад в развитие атеросклероза, среди других воспалительных заболеваний [96, 126, 163]. Процесс воспаления не обязательно запускает атерогенез, но передает атерогенные эффекты классических факторов риска [126].

ИЛ-6 представляет собой провоспалительный цитокин, играющий центральную роль в острой фазе воспалительного ответа, он также стимулирует синтез фибриногена, экспрессии хемокинов и молекул адгезии. Этот цитокин в основном секретируется иммунными клетками, однако, почти 30% его поступает из жировой ткани [4]. Высокие уровни ИЛ-6 также связаны с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа [8]. Синтез ИЛ-6 стимулируется ИЛ-1 β , другим провоспалительным цитокином, который также контролирует пролиферацию эндотелиальных клеток и экспрессию молекул адгезии на артериальной стенке [112]. Умеренное повышение базального уровня ИЛ-6 и его конечного продукта, С-реактивного белка, связано с повышенным риском развития ИБС [144]. Из-за их влияния на воспалительную реакцию ИЛ-6 и ИЛ-1 β являются возможными терапевтическими мишенями для лечения больных с ИБС.

1.2 Интерлейкин-1 β

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) получил свое название, так как был среди первых обнаруженных цитокинов. Стремление идентифицировать фактор, который вызывал лихорадку (эндогенно активный пироген), привело к обнаружению белка, который мы теперь знаем как ИЛ-1 [72, 139]. Клонирование ДНК ИЛ-1 выявило две родственные, но функционально различные изоформы: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β [73]. ИЛ-1 α обычно остается связанным с поверхностью клетки или высвобождается умирающими клетками и действует на коротких расстояниях посредством юстакринной или паракринной передачи сигнала, а ИЛ-1 β действует преимущественно внеклеточно, как растворимый медиатор. Эта пара медиаторов оказывает бесчисленное множество эффектов на защитные возможности организма и задействована в патогенезе широкого спектра заболеваний [1]. Значимые эффекты ИЛ-1 на многие типы клеток включают синтез простагландинов посредством индукции циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), выработку NO за счет повышения уровня изоформы синтазы оксида азота (iNOS), индукцию экспрессии многих цитокинов, включая усиление транскрипции собственного гена, повышенную экспрессию молекул адгезии лейкоцитов и тромбогенных медиаторов и активацию клеток, участвующих во врожденном иммунитете, особенно мононуклеарных фагоцитов [73].

Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) представляет собой мощный провоспалительный цитокин, имеющий решающее значение для активации защитных реакций организма в ответ на инфекции и повреждение [1, 71]. ИЛ-1 β продуцируется и секретируется различными типами клеток. В подавляющем большинстве исследований изучалась его продукция в клетках врожденной иммунной системы, таких как моноциты и макрофаги. В ответ на переносимые патогенами молекулярные паттерны, называемые (PAMP), вырабатывается неактивный предшественник с молекулярной массой 31 кДа, называемый про-ИЛ-1 β . Большое количество данных указывает на участие ИЛ-1 в патогенезе ряда сердечно-сосудистых заболеваний [22, 94]. Известно, что ИЛ-1 индуцирует воспалительные

реакции клеток эндотелия, стимулирует молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и адгезии-1 сосудистых клеток (VCAM-1) [116]. ИЛ-1 также индуцирует хемокины, такие как моноцитарный хемоаттрактный протеин-1 (MCP-1), хемоаттрактанты для мононуклеарных фагоцитов, активно участвующие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, ИЛ-1 может индуцировать аутокринную продукцию тромбоцитарного фактора роста, который может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) [24]. Стимуляция ГМК и других типов клеток с помощью ИЛ-1 приводит к выработке другого цитокина, ИЛ-6. Под воздействием воспалительных стимулов клетки атеромы продуцируют ИЛ-1 [10, 16]. На основании вышеуказанных данных в середине 1980-х годов была создана гипотеза об участии ИЛ-1 в атерогенезе.

Таким образом, ИЛ-1 опосредует петлю амплификации, посредством которой одна молекула ИЛ-1 может способствовать синтезу большого количества молекул ИЛ-6, которые, в свою очередь, вызывают сверхэкспрессию медиаторов атеротромбоза. Генетические исследования человека подтверждают причинно-следственную связь ИЛ-6 с ИБС [61, 189]. Учитывая регулируемую роль ИЛ-1 в образовании ИЛ-6, можно сделать вывод, что ИЛ-1 является ведущим цитокином при атеротромбозе. ИЛ-1 изменяет функции кардиомиоцитов и ГМК кровеносного сосуда посредством нарушения их сократительной функции. Этот цитокин может уменьшить ишемически-реперфузионное повреждение миокарда и способствовать обширному ремоделированию сердца после ОИМ [19, 26]. Небольшое количество экспериментальных исследований позволяют предположить, что блокирование ИЛ-1 может ограничивать высвобождение СРБ после инфаркта миокарда [21]. Многочисленные работы, включающие генетически индуцированное выключение или усиление функции ИЛ-1 и фармакологическое ингибирование ИЛ-1, доказывают роль этого цитокина в патогенезе атерогенеза. Периадвентициальное применение ИЛ-1 провоцирует утолщение интимы в артериях свиней, приводя к артериальной гиперплазии стенки артерии, а ингибирование ИЛ-1 ограничивает этот ответ на повреждение [62]. У мышей с гиперлипидемией ИЛ-1, как правило, способствует образованию бляшек, а прерывание передачи сигнала ИЛ-1

препятствует прогрессированию атерогенеза [134]. Дефицит рецептора ИЛ-1 у мышей усиливает воспаление в стенке артерий [131] и образование аневризм [9], а гемизиготный дефицит рецептора ИЛ-1 ограничивает ранний атеросклероз и снижает содержание макрофагов в стенке сосуда у мышей с гиперлипидемией [121]. У мышей с дефицитом рецептора ИЛ-1 и гиперлипидемией нарушено экспансивное ремоделирование во время образования бляшки вследствие снижения экспрессии матриксной металлопротеиназы 3 (ММР) [98]. Активированные тромбоциты могут экспрессировать ИЛ-1 α и вырабатывать микрочастицы, несущие функциональный ИЛ-1 β , что является еще одним связующим звеном между этим цитокином и развитием атеротромбоза [166]. Следовательно, на основании имеющихся данных можно сделать вывод о значительном вкладе ИЛ-1 в патогенез большинства ССЗ [70].

1.3 Интерлейкин 6

Цитокины семейства интерлейкинов 6 – это группа цитокинов, состоящая из ИЛ-6, ИЛ-11, цилиарного нейротрофического фактора (CNTF), ингибирующего фактора лейкемии (LIF), онкостатина М (OSM), кардиотрофина 1 (СТ-1). Они сгруппированы в одно семейство, потому что рецепторный комплекс каждого цитокина содержит две (ИЛ-6 и ИЛ-11) или одну молекулу (все остальные цитокины) субъединицы сигнального рецептора гликопротеина 130 (gp130) [169].

Цитокины семейства ИЛ-6 участвуют во многих процессах, включая стимуляцию В-лимфоцитов и индукцию синтеза островоспалительных белков. Кроме того, для данной группы цитокинов описаны многие метаболические и нейротрофические функции. В норме уровень ИЛ-6 в крови здоровых людей колеблется от 1 до 5 пг/мл. Концентрация ИЛ-6 увеличивается в несколько тысяч раз во время воспалительных состояний и может даже достигать уровня нескольких мкг/мл при сепсисе [69].

Полная блокада ИЛ-6 у пациентов приводит к повышению восприимчивости к бактериальным инфекциям [67], а также к увеличению уровня холестерина,

триглицеридов в сыворотке крови и к увеличению массы тела [95]. Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб) был одобрен в более чем 100 странах для лечения аутоиммунных заболеваний [92], и было замечено, что блок активности ИЛ-6, по крайней мере, был столь же эффективным, как и блокада ФНО- α у пациентов с ревматоидным артритом [115]. У мышей, получавших пищу с высоким содержанием жира, селективная блокада передачи сигнала ИЛ-6 предотвратила воспалительное проникновение макрофагов в жировую ткань [28] без развития инсулинорезистентности или нарушения толерантности к глюкозе, что наблюдалось у мышей ИЛ-6^{-/-} [40, 50]. Эти данные показали, что взаимодействие ИЛ-6 с мембранным рецептором ИЛ-6 отвечает за метаболические побочные эффекты, наблюдаемые у пациентов после полной блокады ИЛ-6 тоцилизумабом [95].

1.4 Эндотелиальная дисфункция

Атеросклероз – хроническое прогрессирующее заболевание сосудов, которое начинается в раннем возрасте и имеет длительную бессимптомную фазу [79]. Факторы риска инициируют и ускоряют прогрессирование заболевания за счет ухудшения функции эндотелия. Эндотелий представляет собой активный внутренний слой кровеносного сосуда и является ключевым регулятором сосудистого гомеостаза [18, 38]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является самым ранним измеримым изменением сосудистой стенки при атерогенезе. ЭД предшествует развитию морфологических атеросклеротических изменений и способствует клиническим проявлениям, связанным с прогрессированием атеросклероза [46]. Таким образом, исследование ЭД дает не только представление о патофизиологии, но также дает возможность выявить ранние фазы заболевания, стратифицировать сердечно-сосудистый риск и оценить эффект лечения. Поскольку ЭД обратима при лечении факторов риска, она является потенциальной терапевтической мишенью. Эндотелий является активным органом, который

играет решающую роль в поддержании сосудистого гомеостаза [8]. Он производит несколько факторов, которые регулируют сосудистый тонус, адгезию циркулирующих воспалительных клеток к эндотелию, пролиферацию гладкомышечных клеток, коагуляцию и воспаление сосудистой стенки, вазоконстрикцию. Вазодилатация в основном опосредована оксидом азота (NO) и простациклином, в то время как вазоконстрикция поддерживается такими веществами, как ЭТ-1, ангиотензин II и тромбоксан A₂ [5]. NO является не только наиболее мощным эндогенным сосудорасширяющим веществом в организме, но и ингибирует агрегацию тромбоцитов, воспаление, окислительный стресс, пролиферацию гладкомышечных клеток и адгезию лейкоцитов. NO синтезируется из L-аргинина путем активации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Под влиянием химических веществ, действующих на специфические эндотелиальные хеморецепторы, или механических воздействий на механорецепторы, создается напряжение сдвига. Присутствие факторов риска подавляет защитные механизмы эндотелия сосудов. Торможение высвобождения защитных веществ сопровождается потерей эндотелиальной целостности и приводит к ЭД. Таким образом, эндотелий представляет собой мишень для воздействия различных факторов риска и является показателем взаимодействия проатерогенных и атеропротективных факторов [150]. Большинство сердечно-сосудистых факторов риска активируют эндотелиальные клетки и стимулируют экспрессию хемокинов, цитокинов и молекулы адгезии, которые взаимодействуют с лейкоцитами и тромбоцитами и способствуют воспалительным реакциям в стенке сосуда [130]. Одним из наиболее важных основных механизмов развития ЭД является окислительный стресс [177]. Большинство факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний усиливают внутриклеточный окислительный стресс и синтез активных форм кислорода (АФК). Это приводит к образованию перекиси водорода и инактивации NO. Дисбаланс между NO и АФК способствует ЭД и приводит к сердечно-сосудистым осложнениям. В физиологических условиях за продукцию NO в сосудах отвечает eNOS, однако, в патологических состояниях eNOS начинает синтезировать АФК, что приводит к образованию пероксида водорода [15]

Эндотелиальная функция тесно связана с эндотелиальным гликокаликсом (ЭГК), он жизненно важен для гомеостаза, а нарушение его структуры и функции играет важную роль при некоторых патологических состояниях и представляет собой маркер повреждения эндотелия. Гликокаликс покрывает внешнюю поверхность эндотелия сосудов. Он включает связанные с мембраной отрицательно заряженные протеогликаны, гликопротеины, гликолипиды и гликозаминогликаны [27]. Таким образом, ЭГК определяет функциональную способность эндотелия сосудов. Дисфункция ЭГК была связана с такими заболеваниями как диабет, воспалительными реакциями, ишемией и другие факторы риска атеросклероза и поэтому также может представлять собой новую терапевтическую мишень.

Воспаление представляет собой общий механизм, лежащий в основе ЭД, и существует тесная связь между окислительным стрессом и воспалением [29]. Здоровый эндотелий контролирует воспаление сосудов, высвобождая NO, однако, дисфункциональный эндотелий будет способствовать образованию АФК и усугублять сосудистое воспаление. Современные данные свидетельствуют о том, что существует связь между ЭД и маркерами воспаления. С-реактивный белок (СРБ) непосредственно способствует развитию атеросклероза через активацию на интиме эндотелия, что предшествует миграции воспалительных клеток в стенку сосуда [194]. Кроме того, СРБ ингибирует синтез NO и влияет на его биодоступность, что увеличивает окислительный стресс. С-реактивный белок также напрямую действует через рецептор липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что вызывает ЭД. На роль воспаления с ЭД также указывает взаимосвязь между уровнями циркулирующих воспалительных маркеров ИЛ-6, СРБ и маркеры ЭД (фактор фон Виллебранда, Р-селектин). Следовательно, моноциты прикрепляются к эндотелию и превращаются в макрофаги, которые накапливают липиды и становятся пенстыми клетками приводя к образованию атеромы. Таким образом, ЭД играет ключевую роль в возникновении и развитии атеросклеротических бляшек [44, 124].

Атеросклероз обычно возникает в определенных областях артерий, таких как бифуркации, разветвления и во внутренней части искривленных сегментов КА

[102]. Локальный кровоток с нарушенным напряжением сдвига модулирует экспрессию эндотелиальных генов, следовательно, биодоступность NO и продукция простациклина снижается, что приводит к ЭД и образованию атеросклеротических бляшек [54]. Поддержание физиологического ламинарного напряжения сдвига имеет решающее значение для нормального функционирования сосудов и оказывает противоатерогенный эффект [66]. Нарушение напряжения сдвига, которое является следствием неламинарного кровотока, вызывает повреждение эндотелиальных клеток и адгезию лейкоцитов, а также миграцию воспалительных клеток, холестерина ЛПНП и других проатерогенных молекул в стенку сосуда [82]. Следовательно, снижение напряжения сдвига считается механизмом, который повреждает эндотелий и сердечно-сосудистую систему. Высокое напряжение сдвига, характерное для ламинарного потока, способствует выживанию эндотелиальных клеток и способствует вазодилатации и антикоагуляции.

Поскольку ЭД является показателем воздействия факторов риска и ранним маркером атеросклероза, существует значительный интерес к измерению и определению ЭД [4, 17 25]. Существуют инвазивные и неинвазивные методы исследования различных аспектов ЭД [2]. Прямые инвазивные методы используются для исследования функциональных возможностей коронарного макро- и микроциркуляторного русла, включающую в себя интракоронарную инфузию эндотелий зависимых сосудорасширяющих веществ [125]. Однако из-за инвазивности эти исследования обычно выполняются только во время КАГ [188].

Так как ЭД является диффузным системным заболеванием, предполагается одновременное поражение всех участков сосудов. Таким образом, периферические артерии из-за их легкого доступа представляют собой основу для неинвазивной оценки ЭД. Опосредованная потоком дилатация периферических кондуитных (плечевых) артерий является одним из наиболее широко используемых тестов ЭД [157]. Этот метод измеряет эндотелиально-зависимый вазомоторный ответ, но он не дает представления о контроле тонуса артерий в состоянии покоя. Констрикция в следствие низкого потока дает дополнительную информацию о вазодилататорной

способности исследуемой артерии. Он регистрирует уменьшение диаметра артерии предплечья, которое происходит в ответ на снижение кровотока во время артериальной окклюзии. Тонометрия периферических артерий оценивает амплитуду пульсовой волны, что также является показателем ЭД. Тонометрия периферических артерий измеряет потоковую реакцию гиперемии, которая зависит от ЭД мелких артерий и следовательно, представляет собой ЭД на уровне микроциркуляции [145]. Определение венозной ЭД намного сложнее. Доступные методы являются инвазивными и имеют ограниченную воспроизводимость. Однако, поскольку предполагается, что ЭД является системным заболеванием, определение дисфункции эндотелия периферических артерий дает представление о нарушениях различных артериальных бассейнов и функциональном состоянии вен.

Для оценки структурно-функционального состояния крупных и мелких сосудов существует метод фотоплетизмографии (аппарат «Ангиоскан-01», Россия). Метод основан на регистрации амплитуды пульсового объема кровотока на уровне сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) с помощью оптопары [13]. 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) [107]. Аналогичный способ оценки ДЭ заложен в основу периферической артериальной тонометрии (ПАТ). Bonetti P. O. с соавт., используя данную методику (Endothelial pulse amplitude testing, Endo-PAT), доказал, что индекс окклюзии менее 1,35 обладает 80 %-й чувствительностью и 85 %-й специфичностью в отношении диагностики ДЭ коронарных артерий [137]. Этот метод был одобрен FDA для неинвазивной оценки ДЭ коронарных сосудов у пациентов с ИБС [97].

1.5 Эндотелиальная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания

В случае ЭД в КА человека релаксация, опосредованная эндотелием, нарушается и смещается баланс в пользу вазоконстрикции в ответ на различные раздражители, такие как, например, физические упражнения, психологический стресс и воздействие холода [155]. Клинические исследования показали, что аномальные констрикторные реакции на ацетилхолин наблюдаются не только в пораженных эпикардиальных артериях, но и у пациентов с интактными КА при наличии факторов риска ишемической болезни сердца [5].

ЭД, по-видимому, делает атеросклеротические сосуды более чувствительными к констриктивным эффектам катехоламинов, которые могут высвобождаться стимулами повседневной жизни, и приводят к патологической вазоконстрикции [141]. В дополнение к нарушению ЭД эпикардиальных сосудов при атеросклерозе, неблагоприятно влияет и вазодилататорная функция КА. Таким образом, нарушенная эндотелий-опосредованная вазодилататорная функция может потенцировать известные триггерные механизмы ишемии миокарда и тем самым индуцировать несоответствие потребности миокарда в кислороде. Даже несмотря на то, что изменения диаметра просвета, вызванные неадекватной вазоконстрикцией эпикардиального сосуда в ответ на симпатическую активацию, обычно составляют <30%, такого увеличения тонуса артерий может быть достаточно для превращения субкритического стеноза в критический. Последующее снижение кровотока и нарушение опосредованной потоком дилатации сосудов еще больше снизят резерв коронарного кровотока [119].

Эндотелиальная дисфункция также может быть связана с циркадными колебаниями острых ишемических событий, которые случаются чаще в утренние часы, так как было показано, что сосудистое сопротивление, вызванное ЭД, повышается утром [88].

При нестабильной стенокардии, которая чаще всего вызвана разрывом бляшки, в коронарный кровоток высвобождается ряд вазоактивных веществ, в

основном серотонин и тромбин. Было показано, что оба вещества оказывают сильное сосудосуживающее действие при наличии дисфункции эндотелия [173]. Таким образом, ЭД может вызывать констрикторную реакцию и значительно усиливать ишемическое повреждение в дистальных отделах сосудистого русла. Каким бы ни был механизм острого инфаркта миокарда, неадекватная дилатация резистентных сосудов дистальнее места коронарного тромбоза может влиять на размер некроза миокарда [158]. Это одна из причин того, что острые коронарные события и его исходы не связаны с тяжестью стеноза. Кроме того, в сосудистом русле неинфарктных артерий при ЭД усиленный ответ резистентных сосудов на системные и местные нейрогуморальные вазоконстрикторы может увеличивать степень ишемии на периферии зоны инфаркта и уменьшать коллатеральный кровоток в артериальном русле, связанным с инфарктом [106].

Эндотелиальная дисфункция также может быть причиной феномена *no-reflow* (феномен невозстановленного коронарного кровотока). Эндотелиальные клетки, по меньшей мере, так же чувствительны, как и кардиомиоциты, к острому ишемическому и реперфузионному повреждению. Об этом свидетельствует глубокая потеря способности миокарда к реперфузии после тяжелой ишемии, которая известна как «феномен невозстановленного коронарного кровотока» [192]. Нарушение перфузии мертвых тканей также ставит под угрозу кровоснабжение непосредственно прилегающих жизнеспособных тканей, которые находятся в области «низкого кровотока», где, несмотря на их расширение, многие капилляры не могут адекватно выполнять свою функции [129]. Таким образом, ЭД играет важную роль при острых коронарных событиях и определяет клинический исход острого инфаркта миокарда.

1.6 Эндотелиальная дисфункция и хроническое воспаление

Воспаление является причиной ЭД у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями и факторами риска. Как и при других воспалительных заболеваниях, было показано, что ЭД тесно связана с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как воспалительный артрит и заболевание соединительной ткани [52]. У пациентов с заболеванием соединительной ткани наличие воспаления и аутоантител провоцирует активацию эндотелиальных клеток и повреждение, которое может спровоцировать развитие атеросклероза [120]. Хроническое воспаление вместе с традиционными факторами риска приводит к ЭД, что, скорее всего, является причиной преждевременного и ускоренного атеросклероза у пациентов с хроническим воспалительным заболеванием [154]. Снижение эндотелийзависимой дилатационной способности периферических артерий была обнаружена у больных системной красной волчанкой и тесно связана с повышением уровня маркеров воспаления: высокочувствительного СРБ, фибриногена и VCAM-1 [109]. Эндотелиальная дисфункция также считается одним из этиологических факторов воспалительное заболевание кишечника и рассматривается как начальный этап патогенез атеросклероза у этих пациентов [83].

1.7 Эндотелин-1

Одним из мощнейших вазоконстрикторов у человека является эндотелин-1 (ЭТ-1), в основном секретируемый эндотелием [47]. В значительно меньших объемах он вырабатывается в фибробластах, эпителиоцитах, кардиомиоцитах, ГМК и др. [147, 168]. ЭТ-1 представляет собой пептид, состоящий из 21 аминокислоты гена endothelin 1 gene (EDN1), который был впервые обнаружен в супернатанте эндотелиальных клеток аорты свиньи, как сосудосуживающее вещество [55]. Пептидная последовательность ЭТ-1 аналогична последовательности сарафотоксинов, обнаруженных в яде некоторых змей,

которые вызывают смерть за счет сосудосуживающего действия на коронарное кровообращение [85]. ЭТ-1, высвобождаемый эндотелиальными клетками, вызывает мощный и длительный сосудосуживающий ответ за счет паракринного действия преимущественно на рецепторы ЭТ_A на клетках гладкой мускулатуры сосудов, в то время как аутокринное связывание ЭТ-1 с рецепторами ЭТ_B на клетках эндотелия приводит к расширению сосудов за счет высвобождения оксида азота. Достаточной хорошо изучена роль ЭТ-1 в патогенезе ССЗ вследствие его вазоактивной природы. Впервые повышение уровня циркулирующего в плазме ЭТ-1 (или родственных ЭТ-1 пептидов из-за неспецифичности ранних тест систем) было описано при артериальной [172] и легочной гипертензиях [182] и атеросклерозе [36]. Эти ранние исследования, в свою очередь, подняли вопрос о том, могут ли циркулирующие уровни ЭТ-1 или молекул, родственных ЭТ-1, использоваться в качестве биомаркеров для прогнозирования неблагоприятных исходов ССЗ. Однако более глубокое понимание механизмов действия ЭТ-1, которое выходит за рамки вазореактивности и включает влияние на сократительную способность миокарда, экскрецию натрия, воспаление и другие физиологические реакции, потребовало более тонкого понимания роли ЭТ-1 в патогенезе и, таким образом, в прогнозировании вероятности возникновения сердечно-сосудистой патологии, особенностей ее течения и развития осложнений.

Вероятно, ЭТ-1 можно рассматривать в качестве возможного предиктора заболеваемости ИБС и смертности от нее здоровых женщин, имеющих факторы риска ее развития [58]. В. Дака и соавт. было проведено большое длительное проспективное исследование, в которое включили 2745 здоровых участников в возрасте от 30 до 74 лет, имеющих факторы риска развития ИБС. В начале исследования определялся базальный уровень ЭТ-1. Всего за период наблюдения (около 8 лет) было выявлено 72 (2,62 %) случая развития ИБС. При анализе полученных данных было установлено, что уровень ЭТ-1 в группе женщин имел достоверную прямую взаимосвязь с частотой новых случаев ИБС, в отличие от мужчин. ЭТ-1 сохранял свою статистически достоверную значимость в прогнозе

возникновения ИБС у женщин даже после коррекции на такие важные факторы риска ИБС, как возраст и курение [9].

Принимая во внимание роль ЭТ-1 на развитие ИБС, в настоящее время изучается потенциальная роль антагонистов рецепторов ЭТ для лечения больных с микроваскулярной стенокардией [133]. Зиботентан является пероральным антагонистом рецептора ЭТ_A, который может оказывать благоприятное воздействие за счет нивелирования сосудосуживающего ответа коронарных микрососудов на ЭТ-1 [35].

При изучении связи уровня ЭТ-1 и ССЗ следует также учитывать корреляцию его уровней с факторами риска развития ССЗ. Было показано, что уровни ЭТ-1 и уровни С-концевого про-эндотелина-1 (проЭТ-1) увеличиваются с возрастом [149], концентрация С-концевого проЭТ-1 выше на более поздних стадиях хронической болезни почек и обратно коррелируют с расчетной скоростью клубочковой фильтрации [12, 151]. M. S. Sabatine et al. обнаружили, что С-концевой проЭТ-1 был независимо связан с прогнозом у пациентов с ИБС [91].

Исследования показали, что ЭТ-1 имеет важное значение в патогенезе гипертонической болезни, являющейся фоновым заболеванием для ИБС, вызывая ремоделирование сердечно-сосудистой системы. По имеющимся данным повышенные уровни С-концевых проЭТ-1 и ЭТ-1 в плазме коррелируют с дилатацией левого предсердия [51, 117, 149]. В.У. Zhou et al. обнаружили, что высокие уровни ЭТ-1 в плазме имели независимое прогностическое значение для исходов ИБС, равно как и другие островоспалительные тесты (скорость оседания эритроцитов и уровень фибриногена) [14]. Необходимо отметить, что исследования, сравнивающие ЭТ-1 с другими потенциальными биомаркерами для прогнозирования исходов ИБС и ОИМ, в некоторых случаях были ограничены небольшим числом участников и/или событий, а также апостериорным дизайном исследований, поэтому потенциальный вклад уровня ЭТ-1 в прогностические модели у пациентов с ИБС еще предстоит определить.

1.8 Выводы по главе 1

Таким образом, несмотря на современные достижения медицины ИБС остается широко распространенным заболеванием с высокой летальностью, что требует значительных финансовых затрат со стороны государства и определяет необходимость разработки новых подходов для стратификации пациентов в зависимости от тяжести течения заболевания, определения его прогноза и подбора оптимальных методов терапии (в том числе, немедикаментозных).

В настоящее время несмотря на достижения современной кардиологии (фармакологическая терапия и различные методы реваскуляризации миокарда) у пациентов могут возникать неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Консервативное лечение эффективно у ограниченной группы больных с некритическими сужениями одной или двух венечных артерий, у большинства больных медикаментозная терапия позволяет лишь незначительно облегчить симптоматику. Эффективность оперативного лечения может составлять 50%, но отмечается ее резкое снижение с увеличением исходной тяжести заболевания. По данным метаанализа у пациентов со стабильной ИБС чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) не продемонстрировало улучшения прогноза [78]. Основным недостатком и лимитирующим фактором эндоваскулярных методов терапии является рестенозирование. Проведение реваскуляризации миокарда невозможно у больных ИБС с дистальным типом поражения коронарного русла или микроваскулярной стенокардией.

Клеточная терапия и введение ростовых факторов в настоящее время не входят в клинические рекомендации по лечению ССЗ. Хотя в различных клинических испытаниях сообщалось о многообещающих преимуществах терапии стволовыми клетками, все еще существует неопределенность в отношении механизма ее действия [104]. Кроме того, ограниченное приживление, низкая выживаемость, сложности мониторинга состояния стволовых клеток и не до конца изученные функциональные механизмы являются определенными препятствиями

для их клинического применения [191]. Перспективным представляется использование противовоспалительной терапии.

Многочисленные экспериментальные и клинические данные указывают на то, что воспаление является причиной атерогенеза и его осложнений [11, 111, 128, 130, 148, 187]. Воспалительный статус, отслеживаемый по концентрации СРБ, измеренной с помощью высокочувствительного анализа (вчСРБ), может повысить точность прогнозирования первых и повторных сердечно-сосудистых событий по сравнению с традиционными алгоритмами риска прогноза [31, 65]. Таргетная терапия с противовоспалительным действием в зависимости от воспалительного статуса может уменьшить количество сердечно-сосудистых событий [165]. Например, уменьшение числа событий при приеме ингибиторов ГМГ–КоА–редуктазы может частично происходить за счет подавления воспаления, как за счет снижения уровня ЛПНП, так и за счет прямого воздействия [103, 170].

Несмотря на убедительные доказательства участия воспаления в атеросклерозе и преимущества противовоспалительной терапии, использование таких агентов, как статины, которые изменяют как причинный фактор риска ЛПНП, так и пути воспаления, не может однозначно продемонстрировать, что терапия, направленная на воспаление сама по себе может снизить риск атеросклеротических событий. Более того, лечение высокими дозами статинов и другие стандартные в настоящее время меры лишь предотвращают часть рецидивов у выживших после инфаркта миокарда [80, 93, 179].

Принимая во внимание множество данных, свидетельствующих о причастности воспаления к атерогенезу, а также бремя рецидивирующих сердечно-сосудистых событий у пациентов перенесших ОИМ, даже когда они получают современную стандартную медицинскую помощь, включая высокие дозы статинов, антитромбоцитарные препараты и стентирование – предположение о том, что прямая противовоспалительная терапия может улучшить исходы у таких пациентов, приобретает значительную клиническую актуальность, выходящую за рамки теоретического интереса и фундаментальных исследований. Убедительные данные о связи ИЛ-1 β и ИЛ-6 с провоспалительными заболеваниями, такими как

атеросклероз, выдвигают на первый план эти цитокины как потенциальную терапевтическую мишень у пациентов с классической формой ИБС [64, 74], однако, как покажет себя использование противовоспалительной терапии у пациентов без гемодинамически значимых стенозов еще предстоит выяснить.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и критерии включения

В исследование были включены 60 пациентов с ИБС, из них 30 пациентов по данным КАГ/Мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием КА имели гемодинамически незначимые стенозы (<50%), либо неизмененные КА, но при этом у всех пациентов были жалобы на стенокардию и проведена инструментальная верификация ишемия миокарда. Все пациенты проходили стационарное обследование и лечение в отделении 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), Москва, Россия, в период с сентября 2020 г. по декабрь 2022 г. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (Протокол № 01-21 от 22.01.2021). Участники исследования были детально проинформированы обо всех целях и задачах исследования и методах его проведения.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Добровольное информированное согласие пациента.
2. Мужчины и женщины в возрасте 40–75 лет с подтвержденным диагнозом ИБС, обструктивным и необструктивным поражением КА.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины, чей возраст <40 и >75.
2. Острые формы ИБС (ОИМ в течение 3 месяцев до начала исследования, нестабильная ИБС, ОКС).
3. Наличие значимых нарушений ритма и проводимости.
4. ОНМК в течение 3 месяцев до начала исследования.

5. ТЭЛА, хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации.
6. Тяжелые нарушения функции печени.
7. Острая почечная недостаточность, ХБП 4–5 ст.
8. Сахарный диабет, гипотиреоз или тиреотоксикоз в стадии декомпенсации.
9. Острые инфекционные заболевания на момент включения в исследование, в том числе COVID-19. Пациенты с перенесенным COVID-19 включались спустя 6 месяцев после полного выздоровления.
10. Хронические вирусные заболевания.
11. Аутоиммунные заболевания.
12. Алкоголизм, наркомания, токсикомания.
13. Психические заболевания и недееспособность.
14. Беременность, кормление грудью.
15. Участие в другом клиническом исследовании.
16. Верифицированные онкологические заболевания исследования на момент исследования или в анамнезе.

Данная диссертационная работа выполнена в рамках обсервационного сравнительного поперечного исследования (Рисунок 2.1).

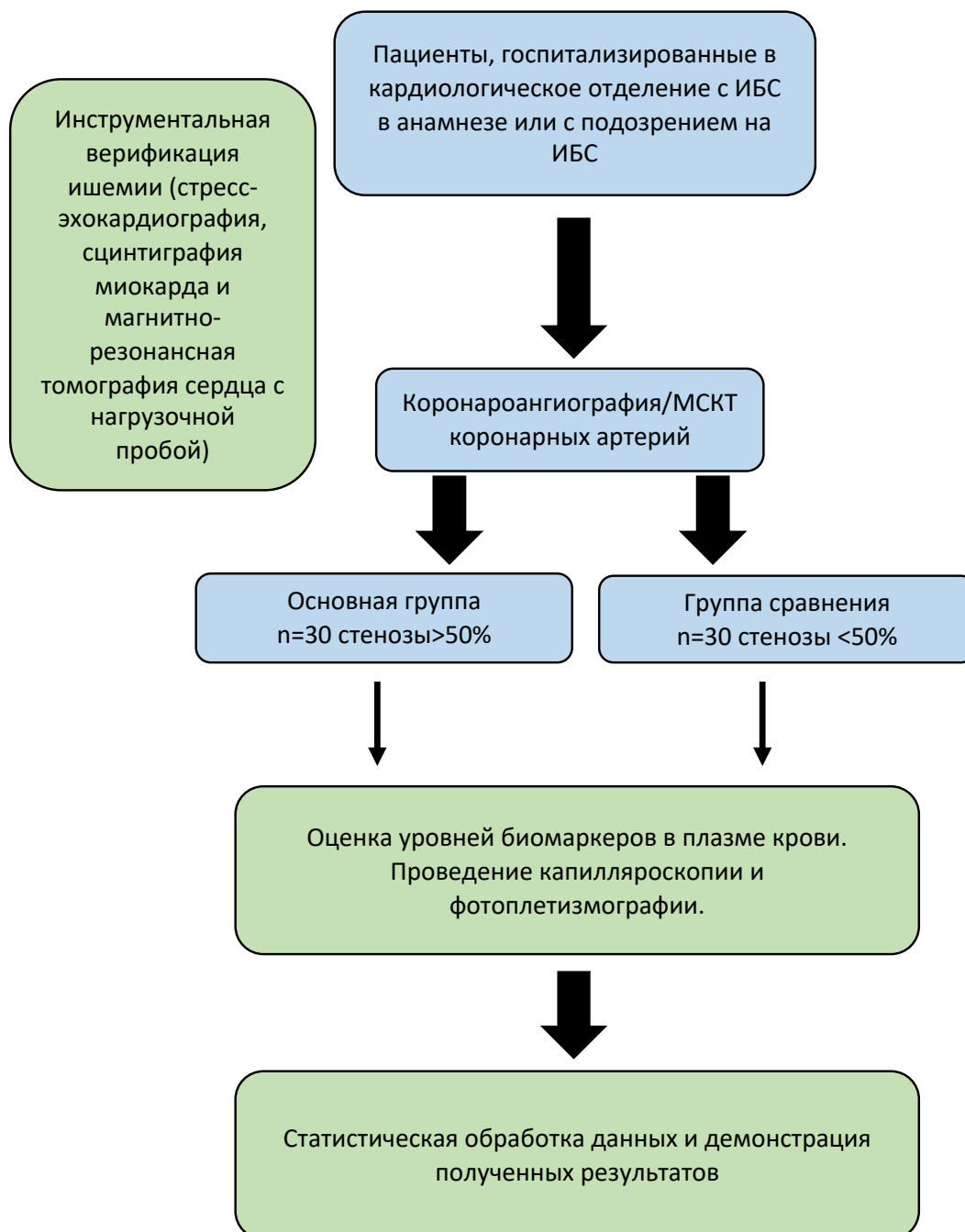


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.2 Методы стандартного обследования

Все пациенты, включенные в данное исследование дали письменное согласие на проведение следующих рутинных клинических манипуляций: тщательный сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания, осмотр с определением антропометрических данных, показателей АД, ЧСС, состояния кожных покровов,

опорно-двигательной, дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, а также – почек и органов пищеварения при помощи стандартных методов физикального обследования: пальпации, перкуссии, а также аускультации.

2.3 Лабораторные исследования

Всем участникам исследования производились следующие лабораторные исследования:

1) Общеклиническое исследование крови – с целью исключения анемии, различных гематологических патологий, синдрома острого системного воспалительного ответа (гематологический анализатор XP 300, производителя Sysmex®, Япония).

2) Биохимическое исследование крови, в которое входило определение активности АСТ, АЛТ, содержания общего и свободного билирубина, креатинина с подсчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, мочевой кислоты, мочевины, уровня электролитов: K^+ , Na^+ , общего белка, альбумина, липидного спектра (уровень общего холестерина, холестерина высокой и низкой плотностей, тиреотропного гормона).

Биохимический анализ крови (общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) колориметрическим методом, с помощью реагентов «ADVIA ® ChemistryCholesterolReagent», «ADVIA ® Chemistry Direct LDL CholesterolReagents», «ADVIA ® Chemistry Direct HDL CholesterolReagents»), мочевой кислоты (колориметрическим методом, с помощью реагента «ADVIA ® ChemistryUricAcidReagents»), креатинина (кинетическим методом (метод Яффе) с помощью реагента «ADVIA ® Chemistry Creatinine Reagents»), глюкозы венозной плазмы натощак (гексокиназным методом с помощью реагента «ADVIA® Chemistry Glucose Hexokinase II Reagents»),

3) Определение уровня провоспалительных цитокинов

Интерлейкин-1 β Определение уровня интерлейкина-1 β проводилось с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) на ИФА анализаторе Adaltis

PersonalLab (Италия) с помощью набора Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit For Interleukin 1 Beta

Organism Species: Homo sapiens (Human) (Cloud-Clone Corp., USA)

Точность внутри одного набора: 3 образца с низкой, средней и высокой концентрацией ИЛ1 β протестированы на одном планшете (коэффициент вариации <10%)

Точность между разными наборами: 3 образца с низкой, средней и высокой концентрацией ИЛ1 β протестированы на 3 различных планшетах, 8 раз для каждого планшета (коэффициент вариации <12%)

Интерлейкин-6 Определение уровня интерлейкина-6 проводилось с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) на ИФА анализаторе Adaltis PersonalLab (Италия) с помощью набора Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit For Interleukin 6

Organism Species: Homo sapiens (Human) (Cloud-Clone Corp., USA)

Точность внутри одного набора: 3 образца с низкой, средней и высокой концентрацией интерлейкинов протестированы на одном планшете (коэффициент вариации <10%)

Точность между разными наборами: 3 образца с низкой, средней и высокой концентрацией интерлейкинов протестированы на 3 различных планшетах, 8 раз для каждого планшета (коэффициент вариации <12%)

Сбор и хранение образцов Образцы крови были взяты натощак. Использовалась плазма крови после центрифугирования. Центрифугирование образцов проводилось в течение 20 минут со скоростью с ЭДТА К3 в качестве антикоагулянта. Образцы были заморожены в криопробирках при температуре -80 С.

Методика теста Микропланшет в наборе сорбирован антителами, конъюгированными с биотином и специфичными к интерлейкину. Стандарты или образцы добавляются в определенные лунки планшета. Затем авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (HRP) добавляется в каждую лунку планшета и проводится инкубация. После добавления стабилизированного

раствора 3,3',5,5'-тетраметилбензидина гидрохлорида (ТМБ) цвет изменяется только в лунках, содержащих интерлейкины, антитела с биотином и авидин с пероксидазой хрена. Ферментативная реакция прекращается добавлением раствора серной кислоты. Оптическая плотность (ОП) измеряется фотометрическим методом на длине волны 450 ± 10 нм. Концентрация ИЛ1 β и ИЛ6 в образцах рассчитывается со стандартной (калибровочной) кривой.

Общая схема анализа

1. Приготовление всех реагентов, образцов и стандартов
2. Добавление 100 мкл стандарта или образца в каждую лунку. Инкубация в течение 1 часа при 37 С.
3. Удаление жидкости и добавление 100 мкл рабочего раствора детектирующего агента А. Инкубация в течение 1 часа при 37 С.
4. Удаление жидкости и промывка 3 раза.
5. Добавление 100 мкл рабочего раствора детектирующего раствора В. Инкубация в течение 30 минут при 37 С.
6. Удаление жидкости и промывка 5 раз.
7. Добавление 90 мкл ТМБ. Инкубация 10-20 минут при 37 С.
8. Добавление 50 мкл Стоп-реагента. Оценка результата.

Расчет результатов. Дважды получен результат ОП для стандарта, контроля и образцов, посчитано среднее значение для каждого, а затем вычли среднее значение ОП для бланка (нулевой стандарт). В осях «Оптическая плотность (X) – «Концентрация» (Y) отмечены точки, соответствующие стандартной кривой. Затем прочерчена кривая, которая наиболее точно соответствует полученным точкам. График был построен с помощью программного обеспечения CurveExpert.

4) Определение маркера эндотелиальной дисфункции

Эндотелин-1 Определение уровня эндотелина-1 проводилось с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) на ИФА анализаторе Adaltis PersonalLab (Италия) с помощью набора Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit For Endothelin 1 (EDN1)

Organism Species: Homo sapiens (Human) (Cloud-Clone Corp., USA)

Точность внутри одного набора: 3 образца с низкой, средней и высокой концентрацией ЭТ-1 протестированы на одном планшете (коэффициент вариации <10%)

Точность между разными наборами: 3 образца с низкой, средней и высокой концентрацией ЭТ-1 протестированы на 3 различных планшетах, 8 раз для каждого планшета (коэффициент вариации <12%)

Сбор и хранение образцов. Использовалась плазма крови после центрифугирования. Центрифугирование образцов проводилось в течение 20 минут с ЭДТА К3 в качестве антикоагулянта. Образцы были заморожены в криопробирках при температуре -80С.

Методика теста. Этот набор основан на конкурентном методе ИФА. Микропланшет в наборе сорбирован моноклональными антителами специфичными к ЭТ-1. Конкурентная реакция происходит между EDN1, меченным биотином, немеченным ЭТ-1 (в образцах или контроле) и сорбированными антителами специфичными к ЭТ-1. После инкубации несвязавшийся конъюгат удаляют отмывкой. Затем авидин, конъюгированный с HRP добавляется в каждую лунку планшета и проводится инкубация. Количество связанного конъюгата пероксидазы хрена обратно пропорционально концентрации ЭТ-1 в образце. После добавления ТМБ интенсивность окрашивания обратно пропорциональна концентрации ЭТ-1 в образце.

Расчет результатов. Так как этот набор основан на конкурентном методе ИФА, следовательно наблюдается обратная зависимость между концентрацией ЭТ-1 в образце и интенсивностью сигнала. Нужно было рассчитать средние результаты ОП для стандартов, контролей и образцов при анализе в дублях. Стандартная кривая построена на логарифмических координатах или полулогарифмических координатах. По оси Y откладывают логарифм концентрации ЭТ-1, а по оси X – оптическую плотность. Прочерчена кривая, которая наиболее точно соответствует полученным точкам. График построен с помощью программного обеспечения CurveExpert.

Общая схема анализа

1. Приготовление всех реагентов, образцов и стандартов
2. Добавление 50 мкл стандарта или образца в каждую лунку. Добавление по 50 мкл рабочего раствора детектирующего реагента А. Инкубация в течение 1 часа при 37С.
3. Удаление жидкости и промывка 3 раза.
4. Добавление 100 мкл рабочего раствора детектирующего раствора В. Инкубация в течение 30 минут при 37С.
5. Удаление жидкости и промывка 5 раз.
6. Добавление 90 мкл ТМБ. Инкубация 10-20 минут при 37С.
7. Добавление 50 мкл Стоп-реагента. Оценка результата при 450 нм.

2.4 Инструментальные методы исследования

Стандартные методы

1. Электрокардиография (ЭКГ) – представляет собой определение и запись биоэлектрических потенциалов, генерируемых работой миокарда. Регистрация ЭКГ проводилась с использованием аппаратов SHILLER AT-5 (Швейцария), с использованием 12 грудных отведений. Исследование включало оценку источника ритма сердца в состоянии покоя, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) (или частоты желудочковых сокращений в случае фибрилляции предсердий), амплитуды зубцов R, измерение интервалов PQ, ORS, QT, QTс, оценку нарушений ритма и проводимости сердца, а также динамику сегмента ST.

2. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру – оценка и запись биоэлектрических потенциалов, генерируемых работой миокарда в состоянии покоя и при нагрузках в течение 24 часов. Регистрация проводилась с использованием аппарата medilogAR®, произведенного компанией Shiller (Швейцария). Исследование включало оценку источника ритма сердца, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) или частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) отдельно в периоды бодрствования и сна, детектирование эпизодических

нарушений ритма и проводимости сердца, измерение динамики сегмента ST, а также выявление симптомных и бессимптомных эпизодов ишемии миокарда в состоянии покоя и при физической нагрузке.

3. Трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ) проводилась с использованием аппарата HealthcareVivid 7, произведенного компанией General Electric (США), с применением УЗИ-датчика, настроенного на частоту 3,5 МГц, в режимах М- и В-режимов, в соответствии с стандартным протоколом исследования. Допплерографическое исследование в доплеровском режиме также проводилось с целью интерпретации интракардиальной гемодинамики. Все измерения выполнялись как минимум в трех сердечных циклах, и в случае разных результатов определялись средние значения. Исследовались стандартные морфометрические показатели, такие как конечно-диастолические и конечно-систолические размеры полости левого желудочка, толщина миокарда межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, максимальные переднезадние размеры левого и правого предсердий, а также проводилась визуальная оценка наличия областей нарушения локальной сократимости различных участков левого желудочка. Дополнительно, при помощи доплер-эхокардиографии в импульсном режиме была выполнена оценка диастолической функции левого желудочка на основе измерения отношения пиков Е/А кривой трансмитрального кровотока.

4. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) является методом измерения колебаний систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в течение суток с целью оценки профиля артериального давления в состоянии покоя и при физической нагрузке. Для проведения СМАД использовался аппарат "БиПиЛАБ" (Россия).

Оценка проводилась отдельно для периода бодрствования и сна, а также в течение суток. Были измерены максимальные и минимальные значения САД и ДАД в состоянии покоя и при физической и эмоциональной нагрузке. Данные измерений использовались для построения суточного профиля артериального давления и оценки вариабельности САД и ДАД. Основные цели СМАД включали

оценку эффективности антигипертензивной терапии, исключение развития гипотензивных событий на фоне лекарственного лечения и оценку профиля артериального давления в течение суток.

5. Цифровое рентгеновское исследование легких и органов грудной полости в одной (прямой) плоскости с использованием аппарата УнивеРС-МТ (Россия), было проведено с целью оценки косвенных признаков недостаточности левого желудочка (ЛЖ), таких как венозного застоя в малом круге кровообращения, и определения степени его выраженности. Кроме того, в ходе исследования проводилась оценка сердечно-грудного индекса, то есть отношения длины поперечного размера сердца к длине поперечного размера грудной клетки, как скринингового признака кардиомегалии, и исключение наличия туберкулезных изменений легких, объемных образований в легких и пневмонии.

6. Велоэргометрия, также известная как велоэргометрическое тестирование, представляет собой медицинскую процедуру, основанную на электрокардиографическом изучении реакции сердечно-сосудистой системы организма на физическую нагрузку, проводимую на специальном велосипеде, известном как велоэргометр. Велоэргометрия широко применяется для определения индивидуальной адаптации организма к физической нагрузке и оценки функционального состояния сердца, включая верификацию ишемии миокарда, то есть нарушений поступления кислорода к сердечной мышце, при физической активности. Исследование проводилось на аппарате ERG 911 S/L, Shiller, Швейцария

7. Коронароангиография на аппарате Siemens ArtisZee (производитель Siemens Healthineers GmbH, Германия) выполнялась пациентам с претестовой вероятностью ИБС у которых были показания для визуализации коронарного русла, а также исключения необструктивного поражения коронарных артерий.

С целью изучения структурного и функционального состояния сосудистой стенки на различных уровнях, всем пациентам были проведены фотоплетизмография (ФПГ) и компьютерная видеокапилляроскопия (КВК). Согласно протоколам для подготовки к данным исследованиям состояния

сосудистой стенки, всем участникам строго рекомендовалось воздержаться от употребления алкогольных напитков, кофе и курения, а также от приема вазоактивных препаратов (антагонистов медленных кальциевых каналов, коротко- и длительнодействующих нитратов) за 24 часа до проведения исследования. Манипуляции проводились в утреннее время, до приема медикаментозной терапии и пищи, в спокойной обстановке после предварительного отдыха пациентов в комфортном положении тела и при температуре в помещении 21–23 °С [6].

Специальные методы

Фотоплетизмография — это метод исследования структуры и функции сосудистой стенки крупных артерий (таких как аорта, плечевая и лучевая артерии), а также микроциркуляторного русла (артериолы), основанный на регистрации пульсовой волны и ее последующем контурном анализе. Исследование проводилось с использованием аппарата "Ангиоскан-01" от "Ангиоскан" (Россия) (Рисунок 2.2) [6].

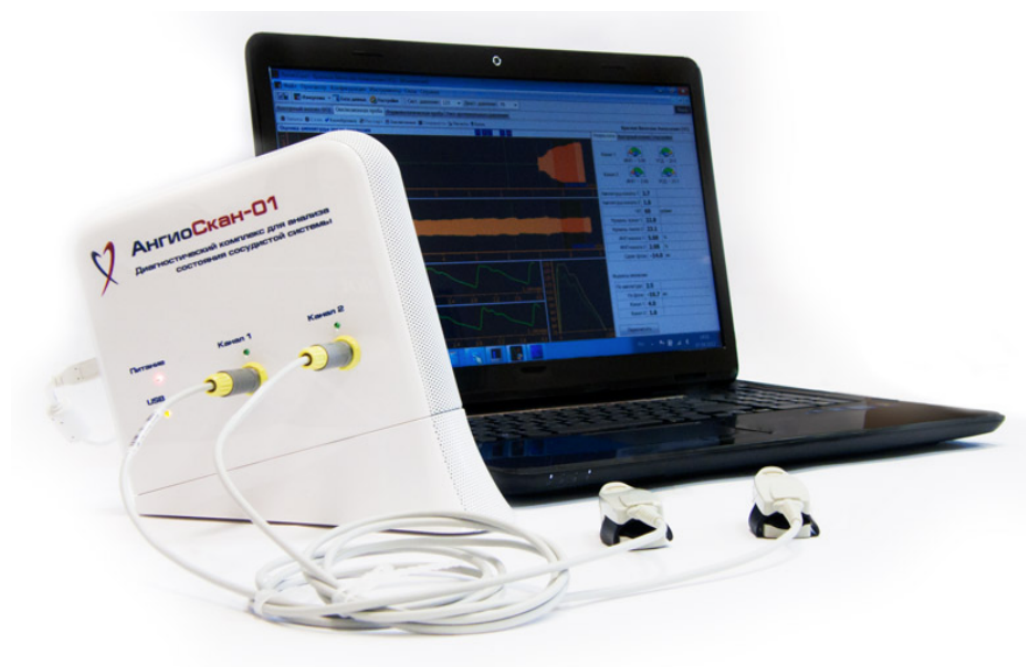


Рисунок 2.2 – Аппарат «Ангиоскан-01», Россия

2.4.1 Методика выполнения фотоплетизмографии

На дистальную фалангу указательного пальца правой кисти исследуемого пациента был установлен "активный" оптический датчик (канал № 1), который проводил анализ импульса с пальца во время пробы с реактивной гиперемией, известной как окклюзионный тест. На дистальной фаланге второго пальца левой кисти был размещен "неактивный" датчик (канал № 2), который проводил анализ сигнала с кисти пациента в состоянии покоя. После размещения датчиков в течение 60 секунд был зафиксирован сигнал фотоплетизмографа, на основе результатов работы которого проводилось контурное обследование пульсовой волны и определялись маркеры ремоделирования стенки сосудов, такие как индекс жесткости (SI) и индекс отражения (RI). Рисунок 2.3 иллюстрирует расположение датчиков на пальцах кистей исследуемого пациента [6].

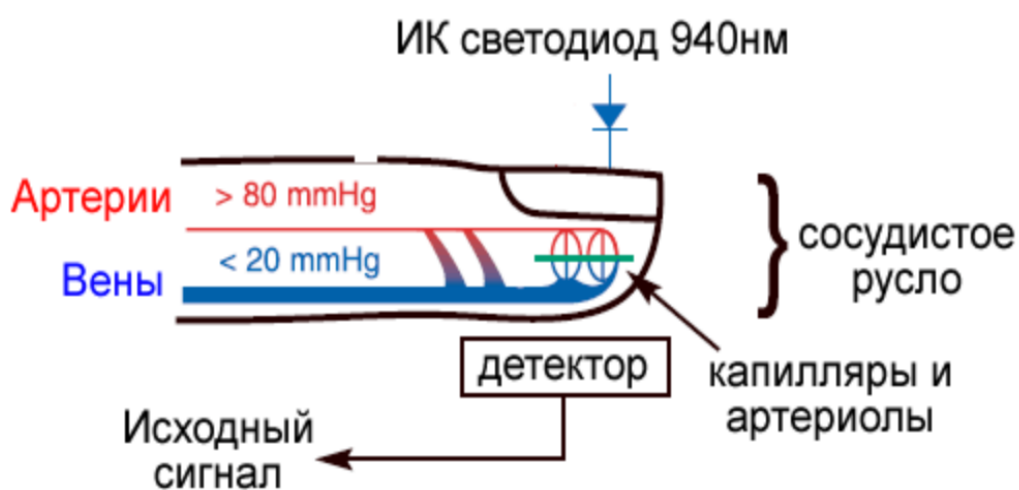


Рисунок 2.3 – Представлено схематическое изображение оптического сенсора, размещенного на концевой фаланге пальца. Сенсор основан на использовании инфракрасного излучения, которое проникает сквозь всю толщу пальца и регистрируется с помощью фотодетектора. Фотодетектор преобразует световой сигнал либо в электрическое напряжение с использованием преобразователя свет/напряжение, либо в частоту с помощью преобразователя свет/частота [3]

Индекс жесткости (stiffness index, SI) – показатель, оценивающий эластичность сосудов крупного калибра (аорты) по мере прохождения пульсовой волны до места отражения от начальной части аорты. SI (м/с) считается по формуле:

$$SI = L/T, \quad (2.1)$$

где L (м) – путь пульсовой волны до места отражения волны от сердца (определяется по показателю роста пациента в см);

T (с) – время между максимальными значениями ранней (прямой) и поздней (отраженной) систолических волн. SI у здоровых людей при нормальном уровне эластичности аорты в среднем составляет 5–8 м/с [9].

Индекс отражения (reflection index, RI) – параметр, позволяющий оценить морфологическое состояние мелких резистивных артерий. RI (%) вычисляется по формуле:

$$RI = b/a, \quad (2.2)$$

где b – амплитуда ранней систолической волны;

a – амплитуда поздней систолической волны.

Величина RI измеряется в процентах в норме составляет до 30 % [9].

Индекс аугментации (Alp) является показателем, отражающим вклад давления отраженной волны в общее пульсовое артериальное давление, и позволяет количественно оценить тип кривой пульсовой волны. Расчет индекса Alp производится путем определения разницы между вторым (T2) и первым (T1) систолическими пиками давления пульсовой волны и выражения этой разницы в процентах от общего пульсового давления.

$$Alp = 100\% * (D [T2] - D [T1]) / D [Tmax], \quad (2.3)$$

где $D [Tn]$ – значение данных в момент n .

При оценке параметра Alp важно учитывать как количественные, так и качественные характеристики этого показателя. Индекс Alp всегда имеет отрицательное значение в норме, так как отраженная компонента пульсовой волны всегда меньше прямой. Однако, при положительном или нулевом значении индекса Alp можно говорить о повышенной жесткости сосудов. Возрастные изменения также могут вызывать некоторое повышение сосудистой жесткости у пожилых людей, что отражает естественные процессы старения сосудистой системы [7].

Индекс окклюзии (ИО) по амплитуде является показателем функционального состояния эндотелия микроциркуляторного русла, включая артериолы и мелкие резистивные артерии. Расчет индекса окклюзии (ИО) осуществляется по следующей формуле:

$$ИО = A_{рг}/A. \quad (2.4)$$

Индекс окклюзии (ИО) по амплитуде рассчитывается как отношение значения амплитуды пульсовой волны в пробе с реактивной гиперемией ($A_{рг}$) к значению амплитуды в состоянии покоя (A). У здоровых людей и нормальной функции эндотелия значение индекса окклюзии (ИО) обычно выше 1,8 (Рисунок 2.4).

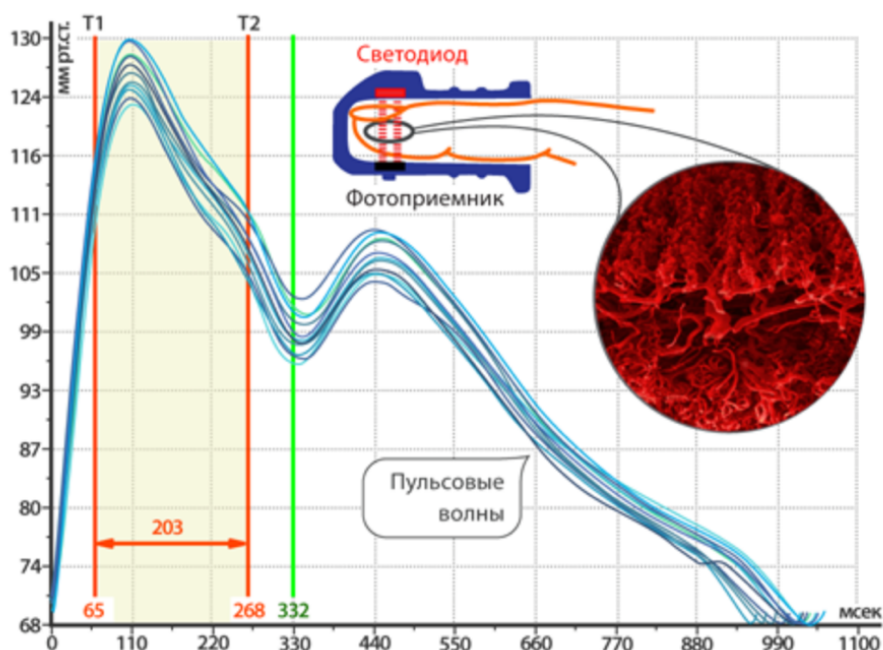


Рисунок 2.4 – Запись сигнала, зарегистрированного с концевой фаланги указательного пальца руки. На врезке показан оптический сенсор и микрофотография сосудов области регистрации сигнала

2.4.2 Компьютерная видеокапилляроскопия

Компьютерная видеокапилляроскопия (КВК) околоногтевого ложа и кожи проводится с использованием капилляроскопа общемедицинского назначения «Капилляроскан-1» (ТУ 9442-001-82402834-2008). Этот метод позволяет определить морфофункциональное состояние капилляров кожного покрова пальца и ложа ногтя. В основе работы аппарата "Капилляроскан-1" лежит метод оценки биообъектов при помощи лучей, отраженных от самих объектов. Свет проникает через оптический аппарат на прибор, и возникающее изображение транслируется на экран компьютерного устройства, где происходит количественная оценка показателей, оценивающих морфофункциональное состояние капилляров кожи [9].

Устройство дает поле зрения размером $0,62 \times 0,47$ мм с разрешающей способностью до 1,3 мкм, оцениваемые скорости находятся в пределах 0–3,5 мм/с. Кадры могут быть со скоростью до – 100 кадров/с [9].

Изучалось морфофункциональное состояние капиллярного русла кожного покрова тыльной поверхности третьего пальца кисти. Были зафиксированы три различных участка кожного покрова пальца при увеличении в 200 раз в состоянии покоя пациента, а также в пробе с реакцией на гиперемию и в тесте с венозной окклюзией. Проводился подсчет числа капилляров кожного покрова на единицу площади (ПКС) на каждом из трех записанных видеороликов, с последующим расчетом средних значений параметров ПКС в состоянии покоя, в пробе с венозной окклюзией и в РГ (Рисунок 2.5, Таблица 2.1) [9].

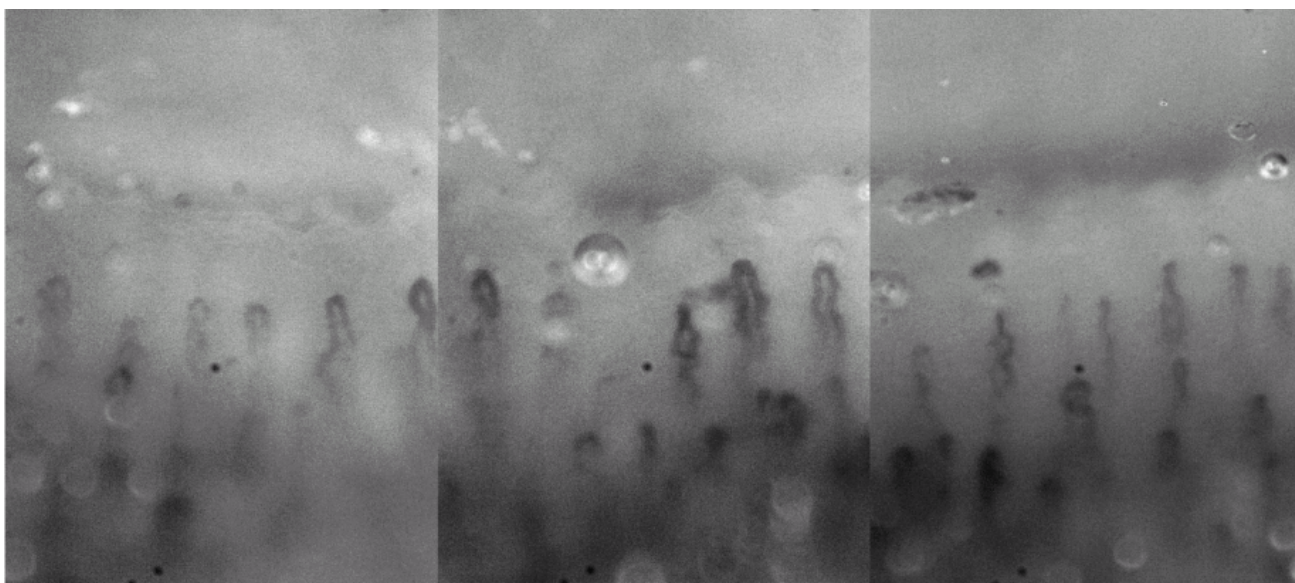


Рисунок 2.5 – Компьютерная видеокапилляроскопия кожи

Физиологическое состояние сосудов капиллярного русла определялось на основе следующих показателей:

Процент капиллярного восстановления (ПКВ) — это показатель, который характеризует способность капилляров восстанавливаться после сужения или окклюзии. Рассчитывается как процент отношения числа восстановленных капилляров к числу всех исследованных капилляров на участке кожного покрова [9, 10].

Процент перфузируемых капилляров (ППК) — это показатель, который отражает долю капилляров, которые сохраняют проходимость и способность к движению крови. Рассчитывается как процент отношения числа перфузируемых

капилляров к числу всех исследованных капилляров на участке кожного покрова [9, 10].

Эти показатели позволяют оценить функциональное состояние капилляров кожного покрова и оценить их способность к восстановлению и поддержанию проходимости, что может быть важным при изучении состояния микроциркуляции и оценке возможных нарушений в перфузии тканей.

ПКВ – вычисляемый показатель, определяется по формуле:

$$\text{ПКВ} = \frac{\text{ПКСрг} - \text{ПКСп}}{\text{ПКСво}} \times 100\% \quad (2.5)$$

где ПКСрг – плотность капиллярной сети после реактивной гиперемии;

ПКСп – плотность капиллярной сети в покое;

ПКСво – плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией.

ПКВ показывает, какая часть капилляров от наибольшего их числа мобилизуется для функционирования дополнительно после осуществления пробы с РГ, и у здоровых людей находится в диапазоне: $16,5 \% \pm 7,1$ [9, 10, 15]. ППК – также вычисляемый параметр, который определяется по формуле:

$$\text{ППК} = \frac{\text{ПКСрг}}{\text{ПКСво}} \times 100\% \quad (2.6)$$

где ПКСрг – плотность капиллярной сети после реактивной гиперемии;

ПКСво – плотность капиллярной сети в пробе с венозной окклюзией.

ППК показывает, какая доля капилляров от наибольшего их количества участвует в функционировании после пробы с РГ, и у здоровых людей ППК колеблется в пределах: $92,5 \% \pm 5,3$ [6].

Таблица 2.1 – Показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки различных уровней, измеренные с помощью методов ФПГ и КВК

	Крупные сосуды	Сосуды микроциркуляторного русла	
		артериолы	капилляры
Функциональное состояние	Сдвиг фаз, SF (мс)	Индекс окклюзии (ИО)	ПКВ, ППК (%)
Структурное состояние	Индекс жесткости, aSI (м/с)	Индекс отражения, RI (%)	ПКСп, ПКСво, (кап/мм ²)

Клиническая характеристика включенных пациентов

В исследование были включены 60 пациентов, из которых 30 пациентов с диагнозом ИБС, но без обструктивного поражения КА (ноИБС), составили основную группу, и еще 30 пациентов с обструктивным типом поражения КА вошли в группу сравнения. Обе группы были сопоставимы по ведущим клиническим и демографическим показателям: возрасту, индексу массы тела (ИМТ), площади поверхности тела, статусу курения. В основной группе преобладали женщины (n=23; 77,7%). Различия по полу обусловлены гендерными различиями в распространенности данных типов ИБС: известно, что ноИБС чаще встречается у женщин (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Демографическая характеристика пациентов

Характеристика пациентов	Группы		p
	ноИБС	ИБС	
Пол (мужчины, %)	7 (23,3)	19 (63,3)	0,002*
Возраст (год)	68 ± 6	66 ± 9	0,456
ИМТ (кг/м ²)	27.89 [26.25; 28.46]	28.31 [27.14; 31.51]	0,716
Площадь поверхности тела (м ²)	2 ± 0	2 ± 0	0.445
Курение (%)	4 (16,0)	5 (16,7)	0,434
Примечание: ИМТ – индекс массы тела.			

Не выявлено значимых различий между обеими группами по частоте жалоб на одышку, боли в области сердца, уровню артериального давления. У больных с неструктуривным поражением КА реже в анамнезе был ОИМ, однако, разница между группами не носила значимый характер (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Клиническая характеристика пациентов

Характеристика пациентов	Группы		p
	ноИБС	ИБС	
Отягощенный семейный анамнез ССЗ, n и %	15 (83,3)	20 (66,7)	0,317
Одышка, n и %	12 (40)	16 (53,3)	0,456
Боли за грудиной, n и %	15 (50)	24 (80,0)	1,000
Систолическое давление, мм.рт.ст..	135±14	133±18	0,622
Диастолическое давление, мм.рт.ст..	80 [80;90]	80 [72;89]	0,252
Инфаркт миокарда, n и %	4 (13,3)	11 (36,7)	0,072
Инсульт/ТИА, n и %	0 (0,0)	1 (3,4)	0,492
Дислипидемия, n и %	28 (93,3)	28 (93,3)	1,000
Атеросклероз периферических артерий, n и %	17 (56,7)	20 (66,7)	0,426
Анемия, n и %	1 (3,3)	2 (6,7)	1,000
Гипотиреоз в анамнезе, n и %	2 (6,7)	2 (6,7)	1,000
Гипертиреоз в анамнезе, n и %	2 (6,7)	0 (0,0)	0,492
ХОБЛ, n и %	1 (3,3)	5 (16,7)	0,195
Бронхиальная астма, n и %	2 (6,7)	4 (13,3)	0,671
Фибрилляция/трепетание предсердий, n и %	4 (13,3)	3 (10,0)	1,000
Другие нарушения ритма и проводимости*, n и %	12 (41,4)	18 (60,0)	0,153
Стентирование коронарных артерий, n и %	0	18 (60,0)	-
АКШ/МКШ в анамнезе, n и %	0	0	-

Примечание: * частая наджелудочковые/желудочковые экстрасистолия, замедление атриовентрикулярного проведения, внутрижелудочковые блокады; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АКШ – аортокоронарное шунтирование; МКШ – маммарокоронарное шунтирование.

Проведена сравнительная оценка стандартных лабораторных параметров в обеих группах. У пациентов с ноИБС уровень общего холестерина, ЛНП, ЛВПП был достоверно выше ($p < 0,001$), что можно объяснить назначением более высоких доз статинов и, следовательно, лучшим контролем показателей липидного спектра у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами. Уровень мочевой кислоты был выше в группе с обструктивной ИБС ($p = 0,013$). Других статистически значимых различий по клинико-лабораторным показателям выявлено не было (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Лабораторные показатели пациентов, участвовавших в исследовании

Показатели	Группы	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	p
Гемоглобин (г/л)	НоИБС	141	132 – 150	0,446
	ИБС	143	133 – 152	
Глюкоза (ммоль/л)	НоИБС	$5,56 \pm 0,70$	5,30 – 5,82	0,121
	ИБС	$5,33 \pm 0,41$	5,18 – 5,48	
Креатинин (мкмоль/л)	НоИБС	89	75 – 99	0,462
	ИБС	90	81 – 102	
Холестерин (ммоль/л)	НоИБС	$5,24 \pm 1,47$	4,68 – 5,80	< 0,001*
	ИБС	$3,90 \pm 0,95$	3,55 – 4,26	
ЛНП (ммоль/л)	НоИБС	2,99	2,31 – 3,61	0,005*
	ИБС	2,30	1,83 – 2,63	
ЛВП (ммоль/л)	НоИБС	$1,33 \pm 0,31$	1,21 – 1,45	0,014*
	ИБС	$1,14 \pm 0,25$	1,04 – 1,23	
Сывороточное железо (мкмоль/л)	НоИБС	$15,51 \pm 3,45$	12,62 – 18,39	0,205
	ИБС	$19,34 \pm 7,93$	15,40 – 23,29	
Калий (ммоль/л)	НоИБС	$4,6 \pm 0,5$	4,4 – 4,8	0,785
	ИБС	$4,7 \pm 0,7$	4,4 – 4,9	
Мочевая кислота (мкмоль/л)	НоИБС	303 ± 60	278 – 329	0,013*
	ИБС	348 ± 63	323 – 373	
Общий билирубин (мкмоль/л)	НоИБС	12,3	7,5 – 15,3	0,151
	ИБС	14,1	10,8 – 18,8	

Примечание: ЛНП – липиды низкой плотности; ЛВП – липиды высокой плотности; * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

По данным эхокардиографии, отличий по уровню систолической функции левого желудочка (ЛЖ), его диастолической дисфункции и толщине стенок, а также выраженности нарушений локальной сократимостью между группами выявлено не было. Статистически различались показатели фракции выброса (ФВ) и конечного систолического объема (КСО), однако оба этих значения находились в референсных интервалах и не влияли на клиническую картину (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Эхокардиографические показатели пациентов, участвовавших в исследовании

Показатели	Группа	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	p
Корень аорты (см)	НоИБС	3,2	3,0 – 3,7	0,679
	ИБС	3,3	2,9 – 3,6	
Размер левого желудочка (см)	НоИБС	$4,5 \pm 0,5$	4,3 – 4,7	0,087
	ИБС	$4,8 \pm 0,4$	4,6 – 4,9	
Задняя стенка (см)	НоИБС	1,1	0,9 – 1,1	0,895
	ИБС	1,1	1,0 – 1,1	
МЖП (см)	НоИБС	1,0	1,0 – 1,1	0,725
	ИБС	1,1	1,0 – 1,2	
Размер правого желудочка (см)	НоИБС	2,5	2,3 – 2,8	0,078
	ИБС	2,7	2,5 – 2,8	
Толщина свободной стенки (см)	НоИБС	0,5	0,4 – 0,5	0,300
	ИБС	0,4	0,4 – 0,5	
Легочный ствол (см)	НоИБС	$2,2 \pm 0,3$	2,0 – 2,4	0,882
	ИБС	$2,2 \pm 0,3$	2,0 – 2,3	
Размер левого предсердия (см)	НоИБС	3,5	3,4 – 3,9	0,207
	ИБС	3,7	3,5 – 3,9	
Объем левого предсердия (мл)	НоИБС	46	40 – 62	0,150
	ИБС	56	50 – 62	
Объем правого предсердия (мл)	НоИБС	36	30 – 52	0,114
	ИБС	47	38 – 50	
КДО (мл)	НоИБС	$79,9 \pm 19,8$	71,9 – 87,9	0,118
	ИБС	$89,2 \pm 22,1$	80,1 – 98,4	
КСО (мл)	НоИБС	29	23 – 34	0,041*
	ИБС	36	29 – 43	

Продолжение Таблицы 2.5

Фракция выброса (%)	НоИБС	60	58 – 65	0,025*
	ИБС	58	56 – 62	
Е/А	НоИБС	0,96	0,72 – 1,10	0,094
	ИБС	0,72	0,61 – 1,02	
Давление в легочной артерии (мм.рт.ст.)	НоИБС	28 ± 5	25 – 30	0,733
	ИБС	27 ± 5	25 – 29	

Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); МЖП – межжелудочковая перегородка; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем.

Результаты суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру показали, что частота сердечных сокращений была сопоставима в обеих группах пациентов как в течение суток, так и пересчитанная отдельно в дневное и ночное время. Клинически значимых нарушений ритма у пациентов не было выявлено (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Данные пациентов, участвовавших в исследовании, полученные при расшифровке суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру			
Характеристика пациента	Основная группа (ноИБС)	Группа сравнения (ИБС)	p
ЧСС ср.дневная	67 [61; 74]	67 [60; 66]	0,628
ЧСС ср.ночная	60 [51; 58]	59 [54; 62]	0,462
ЧСС ср.сут	62 [58; 70]	64 [59; 71]	0,458

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

Большинство больных получали рекомендуемую терапию в соответствии со стандартами лечения пациентов и клиническими рекомендациями. Частота применения кардиоваскулярных препаратов не имела статистической разницы в исследуемых группах (Таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Лекарственные препараты, принимаемые пациентами, участвующими в исследовании

Характеристика пациентов, (%)	Группы		p
	ноИБС	ИБС	
иАПФ	18 (60,0)	20 (66,7)	0,451
БРА II	12 (40,0)	10 (33,3)	0,567
Бета блокаторы	26 (86,7)	23 (76,7)	0,506
Блокаторы кальциевых каналов	16 (53,3)	14 (46,7)	0,606
Антиагреганты	24 (80,0)	29 (96,7)	0,103
Антиаритмические препараты	3 (10,3)	6 (20,0)	0,237
Ингибиторы ГМГ–КоА–редуктазы	27 (90,0)	29 (100,0)	0,434
Нитраты	3 (10,0)	3 (10,0)	1,000
Ранолазин	3 (10,0)	1 (3,3)	0,612
Триметазидин	4 (13,3)	9 (30,0)	0,209
Антикоагулянты	4 (13,3)	4 (13,3)	1,000
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	3 (10,3)	1 (3,3)	0,353
Блокаторы if-каналов	4 (13,8)	0 (0,0)	0,112

Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

2.5 Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.6 (разработчик – ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Показатели с ненормальным распределением подвергались логистической нормализации.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей) или помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна-Уитни.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых.

Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

2.5.1 Расчет выборки

При планировании исследования был проведен расчет выборки. Для выполнения этого анализа необходимы вводные данные, такие как SD, μ и размер эффекта (для 3 и более групп). Данные параметры можно найти в публикациях, представленных в открытом доступе, либо предположить клинически значимое изменение нужного нам параметра. В нашем случае известно об участии ИЛ-6 и ЭТ-1 в патогенезе ИБС, однако, мы не можем предположить, насколько увеличение или уменьшение уровня этих биомаркеров будет клинически значимо.

Используя программу G*Power ver. 3.1.9.6 (Германия) [180], было рассчитано, что размер выборки при уровне значимости $\alpha=0,05$ и мощности $1-\beta=0,9$ может составить 60 человек. Вводные данные получены из статей в открытом доступе [33, 190], в представленных публикациях похожий дизайн и исследуемая патология. После получения собственных результатов был проведен апостериорный анализ мощности.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Межгрупповой анализ провоспалительных цитокинов у пациентов с различными вариантами ишемической болезни сердца

Данные исследования уровня интерлейкина-6 у пациентов с обструктивным и необструктивным поражением КА представлен в Таблице 3.1. При сравнении данного цитокина обнаружены статистически достоверные различия ($p=0,006$), так в группе с ноИБС уровень ИЛ-6 составил 25 пг/мл [25;31], а в группе с гемодинамически значимыми стенозами 31 пг/мл [27;33] (используемый метод: *U-критерий Манна–Уитни*) (Рисунок 3.1).

Таблица 3.1 – Анализ уровня ИЛ-6

Группа	Интерлейкин 6 (пг/мл)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
НоИБС	25	22 – 31	30	0,006*
ИБС	31	27 – 33	30	

Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

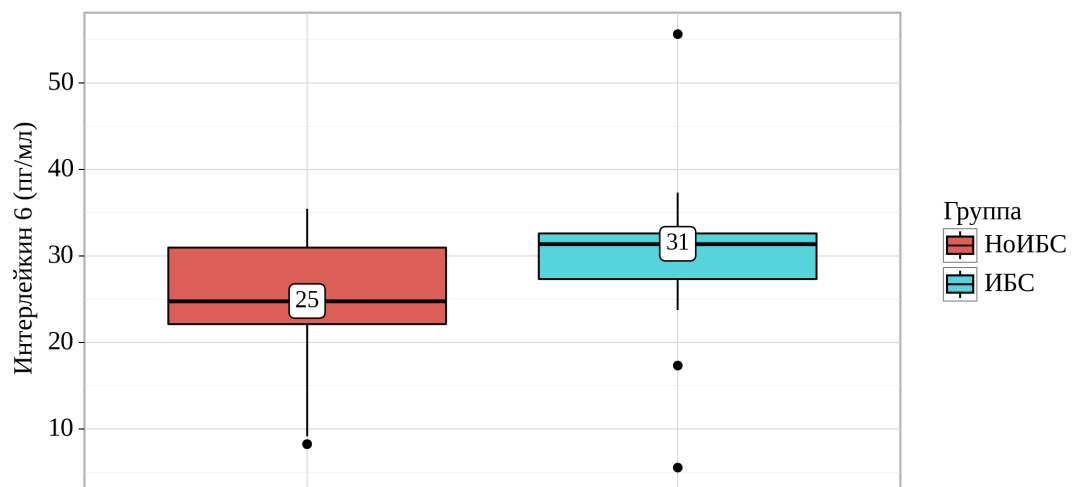


Рисунок 3.1 – Анализ ИЛ-6 в зависимости от группы

Таким образом, у пациентов с различными вариантами ИБС вероятно имеются различия в активности воспаления артериальной стенки. Следовательно, более высокая активность воспалительных процессов приводит к развитию выраженного атеросклероза КА с формированием гемодинамически значимых стенозов.

Вторым интерлейкином, который исследовался в данной работе у больных, являлся ИЛ-1 β . В ходе исследования в обеих группах пациентам была определена концентрация ИЛ-1 β , полученные результаты представлены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Анализ ИЛ-1 β в зависимости от группы

Группы	Интерлейкин 1 β (пг/мл)			p
	M \pm SD	95% ДИ	n	
НоИБС	78 \pm 20	70 – 86	30	0,482
ИБС	74 \pm 15	69 – 80	30	

При анализе показателя ИЛ-1 β в зависимости от группы, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,482$) (используемый метод: *t*-критерий Стьюдента) (Рисунок 3.2).

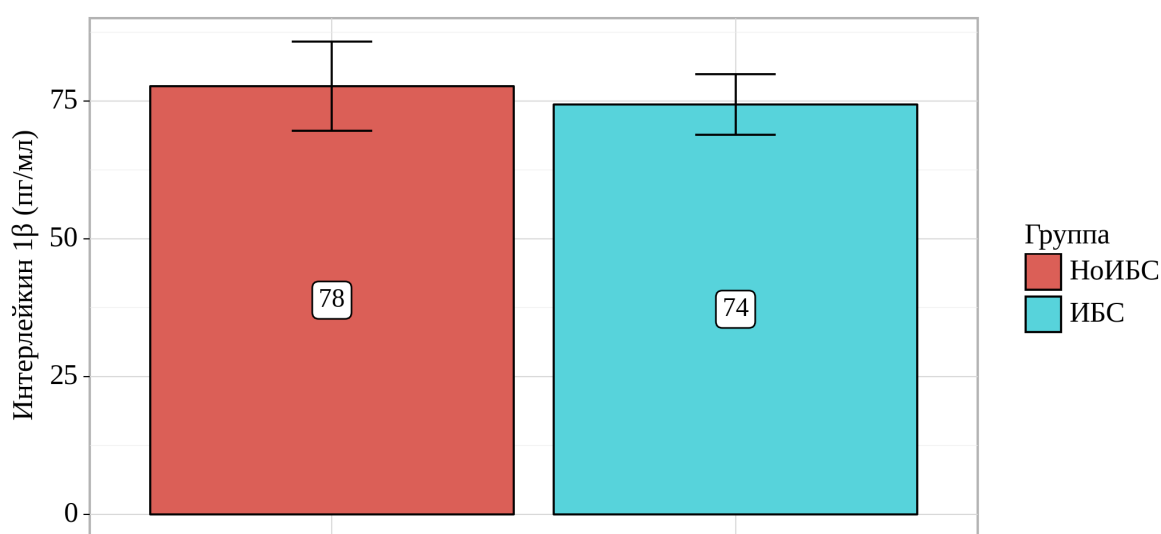


Рисунок 3.2 – Анализ уровня ИЛ-1 β в зависимости от группы

При межгрупповом анализе уровни ИЛ-1 β не отличались ($p=0,482$), таким образом, можно предположить, что у пациентов с обструктивным и необструктивным поражением коронарного русла также имеется воспаление в артериальной стенке.

3.2 Межгрупповой анализ провоспалительных цитокинов у пациентов с различной степенью стеноза коронарных артерий

Для определения активности воспаления у больных с различной степенью стеноза коронарного русла всех пациентов в зависимости от степени обструкции КА разделили на 4 группы: 1 группа без стенозов КА ($n=23$; 43,3%); 2 группа со стенозами менее 30% ($n=2$; 3,3%); 3 группа с умеренными стенозами 30-50% ($n=4$; 6,7%) и 4 группа с гемодинамически значимыми стенозами >50% ($n=27$; 46,7%). Было выполнено сравнение уровней интерлейкинов в зависимости от степени стеноза, результаты представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Анализ уровней интерлейкинов в зависимости от степени стеноза КА

	Стенозы (%)	Me	Q ₁ – Q ₃	p
Интерлейкин 6	Стенозов нет	25	22 – 32	0,114
	Стенозы <30%	22	17 – 27	
	Стенозы 30-50%	28	24 – 31	
	Стенозы >50%	31	27 – 33	
Интерлейкин 1 β	Стенозов нет	78	60 – 90	0,655
	Стенозы <30%	90	90 – 90	
	Стенозы 30-50%	78	66 – 93	
	Стенозы >50%	75	68 – 83	

При оценке уровня ИЛ-6 в зависимости от степени обструкции не удалось выявить значимых различий ($p = 0,114$). Однако, наблюдается тенденция к увеличению концентрации ИЛ-6: чем более выражена была степень обструкции, тем выше был уровень ИЛ-6, что также может свидетельствовать о роли

воспаления в прогрессировании коронарного атеросклероза. (рис) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса) (Рисунок 3.3).

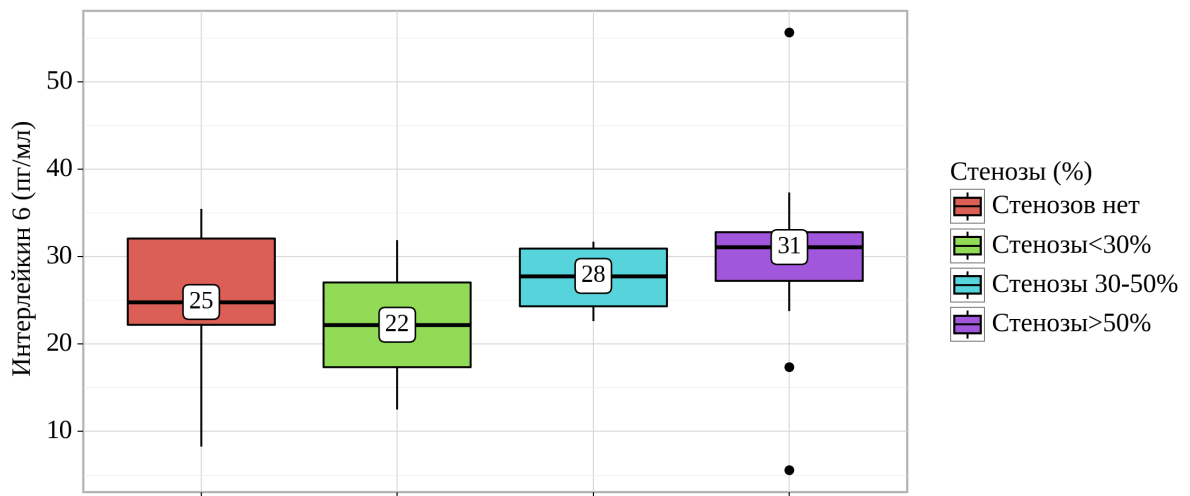


Рисунок 3.3 – Анализ уровня ИЛ-6 в зависимости от степени стеноза КА

При сопоставлении показателей ИЛ-1 β в зависимости от степени обструкции не удалось выявить значимых различий ($p=0,655$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса) (Рисунок 3.4).

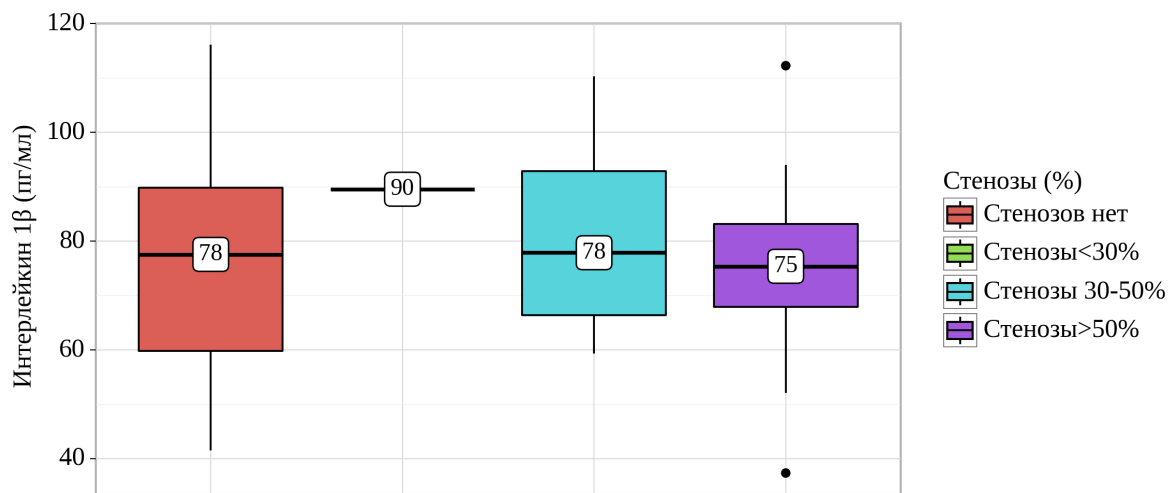


Рисунок 3.4 – Анализ уровня ИЛ-1 β в зависимости от степени стеноза КА

Таким образом, уровень ИЛ-1 β возможно не влияет на степень выраженности обструкции КА у пациентов с ИБС. Но следует учитывать то, что в исследовании

принимала участие небольшая когорта пациентов и для получения статистически значимых результатов нужно проанализировать данные у большего количества пациентов.

3.3 Межгрупповой анализ эндотелина-1 у пациентов с различными вариантами ишемической болезни сердца

Для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции в исследовании проводился анализ сывороточного маркера дисфункции эндотелия – эндотелина-1. Результаты анализа уровня эндотелина-1 в зависимости от группы представлен в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Анализ уровня эндотелина-1 в зависимости от группы

Группа	Эндотелин 1 (пг/мл)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
НоИБС	32	23 – 49	30	0,045*
ИБС	27	21 – 32	30	

Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Исходя из полученных данных были установлены статистически значимые различия уровня ЭТ-1 (p=0,045) (*используемый метод: U-критерий Манна–Уитни*). В группе с ноИБС уровень маркера эндотелиальной дисфункции был выше (32 пг/мл [23;49]), чем в группе сравнения (27 пг/мл [21;32]), что может свидетельствовать о более выраженной эндотелиальной дисфункции (Рисунок 3.5).

Также было проведено сравнение уровня ЭТ-1 в зависимости от пола. Уровень ЭТ-1 был достоверно выше у женщин, что свидетельствует о наличии возможных гендерных различий и влиянии пола на патогенез эндотелиальной дисфункции (Таблица 3.5).

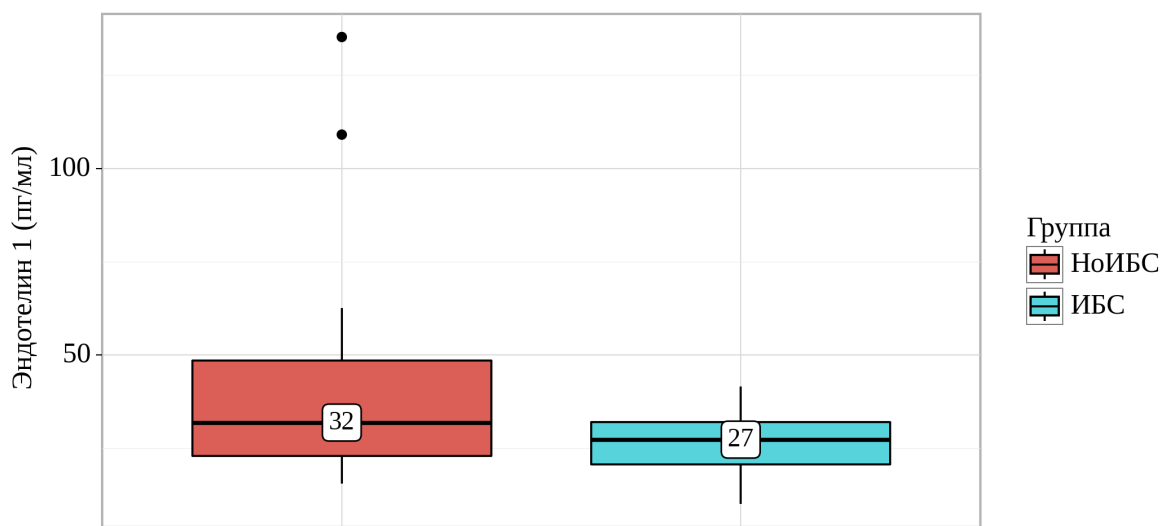


Рисунок 3.5 – Анализ уровня эндотелина-1 в зависимости от группы

Таблица 3.5 – Анализ уровня эндотелина-1 в зависимости от пола

Пол	Эндотелин 1 (пг/мл)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Женский пол	32	23 – 40	34	0,012*
Мужской пол	25	19 – 31	26	

Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Исходя из полученных данных при сопоставлении уровней ЭТ-1 в зависимости от пола нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,012$) (используемый метод: *U*-критерий Манна–Уитни) (Рисунок 3.6).

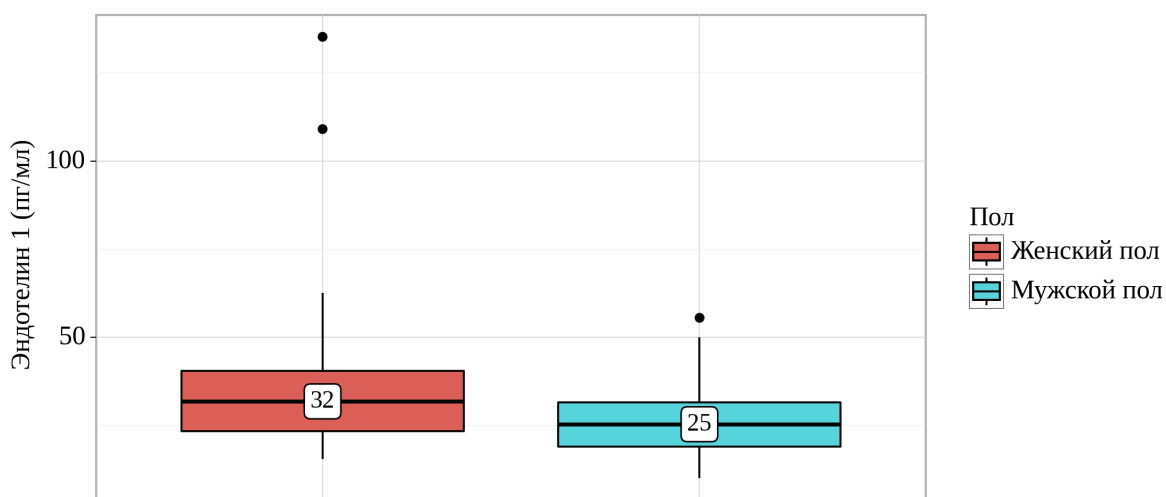


Рисунок 3.6 – Анализ уровня эндотелина-1 в зависимости от пола

3.4 Межгрупповая оценка структурно-функциональных изменений микроциркуляторного русла у пациентов с различными вариантами ишемической болезни сердца с применением фотоплетизмографии

У пациентов обеих групп были выявлены нарушения и структурного, и функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла, а также функционального состояния крупных сосудов, результаты межгруппового различия параметров ФТПГ представлены в Таблице 3.6. При оценке исходного структурно-функционального состояния сосудистого русла установлено, что у пациентов обеих групп имеются структурные и функциональные нарушения на уровне крупных и мелких сосудов: индекс жесткости (SI) 8,3 [7;10] м/с и 8 [8;10] м/с; индекс отражения (RI) 32 % [31;52] и 37% [32;55], индекс окклюзии (IO) $1,0 \pm 0,4$ в группе ИБС; сдвиг фаз (SF) 2 мс [6;0] и 6 мс [9;0]. Достоверных различия между группами пациентов в параметрах структурного нарушения сосудов микроциркуляторного русла и функционального состояния крупных сосудов выявлено не было (используемые методы: *U*-критерий Манна–Уитни и *t*-критерий Стьюдента).

Таблица 3.6 – Показатели ФТПГ в зависимости о группы

Показатели	Группа	Группа			р
		М ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	Нормальные значения	
RI	НоИБС	32	31 – 52	<30%	0,468
	ИБС	37	32 – 55		
SI	НоИБС	8	7 – 8	5–8 м/с	0,375
	ИБС	8	6 – 8		
AIp	НоИБС	12 ± 13	4 – 20	≈10%	0,658
	ИБС	14 ± 16	7 – 22		
IO	НоИБС	2 ± 0	1 – 2	>1,8	0,704
	ИБС	1 ± 1	1 – 2		
SF	НоИБС	-2	-6 – -0	<10	0,401
	ИБС	-6	-9 – -1		

Примечание: RI – индекс отражения; SI – индекс жесткости; AIp – индекс аугментации; IO – индекс окклюзии; SF – сдвиг фаз.

Таким образом, при проведении пальцевой ФТПГ у пациентов с различными вариантами поражения коронарного русла выявлена жесткость и вазомоторная дисфункция эндотелия на уровне сосудов крупного калибра и МЦР. Отсутствие различий вероятнее всего обусловлено вкладом дисфункции эндотелия в развитие обеих типов обструкции КА.

3.5 Межгрупповая оценка структурно-функциональных изменений микроциркуляторного русла у пациентов с различными вариантами ишемической болезни сердца с применением компьютерной видеокапилляроскопии

Анализ межгруппового различия структурно-функциональных параметров сосудов по данным КВК представлен в Таблице 3.7. У пациентов всех вариантов ИБС обнаружены изменения функционального состояния капиллярного русла в виде снижения процента капиллярного восстановления (ПКВ).

Таблица 3.7 – Анализ показателей видеокапилляроскопии в зависимости от группы

Показатели	Группы	Категории			р
		М ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	Нормальные значения	
ПКСп	НоИБС	70 ± 10	64 – 76	≈53 [49;57]	0,426
	ИБС	67 ± 11	62 – 72		
ПКСрг	НоИБС	70	56 – 77	≈59 [56;62]	0,808
	ИБС	68	58 – 74		
ПКСво	НоИБС	78	61 – 85	≈87 [82;105]	1,000
	ИБС	75	68 – 85		
ППК	НоИБС	93	89 – 99	92,5±5,3	0,609
	ИБС	93	89 – 99		
ПКВ	НоИБС	-1	-6 – 5	16,5 ±7,1	0,473
	ИБС	4	-3 – 10		

Примечание: ПКСп – плотность капиллярной сети в покое; ПКСрг – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией; ПКСво – плотность капиллярной сети после венозной окклюзии; ППК – процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления.

3.6 Корреляционный анализ полученных результатов

3.6.1 Группа с необструктивным поражением коронарных артерий

При корреляционном анализе исследуемых биомаркеров между собой значимых взаимосвязей установить не удалось (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя эндотелина и провоспалительных цитокинов

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Эндотелин 1 – Интерлейкин 6	-0,053	Нет связи	0,779
Эндотелин 1 – Интерлейкин 1 β	-0,088	Нет связи	0,668

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи эндотелина-1 и показателей ФТПГ и КВК в группе с необструктивным поражением КА (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя эндотелина 1 с показателями ФТПГ и компьютерной видеокапилляроскопии

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Эндотелин 1 – Индекс отражения (RI) ρ	-0,011	Нет связи	0,972
Эндотелин 1 – Индекс жесткости (SI) ρ	0,557	Заметная	0,048*

Продолжение Таблицы 3.9

Эндотелин 1 – Индекс аугментации (AIp) _p	-0,239	Слабая	0,431
Эндотелин 1 – Индекс окклюзии (IO) (r _{xy})	0,159	Слабая	0,640
Эндотелин 1 – Сдвиг фаз (SF) _p	0,391	Умеренная	0,235
Эндотелин 1 – ПКСп	-0,292	Слабая	0,311
Эндотелин 1 – ПКСрг	-0,156	Слабая	0,594
Эндотелин 1 – ПКСво	-0,187	Слабая	0,523
Эндотелин 1 – ППК	0,110	Слабая	0,721
Эндотелин 1 – ПКВ	0,302	Умеренная	0,316
Примечание: ПКСп – плотность капиллярной сети в покое; ПКСрг – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией; ПКСво – плотность капиллярной сети после венозной окклюзии; ППК – процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления; * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).			

При оценке связи показателя индекса жесткости (SI) и эндотелина-1 была установлена заметной тесноты прямая связь, что может свидетельствовать о взаимосвязи жесткости артериальной стенки и эндотелиальной дисфункции (Рисунок 3.7).

Также был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи уровня эндотелина-1 и показателей компьютерной видеокапилляроскопии. Значимых взаимосвязей не установлено, что может свидетельствовать о том, что эндотелин-1 не влияет на структурные нарушения капиллярной сети.

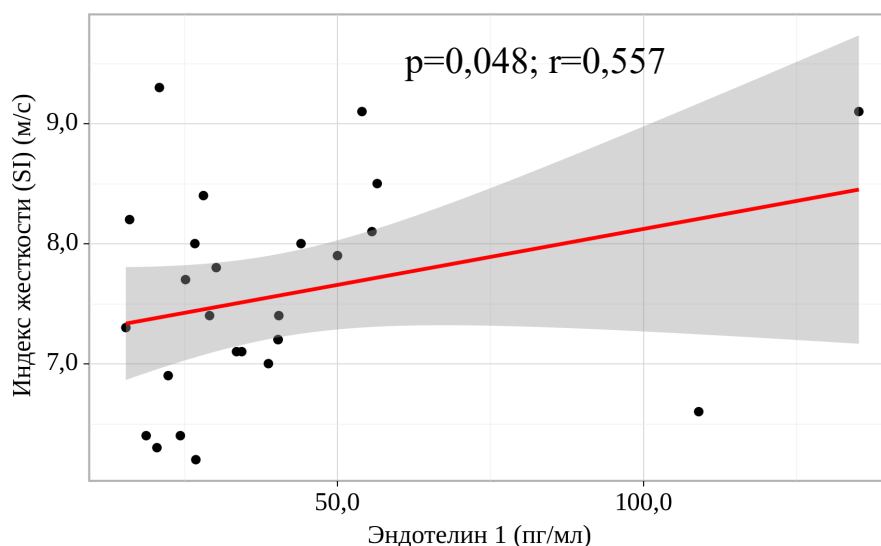


Рисунок 3.7 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость эндотелина-1 (пг/мл) от индекса жесткости (SI) (м/с)

При сопоставлении уровня провоспалительных цитокинов и показателей структурно-функционального сосудистого русла получены следующие результаты. Уровни ИЛ-6 и ИЛ-1 β не продемонстрировали взаимосвязи с результатами ФТПГ и компьютерной видеокапилляроскопии (Таблица 3.10–3.11).

Таблица 3.10 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи интерлейкина-6 и показателей ФТПГ

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Интерлейкин 6 – Индекс отражения (RI) ρ	-0,151	Слабая	0,622
Интерлейкин 6 – Индекс жесткости (SI) (r_{xy})	-0,230	Слабая	0,450
Интерлейкин 6 – Индекс аугментации (AI ρ) (r_{xy})	-0,196	Слабая	0,521

Продолжение Таблицы 3.10

Интерлейкин 6 – Индекс окклюзии (IO) (r_{xy})	0,295	Слабая	0,378
Интерлейкин 6 – Сдвиг фаз (SF) ρ	-0,300	Умеренная	0,370
Интерлейкин 6 – ПКСП (r_{xy})	-0,358	Умеренная	0,209
Интерлейкин 6 – ПКСргр	-0,169	Слабая	0,563
Интерлейкин 6 – ПКСвор	-0,305	Умеренная	0,288
Интерлейкин 6 – ППКр	0,022	Нет связи	0,943
Интерлейкин 6 – ПКВ (r_{xy})	-0,337	Умеренная	0,260

Таблица 3.11 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи интерлейкина 1 β и показателей ФТПГ и компьютерной видеокапилляроскопии

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Интерлейкин 1 β – Индекс отражения (RI) ρ	-0,382	Умеренная	0,247
Интерлейкин 1 β – Индекс жесткости (SI) (r_{xy})	0,421	Умеренная	0,197
Интерлейкин 1 β – Индекс аугментации (AI) ρ	0,005	Нет связи	0,989
Интерлейкин 1 β – Индекс окклюзии (IO) (r_{xy})	0,005	Нет связи	0,988
Интерлейкин 1 β – Сдвиг фаз (SF) (r_{xy})	0,251	Слабая	0,485
Интерлейкин 1 β – ПКСП (r_{xy})	0,100	Слабая	0,757
Интерлейкин 1 β – ПКСрг (r_{xy})	-0,197	Слабая	0,539

Продолжение Таблицы 3.11

Интерлейкин 1 β – ПКСво (r_{xy})	-0,098	Нет связи	0,762
Интерлейкин 1 β – ППКр	-0,287	Слабая	0,366
Интерлейкин 1 β – ПКВ (r_{xy})	-0,374	Умеренная	0,231

На основании полученных результатов уровни интерлейкинов не связаны с структурно-функциональным состоянием сосудов.

3.6.2 Группа с обструктивным поражением коронарных артерий

При корреляционном анализе исследуемых биомаркеров между собой значимых взаимосвязей не выявлено (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи эндотелина 1 и провоспалительных цитокинов

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Эндотелин 1 – Интерлейкин 6	0,067	Нет связи	0,725
Эндотелин 1 – Интерлейкин 1 β	0,172	Слабая	0,363

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи эндотелина-1 и показателей ФТПГ и КВК в группе с необструктивным поражением КА (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня эндотелина 1 с показателями ФПГ и КВК

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Эндотелин 1 – Индекс отражения (RI) (r_{xy})	0,192	Слабая	0,405
Эндотелин 1 – Индекс жесткости (SI) ρ	-0,177	Слабая	0,443
Эндотелин 1 – Индекс аугментации (AI ρ) (r_{xy})	0,506	Заметная	0,019*
Эндотелин 1 – Индекс окклюзии (IO) (r_{xy})	0,176	Слабая	0,471
Эндотелин 1 – Сдвиг фаз (SF) ρ	0,570	Заметная	0,011*
Эндотелин 1 – ПКСп (r_{xy})	-0,109	Слабая	0,628
Эндотелин 1 – ПКСрг	-0,028	Нет связи	0,903
Эндотелин 1 – ПКСво (r_{xy})	0,044	Нет связи	0,845
Эндотелин 1 – ППК ρ	-0,219	Слабая	0,327
Эндотелин 1 – ПКВ ρ	0,010	Нет связи	0,964

Примечание: ПКСп – плотность капиллярной сети в покое; ПКСрг – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией; ПКСво – плотность капиллярной сети после венозной окклюзии; ППК – процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления; * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

При оценке связи показателя AI ρ (индекса аугментации) и сдвига фаз (SF) с уровнем эндотелина-1 была установлена заметной тесноты прямая связь в группе с обструктивной ИБС (Рисунок 3.8). Из полученных данных следует, что уровень ЭТ-1 влияет на жесткость и функциональное состояние крупных сосудов у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами.

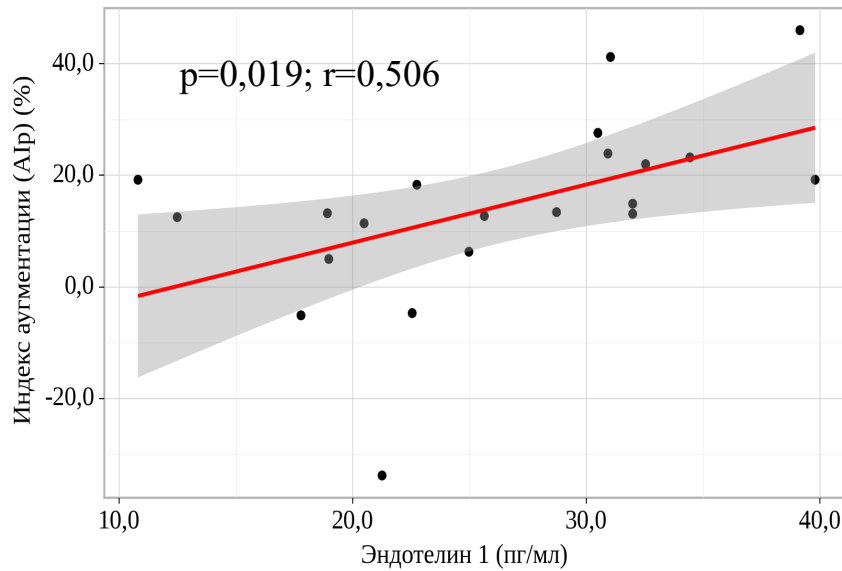


Рисунок 3.8 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость эндотелина-1 (пг/мл) от индекса аугментации (AIp) (%)

При сопоставлении уровня провоспалительных цитокинов и показателей структурно-функционального сосудистого русла получены следующие результаты. Уровни ИЛ-6 и ИЛ-1 β не продемонстрировали взаимосвязи с результатами ФТПГ и компьютерной видеокапилляроскопии (Таблица 3.14–3.15).

Таблица 3.14 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня интерлейкина 6 с показателями ФПГ и КВК

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Интерлейкин 6 – Индекс отражения (RI)	-0,170	Слабая	0,462
Интерлейкин 6 – Индекс жесткости (SI)	0,031	Нет связи	0,895
Интерлейкин 6 – aSI	-0,265	Слабая	0,246
Интерлейкин 6 – Индекс аугментации (AIp)	0,156	Слабая	0,500

Продолжение Таблицы 3.14

Интерлейкин 6 – Индекс окклюзии (IO)	-0,171	Слабая	0,484
Интерлейкин 6 – Сдвиг фаз (SF)	-0,255	Слабая	0,293
Интерлейкин 6 – ПКСп	0,022	Нет связи	0,924
Интерлейкин 6 – ПКСрг	-0,053	Нет связи	0,816
Интерлейкин 6 – ПКСво	-0,118	Слабая	0,600
Интерлейкин 6 – ППК	-0,159	Слабая	0,480
Интерлейкин 6 – ПКВ	-0,188	Слабая	0,402
Примечание: ПКСп – плотность капиллярной сети в покое; ПКСрг – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией; ПКСво – плотность капиллярной сети после венозной окклюзии; ППК – процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления; * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).			

Таблица 3.15 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи интерлейкина 1 β с показателями ФПГ и КВК

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Интерлейкин 1 β – Индекс отражения (RI) (r_{xy})	0,076	Нет связи	0,742
Интерлейкин 1 β – Индекс жесткости (SI) ρ	-0,403	Умеренная	0,070
Интерлейкин 1 β – Индекс аугментации (AI ρ) (r_{xy})	0,316	Умеренная	0,163
Интерлейкин 1 β – Индекс окклюзии (IO) (r_{xy})	-0,024	Нет связи	0,922

Продолжение Таблицы 3.15

Интерлейкин 1 β – Сдвиг фаз (SF) ρ	-0,145	Слабая	0,554
Интерлейкин 1 β – ПКСп (r_{xy})	-0,350	Умеренная	0,111
Интерлейкин 1 β – ПКСрг	-0,120	Слабая	0,595
Интерлейкин 1 β – ПКСво (r_{xy})	-0,279	Слабая	0,209
Интерлейкин 1 β – ППК ρ	0,105	Слабая	0,642
Интерлейкин 1 β – ПКВ ρ	0,197	Слабая	0,379
Примечание: ПКСп – плотность капиллярной сети в покое; ПКСрг – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией; ПКСво – плотность капиллярной сети после венозной окклюзии; ППК – процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления; * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).			

На основании полученных результатов уровни интерлейкинов не оказали влияние на структурно-функциональное состояние сосудов.

3.7 Диагностический критерии обструктивного или необструктивного поражения коронарных артерий среди пациентов с верифицированной ишемической болезнью сердца

3.7.1 Уровень эндотелина-1 – предиктор необструктивного поражения

Для оценки диагностической значимости эндотелина-1 была использована ROC-кривая (Рисунок 3.9–3.10, Таблица 3.16).

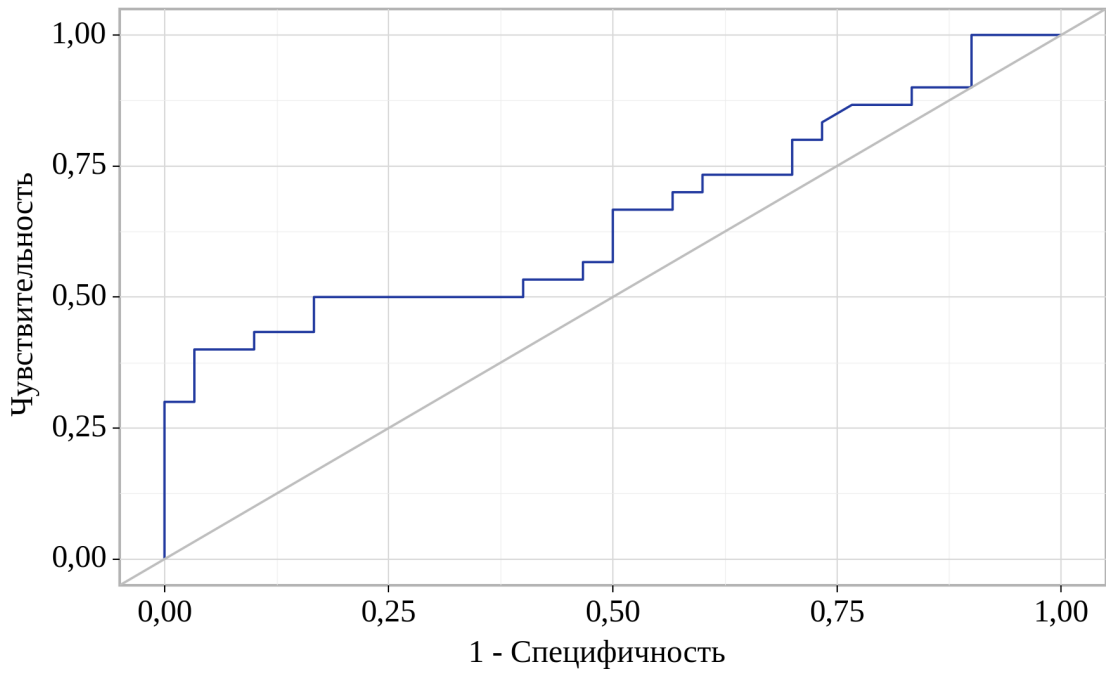


Рисунок 3.9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности необструктивной ИБС от уровня эндотелина-1

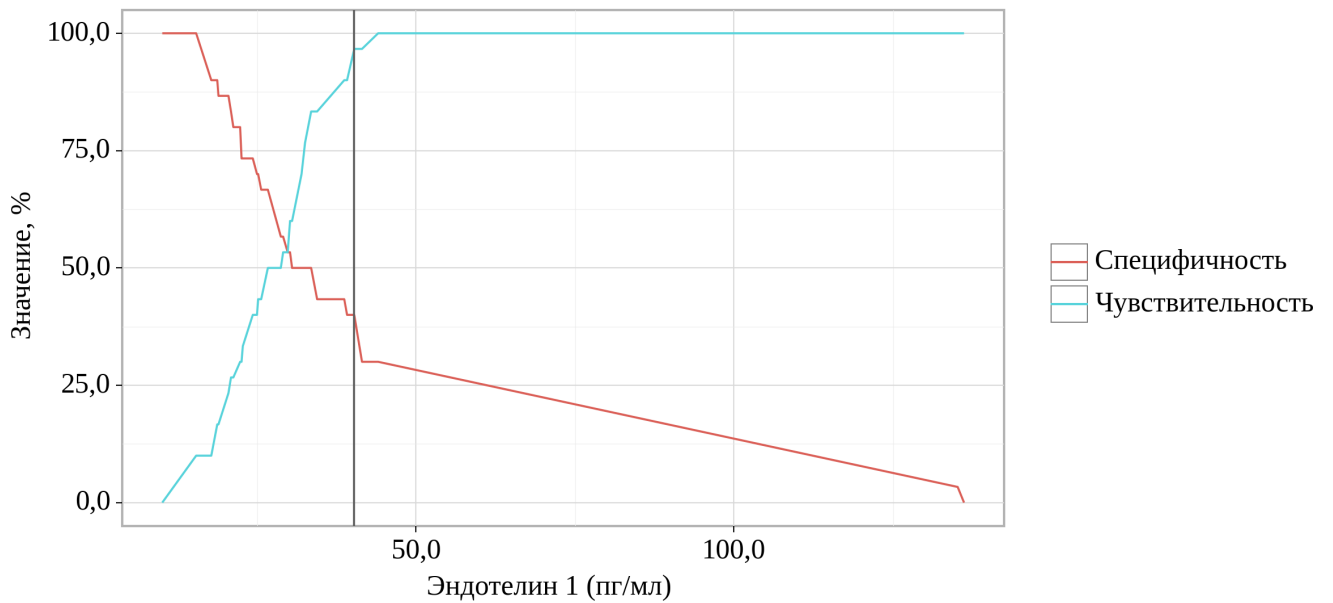


Рисунок 3.10 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений эндотелина-1

Таблица 3.16 – Пороговые значения эндотелина-1

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
34	83,3	50,0	62,5	75,0
33	76,7	50,0	60,5	68,2
32	70,0	50,0	58,3	62,5
30	60,0	50,0	54,5	55,6
30	60,0	53,3	56,2	57,1
30	53,3	53,3	53,3	53,3
29	53,3	56,7	55,2	54,8
29	50,0	56,7	53,6	53,1
27	50,0	66,7	60,0	57,1

Площадь под ROC-кривой составила $0,651 \pm 0,071$ с 95% ДИ: 0,511 – 0,790. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,045$).

Пороговое значение эндотелина-1 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 40,28 пг/мл. НоИБС прогнозировалось при значении эндотелина-1 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 40,0% и 96,7%, соответственно.

3.7.2 Интерлейкин-6 – предиктор обструктивного поражения коронарных артерий

ROC-кривая зависимости вероятности обструктивной ИБС от уровня интерлейкина-6 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 3.11–3.12, Таблица 3.17).

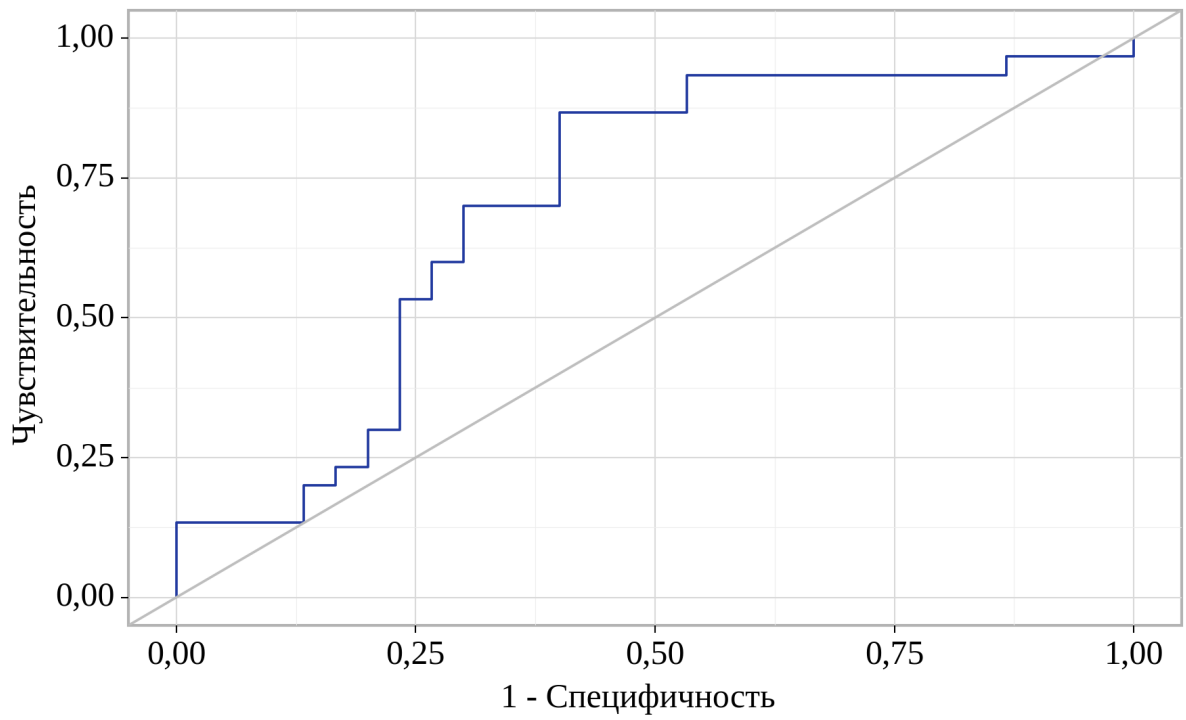


Рисунок 3.11 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности обструктивной ИБС от уровня интерлейкина-6

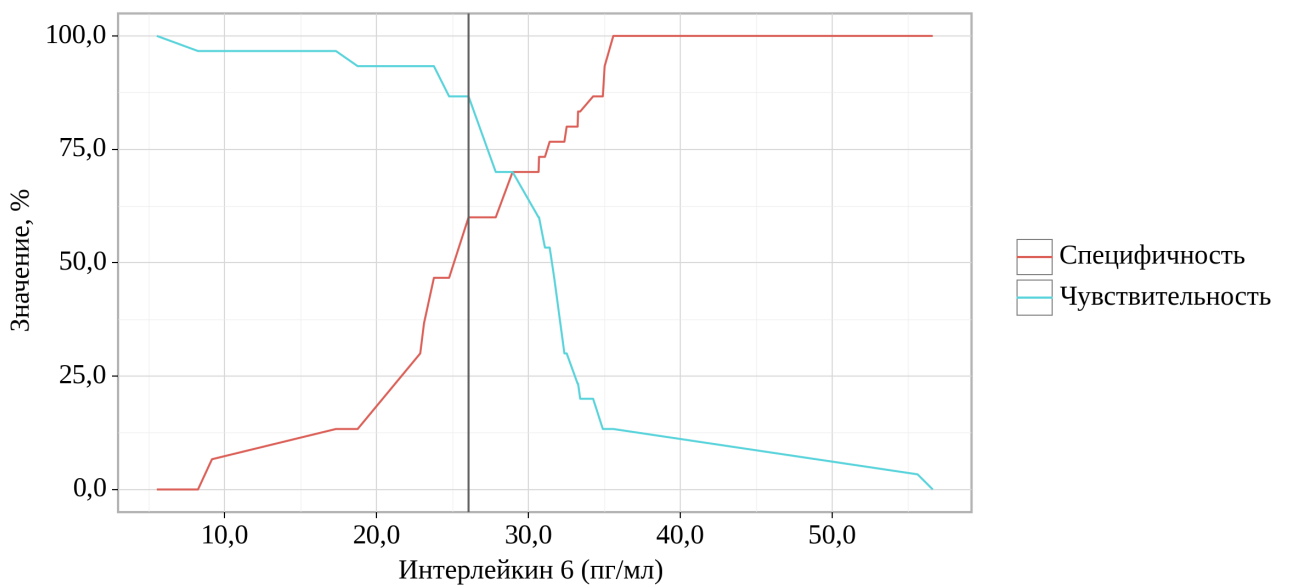


Рисунок 3.12 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений интерлейкина-6

Таблица 3.17 – Пороговые значения интерлейкина-6

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
31	53,3	76,7	69,6	62,2
31	53,3	73,3	66,7	61,1
31	60,0	73,3	69,2	64,7
31	60,0	70,0	66,7	63,6
29	70,0	70,0	70,0	70,0
28	70,0	60,0	63,6	66,7
26	86,7	60,0	68,4	81,8

Площадь под ROC-кривой составила $0,706 \pm 0,067$ с 95% ДИ: 0,574–0,837. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,006$).

Пороговое значение показателя интерлейкина-6 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 26,060 пг/мл. Таким образом, обструктивная ИБС прогнозировалась при значении показателя данного биомаркера ниже этой величины. Чувствительность и специфичность модели составили 86,7% и 60,0%, соответственно.

3.7.3 Данные видеокapилляроскопии и фотоплетизмографии как предикторы необструктивной ишемической болезни сердца

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Была разработана прогностическая модель для определения вероятности диагностики ноИБС и ИБС в зависимости от показателей видеокapилляроскопии и фотоплетизмографии: ПКСП, ПКСрг, ПКСво, ППК, ПКВ, RI, SI, aSI, AIp, IO, SF методом бинарной логистической регрессии. Учитывая суммарное количество пациентов, число наблюдений составило 60 (Таблица 3.18). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (3.1)$$

$$z = -81,412 - 1,603X_{\text{ПКСП}} + 0,792X_{\text{ПКСрг}} + 0,834X_{\text{ПКСво}} + 0,005X_{\text{Индекс отражения (RI)}} + 0,628X_{\text{Индекс жесткости (SI)}} - 0,040X_{\text{Индекс аугментации (AIP)}} + 1,962X_{\text{Индекс окклюзии (IO)}} - 0,009X_{\text{Сдвиг фаз (SF)}} - 1,284X_{\text{ПКВ}} + 0,728X_{\text{ППК}}$$

где P – вероятность но ИБС,

$X_{\text{ПКСП}}$ – ПКСП, $X_{\text{ПКСрг}}$ – ПКСрг,

$X_{\text{ПКСво}}$ – ПКСво,

$X_{\text{Индекс отражения (RI)}}$ – индекс отражения (RI) (%),

$X_{\text{Индекс жесткости (SI)}}$ – индекс жесткости (SI) (м/с),

$X_{\text{Индекс аугментации (AIP)}}$ – индекс аугментации (AIP) (%),

$X_{\text{Индекс окклюзии (IO)}}$ – индекс окклюзии (IO),

$X_{\text{Сдвиг фаз (SF)}}$ – сдвиг фаз (SF) (м/с),

$X_{\text{ПКВ}}$ – ПКВ, $X_{\text{ППК}}$ – ППК.

Полученная регрессионная модель не была статистически значимой ($p=0,421$).

Таблица 3.18 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления необструктивной ИБС

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
ПКСП	1,103; 0,998 – 1,220	0,054	0,201; 0,026 – 1,581	0,127
ПКСрг	1,037; 0,974 – 1,103	0,255	2,209; 0,490 – 9,954	0,302
ПКСво	1,061; 0,983 – 1,145	0,126	2,303; 0,414 – 12,820	0,341
Индекс отражения (RI)	1,005; 0,965 – 1,047	0,821	1,005; 0,954 – 1,059	0,862
Индекс жесткости (SI)	1,295; 0,727 – 2,309	0,380	1,874; 0,828 – 4,242	0,132

Продолжение Таблицы 3.18

Индекс аугментации (AIp)	0,982; 0,919 – 1,049	0,591	0,961; 0,869 – 1,062	0,436
Индекс окклюзии (IO)	1,331; 0,321 – 5,518	0,693	7,112; 0,409 – 123,717	0,178
Сдвиг фаз (SF)	0,997; 0,961 – 1,036	0,893	0,991; 0,930 – 1,055	0,775
ПКВ	0,999; 0,964 – 1,037	0,976	0,277; 0,060 – 1,288	0,102
ППК	1,006; 0,962 – 1,052	0,779	2,071; 0,477 – 8,989	0,331

Примечание: ПКСп – плотность капиллярной сети в покое; ПКСрг – плотность капиллярной сети в пробе с реактивной гиперемией; ПКСво – плотность капиллярной сети после венозной окклюзии; ППК – процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления; * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таким образом, исходя из полученных данных, результаты компьютерной видеокапилляроскопии фотоплетизмографии не продемонстрировали себя как способ неинвазивной диагностики типа обструкции коронарного русла, так как в обоих случаях у пациентов была обнаружена дисфункция эндотелия на уровнях и крупных сосудов и МЦР (Рисунок 3.13).

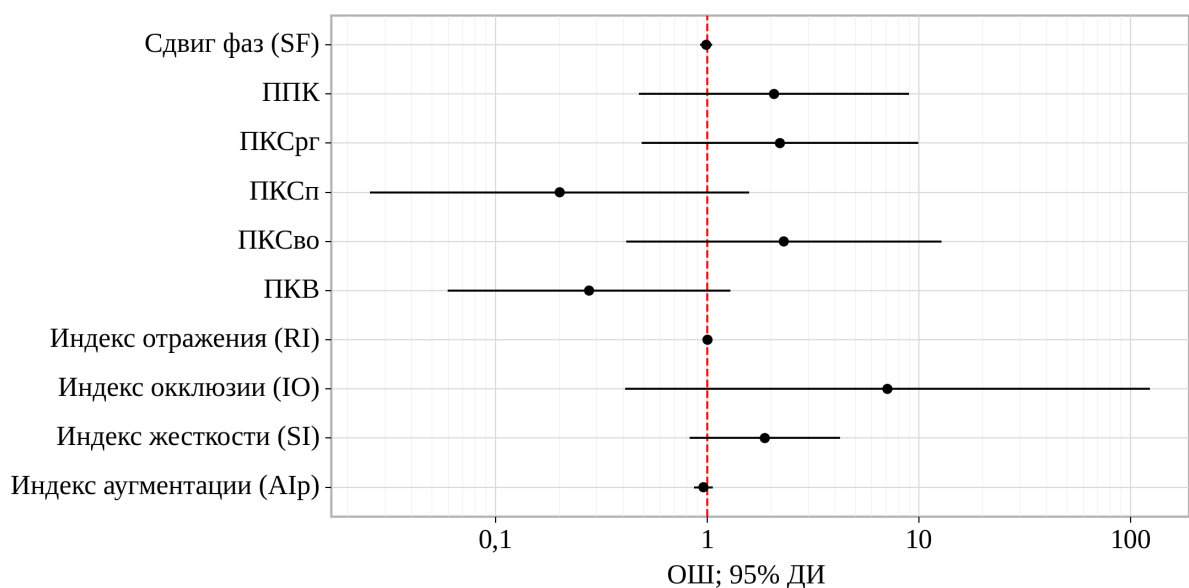


Рисунок 3.13 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов необструктивной ИБС

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ССЗ сохраняют позиции главной причины смертности населения в экономически развитых странах мира. Особое место среди них занимает ИБС, распространенность которой демонстрирует прогрессивный рост в течение последних десятилетий и становится «эпидемией» среди населения, особенно пожилого возраста. Современные условия развития человечества (увеличение продолжительности жизни населения, распространенность основных рисков ИБС, распространение таких модифицируемых факторов риска, как ожирение, курение) дают основания для дальнейшего увеличения числа пациентов, страдающих ИБС [147].

Другой важной проблемой современного здравоохранения является постоянный и прогрессирующий рост числа пациентов с ИБС и необструктивным поражением КА. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний направлено на предотвращение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), улучшения симптомов для повышения качества жизни. Небольшие исследования ишемии без обструкции сообщают о повышенном риске MACE [161], в три-четыре раза повышенном риске госпитализации [89] и, следовательно, о высоких медицинских расходах для данной когорты пациентов [56].

Важным аспектом данной работы является оценка уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с обструктивным и необструктивным поражением КА. Еще в 1856 году Ричард Вирхов использовал термин "коронарит" в своей книге по патологии [45]. Более века спустя, в 1994 году, Люццо и др. опубликовали первые клинические доказательства важной роли воспаления при ИБС, показав, что среди пациентов с острым коронарным синдромом СРБ > 3 мг/л значительно хуже прогноз, чем у пациентов с нормальным уровнем СРБ [138]. В 1999 году в *New England Journal of Medicine* опубликована обзорная статья под названием «Атеросклероз: воспалительное заболевание» [124]. Таким образом, спустя более полутора веков после наблюдения Вирхова у нас имеются убедительные экспериментальные, клинические и эпидемиологические

доказательства тесной связи между воспалением, атеросклерозом и сердечно-сосудистыми исходами [45]. Так, например, недавно описана взаимосвязь острых инфекции и ОИМ [81]. Поскольку риск ОИМ после инфекции являлся постоянным для широкого спектра этиологических агентов и мест заражения инфекционными заболеваниями, разумно было предположить, что системная воспалительная реакция, является основным определяющим фактором этой взаимосвязи. Возможными патогенетическими механизмами являются повышенная воспалительная активность в атероматозных бляшек, вызванная системной воспалительной реакцией. В пользу теории воспаления также говорит то, что открытием антител протеинконвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9) было доказано, что экстремально низкие уровни холестерина ЛПНП достижимы. При дальнейшем исследовании сердечно-сосудистых исходов с использованием ингибиторов PCSK9 (FOURIER) [156] выяснилось, что несмотря на целевые уровни ЛПНП у значительного числа пациентов повторялись сердечно-сосудистые события или прогрессировал атеросклероз по данным внутрисосудистых ультразвуковых исследований.

Несмотря на значительный прогресс в интервенционном и консервативном лечении, прогноз пациентов с ИБС по-прежнему неблагоприятен [53, 179]. При оценке первоначальных неоднородных результатов исследований использование противовоспалительных препаратов у пациентов с ИБС болезни дало направление для дальнейших работ [39], и совсем недавно CANTOS продемонстрировал убедительные данные для использования противовоспалительной терапии как новой группы препаратов для пациентов с ИБС [167]. Сигнальный путь ИЛ-1 представляет собой основную цель для иммунной модуляции, потому что активность ИЛ-1 β не ограничивается врожденными иммунными клетками, но является неотъемлемым компонентом адаптивных ответов организма. В представленной работе был оценен уровень ИЛ-1 β в группах с обструктивным и необструктивным поражением КА, хоть и статистически достоверных различий выявлено не было, однако, возможно это будет служить обоснованием для попыток использования антител к ИЛ-1 β и у пациентов с ноИБС. В целом, CANTOS изменил

отношение в кардиологии к воспалению, теперь стало совершенно ясно, что воспаление больше нельзя рассматривать просто как сопутствующий ответ на повреждение тканей различными факторами, а представляет собой новую стратегию лечения для дальнейшего снижения риска у пациентов после сердечно-сосудистых событий.

Вторым интерлейкином, изученным в данной работе является ИЛ-6. ИЛ-6 был выбран не случайно, по данным систематических обзоров и мета-анализов [140], а также таких крупных исследований, как STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial [142], уровень данного провоспалительного цитокина связан с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, а также имеет под собой фундаментальную биологическую основу в патогенезе ИБС [174, 171]. Выявлены и генетические предпосылки, связывающие мутации в гене ИЛ-6 и ИБС, так в систематическом обзоре и мета анализе мутация IL6-174 G/C была достоверно связана с повышенными уровнями ИЛ-6 [164]. При сравнении уровней ИЛ-6 у пациентов с обструктивным и необструктивным поражением КА, выяснилось, что уровень цитокина выше в группе с гемодинамически значимыми стенозами. Интересным представляется и то, что при разделении пациентов на группы в зависимости от степени обструкции коронарной артерии, уровни ИЛ-6 увеличивались в зависимости от процента обструкции, несмотря на статистически недостоверные различия, что вероятнее всего обусловлено маленьким количеством пациентов с промежуточными вариантами размеров бляшки. Mina Mohammad-Rezae и др. в своей работе также сравнили уровни ИЛ-6, ИЛ-32 и ФНО- α у пациентов с ИБС и ЛПНП. По их результатам уровни данных провоспалительных цитокинов с ЛПНП могут быть предикторами обструктивной ИБС [190]. При построении подобной модели со стандартными конфаундерами, такими как пол и возраст, статистически значимым предиктором также оказался уровень ИЛ-6.

Другой характерной чертой данного исследования является оценка функции эндотелия сосудистого русла на различных уровнях. На сегодняшний день существует несколько инструментальных методов неинвазивной оценки

дисфункции эндотелия, одним из них является EndoPAT 2000 (EndoPAT; Itamar Medical, Caesarea, Israel). Методика одобрена FDA для неинвазивной оценки ДЭ коронарных сосудов у пациентов с ИБС [137]. В данной работе в качестве способов оценки структурно-функционального состояния сосудов на разных уровнях были использованы ФПГ и КВК – методы исследования, результаты которых отличаются высокой ценностью в отношении определения структуры и функции сосудов по данным многочисленных исследований [9, 10, 34, 68, 162, 181], а также уровня эндотелина-1, как возможного предиктора неблагоприятных исходов у пациентов с необструктивным поражением КА [33].

По результатам данной работы в обеих группах пациентов наблюдаются структурные и функциональные нарушения микроциркуляторного русла на различных уровнях. Если рассматривать крупные сосуды, то на основании изменений индекса жесткости (aSI) сдвига фаз (SF), у всех включенных в исследование пациентов имеются структурные и функциональные изменения, вероятнее всего обусловленные атеросклерозом. Изменения индекса отражения (RI) и индекса окклюзии (IO) свидетельствуют также о нарушениях на уровне артериол у пациентов и с обструктивным и необструктивным поражением КА. По данным КВК выявлены изменения и на уровне капиллярной сети, у всех включенных больных процент капиллярного восстановления (ПКВ) был ниже нормальных значений. Обращают на себя внимание статистически достоверные корреляции уровня эндотелина-1 с такими показателями ФТПГ, как SF и A1p в группе с обструктивной ИБС, что также демонстрирует нам изменения на уровне крупных сосудов. Принимая во внимание то, что эндотелиальная дисфункция лежит в основе формирования сердечно-сосудистого континуума, следовательно, можно сделать вывод о том, что нарушения эндотелия входят в патогенез обеих этих форм ИБС.

Эндотелий играет решающую роль в поддержании сосудистого тонуса путем синтеза и высвобождения расслабляющих факторов, включая вазодилатирующие простагландины (например, простаглицлин), оксид азота (NO) и гиперполяризующий фактор эндотелия (ЭТГФ). ЭТГФ вызывает

гиперполяризацию и последующую релаксацию основных гладкомышечных клеток сосудов с последующей вазодилатацией, таким образом, тонко регулируя кровяное давление и перфузию органов в ответ на различные физиологические потребности [197]. Хотя природа ЭТГФ варьируется в зависимости от типа сосуда и его размера, одним из основных ЭТГФ в КА человека, свиней и собак [20, 132, 175] является перекись водорода (H_2O_2). Сосудистая резистентность КА в основном определяется преартериолами (>100 мкм в диаметре) и артериолами (<100 мкм), где ЭТГФ-опосредованные реакции становятся преобладающими над действием NO. Таким образом, для адекватного лечения ИБС было бы важно поддерживать физиологический баланс между NO и ЭТГФ. Этот факт подтверждается тем, что существуют значительные негативные эффекты взаимодействия между NO и ЭТГФ [41] и что нитраты, как доноры NO неэффективны для лечения КМД [90, 118]. Однако клинические наблюдения также показывают, что внутривенное введение нитратов может быстро уменьшить микрососудистый спазм, вызванный пробой с ацетилхолином у некоторых пациентов. Различные факторы атеросклеротического риска (например, старение, гипертония, ожирение и курение) могут вызвать переход от NO к H_2O_2 в качестве посредника эндотелиально-зависимой вазодилатации в КА. В результате нарушения выработки NO и патологическому повышению уровня H_2O_2 может начаться процесс способствующий вазоконстрикции, воспалению, пролиферации и агрегации тромбоцитов, тем самым начиная процессы развития коронарного атеросклероза [60, 193].

КМД включает в себя как нарушение коронарной микрососудистой дилатации, так и констрикции КА [114]. Спазм коронарной артерии как на эпикардальном, так и на микроциркуляторном уровне описан при различных формах ИБС. Данный процесс связан с увеличением производства вазоконстриктивных медиаторов, таких как эндотелин-1 [42] и серотонин, у пациентов с КМД [77]. В нашем случае уровень эндотелина-1 оказался выше в группе без обструкции КА, а также у женщин, однако, стоит отметить, что уровни эндотелина в обеих группах попадают в референсный интервал, указанный

производителем набора для проведения ИФА для здоровых добровольцев. Эти различия не могут достоверно указать на причинно-следственную связь, требуется дополнительный анализ с конфаундерами и контрольной группой. Существуют половые различия в течении стабильной ИБС у мужчин и женщин [105, 113, 185]. Женщины имеют более выраженные симптомы и больший спектр коморбидности по сравнению с мужчинами [101], но с меньшей вероятностью у них будет диагностирована обструктивная ИБС. Основным фактором этого парадокса является КМД, которая часто сосуществует с диффузным, необструктивным атеросклерозом [135, 146]. КМД увеличивает сердечно-сосудистый риск как у женщин, так и у мужчин. Факторы, специфичные для пола могут способствовать развитию ИБС с КМД и диффузным атеросклерозом, чем очаговая обструкция [184]. Также стоит отметить, что при наборе пациентов для данной работы в группе с ноИБС преобладали женщины. Уровни эндотелина-1 различались в зависимости от пола и были достоверно выше у женщин, что подтверждается рядом исследований, где гендерные особенности влияли на уровень данного биомаркера [87, 152, 159].

ИБС уже давно является основной причиной смерти в развитом мире, но и природа ИБС меняется с развитием новых диагностических методик и проведением фундаментальных исследований [101]. Несмотря на развитие интракоронарных вмешательств, ангиография не всегда может диагностировать обструктивную ИБС [37, 186]. Растущее число пациентов, страдающих ишемическими симптомами, но с ноИБС, привело к постепенному признанию того, что аномалии всего коронарного кровообращения, включая микроциркуляцию, следует учитывать при оценке симптомов и лечении пациентов со стенокардией. КМД распространена в ряде клинических состояний, где атеросклероз практически, либо вообще не участвует в патогенезе заболевания, например при гипертонии [100], стенозе аорты и кардиомиопатиях [30]. В 2007 году Camici и Crea [49] предложили четыре категории КМД: тип 1 – КМД при отсутствии заболевания миокарда и обструктивной ИБС; тип 2 – КМД при заболеваниях миокарда; тип 3 – КМД при обструктивной ИБС; и тип 4 – ятрогенная КМД. Тем не менее, появляется все

больше доказательств того, что многие из этих состояний пересекаются в их клинических проявлениях и патогенезе. Например, типы 1 и 3 могут существовать совместно у пациентов с недостаточной верификацией обструктивного атеросклероза. Кроме того, у пациентов типа 1 может развиваться заболевание сердца, а КМД 4 типа, вызванная дистальной эмболизацией во время ЧКВ, может зависеть от наличия существующей КМД. Существует также связь между степенью и тяжестью эпикардального ИБС и КМД, и клиническим риском основных неблагоприятных сердечных событий, когда коронарный атеросклероз взаимодействует с КМД влияя на исходы. Вполне возможно, что диффузные морфологические изменения стенки сосуда, наблюдаемые при тяжелой ИБС, могут быть обнаружены и в артериолах. Taqueti и Di Carli предложили упрощенную классификацию КМД, в которой клинический спектр КМД разделен на степени атеросклероза (отсутствует, необструктивный или обструктивный), тяжесть КМД и факторов, которые увеличивают клинический риск, такие как метаболический синдром, ожирение, диабет [186].

У 80% пациентов с болью в груди и ноИБС можно диагностировать диффузный атеросклероз с помощью внутрисосудистого ультразвука [57, 122]. Связь необструктивного атеросклероза с КМД имеет важные клинические и прогностические последствия. Во-первых, диффузный атеросклероз может генерировать продольный градиент давления в более чем половине КА без очаговых обструктивных поражений, уменьшая коронарный кровоток и перфузию миокарда [23], что может привести к симптомам ишемии миокарда. Во-вторых, поскольку разрыв коронарной бляшки и тромбоз обычно происходят в местах без обструкции, КМД с ноИБС считается более опасным состоянием с худшими исходами, чем КМД с нормальными КА из-за наличия обширного субстрата для разрыва бляшки [123].

КМД также встречается у пациентов с обструктивной ИБС. Этот вывод не удивителен, потому что эндотелиальная и коронарная вазомоторная дисфункция представляют собой ранние проявления атеросклероза, который может долго предшествовать развитию обструктивного стеноза коронарной артерии. У

пациентов со стабильной ИБС снижение микроциркуляторного резерва усугубляет функциональное значение коронарного стеноза и может увеличить тяжесть ишемии миокарда. С клинической точки зрения наличие КМД у пациентов с обструктивной ИБС имеет несколько важных прогностических последствий. Например, в присутствии КМД значения фракционного резерва кровотока (ФРК), измеренные для любого стеноза, выше, чем когда КМД в норме, что может привести к недооценке тяжести стеноза [178].

Таким образом, КМД представляет собой комбинацию структурных и функциональных аномалий в коронарной микроциркуляции, а также распространена в широком спектре сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний и может быть связан с повышенным риском неблагоприятных исходов. Современные данные свидетельствуют о том, что большинство пациентов с КМД имеют обструктивный или необструктивный атеросклероз, который имеет важные последствия для прогноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данный момент мы вступили в захватывающую эру «таргетной медицины», которая позволяет рационально использовать методы лечения на основе легко измеряемых биомаркеров, чья роль в патогенезе конкретного заболевания биологически обоснована. К сожалению, исследования медикаментозной терапии, влияющей на КМД у пациентов с необструктивной ИБС являются небольшими и неоднородными по дизайну и методологии, а отсутствие точки приложения для реваскуляризации ограничивает возможности хирургического лечения. По данным систематического обзора Hannah E Suhrs et. al использование стандартной медикаментозной терапии демонстрирует противоречивые результаты, показывая отсутствие эффекта, улучшения или даже ухудшение КМД, а рандомизированные плацебо-контролируемые исследования не проводились. Все вышеперечисленное подразумевает отсутствие в настоящее время лечения КМД с высоким уровнем доказательности [136]. Таким образом, существует острая потребность в хорошо спланированных клинических испытаниях противовоспалительных препаратов у данной когорты пациентов. Для уточнения звеньев патогенеза необструктивного поражения КА у больных с ИБС, оптимизации диагностики и фармакотерапии необходим комплексный подход с уточнением роли воспаления. Роль воспаления в патогенезе ИБС изучена недостаточно и требуется проведение дополнительных работ для поиска ключевых звеньев, являющихся точками приложения лекарственных препаратов для пациентов с ИБС. Изучение уровня экспрессии провоспалительных цитокинов имеет огромный потенциал для будущего применения в клинической практике в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней при ИБС, в том числе разработке таргетной персонализированной терапии (обструктивного и необструктивного поражение КА).

Данная научно-исследовательская работа показывает, что пациентам с ИБС требуется комплексная оценка активности системы эндотелина и процессов воспаления в формировании дисфункции эндотелия посредством лабораторного исследования циркулирующих биомаркеров и неинвазивных инструментальных методов (пальцевая фотоплетизмография, компьютерная видеокапилляроскопия).

ВЫВОДЫ

1. При оценке функционального состояния эндотелия на разном уровне сосудистого русла с помощью видеокапилляроскопии и фотоплетизмографии у пациентов с необструктивным и обструктивным поражением коронарных артерий статистически значимых различий выявлено не было, однако, в обеих группах пациентах показатели инструментальной оценки дисфункции эндотелия отличались от нормальных значений.

2. При проведении оценки уровней интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 у пациентов с обструктивным и необструктивным поражением коронарных артерий выявлены различия в уровне ИЛ-6 у пациентов ($p=0,006$), так в группе с ноИБС уровень ИЛ-6 составил 25 пг/мл [25;31], а в группе с гемодинамически значимыми стенозами 31 пг/мл [27;33]. Также обнаружены статистически значимые различия в уровне эндотелина-1. В группе с ноИБС уровень маркера эндотелиальной дисфункции был выше (32 пг/мл [23;49]), чем в группе сравнения (27 пг/мл [21;32]), что может свидетельствовать о более выраженной эндотелиальной дисфункции.

3. При проведении корреляционного анализа маркеров воспаления и дисфункции эндотелия с структурно-функциональными нарушениями сосудистой стенки у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий выявлена связь между уровнем эндотелина-1 и индексом жесткости, что может свидетельствовать о вкладе эндотелиальной дисфункции в патогенез заболевания.

4. В ходе статистического анализа полученных данных были построены ROC-кривые для оценки возможности использования сывороточных биомаркеров для неинвазивной диагностики типа обструкции коронарного русла. Получены статистически значимые ROC-кривые для ИЛ-6 ($p=0,006$) и ЭТ-1 ($p=0,045$). Для ИЛ-6 пороговое значение составило 26,06 пг/мл. Таким образом, обструктивная ноИБС прогнозировалась при значении показателя данного биомаркера ниже этой величины. ROC-кривая эндотелина прогнозировала наличие гемодинамически незначимых стенозов при уровне ЭТ-1 выше 40,28 пг/мл.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пальцевая ФПГ является простым, неинвазивным и высокочувствительным методом определения структурно-функциональных изменений сосудистой стенки на разных уровнях сосудистого русла, а именно жесткости крупных проводящих артерий и мелких резистивных сосудов, а также вазомоторной дисфункции эндотелия на уровне крупных сосудов и МЦР. По данным ФТПГ у пациентов с обструктивным и с необструктивным поражением КА имеются выраженные структурно-функциональные нарушения в крупных артериях и микроциркуляторном русле.

2. Компьютерная видеокапилляроскопия ногтевого ложа позволяет в режиме реального времени просто и высокоинформативно оценить степень рарификации и ремоделирования капилляров и артериол у пациентов с различными вариантами обструкции коронарного русла. У пациентов с обеими типами ИБС происходит ремоделирование капилляров и артериол (снижается уровень ПКВ).

3. Эндотелин-1 достоверно ассоциирован с параметрами жесткости, вазомоторной дисфункции эндотелия МЦР и ремоделированием капилляров и артериол у пациентов с ИБС, что свидетельствует о значимом вкладе данного маркера в развитии дисфункции эндотелия. Уровень интерлейкина-6 достоверно повышен у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами, что может свидетельствовать об активности воспаления в стенке КА за счет атеросклероза. Эндотелин-1 статистически значимо выше у пациентов с необструктивной ИБС, что подтверждает значимость эндотелиальной дисфункции в патогенезе данного заболевания.

4. Определены пороговые значения для сывороточных биомаркеров для диагностики необструктивного поражения КА: для ИЛ-6 пороговое значение составило 26,06 пг/мл, таким образом, обструктивная ИБС прогнозировалась при значении показателя данного биомаркера ниже этой величины; пороговый уровень эндотелина-1 прогнозировала наличие гемодинамически незначимых стенозов при уровне выше 40,28 пг/мл.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-1 β – интерлейкин 1 β

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМ – инфаркт миокарда

ИМбоКА – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий

КА – коронарные артерии

КАГ – коронароангиография

КВК – компьютерная видеокапилляроскопия

КМД – коронарная микрососудистая дисфункция

ЛЖ – левый желудочек

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПКВ – процент капиллярного восстановления

ПКСво – плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией

ПКСп – плотность капиллярной сети в покое

ПКСрг – плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией

ППК – процент перфузируемых капилляров

СД 2 тип – сахарный диабет 2 тип

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФП -фибрилляция предсердий

ФПГ – пальцевая фотоплетизмография

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭТ-1 – эндотелин -1

ЭХО-КГ – эхокардиография

Ю – индекс окклюзии по амплитуде

RI – индекс отражения

SF – индекс окклюзии по фазовому сдвигу

SI – индекс жесткости стенки крупных сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активность воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий / Н.Н. Пахтусов, А.О. Юсупова, А.С. Лишута [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2023. – № 1 (19). – С. 26–33.
2. Афонасьева, Т. М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики / Т. М. Афонасьева. – Текст : непосредственный // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2016. – Т. 18, № 11. – С. 101–104.
3. Богатырева, Ф.М. Роль системы эндотелина и фиброобразования в формировании структурных и функциональных изменений сосудов у больных с различными вариантами клинического течения гипертрофической кардиомиопатии : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Богатырева Фатима Магомедрасуловна; [Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова]. – Москва, 2022. – 155 с.
4. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов. – Текст : непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – № 1 (16). – С. 4–15.
5. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е. Н. Воробьева, Р. И. Воробьев, Е. А. Шарлаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Acta Biologica Sibirica. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 21–40.
6. Жито, А. В. Маркеры фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Жито Алексей Владимирович; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет)]. – Москва, 2020. – 130 с.

7. Игнатъева, Р. Е. Функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Игнатъева Раиса Евгеньевна; [Место защиты: Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова]. – Смоленск, 2018. – 131 с.

8. Каде, А. Х. Физиологические Функции Сосудистого Эндотелия / А. Х. Каде, С. А. Занин, Е. А. Губарева. – Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 611–617.

9. Маркеры фиброза сосудистой стенки ММП-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2го типа и без него / Ю.Н.Беленков, Е.В. Привалова, А.О. Юсупова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2019. – № 59 (5). – С. 61-66..

10. Маркеры эндотелиальной дисфункции: E-селектин, эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А.В. Жито, А.О. Юсупова, Е.В. Привалова [и др.]. – Текст : непосредственный // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2019. – № 6 (15). – С. 892–899.

11. Маркеры эндотелиальной дисфункции: E-селектин, эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А. В. Жито, А. О. Юсупова, Е. В. Привалова [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 100 2019. – № 15 (6). – С. 892-899.

12. Микроваскулярная стенокардия. Современные аспекты патогенеза, диагностики, лечения / А. О. Юсупова, А. А. Щендрыгина, Е. В. Привалова [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 736–745.

13. Оценка маркеров фиброза, как потенциального метода диагностики необструктивного поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца / Н. Н. Пахтусов, А. О. Юсупова, К. А. Жбанов [и

др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – № 6 (18). – С. 630–637.

14. Феномен no-reflow во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом. Патогенез и предикторы no-reflow / А. С. Журавлев, А. В. Азаров, С. П. Семитко [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 99–105.

15. Щендрыгина, А. А. Изучение эффективности использования нового диагностического алгоритма комплексной неинвазивной оценки дисфункции эндотелия на разных уровнях сосудистого русла у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и в сочетании с сахарным диабетом II типа : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Щендрыгина Анастасия Александровна; [Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова]. – Москва, 2013. – 151 с.

16. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий / Н. Н. Пахтусов, А. О. Юсупова, Е. В. Привалова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2021. – № 1 (61). – С. 52–58.

17. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А. И. Мартынов, Н. Г. Аветяк, Е. В. Акатова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 94-98.

18. 17 β -Estradiol decreases endothelin-1 levels in the coronary circulation of postmenopausal women with coronary artery disease / С. М. Webb, М. А. Ghatei, J. G. McNeill [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 14. – P. 1617–1622.

19. A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy / Т. Tanaka, М. Narazaki, А. Ogata [et al.]. – Текст : непосредственный // Seminars in immunology. – Academic Press, 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 88–96.

20. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells / M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura [et al.]. – Текст : непосредственный // *nature*. – 1988. – Vol. 332, № 6163. – P. 411–415.
21. Abbate, A. Anti-inflammatory therapies in acute coronary syndromes: is IL-1 blockade a solution? / A. Abbate, C. A. Dinarello. – Текст : непосредственный // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36, № 6. – P. 337–339.
22. Abbate, A. Blocking interleukin-1 as a novel therapeutic strategy for secondary prevention of cardiovascular events / A. Abbate, B. W. Van Tassel, G. G. L. Biondi-Zoccai. – Текст : непосредственный // *BioDrugs*. – 2012. – Vol. 26. – P. 217–233.
23. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but “normal” coronary angiography / B. De Bruyne, F. Hersbach, N. H. J. Pijls [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, № 20. – P. 2401–2406.
24. Adaptive immunity in atherogenesis: new insights and therapeutic approaches / A. H. Lichtman, C. J. Binder, S. Tsimikas [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Journal of clinical investigation*. – 2013. – Vol. 123, № 1. – P. 27–36.
25. Alieva, A. S. Subclinical Vascular Damage Assessment on Population Level / A. S. Alieva, O. P. Rotar, A. O. Konradi. – Текст : непосредственный // *Translational Medicine*. – 2014. – Vol. 2 (7). – P. 26–38.
26. Alterations in the interleukin-1/interleukin-1 receptor antagonist balance modulate cardiac remodeling following myocardial infarction in the mouse / A. Abbate, F. N. Salloum, B. W. Van [et al.]. – Текст : непосредственный // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 11. – P. e27923.
27. Alu-repeat polymorphism in the gene coding for tissue-type plasminogen activator (t-PA) and risks of myocardial infarction among middle-aged men / P. M. Ridker, M. T. Baker, C. H. Hennekens [et al.]. – Текст : непосредственный // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 1997. – Vol. 17, № 09. – P. 1687–1690.

28. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group / V. Kunadian, A. Chieffo, P. G. Camici [et al.]. – Текст : непосредственный // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41, № 37. – P. 3504–3520.

29. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute–sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) / M. A. Khuddus, C. J. Pepine, E. M. Handberg [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of interventional cardiology*. – 2010. – Vol. 23, № 6. – P. 511–519.

30. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy / J. E. Brush Jr, R. O. Cannon III, W. H. Schenke [et al.]. – Текст : непосредственный // *New England Journal of Medicine*. – 1988. – Vol. 319, № 20. – P. 1302–1307.

31. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P. M. Ridker, B. M. Everett, T. Thuren [et al.]. – Текст : непосредственный // *New England journal of medicine*. – 2017. – Vol. 377, № 12. – P. 1119–1131.

32. Antoniadou, C. Scientists on the Spot: Inflammation and translational research-What have we learned from the CIRT trial? / C. Antoniadou, D. G. Harrison. – Текст : непосредственный // *Cardiovascular Research*. – 2019. – Vol. 4 (115). – P. E44–E45.

33. Arterial inflammation in mice lacking the interleukin 1 receptor antagonist gene / M. J. H. Nicklin, D. E. Hughes, J. L. Barton [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Journal of experimental medicine*. – 2000. – Vol. 191, № 2. – P. 303–312.

34. Assessment of cardiovascular function from multi-Gaussian fitting of a finger photoplethysmogram / R. Couceiro, P. Carvalho, R. P. Paiva [et al.]. – Текст : непосредственный // *Physiological measurement*. – 2015. – Vol. 36, № 9. – P. 1801.

35. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude / J. T. Kuvin, A. R. Patel, K. A. Sliney [et al.]. – Текст :

непосредственный // American Heart Journal. – 2003. – Vol. 146, № 1. – P. 168–174.

36. Association of endothelial dysfunction and no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction / Y. Levi, A. Sultan, M. Alemayehu [et al.]. – Текст : непосредственный // Cardiovascular Revascularization Medicine. – 2016. – Vol. 17, № 8. – P. 552–555.

37. Association of initial and serial C-reactive protein levels with adverse cardiovascular events and death after acute coronary syndrome: a secondary analysis of the VISTA-16 trial / P. Mani, R. Puri, G. G. Schwartz [et al.]. – Текст : непосредственный // JAMA cardiology. – 2019. – Vol. 4, № 4. – P. 314–320.

38. Association of interleukin 6 -174 G/C polymorphism with coronary artery disease and circulating IL-6 levels: a systematic review and meta-analysis / H. Rai, R. Colleran, S. Cassese [et al.]. – Текст : непосредственный // Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society. – 2021. – Vol. 10–12 (70). – P. 1075–1087.

39. Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: a meta-analysis implementing mendelian randomization approach / W. Niu, Y. Liu, Y. Qi [et al.]. – Текст : непосредственный // International journal of cardiology. – 2012. – Vol. 157, № 2. – P. 243–252.

40. Association of left atrial endothelin-1 with atrial rhythm, size, and fibrosis in patients with structural heart disease / F. Mayyas, M. Niebauer, A. Zurick [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 369–379.

41. Associations of endothelial biomarkers, nitric oxide metabolites and endothelin, with blood pressure and coronary lesions depend on cardiovascular risk and sex to mark endothelial dysfunction on the SCORE scale / N. G. Gumanova, A. U. Gorshkov, M. V. Klimushina [et al.]. – Текст : непосредственный // Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 20200024.

42. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy / S. Hamasaki, J. Al Suwaidi, S. T. Higano [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology.

– 2000. – Vol. 35, № 6. – P. 1654–1660.

43. Bagi, Z. Microvascular responsiveness in obesity: Implications for therapeutic intervention / Z. Bagi, A. Feher, J. Cassuto. – Текст : непосредственный // *British Journal of Pharmacology*. – 2012. – Vol. 3 (165). – P. 544–560.

44. Blake, G. J. Novel clinical markers of vascular wall inflammation / G. J. Blake, P. M. Ridker. – Текст : непосредственный // *Circulation research*. – 2001. – Vol. 9 (89). – P. 763–771.

45. Blocking IL-6 trans-signaling prevents high-fat diet-induced adipose tissue macrophage recruitment but does not improve insulin resistance / M. J. Kraakman, H. L. Kammoun, T. L. Allen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cell metabolism*. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 403–416.

46. Brown adipose tissue transplantation as a novel alternative to obesity treatment: a systematic review / M. Payab, M. Abedi, N. Foroughi Heravani [et al.]. – Текст : непосредственный // *International Journal of Obesity*. – 2021. – Vol. 45, № 1. – P. 109–121.

47. Brown, G. T. Lipopolysaccharide signaling without a nucleus: kinase cascades stimulate platelet shedding of proinflammatory IL-1 β -rich microparticles / G. T. Brown, T. M. McIntyre. – Текст : непосредственный // *The Journal of Immunology*. – 2011. – Vol. 186, № 9. – P. 5489–5496.

48. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study / L. Jespersen, S. Z. Abildstrom, A. Hvelplund [et al.]. – Текст : непосредственный // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e93170.

49. Camici, P. G. Coronary microvascular dysfunction / P. G. Camici, F. Crea. – Текст : непосредственный // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 8 (356). – P. 830–840.

50. Cardioprotective role of endogenous hydrogen peroxide during ischemia-reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo / T. Yada, H. Shimokawa, O. Hiramatsu [et al.]. – Текст : непосредственный // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2006. – Vol. 291, № 3. – P. H1138–H1146.

51. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective / T. Jernberg, P. Hasvold, M. Henriksson [et al.]. – Текст : непосредственный // *European heart journal*. – 2015. – Vol. 36, № 19. – P. 1163–1170.

52. Castellon, X. Chronic Inflammatory Diseases and Endothelial Dysfunction / X. Castellon, V. Bogdanova. – Текст : непосредственный // *Aging and disease*. – 2016. – Vol. 1 (7). – P. 81–89.

53. Ceramide changes the mediator of flow-induced vasodilation from nitric oxide to hydrogen peroxide in the human microcirculation / J. K. Freed, A. M. Beyer, J. A. LoGiudice [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation research*. – 2014. – Vol. 115, № 5. – P. 525–532.

54. Chistiakov, D. A. Effects of shear stress on endothelial cells: go with the flow / D. A. Chistiakov, A. N. Orekhov, Y. V. Bobryshev. – Текст : непосредственный // *Acta physiologica (Oxford, England)*. – 2017. – Vol. 2 (219). – P. 382–408.

55. Chronic stress: a critical risk factor for atherosclerosis / B. Yao, L. Meng, M. Hao [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of International Medical Research*. – 2019. – Vol. 47, № 4. – P. 1429–1440.

56. Chronic treatment with interleukin-1 beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor / H. Shimokawa, A. Ito, Y. Fukumoto [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Journal of clinical investigation*. – 1996. – Vol. 97, № 3. – P. 769–776.

57. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis / A. Lerman, B. S. Edwards, J. W. Hallett [et al.]. – Текст : непосредственный // *New England Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 325, № 14. – P. 997–1001.

58. Circulating concentrations of endothelin-1 predict coronary heart disease in women but not in men: a longitudinal observational study in the Vara-Skövde Cohort / B. Daka, J. Olausson, C. A. Larsson [et al.]. – Текст : непосредственный // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2015. – Vol. 15. – P. 1–8.

59. Cochain, C. Macrophages in vascular inflammation and atherosclerosis / C.

Cochain, A. Zernecke. – Текст : непосредственный // Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. – 2017. – Vol. 469. – P. 485–499.

60. Combination of plaque burden, wall shear stress, and plaque phenotype has incremental value for prediction of coronary atherosclerotic plaque progression and vulnerability / M. T. Corban, P. Eshtehardi, J. Suo [et al.]. – Текст : непосредственный // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 232, № 2. – P. 271–276.

61. Consortium, I. L. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease : a collaborative meta-analysis of 82 studies / I. L. Consortium, E. Risk, F. Collaboration. – Текст : непосредственный // The Lancet. – 2012. – Vol. 379, № 9822. – P. 1205–1213.

62. Coronary microvascular dysfunction after long-term diabetes and hypercholesterolemia / O. Sorop, M. van den Heuvel, N. S. van Ditzhuijzen [et al.]. – Текст : непосредственный // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2016. – Т. 311. – №. 6. – С. H1339–H1351.

63. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia: results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study / C. J. Pepine, R. D. Anderson, B. L. Sharaf, [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55, № 25. – P. 2825–2832.

64. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis / M. Torzewski, C. Rist, R. F. Mortensen [et al.]. – Текст : непосредственный // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2000. – Vol. 20, № 9. – P. 2094–2099.

65. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy / T. M. Lee, M. S. Lin, N. C. Chang [et al.]. – Текст : непосредственный // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 352, № 1. – P. 20–28.

66. Cunningham, K. S. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis / K. S. Cunningham, A. I. Gotlieb. – Текст : непосредственный // Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. – 2005. – Vol. 1 (85). – P. 9–23.

67. Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible

use in the practical medicine / A. V. Shabrov, A. G. Apresyan, A. L. Dobkes [et al.]. – Текст : непосредственный // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2016. – Vol. 12, № 6. – P. 733–742.

68. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection / A. Zerneck, K. Bidzhekov, H. Noels [et al.]. – Текст : непосредственный // Science signaling. – 2009. – Vol. 2, № 100. – P. ra81–ra81.

69. Detection of serum interleukin-6/10/18 levels in sepsis and its clinical significance / M. Feng, T. Sun, Y. Zhao [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2016. – Vol. 30, № 6. – P. 1037–1043.

70. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / F. Radico, M. Zimarino, F. Fulgenzi, [et al.]. – Текст : непосредственный // European heart journal. – 2018. – Vol. 39, № 23. – P. 2135–2146.

71. Dinarello, C. A. Biologic Basis for Interleukin-1 in Disease / C. A. Dinarello. – Текст : непосредственный // Blood. – 1996. – Vol 6 (87). – P. 2095–2147.

72. Dinarello, C. A. Demonstration of a human pyrogen-inducing factor during mixed leukocyte reactions / C. A. Dinarello. – Текст : непосредственный // The Journal of experimental medicine. – 1981. – Vol. 153, № 5. – P. 1215–1224.

73. Dinarello, C. A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases / C. A. Dinarello, W. Dc, C. A. Dinarello. – Текст : непосредственный // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2011. – Vol. 117, № 14. – P. 3720–3732.

74. Dinarello, C. A. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases / C. A. Dinarello, A. Simon, J. W. M. van der Meer. – Текст : непосредственный // Nature reviews. Drug discovery. – 2012. – Vol. 8 (11). – P. 633–652.

75. Disruption of physiological balance between nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization impairs cardiovascular homeostasis in mice / S. Godo, A. Sawada, H. Saito [et al.]. – Текст : непосредственный // Arteriosclerosis, thrombosis,

and vascular biology. – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 97–107.

76. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans / M. E. Otto, A. Svatikova, R. B. M. Barretto [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 21. – P. 2507–2510.

77. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial / M. L. O'Donoghue, E. Braunwald, H. D. White [et al.]. – Текст : непосредственный // *Jama*. – 2014. – Vol. 312, № 10. – P. 1006–1015.

78. Effects of percutaneous coronary intervention on death and myocardial infarction stratified by stable and unstable coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Chacko, J. P. Howard, C. Rajkumar [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2020. – Vol. 13, № 2. – P. e006363.

79. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes / V. L. Murthy, M. Naya, V. R. Taqueti [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, № 24. – P. 2518–2527.

80. Electron spin resonance detection of hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor in porcine coronary microvessels / T. Matoba, H. Shimokawa, K. Morikawa [et al.]. – Текст : непосредственный // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2003. – Vol. 23, № 7. – P. 1224–1230.

81. Elevated serum endothelin-1 is an independent predictor of coronary microvascular dysfunction in non-obstructive territories in patients with coronary artery disease / M. Naya, T. Aikawa, O. Manabe [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heart and vessels*. – 2021. – Vol. 36. – P. 917–923.

82. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update / P. M. Vanhoutte, H. Shimokawa, M. Feletou [et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta physiologica*. – 2017. – Vol. 219, № 1. – P. 22–96.

83. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications / D. Cibor, R. Domagala-Rodacka, T. Rodacki [et al.]. – Текст : непосредственный // *World journal of gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, №

3. – P. 1067.

84. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk / P. O. Bonetti, L. O. Lerman, A Lerman. Текст : непосредственный // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2003. Vol. 23 (2). – P. 168–175.

85. Endothelin / A. P. Davenport, K. A. Hyndman, N. Dhaun [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pharmacological reviews*. – 2016. – Vol. 68, № 2. – P. 357–418.

86. Endothelium-dependent and independent dilation capability of peripheral arteries in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome / M. Štalc, M. Tomšič, M. K. Jezovnik [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*. – 2011. – Vol. 29, № 4. – P. 616–623.

87. eNOS uncoupling in cardiovascular diseases-the role of oxidative stress and inflammation / S. Karbach, P. Wenzel, A. Waisman [et al.]. – Текст : непосредственный // *Current pharmaceutical design*. – 2014. – Vol. 20, № 22. – P. 3579–3594.

88. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on ‘coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease’ / T. Padro, O. Manfrini, R. Bugiardini [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cardiovascular Research*. – 2020. – Vol. 116, № 4. – P. 741–755.

89. Estrogen-induced improvement in coronary flow responses during atrial pacing in relation to endothelin-1 levels in postmenopausal women without coronary disease / I. Kallikazaros, C. Tsioufis, P. Zambaras [et al.]. – Текст : непосредственный // *Vascular Health and Risk Management*. – 2008. – Vol. 4, № 3. – P. 705–714.

90. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease / M. S. Sabatine, D. A. Morrow, J. A. de Lemos [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, № 2. – P. 233–240.

91. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease / M. S. Sabatine, R. P. Giugliano, A. C. Keech [et al.]. – Текст : непосредственный // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376, № 18. – P. 1713–1722.

92. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary

angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease / V. R. Taqueti, L. J. Shaw, N. R. Cook [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, № 6. – P. 566–577.

93. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes / C. P. Cannon, M. A. Blazing, R. P. Giugliano [et al.]. – Текст : непосредственный // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, № 25. – P. 2387–2397.

94. Fearon, W. F. Inflammation and cardiovascular disease: role of the interleukin-1 receptor antagonist / W. F. Fearon, D. T. Fearon. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, № 20. – P. 2577–2579.

95. Febbraio, M. A. Is interleukin-6 receptor blockade the Holy Grail for inflammatory diseases? / M. A. Febbraio, S. Rose-John, B. K. Pedersen. – Текст : непосредственный // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2010. – Vol. 87, № 4. – P. 396–398.

96. Feldmann, M. Many cytokines are very useful therapeutic targets in disease / M. Feldmann. – Текст : непосредственный // *The Journal of clinical investigation*. – 2008. – Vol. 118, № 11. – P. 3533–3536.

97. Finger photoplethysmogram pulse amplitude changes induced by flow-mediated dilation / E. Zahedi, R. Jaafar, M. A. M. Ali [et al.]. – Текст : непосредственный // *Physiological measurement*. – 2008. – Vol. 29, № 5. – P. 625–637.

98. Genetic inactivation of IL-1 signaling enhances atherosclerotic plaque instability and reduces outward vessel remodeling in advanced atherosclerosis in mice / M. R. Alexander, C. W. Moehle, J. L. Johnson [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Journal of clinical investigation*. – 2012. – Vol. 122, № 1. – P. 70–79.

99. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / V. L. Feigin, B. A. Stark, C. O. Johnson [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Lancet Neurology*. – 2021. – Vol. 20, № 10. – P. 795–820.

100. Hansson, G. K. Inflammation and plaque vulnerability / G. K. Hansson, P. Libby, I. Tabas. – Текст : непосредственный // *Journal of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 278, № 5. – P. 483–493

101. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, № 10. – P. e56–e528.

102. How do we prevent the vulnerable atherosclerotic plaque from rupturing? Insights from in vivo assessments of plaque, vascular remodeling, and local endothelial shear stress / I. Andreou, A. P. Antoniadis, K. Shishido [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 261–275.

103. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis / H. Schuett, M. Luchtefeld, C. Grothusen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Thrombosis and haemostasis*. – 2009. – Vol. 102, № 08. – P. 215–222.

104. Hyperglycemia, inflammatory response and infarct size in obstructive acute myocardial infarction and MINOCA / P. Paolisso, A. Foà, L. Bergamaschi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cardiovascular diabetology*. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 1–11.

105. Impact of hyperaemic microvascular resistance on fractional flow reserve measurements in patients with stable coronary artery disease: insights from combined stenosis and microvascular resistance assessment / T. P. van de Hoef, F. Nolte, M. Echavarría-Pinto [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heart*. – 2014. – Vol. 100, № 12. – P. 951–959.

106. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis / B. Schieffer, T. Selle, A. Hilfiker [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 22. – P. 3493–3500.

107. Impaired endothelial function in patients with undifferentiated connective tissue disease: a follow-up study / R. Laczik, P. Soltesz, P. Szodoray [et al.]. – Текст : непосредственный // *Rheumatology*. – 2014. – Vol. 53, № 11. – P. 2035–2043.

108. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension / Y. Saito, K. Nakaо, M. Mukoyama [et al.]. – Текст : непосредственный // *The New England journal of medicine*. – 1990. – Vol. 322, № 3. – P. 205.

109. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or

mediator of disease? / D. J. Stewart, R. D. Levy, P. Cernacek [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of internal medicine*. – 1991. – Vol. 114, № 6. – P. 464–469.

110. Inflammation and coronary artery disease: from pathophysiology to Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) / M. Ali, S. Girgis, A. Hassan [et al.]. – Текст : непосредственный // *Coronary Artery Disease*. – 2018. – Vol. 29, № 5. – P. 429–437.

111. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and C-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: experiences from the STABILITY (stabilization of atherosclerotic plaque by initiation of darapladib therapy) trial / C. Held, H. D. White, R. A. H. Stewart [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6, № 10. – P. e005077.

112. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies / F. Andreotti, I. Porto, F. Crea [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heart*. – 2002. – Vol. 87, № 2. – P. 107–112.

113. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease / C. N. Bairey Merz, L. J. Shaw, S. E. Reis [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 47, № 3S. – P. S21–S29.

114. Insights into cytokine–receptor interactions from cytokine engineering / J. B. Spangler, I. Moraga, J. L. Mendoza [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annual review of immunology*. – 2015. – Vol. 33. – P. 139–167.

115. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis / K. B. Gast, N. Tjeerdema, T. Stijnen [et al.]. – Текст : непосредственный // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. e52036.

116. Interleukin-1 activation of vascular endothelium. Effects on procoagulant activity and leukocyte adhesion / M. P. Bevilacqua, J. S. Pober, M. E. Wheeler [et al.]. – Текст : непосредственный // *The American journal of pathology*. – 1985. – Vol. 121,

№ 3. – P. 394–403.

117. Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein E-knockout mice / F. Merhi-Soussi, B. R. Kwak, D. Magne [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cardiovascular research*. – 2005. – Vol. 66, № 3. – P. 583–593.

118. Interleukin-6 signaling in liver-parenchymal cells suppresses hepatic inflammation and improves systemic insulin action / F. T. Wunderlich, P. Ströhle, A. C. Köhner [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cell metabolism*. – 2010. – Vol. 12, № 3. – P. 237–249.

119. Interleukin-6-deficient mice develop hepatic inflammation and systemic insulin resistance / V. B. Matthews, T. L. Allen, S. Risis [et al.]. – Текст : непосредственный // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53. – P. 2431–2441.

120. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease / B. K. Lee, H. S. Lim, W. F. Fearon [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 12. – P. 1054–1060.

121. Jankowich, M. D. Association of elevated plasma endothelin-1 levels with pulmonary hypertension, mortality, and heart failure in African American individuals: the Jackson Heart Study / M. D. Jankowich, W. C. Wu, G. Choudhary. – Текст : непосредственный // *JAMA cardiology*. – 2016. – Vol. 1, № 4. – P. 461–469.

122. Kleinbongard, P. A fresh look at coronary microembolization / P. Kleinbongard, G. Heusch. – Текст : непосредственный // *Nature reviews. Cardiology*. – 2022. – Vol. 4 (19). – P. 265–280.

123. Koenig, W. Inflammation Revisited: Atherosclerosis in The Post-CANTOS Era / W. Koenig. – Текст : непосредственный // *European cardiology*. – 2017. – Vol. 2 (12). – P. 89–91.

124. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina / G. Russo, A. Di Franco, P. Lamendola [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cardiovascular drugs and therapy*. – 2013. – Vol. 27. – P. 229–234.

125. Lack of interleukin-1 receptor antagonist modulates plaque composition in apolipoprotein E-deficient mice / K. Isoda, S. Sawada, N. Ishigami [et al.]. – Текст :

непосредственный // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2004. – Vol. 24, № 6. – P. 1068–1073.

126. Libby, P. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers / P. Libby, G. K. Hansson. – Текст : непосредственный // *Circulation research*. – 2015. – Vol 2 (116). – P. 307–311.

127. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby. – Текст : непосредственный // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2012. – Vol. 32, № 9. – P. 2045–2051.

128. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson. – Текст : непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 23 (54). – P. 2129–2138.

129. Libby, P. Insight review articles 868, Inflammation in atherosclerosis / P. Libby. – Текст : непосредственный // *Nature*. – 2002. – Vol. 6917 (420). – P. 868–874.

130. Libby, P. Interleukin 1: a mitogen for human vascular smooth muscle cells that induces the release of growth-inhibitory prostanoids / P. Libby, S. J. C. Warner, G. B. Friedman [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Journal of clinical investigation*. – 1988. – Vol. 81, № 2. – P. 487–498.

131. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease / S. M. Nidorf, J. W. Eikelboom, C. A. Budgeon [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61, № 4. – P. 404–410.

132. Matsuzawa, Y. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment / Y. Matsuzawa, A. Lerman. – Текст : непосредственный // *Coronary artery disease*. – 2014. – Vol. 8 (25). – P. 713–724.

133. Mechanistic study of the effect of Endothelin SNPs in microvascular angina - Protocol of the PRIZE Endothelin Sub-Study. *International journal of cardiology* / G. R. Abraham, A. J. Morrow, J. Oliveira [et al.], – Текст : непосредственный // *International journal of cardiology. Heart & vasculature*. – 2022. – Vol. 39, № 100980.

134. Meyers, K. E. C. Endothelin antagonists in hypertension and kidney disease. / K. E. C. Meyers, C. Sethna. – Текст : непосредственный // *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. – 2013. – Vol. 5 (28). – P. 711–720.

135. Musher, D. M. Acute Infection and Myocardial Infarction / D. M. Musher, M. S. Abers, V. F. Corrales-Medina. – Текст : непосредственный // The New England journal of medicine. – 2019. – Vol. 2 (380). – P. 171–176.

136. Myocardial ischaemia in patients with coronary endothelial dysfunction: insights from body surface ECG mapping and implications for invasive evaluation of chronic chest pain / M. R. Summers, A. Lerman, R. J. Lennon [et al.]. – Текст : непосредственный // European heart journal. – 2011. – Vol. 32, № 22. – P. 2758–2765.

137. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia / P. O. Bonetti, G. M. Pumper, S. T. Higano [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 44, № 11. – P. 2137–2141.

138. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction / T. M. Maddox, M. A. Stanislawski, G. K. Grunwald [et al.]. – Текст : непосредственный // Jama. – 2014. – Vol. 312, № 17. – P. 1754–1763.

139. Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA / P. E. Auron, A. C. Webb, L. J. Rosenwasser, [et al.]. – Текст : непосредственный // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1984. – Vol. 81, № 24. – P. 7907–7911.

140. Nus, M. Immune-mediated mechanisms of atherosclerosis and implications for the clinic / M. Nus, Z. Mallat. – Текст : непосредственный // Expert review of clinical immunology. – 2016. – Vol. 11 (12). – P. 1217–1237.

141. Overexpression of interleukin-1 receptor antagonist provides cardioprotection against ischemia-reperfusion injury associated with reduction in apoptosis / K. Suzuki, B. Murtuza, R. T. Smolenski [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2001. – Vol. 104, № suppl_1. – P. 308–313.

142. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications / Y. Higashi, T. Maruhashi, K. Noma [et al.]. – Текст : непосредственный // Trends in cardiovascular medicine. – 2014. – Vol. 24, № 4. – P. 165–169.

143. Paoletti, R. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy / R.

Paoletti, A. M. Gotto Jr, D. P. Hajjar. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 23. – P. 20–26.

144. Park, K. H. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches / K. H. Park, W. J. Park. – Текст : непосредственный // *Journal of Korean medical science*. – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1213–1225.

145. Peripheral-arterial tonometry for assessing endothelial function in relation to dietary habits / G. Cioni, M. Boddi, C. Fatini [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Investigative Medicine*. – 2013. – Vol. 61, № 5. – P. 867–871.

146. Pino di, A. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents / A. di Pino, R. A. Defronzo. – Текст : непосредственный // *Endocrine Reviews*. – 2019. – Vol. 6 (40). – P. 1447–1467.

147. Plasma big endothelin-1 levels at admission and future cardiovascular outcomes: a cohort study in patients with stable coronary artery disease / B. Y. Zhou, Y. L. Guo, N. Q. Wu [et al.]. – Текст : непосредственный // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 230. – P. 76–79.

148. Plasma concentration of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with suspected angina and unobstructive coronary arteries / Y. Odaka, J. Takahashi, R. Tsuburaya [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, № 7. – P. 489–496.

149. Plasma C-terminal proEndothelin-1 (CTproET-1) is affected by age, renal function, left atrial size and diastolic blood pressure in healthy subjects / S. S. Bhandari, J. E. Davies, J. Struck [et al.]. – Текст : непосредственный // *Peptides*. – 2014. – Vol. 52. – P. 53-57.

150. Plasma Endothelin-1 Level Is a Predictor of 10-Year Mortality in a General Population – The Tanushimaru Study / K. Yokoi, H. Adachi, Y. Hirai [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation journal*. – 2012. – Vol. 76, № 12. – P. 2779–2784.

151. Plasma Pro-Endothelin-1 Peptide Concentrations Rise in Chronic Kidney Disease and Following Selective Endothelin A Receptor Antagonism / N. Dhaun, J. Yuzugulen, R. A. Kimmitt [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the American Heart Association*. – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. e001624.

152. Poor tolerance and limited effects of isosorbide-5-mononitrate in microvascular angina / M. Wu, A. Villano, G. Russo [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cardiology*. – 2015. – Vol. 130, № 4. – P. 201–206.

153. Poredos, P. Testing endothelial function and its clinical relevance / P. Poredos, M. K. Jezovnik. – Текст : непосредственный // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. – 2013. – Vol. 1 (20). – P. 1–8.

154. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study / P. Brindle, E. Jonathan, F. Lampe [et al.]. – Текст : непосредственный // *Bmj*. – 2003. – Vol. 327, № 7426. – P. 1267.

155. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis / J. Yeboah, A. R. Folsom, G. L. Burke [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 6. – P. 502–509.

156. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study / B. Safdar, E. S. Spatz, R. P. Dreyer [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7, № 13. – P. e009174.

157. Prevalence of angina and co-morbid conditions among older adults in six low-and middle-income countries: Evidence from SAGE Wave 1 / N. T. Quashie, C. D'Este, S. Agrawal [et al.]. – Текст : непосредственный // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 285. – P. 140–146.

158. Prevalence of microvascular and endothelial dysfunction in the nonculprit territory in patients with acute myocardial infarction: the FISIOIAM study / F. Díez-Delhoyo, E. Gutiérrez-Ibañes, R. Sanz-Ruiz [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. e007257.

159. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction / J. P. J. Halcox, W. H. Schenke, G. Zalos [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 6. – P. 653–658.

160. Rader, D.J. IL-1 and atherosclerosis: a murine twist to an evolving human story / D. J. Rader. – Текст : непосредственный // *The Journal of clinical investigation*.

– 2012. – Vol. 122, № 1. – P. 27–30.

161. Radomski, M. W. Regulation of vascular homeostasis by nitric oxide / M. W. Radomski, S. Moncada. – Текст : непосредственный // *Thrombosis and haemostasis*. – 1993. – Vol. 1 (70). – P. 36–41.

162. Rarefaction of skin capillaries in patients with anginal chest pain and normal coronary arteriograms / T. F. T. Antonios, J. C. Kaski, K. M. Hasan [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Heart Journal*. – 2001. – Vol. 22, № 13. – P. 1144–1148.

163. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis / H. Ait-Oufella, S. Taleb, Z. Mallat [et al.]. – Текст : непосредственный // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2011. – Vol. 31, № 5. – P. 969–979.

164. Receptor, T. I. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis / T. I. Receptor, M. Randomisation, A. I. Consortium. – Текст : непосредственный // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 9822 (379). – P. 1214–1224.

165. Ridker, P. M. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein / P. M. Ridker. – Текст : непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 6 (67). – P. 712–723.

166. Role for hydrogen peroxide in flow-induced dilation of human coronary arterioles / H. Miura, J. J. Bosnjak, G. Ning [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation research*. – 2003. – Vol. 92, № 2. – P. e31–e40.

167. Role of endothelin in the cardiovascular system / F. Rodríguez-Pascual, O. Busnadiego, D. Lagares [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pharmacological research*. – 2011. – Vol. 63, № 6. – P. 463–472.

168. Rose-John, S. Interleukin-6 family cytokines / S. Rose-John. – Текст : непосредственный // *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. a028415.

169. Ross, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross. – Текст : непосредственный // *The New England journal of medicine*. – 1999. – Vol. 2 (340). – P. 115–126.

170. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-

reactive protein / P. M. Ridker, E. Danielson, F. A. H. Fonseca [et al.]. – Текст : непосредственный // *New England journal of medicine*. – 2008. – Vol. 359, № 21. – P. 2195–2207.

171. Safety issues and concerns of new immunomodulators in rheumatology / C. Selmi, A. Ceribelli, S. M. Naguwa [et al.]. – Текст : непосредственный // *Expert opinion on drug safety*. – 2015. – Vol. 14, № 3. – P. 389–399.

172. Schächinger, V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease / V. Schächinger, M. B. Britten, A. M. Zeiher. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2000. – Vol. 16 (101). – P. 1899–1906.

173. Schönbeck, U. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? / U. Schönbeck, P. Libby. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2004. – Vol. 21, Suppl 1 (109). – P. 18–26.

174. Serotonin stimulates the expression of thrombin receptors in cultured vascular smooth muscle cells: role of protein kinase C and protein tyrosine kinases / V. B. Schini-Kerth, B. Fisslthaler, E. Van Obberghen-Schilling [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93, № 12. – P. 2170–2177.

175. Serum levels of IL-32 in patients with coronary artery disease and its relationship with the serum levels of IL-6 and TNF- α / M. Mohammad-Rezaei, R. Ahmadi, A. Rafiei [et al.]. – Текст : непосредственный // *Molecular Biology Reports*. – 2021. – Vol. 48, № 5. – P. 4263–4271.

176. Severe familial hypercholesterolemia impairs the regulation of coronary blood flow and oxygen supply during exercise / S. B. Bender, V. J. de Beer, D. L. Tharp [et al.]. – Текст : непосредственный // *Basic Research in Cardiology*. – 2016. – Vol. 111. – P. 1–12.

177. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes / J. S. Hochman, J. E. Tamis, T. D. Thompson [et al.]. – Текст : непосредственный // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 341, № 4. – P. 226–232.

178. Simultaneous intracoronary ultrasound and Doppler flow studies distinguish

flow-mediated from receptor-mediated endothelial responses / S. M. Hollenberg, P. Tamburro, M. R. Johnson [et al.]. – Текст : непосредственный // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 1999. – Vol. 46, № 3. – P. 282–288.

179. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events / L. Jespersen, A. Hvelplund, S. Z. Abildstrøm [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, № 6. – P. 734–744.

180. Statistical power analyses using G* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses / F. Faul, E. Erdfelder, A. Buchner [et al.]. – Текст : непосредственный // *Behavior research methods*. – 2009. – Vol. 41, № 4. – P. 1149–1160.

181. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension / T. F. T. Antonios, D. R. J. Singer, N. D. Markandu, [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33, № 4. – P. 998–1001.

182. Suhrs, H. E. Treatment strategies in coronary microvascular dysfunction: A systematic review of interventional studies / H. E. Suhrs, M. M. Michelsen, E. Prescott. – Текст : непосредственный // *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)*. – 2019. – Vol. 3 (26). – P. e12430.

183. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina / T. J. Ford, P. Rocchiccioli, R. Good [et al.]. – Текст : непосредственный // *European heart journal*. – 2018. – Vol. 39, № 46. – P. 4086–4097.

184. Taqueti, V. R. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review / V. R. Taqueti, M. F. di Carli. – Текст : непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 21 (72). – P. 2625–2641.

185. Taqueti, V. R. Sex Differences in the Coronary System / V. R. Taqueti. – Текст : непосредственный // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2018. – Vol. 1065. – P. 257–278.

186. Targeting interleukin-1 in heart disease / B. W. Van Tassell, S. Toldo, E. Mezzaroma [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, №

17. – P. 1910–1923.

187. The current dilemma and breakthrough of stem cell therapy in ischemic heart disease / C. Liu, D. Han, P. Liang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2021. – Vol. 9. – P. 636136.

188. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute–sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation / L. J. Shaw, C. N. B. Merz, C. J. Pepine [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, № 9. – P. 894–904.

189. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization / S. Reitsma, D W. Slaaf, H. Vink [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. – 2007. – Vol. 454. – P. 345–359.

190. The Family Atherosclerosis Monitoring In earLY life (FAMILY) study: rationale, design, and baseline data of a study examining the early determinants of atherosclerosis / K. M. Morrison, S. A. Atkinson, S. Yusuf [et al.]. – Текст : непосредственный // *American heart journal*. – 2009. – Vol. 158, № 4. – P. 533–539.

191. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina / G. Liuzzo, L. M. Biasucci, J. R. Gallimore [et al.]. – Текст : непосредственный // *New England journal of medicine*. – 1994. – Vol. 331, № 7. – P. 417–424.

192. The top 10 causes of death. – Текст : электронный // WHO : [сайт]. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

193. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial / C. Gabay, P. Emery, R. Van Vollenhoven [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 381, № 9877. – P. 1541–1550.

194. Traub, O. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force / O. Traub, B. C. Berk. – Текст : непосредственный // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 1998. – Vol. 5 (18). – P. 677–685.

195. Trends in US cardiovascular care: 2016 report from 4 ACC national

cardiovascular data registries / F. A. Masoudi, A. Ponirakis, J. A. de Lemos [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69, № 11. – P. 1427–1450.

196. US health care spending by payer and health condition, 1996-2016 / J. L. Dieleman, J. Cao, A. Chapin [et al.]. – Текст : непосредственный // *Jama*. – 2020. – Vol. 323, № 9. – P. 863–884.

197. Vasina, L. V. Functional heterogeneity of the endothelium (the review) / L. V. Vasina, T. D. Vlasov, N. N. Petrishchev. – Текст : непосредственный // *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. – 2017. – Vol. 2 (23). – P. 88–102.