

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-427-432

# Нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с микрососудистой стенокардией

И.А. Леонова, О.В. Захарова, С.А. Болдуева

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** в патогенезе развития микрососудистой стенокардии (МСС) играют роль нарушения как эндотелий-независимой, так эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), вклад которых может быть различен.

**Цель исследования:** изучение ЭЗВД у пациентов с первичной МСС.

**Материал и методы:** в открытое проспективное исследование включено 60 пациентов (средний возраст  $57,3 \pm 6,4$  года) с МСС, подтвержденной клинической картиной (ангинозные боли), данными коронарографии (отсутствие стенозирования коронарных артерий), положительным стресс-тестом (болевого синдром и/или ишемическая депрессия сегмента ST на  $\geq 2$  мм при тредмил-тесте), позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) миокарда с пробами (холодовая и с аденозином). Пациентов, у которых диагностированы заболевания, способные приводить к вторичной микроваскулярной дисфункции, не включали в исследование. Для оценки процессов ЭЗВД всем пациентам были выполнены: периферическая артериальная тонометрия (ПАТ), оценка уровня циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭК), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), эндотелина-1 (ЭТ-1) крови, общего антиоксидантного статуса, проанализированы результаты холодного теста при выполнении ПЭТ.

**Результаты исследования:** большинство обследованных составили женщины (81,7%), из них 93,9% находились в постменопаузе. У всех пациентов с МСС по данным ПЭТ миокарда с холодной пробой выявлялись признаки нарушения ЭЗВД в виде снижения коронарного кровотока по трем коронарным артериям. При проведении ПАТ индекс реактивной гиперемии был снижен ( $< 1,67$ ) у всех обследованных больных и составил  $1,43 \pm 0,15$ . По результатам лабораторных исследований отмечалось повышение уровня ЭТ-1 и ЦЭК —  $3,335 [1,545; 3,952]$  фмоль/л и  $14 \pm 8$  кл/ $3 \times 10^5$  лейкоцитов соответственно. Содержание СРБ было равно  $4,44 [1,02; 4,45]$  мг/л. Общая антиоксидантная активность была снижена у 53 (88%) пациентов, средние значения показателя составили  $289,03 \pm 52,14$  мкмоль/л.

**Заключение:** у всех обследованных пациентов с первичной МСС по данным лабораторных и инструментальных исследований выявлены признаки дисфункции эндотелия, а именно нарушения ЭЗВД.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микрососудистая стенокардия, периферическая артериальная тонометрия, эндотелий-зависимая вазодилатация, позитронно-эмиссионная томография.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Леонова И.А., Захарова О.В., Болдуева С.А. Нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с микрососудистой стенокардией. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(8):427–432. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-427-432.

## Disorders of endothelium-dependent vasodilation in patients with microvascular angina

I.A. Leonova, O.V. Zakharova, S.A. Boldueva

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** disorders of both endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation play a role in the pathogenesis of microvascular angina (MVA), the contribution of which may be different.

**Aim:** to study the processes of endothelium-dependent vasodilation (EDV) in patients with primary MVA.

**Patients and Methods:** an open prospective study included 60 patients (mean age  $57.3 \pm 6.4$  years) with MVA, confirmed clinical picture (chest pain), coronary angiography data (the absence of coronary artery stenosis), positive stress test (pain syndrome and/or ST segment depression by  $\geq 2$  mm by treadmill exercise stress test), positron emission tomography (PET) myocardial perfusion imaging (MPI) with tests (cold pressor test and with adenosine). Patients with diseases that can lead to secondary microvascular dysfunction were not included in the study. To evaluate the processes of EDV, all patients underwent the following evaluations: peripheral arterial tonometry (PAT), assessment of circulating endothelial cells (CEC), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), endothelin-1 (ET-1), total antioxidant status. Adding that, the results of a cold pressor test during PET were analyzed.

**Results:** the majority of the examined patients were women — 81.7%. Most of the female patients included in the study (93.9%) were postmenopausal. In all patients with MVA, according to the data of PET MPI with cold pressor test, signs of EDV disorder were detected as a decrease in coronary blood flow through the three coronary arteries. During PET, the index of reactive hyperemia was reduced ( $< 1,67$ ) in all examined patients and amounted to  $1.43 \pm 0.15$ . According to the results of laboratory studies, there was an increase in the level of ET-1 and CEC —  $3,335 [1,545; 3,952]$  fmol/L and  $14 \pm 8$  cells/ $3 \times 10^5$  leukocytes, respectively. The CRP level was  $4,44 [1.02; 4.45]$  mg/L. The total antioxidant capacity was reduced in 53 (88%) patients, the average values of the indicator were  $289,03 \pm 52,14$   $\mu$ mol/L.

**Conclusion:** according to laboratory and instrumental studies, signs of endothelial dysfunction, namely disorders of EDV, were revealed in all examined patients with primary MVA.

**KEYWORDS:** microvascular angina, peripheral arterial tonometry, endothelium-dependent vasodilation, positron emission tomography.

**FOR CITATION:** Leonova I.A., Zakharova O.V., Boldueva S.A. Disorders of endothelium-dependent vasodilation in patients with microvascular angina. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(8):427–432 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-427-432.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным рекомендациям, российским и международным консенсусам микрососудистая стенокардия (МСС) рассматривается как вариант ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Установление диагноза, согласно современному представлению о болезни [3–6], помимо клинических и электрокардиографических доказательств ишемии миокарда, отсутствия гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий (КА) требует выполнения исследований, подтверждающих наличие как снижения коронарного резерва, так и микроваскулярных расстройств. Для этого могут применяться неинвазивные (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) миокарда, магнитно-резонансная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, контрастная эхокардиография) и инвазивные интракоронарные методики с использованием вазоактивных тестов [6, 7].

Патогенез первичной МСС изучается на протяжении десятков лет. В настоящее время доказано, что микроваскулярные расстройства являются основным механизмом заболевания [8, 9]. В основе МСС, по мнению большинства авторов, лежит патология преартериол и артериол, при которой снижается их вазодилататорная способность и/или увеличивается склонность к вазоспазму. Описаны нарушения как эндотелий-независимой, так и эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) [3–6]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является ведущей причиной этих нарушений [9, 10]. Главными причинами ЭД у пациентов с МСС являются повышение продукции эндотелина, снижение продукции оксида азота (NO), антиоксидантные нарушения, хроническое системное субклиническое воспаление и т. п. Так как МСС в основном страдают женщины в период пери-, пре- и постменопаузы, гормональная дисфункция, а именно дефицит эстрогенов, рассматривается как еще один механизм заболевания. На развитие ЭД влияют также и традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет (СД), ожирение, дислипидемия [8–10]. В ряде случаев у пациентов наблюдаются расстройства как ЭЗВД, так и эндотелий-независимой вазодилатации, причем последние более выражены у лиц, у которых микроваскулярная дисфункция носит вторичный характер [8]. Поэтому представляет интерес оценка степени выраженности нарушений ЭЗВД у больных именно с первичной МСС.

**Цель исследования:** изучение ЭЗВД у лиц с первичной МСС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование было включено 60 пациентов с МСС. Критерии включения в исследование: болевой синдром в грудной клетке (ангинозные боли), отсутствие изменений в КА при диагностической коронарографии (КАГ), положитель-

ный тест с физической нагрузкой (тредмил), нарушение перфузии миокарда и снижение коронарного резерва по результатам ПЭТ миокарда с функциональными пробами (холодовая проба, проба с аденозином). Критерии исключения: СД, артериальная гипертензия (АГ) 3-й степени, клапанные пороки сердца, гипертрофия левого желудочка любого генеза, кардиомиопатии, полная блокада левой ножки пучка Гиса, системные заболевания соединительной ткани, наличие мышечных мостиков по данным КАГ.

Следующим этапом всем пациентам была выполнена периферическая артериальная тонометрия (ПАТ), а также лабораторные исследования: определение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1), количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) и оценка общего антиоксидантного статуса.

Позитронно-эмиссионную томографию миокарда с  $^{13}\text{N}$ -аммонием (трансмиссионное и эмиссионное сканирование) выполняли на аппарате Ecat-Exact-47 (Siemens, Германия). Исследование проводили в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России [11]. Перфузию миокарда изучали в покое, при холодной пробе, в аденозиновом тесте.

Периферическую артериальную тонометрию проводили с помощью прибора Endo-PAT2000. Индекс реактивной гиперемии (RHI) рассчитывался автоматически: отношение на стороне окклюзии и контроля относительных изменений объемного кровотока, с учетом коэффициента, который зависел от начальной амплитуды пульса. Дисфункция эндотелия определялась при снижении значения RHI  $<1,67$  [12].

Содержание ЭТ-1 в сыворотке периферической крови оценивали при помощи метода иммуноферментного анализа (тест-система Endotelin 1–21 Biomydica Gruppe). Нормальным уровнем ЭТ-1 считался 0,26 фмоль/л.

Количество ЦЭК в периферической крови оценивали при помощи цитофлюориметра CYTOMICSFC 500 (BectonCoulter, США) по стандартной методике.

Общий антиоксидантный статус (АОС) в плазме исследовали фотометрическим методом (ЗАО «БиоХимМак», Россия). За норму принято значение 305 мкмоль/л. При высоком АОС значения составляют  $>320$  мкмоль/л, при среднем — 280–320 мкмоль/л, при низком —  $<280$  мкмоль/л.

Все участники подписали информированное согласие, протокол исследования получил одобрение комитета по этике ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета программ Statistica v. 6.1 (StatSoft®, США) и графического интерфейса пакетов Statistica и Excel. Результаты представлены как среднее арифметическое значение показателя (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ) ( $M \pm \sigma$ ) или его медиана (Me) и нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили (Me [Q1; Q3]).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди обследованных преобладали женщины (81,7%), у большинства (93,8%) из них зафиксирована постменопауза. Средний возраст пациентов составил  $57,3 \pm 6,4$  года, анамнез заболевания — 1–6 лет (табл. 1). Все участники исследования были некурящими.

Во время холодовой пробы при ПЭТ у всех обследуемых отмечались либо незначительный (<25%) прирост, либо снижение коронарного кровотока по трем основным КА после стимуляции холодом, что свидетельствовало о наличии нарушений ЭЗВД (табл. 2, см. рисунок).

По данным ПАТ среднее значение индекса RHI составило  $1,43 \pm 0,15$ , у всех больных показатель был <1,67.

По данным лабораторных исследований у 88,3% пациентов имело место снижение АОС, средние значения составили  $289,03 \pm 52,14$  мкмоль/л. У всех больных показатели СРБ были ниже 10 мг/л, составив  $4,44 [1,02; 4,45]$  мг/л. У пациентов с МСС отмечался рост значений ЭТ-1 (>0,26 фмоль/л), средний показатель составил  $3,335 [1,545; 3,952]$  фмоль/л. У всех больных наблюдалось нарастание числа ЦЭК —  $14 \pm 8$  кл/ $3 \times 10^5$  лейкоцитов.

Таким образом, полученные данные продемонстрировали, что у пациентов с МСС выявлялись лабораторные и инструментальные признаки дисфункции эндотелия.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день можно с уверенностью сказать, что ишемия миокарда лежит в основе МСС и причиной этого являются микроваскулярные нарушения [2, 6, 8, 9]. Без выявления микроваскулярной дисфункции невозможна диагностика МСС [5, 13–16]. Основной причиной микроваскулярных расстройств является ЭД, а именно нарушения ЭЗВД на уровне коронарных микрососудов, что ведет к снижению коронарного резерва. Это подтверждается также и тем, что МСС преимущественно дебютирует у женщин в перименопаузальный период, когда происходит снижение уровня половых гормонов, в частности эстрогенов, положительное влияние которых на функцию эндотелия давно установлено. Традиционные факторы риска, а именно умеренная АГ, дислипидемия, инсулинорезистентность, также способствуют развитию ЭД [9, 10]. Наша группа больных была представлена преимущественно женщинами, находящимися в периоде менопаузы, что подтверждает вклад в патогенез заболевания механизма дефицита эстрогенов. У большинства пациентов имелись факторы риска ИБС, отягощенная наследственность и нарушения липидного обмена.

Снижение коронарного резерва и наличие нарушений ЭЗВД у обследованных больных в настоящем исследовании подтверждается результатами ПЭТ миокарда с холодным тестом, при котором у всех обследуемых было отмечено уменьшение коронарного кровотока по всем КА в ответ на холод. Согласно проведенным ранее исследованиям традиционно используемый для диагностики МСС тест с адеинозином служит для интегративной оценки функции коронарной микроциркуляции, поскольку сочетает как преимущественно эндотелий-независимый механизм (изменение тонуса гладкой мускулатуры резистивных сосудов), так и частично эндотелий-зависимый механизм, в то время как изменение миокардиального кровотока в ответ на холодную пробу обеспечивает более подробную информацию, касающуюся ЭЗВД [14–20].

**Таблица 1.** Характеристика пациентов

**Table 1.** Characteristics of patients

Показатель Indicator	Значение Value
Женщины / Female, n (%)	49 (81,7)
Средний возраст, лет / Mean age, years, $M \pm \sigma$	$57,3 \pm 6,4$
Число женщин в менопаузе Number of menopausal female patients, n (%)	46 (93,9)
Число женщин с сохраненной менструальной функцией Number of female with preserved menstrual function, n (%)	3 (6,1)
Наследственность (ИБС) / Heredity (CHD), n (%)	41 (68,3)
Нарушение липидного спектра / Lipid profile disorder, n (%)	53 (83,3)
АГ 1-й степени / Stage I hypertension, n (%)	9 (15)
АГ 2-й степени / Stage II hypertension, n (%)	39 (65)

Note. CHD — coronary heart disease.

**Таблица 2.** Результаты оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва с помощью ПЭТ миокарда

**Table 2.** Assessment results of myocardial blood flow and coronary flow reserve using positron emission tomography myocardial perfusion imaging

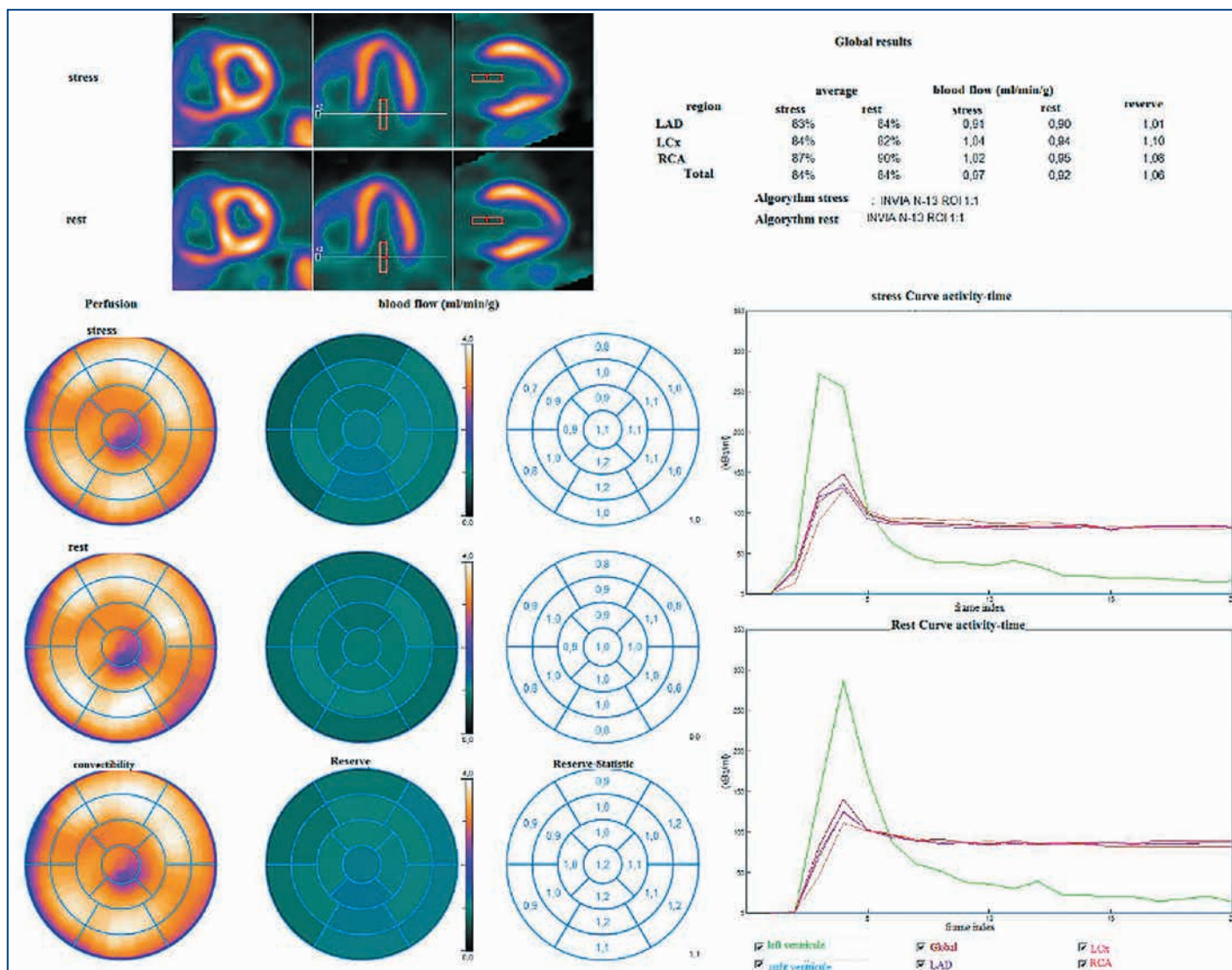
Показатель Indicator	Значение Value
МК ПМЖА, мл / 100 г/мин AIVA MBF, mL / 100 g/min, $M \pm \sigma$ в покое / at rest при холодном тесте / during cold pressor test	$95,1 \pm 24,0$ $92,4 \pm 30,6$
МК ОА, мл / 100 г/мин / CA MBF, mL/100 g/min, $M \pm \sigma$ в покое / at rest при холодном тесте / during cold pressor test	$96,8 \pm 26,9$ $95,1 \pm 33,0$
МК ПКА, мл / 100 г/мин / RCA MBF, mL/100 g/min, $M \pm \sigma$ в покое / at rest при холодном тесте / during cold pressor test	$95,4 \pm 28,0$ $93,0 \pm 34,4$
РЭЗВД ПМЖА / EDVR AIVA, Me [Q1; Q3]	-2,1 [-28,6; 17,6]
РЭЗВД ОА / CA AIVA, Me [Q1; Q3]	1,8 [-19,5; 19,3]
РЭЗВД ПКА / RCA AIVA, Me [Q1; Q3]	-8,5 [-20,0; 18,8]

Примечание. МК — миокардиальный кровоток, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, РЭЗВД — резерв эндотелий-зависимой вазодилатации.

Note. MBF — myocardial blood flow, AIVA — anterior interventricular artery, CA — circumflex artery, RCA — right coronary artery, EDVR — endothelium-dependent vasodilation reserve.

О дисфункции эндотелия помимо указанных признаков свидетельствует снижение индекса реактивной гиперемии по данным ПАТ, а также лабораторные данные в виде повышения уровня ЦЭК и ЭТ-1.

Известно, что к ЭД приводит субклиническое хроническое воспаление [13, 15, 21]. G.A. Lanza et al. [22] продемонстрировали, что у пациентов с МСС более высокие концентрации СРБ и интерлейкина-1 в сравнении с контрольной группой здоровых лиц и больными с атеросклерозом КА. В наших предыдущих работах микроваскуляр-



**Рисунок.** Данные ПЭТ миокарда у пациента с МСС. Пример изменения миокардиального кровотока и коронарного резерва в покое и при холодном тесте (стресс)

**Figure.** PET myocardial perfusion imaging data in a patient with MVA. An example of changes in myocardial blood flow and coronary flow reserve at rest and during cold pressor test (stress)

Stress — стресс (холодовой тест), rest — покой, perfusion — перфузия, blood flow (ml/min/g) — кровоток (мл/мин/г), global results — общие результаты, region — бассейн, LAD — передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА), LCx — огибающая артерия (ОА), RCA — правая коронарная артерия (ПКА), total — суммарно, curve activity-time — кривая активности — время.

Кривые: зеленая — левый желудочек, голубая — правый желудочек, бордовая — глобальный показатель, синяя — ПМЖА, розовая — ОА, красная — правая коронарная артерия.

ные расстройства, ЭТ-1, выявленные у больных с МСС при проведении ПЭТ с диагностическими тестами, ПАТ, бульбарной микроскопии, т. е. патология микроциркуляции на уровне не только КА, были тесно связаны с уровнем медиаторов системных воспалительных реакций (фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-6) [12].

В исследованиях [22, 23] продемонстрирована связь между уровнем СРБ, ЭД и степенью выраженности клинических проявлений у больных с МСС. Согласно данным А. Rescio-Mayoral et al. [24] у тех пациентов с МСС, у которых уровень СРБ превышал 3 мг/л, были выявлены более выраженные ишемические изменения на ЭКГ, снижение коронарного резерва кровотока при проведении ПЭТ. В нашей группе больных с МСС показатели СРБ составили в среднем 4,44 мг/л. Необходимо отметить, что мы тщательно подходили к отбору пациентов и не

включали в исследование лиц с потенциальными воспалительными заболеваниями.

При развитии ишемии наблюдается нарастание процессов свободного окисления, что связывают с антиоксидантной недостаточностью, а это, в свою очередь, способствует прогрессированию ЭД [25]. По нашим данным, у большинства пациентов с МСС также отмечалось снижение АОС.

Таким образом, у всех обследованных больных с МСС выявлялись определенные разными способами признаки нарушений ЭЗВД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе МСС важную роль играет патология как эндотелий-независимой, так и эндотелий-зависимой регуляции коронарного микроциркуляторного кро-

вотока. Согласно полученным нами данным нарушения ЭЗВД вследствие дисфункции эндотелия являются основным механизмом первичной микроваскулярной дисфункции. К сожалению, из-за отсутствия в Российской Федерации ацетилхолина для внутрикоронарного введения невозможно было проведение инвазивного исследования для подтверждения микроциркуляторного коронаростазма у обследованных пациентов с МСС. Доказательства нарушения ЭЗВД были получены при проведении ПЭТ миокарда с холодовой пробой, дисфункция эндотелия подтверждена снижением RNI по результатам выполнения ПАТ, увеличением числа ЦЭК, повышением уровня ЭТ-1. Необходимо отметить, что в изучении патогенеза МСС в последнее десятилетие достигнут явный прогресс; современные методы неинвазивной и, в первую очередь, инвазивной диагностики позволяют подтвердить снижение коронарного резерва вследствие расстройств микроциркуляции, однако в лечении таких пациентов успех не столь очевиден.

### Литература / References

- Makarović Z., Makarović S., Bilić-Ćurčić I. et al. Nonobstructive coronary artery disease — clinical relevance, diagnosis, management and proposal of new pathophysiological classification. *Acta Clin Croat.* 2018;57(3):528–541. DOI: 10.20471/acc.2018.57.03.17.
- Sechtem U., Brown D., Godo S. et al. Ovascular dysfunction in stable ischaemic heart disease (non-obstructive coronary artery disease and obstructive coronary artery disease). *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):771–786. DOI: 10.1093/cvr/cvaa005.
- Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Ong P., Camici P.G., Beltrame J.F. et al.; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol.* 2018;250:16–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
- Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G. et al. 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. *Eur Heart J.* 2020;41:3504–3520. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
- Tonet E., Pompei G., Faragasso E. et al. Coronary Microvascular Dysfunction: PET, CMR and CT Assessment. *J Clin Med.* 2021;10(9):1848. DOI: 10.3390/jcm10091848.
- Crea F., Camici P.G., Merz C.N.B. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1101–1111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz513.
- Lanza G.A., De Vita A., Kaski J.C. 'Primary' Microvascular Angina: Clinical Characteristics, Pathogenesis and Management. *Interv Cardiol.* 2018;13(3):108–111. DOI: 10.15420/icr.2018.15.2.
- Suzuki H. Different definition of microvascular angina. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(12):1360–1366. DOI: 10.1111/eci.12552.
- Рыжкова Д.В., Колесниченко М.Г., Болдуева С.А. и др. Изучение состояния коронарной гемодинамики методом позитронной эмиссионной томографии у пациентов с кардиальным синдромом X. *Сибирский медицинский журнал.* 2012;27(2):50–56.
- [Ryzhkova D.V., Kolesnichenko M.G., Boldueva S.A., Kostina I.S. The assessment of coronary haemodynamics in patients with cardiac X syndrome using positron emission tomography. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2012;27(2):50–56 (in Russ.)].
- Липунова А.С., Болдуева С.А., Леонова И.А. и др. Роль дисфункции эндотелия в генезе кардиального синдрома X. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2013;46(1):38–42. [Lipunova A.S., Boldueva S.A., Leonova I.A. et al. The role of dysfunction of endothelium in genesis of cardiac X syndrome. *Preventive and clinical medicine.* 2013;1(46):38–42 (in Russ.)].
- Болдуева С.А., Леонова И.А. Первичная микроваскулярная стенокардия (кардиальный синдром X). Спорные и нерешенные вопросы: терминология, дефиниции, патогенетические механизмы. *Сердце.* 2016;15(4):223–234. DOI: 10.18087/rhj.2016.4.2196. [Boldueva S.A., Leonova I.A. Primary microvascular angina (cardiac syndrome X). Controversial and unresolved issues: terminology, definitions, pathogenetic mechanisms. *Heart.* 2016;15(4):223–234 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/rhj.2016.4.2196.
- Liu A., Wijesurendra R.S., Liu J.M. et al. Diagnosis of Microvascular Angina Using Cardiac Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(9):969–979. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.046.
- Ford T.J., Rocchiccioli P., Good R. et al. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2018;39(46):4086–4097. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy529.
- Lancelotti P., Yun Go Y., Nchimi A. Stress imaging versus fractional flow reserve: what comes first — the chicken or the egg? *Eur Heart J.* 2022;43(33):3129–3131. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac287.
- Schindler T.H., Nitzsche E.U., Olschewski M. et al. PET-measured responses of MBF to cold pressor testing correlate with indices of coronary vasomotion on quantitative coronary angiography. *J Nucl Med.* 2004;45(3):419–428. DOI: 10.1097/00006231-200404000-00092.
- Campisi R., Marengo F.D. Coronary microvascular dysfunction in women with nonobstructive ischemic heart disease as assessed by positron emission tomography. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(2):196–205. DOI: 10.21037/cdt.2017.04.08.
- Fischer-Rasokat U., Spyridopoulos I., Walter J. et al. Microvascular dysfunction and pulse wave reflection characterize different vascular pathologies in patients at cardiovascular risk. *Vasa.* 2012;41(3):192–199. DOI: 10.1024/0301-1526/a000185.
- Porro B., Eligini S., Veglia F. et al. Nitric oxide synthetic pathway in patients with microvascular angina and its relations with oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:726539. DOI: 10.1155/2014/726539.
- Ong P., Sivanathan R., Borgulya G. et al. Obesity, inflammation and brachial artery flow-mediated dilatation: therapeutic targets in patients with microvascular angina (cardiac syndrome X). *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012;26(3):239–244. DOI: 10.1007/s10557-012-6382-4.
- Lanza G.A., Sestito A., Cammarota G. et al. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol.* 2004;94(1):40–44. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.03.027.
- Tondi P., Santoliquido A., Di Giorgio A. et al. Endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilation in patients with cardiac syndrome X: role of inflammation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;5(9):1074–1077. PMID: 22013731.
- Recio-Mayoral A., Rimoldi O.E., Camici P.G., Kaski J.C. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(6):660–667. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.12.011.
- On Y.K., Park R., Hyon M.S. et al. Are low total serum antioxidant status and elevated levels of C-reactive protein and monocyte chemotactic protein-1 associated with cardiac syndrome X? *Circ J.* 2005;69(10):1212–1217. DOI: 10.1253/circj.69.1212.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Леонова Ирина Анатольевна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-8472-8343.

**Захарова Ольга Владимировна** — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-6878-2550.

**Болдуева Светлана Афанасьевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-1898-084X.

**Контактная информация:** Леонова Ирина Анатольевна, e-mail: [ivanov\\_leonova@mail.ru](mailto:ivanov_leonova@mail.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 25.02.2022.

**Поступила после рецензирования** 24.03.2022.

**Принята в печать** 18.04.2022.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Irina A. Leonova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8472-8343.

**Olga V. Zakharova** — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6878-2550.

**Svetlana A. Boldueva** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1898-084X.

**Contact information:** Irina A. Leonova, e-mail: [ivanov\\_leonova@mail.ru](mailto:ivanov_leonova@mail.ru).

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 25.02.2022.

**Revised** 24.03.2022.

**Accepted** 18.04.2022.