

© Коллектив авторов, 2020  
УДК: 616.12-009.72-071:616.153.96  
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-102-110

## Анализ взаимосвязей между показателями эндотелий-зависимой вазодилатации и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка и фракталкина/CX3CL1 у пациентов с острым коронарным синдромом

Е.А. Полунина, К.Ю. Кузьмичев, Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова

*Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия*

**Цель:** изучить и проанализировать наличие взаимосвязей между показателями эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВ) и уровнем фракталкина (ФН/CX3CL1) и высокочувствительного С-реактивного белка (С-РБ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). **Материалы и методы:** среди обследуемых лиц с ОКС 63 пациента имели острый инфаркт миокарда (ИМ); 41 пациент — нестабильную стенокардию (НС), представленную у 15 человек впервые возникшей стенокардией и у 26 человек — прогрессирующей стенокардией. Группу контроля составили 20 соматически здоровых лиц. С помощью ионофоретического пробника был проведен фармакологический тест с 5 % ацетилхолином (АцХ). Уровень ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ определялся методом иммуноферментного анализа. **Результаты:** у всех обследуемых пациентов с ОКС были выявлены статистически значимые, по сравнению с группой контроля, изменения в показателях ЭЗВ, а также увеличение уровня ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ. Самые выраженные изменения в значении показателей ЭЗВ и уровня ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ среди обследуемых лиц были выявлены у пациентов с острым ИМ. Между изучаемыми показателями было выявлено наличие корреляционных связей. Сила выявленных взаимосвязей была больше среди пациентов с острым ИМ, по сравнению с пациентами с НС. При этом сила выявленных взаимосвязей у пациентов как с НС, так и с острым ИМ была большей силы между показателями ЭЗВ и уровнем ФН/CX3CL1, чем между показателями ЭЗВ и уровнем высокочувствительного С-РБ. **Заключение:** у пациентов с ОКС было выявлено нарушение ЭЗВ, ассоциированное с выраженностью системного воспаления. В группе пациентов с острым ИМ выраженность нарушений ЭЗВ была большей относительно пациентов с НС, что, по-видимому, было обусловлено влиянием резорбционно-некротического синдрома, потенцирующего усиление системного воспаления и повреждение эндотелия микрососудов с нарушением ЭЗВ, и подтверждено результатами корреляционного анализа. Наличие положительной взаимосвязи было выявлено между уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, фракталкин/CX3CL1, высокочувствительный С-реактивный белок, эндотелий-зависимая вазодилатация

**Для цитирования:** Полунина Е.А., Кузьмичев К.Ю., Воронина Л.П., Полунина О.С., Севостьянова И.В. Анализ взаимосвязей между показателями эндотелий-зависимой вазодилатации и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка и фракталкина/CX3CL1 у пациентов с острым коронарным синдромом. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):102-110. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-102-110.

**Контактное лицо:** Полунина Екатерина Андреевна, gilti2@yandex.ru.

## Analysis of the links between endothelium-dependent vasodilation indicators and the levels of high-sensitivity C-reactive protein and fractalkine/CX3CL1 in patients with acute coronary syndrome

E.A. Polunina, K.Yu. Kuzmichev, L.P. Voronina, O.S. Polunina, I.V. Sevostyanova

*Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia*

**Objective:** to study and analyze the links between endothelium-dependent vasodilation (EDV) indicators and the levels of fractalkine (FN/CX3CL1) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Materials and methods:** among the examined individuals with ACS, 63 patients had acute myocardial infarction (MI); 41 patients had unstable angina (UA), represented by first – time angina in 15 people and 26 people had progressive angina. Control group included 20 healthy control individuals. Pharmacological test with 5% acetylcholine (ACh) was used to assess the functional state of the vascular endothelium. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the levels of FN/CX3CL1

and hs-CRP. **Results:** all the examined patients with ACS showed statistically significant changes in EDV indicators compared to the control group, as well as an increase in the level of FN/CX3CL1 and hs-CRP. The most pronounced changes of the values of EDV indicators and the levels of FN/CX3CL1 and hs-CRP, from the examined patients, were detected among patients with acute MI. The presence of correlations between the studied indicators was revealed. The strength of the identified links was greater among patients with acute MI, compared to patients with UA. The strength of the links found in patients with both UA and acute MI was greater between EDV indicators and FN/CX3CL1 levels, than between EDV indicators and hs-CRP levels. **Conclusions:** all the examined patients with ACS had the EDV disorders associated with the severity of systemic inflammation. In the group of patients with acute MI, the severity of EDV disorders was greater than in patients with UA, which was apparently due to the influence of the resorption-necrotic syndrome, which potentiates increased systemic inflammation and damage to the endothelium of microvessels with EDV disorders, which was confirmed by the results of correlation analysis. A positive link was found between the levels of FN/CX3CL1 hs-CRP.

**Key words:** acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, unstable angina, fractalkine/CX3CL1, high-sensitivity C-reactive protein, endothelium-dependent vasodilation

**For citation:** Polunina E.A., Kuzmichev K.Yu., Voronina L.P., Polunina O.S., Sevostyanova I.V. Analysis of the links between endothelium-dependent vasodilation indicators and the levels of high-sensitivity C-reactive protein and fractalkine/CX3CL1 in patients with acute coronary syndrome. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):102-110. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-102-110.

**Corresponding author:** Ekaterina A. Polunina, gilty2@yandex.ru.

## Введение

По данным эпидемиологических исследований, ОКС является проблемой, затрагивающей ежегодно миллионы людей во всем мире. И несмотря на значительные улучшения в мерах управления факторами риска, профилактики и диагностики данного заболевания, ОКС продолжает занимать лидирующие позиции по показателям смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1,2,3].

Среди исследуемых факторов риска ОКС одно из ведущих мест, по данным анализа современной литературы, принадлежит развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД). Доказано, что наличие ЭД предрасполагает к васкулярному повреждению, воспалению, сужению сосудов, тромбозу и разрыву атеросклеротической бляшки. При этом причины и механизмы развития ЭД до сих пор изучаются [4,5,6].

В настоящее время предложено большое количество методов для диагностики развития ЭД и оценки ее выраженности. Каждый из предложенных методов имеет ряд достоинств и недостатков. Также к настоящему времени предложен обширный список биологически активных соединений, которые являются маркерами ЭД. Роль некоторых маркеров и прогностическое значение изменения их уровней в патогенезе развития и прогрессирования ЭД, таких как эндотелин-1 и NO, является доказанной [7,8,9]. Знания о роли других находятся в стадии накопления. Одним из таких маркеров является фракталкин (ФН), также известный как CX3CL1 [10].

ФН/CX3CL1 — это цитокин из семейства хемокинов, который участвует в патофизиологии различных воспалительных заболеваний, играет роль в дестабилизации и разрыве атеросклеротической бляшки у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Одним из мест экспрессии ФН/CX3CL1 служат эндотелиальные клетки. Он способен индуцировать сосудистую дисфункцию путем снижения биодоступности NO [11,12]. Данные о клини-

ко-прогностической и диагностической значимости ФН/CX3CL1 у пациентов с ОКС в настоящее время немногочисленны, но свидетельствуют о перспективности их дальнейшего изучения [13,14,15].

В настоящее время доказано, что ЭД и воспаление, одни из ведущих звеньев патогенеза ОКС, являются потенцирующими друг друга факторами [16]. Стоит отметить, что механизмы данного потенцирования до сих пор изучаются. Наиболее изученным и прогностически важным маркером воспаления является С-РБ. Доказано, что повышение его уровня в течение 16 недель после ОКС связано с повышением риска сердечно-сосудистой смерти. Также установлено повышение уровня С-РБ при эндогенном сосудистом воспалении низкого уровня активности, сопровождающем процесс развития атеросклероза при сердечно-сосудистых заболеваниях [17,18,9].

**Цель исследования** — изучить и проанализировать наличие взаимосвязей между показателями ЭЗВ и уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ у пациентов с ОКС.

## Материалы и методы

В рамках проводимого исследования было обследовано 124 человека, из которых 104 пациента с диагнозом направления ОКС были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (г. Астрахань) и 20 соматически здоровых лиц в качестве группы контроля. Период исследования — 2017 – 2019 гг. Среди обследуемых лиц с ОКС 63 пациента имели острый инфаркт миокарда (ИМ); 41 пациент — нестабильную стенокардию (НС), представленную у 15 человек впервые возникшей стенокардией, у 26 человек — прогрессирующей стенокардией.

Гендерно-анамнестическая и клиническая характеристика обследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Таблица / Table 1.

Гендерно-anamnestическая и клиническая характеристика обследуемых пациентов  
 Gender anamnestic and clinical characteristics of examined patients

Показатели / Indicators	Пациенты с НС / Patients with UA, n=41	Пациенты с острым ИМ / Patients with acute MI, n=63	Критический уровень статистической значимости различий / Critical level of statistical significance
	1	2	
Возраст, лет / Age, years	50,0 [46,0;59,0]	51,0 [48,0;59,0]	$p_{1-2}=0,157$
Пол, n / Gender, n ж / f  м / m	6 (15%)  35 (85%)	17 (27%)  46 (73%)	$\chi^2$ с п. Йетса / $\chi^2$ with Yates correction=0,92; df=1; $p_{1-2}=0,337$ $\chi^2=0,27$ ; df=1; $p_{1-2}=0,604$
Длительность ишемической болезни сердца в анамнезе, лет / Duration of ischemic heart disease in anamnesis, years	4,9 [4,1;5,5]	7,8 [7,3;8,4]	$p_{1-2}<0,001$
Функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (по NYHA), n / Functional class (FC) of chronic heart failure (according NYHA), n I ФК / I FC II ФК / II FC	10 (24%) 31 (76%)	19 (30%) 44 (70%)	$\chi^2=0,23$ ; df =1; $p_{1-2}=0,629$ $\chi^2=0,07$ ; df=1; $p_{1-2}=0,797$
Артериальная гипертензия в анамнезе, n / Arterial hypertension in anamnesis, n	20 (49%)	34 (54%)	$\chi^2=0,09$ ; df=1; $p_{1-2}=0,770$
Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, n / Atrial fibrillation, paroxysmal forme, n	14 (34%)	7 (11%)	$\chi^2$ с п. Йетса / $\chi^2$ with Yates correction =4,22; df=1; $p_{1-2}=0,040$
Желудочковая экстрасистолия, n / Ventricular arrhythmia, n	13 (32%)	14 (22%)	$\chi^2 =0,67$ ; df=1; $p_{1-2}=0,412$

**Примечание:** критический уровень статистической значимости различий  $p=0,05$ .

**Note:** critical level of statistical significance  $p=0,05$ .

Группа контроля была сопоставима по полу и возрасту с обследуемыми пациентами.

Клиническое исследование было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 18.01.2016, протокол № 12). Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP. От всех обследуемых лиц было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были возраст старше 60 лет, врожденные и приобретенные пороки сердца в анамнезе; сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения; наличие хронической сердечной недостаточности III-IV ФК, психические заболевания, наличие в анамнезе перенесенного в прошлом ИМ, аортокоронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства.

Верификация ОКС и выбор лечебной тактики осуществлялись на основании современных клинических рекомендаций и в соответствии с шифрами МКБ-10.

Уровень ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ определялся методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «RayBio® Human Fractalkine» (фирма «RayBiotech, Inc.», США) и «hs - CRPELISA» («Biomerica, США»).

Для оценки функционального состояния эндотелия сосудов использовался неинвазивный метод лазерной доплеровской флоуметрии (аппарат «ЛАКК-02»). С помощью ионофоретического пробника блока «ЛАКК-ТЕСТ» был проведен фармакологический тест с 5 % АцХ, который обладает способностью стимулировать локальное высвобождение NO (вызывает ЭЗВ) эндотелием микрососудов. Были изучены и проанализированы следующие показатели доплерограммы:

- время развития максимальной вазодилатации ( $T_{\max}$  вазодилатации), секунды (с);
- время восстановления кровотока ( $T_{\text{вос. кровотока}}$ ), с.

Обработка данных осуществлялась в программе STATISTICA версия 12.0. Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли: медиану (Me), и процентиля [5 и 95 перцентиль]. При сравнении качественных данных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Уровень статистической значимости был принят за  $p < 0,05$ . При проведении межгрупповых сравнений использовался критерий Краскела-Уоллиса. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ), критический уровень статистической значимости для  $r$  составил  $p = 0,05$ .

### Результаты

По результатам анализа фармакологического теста было выявлено, что среди обследуемых пациентов  $T_{\max}$  вазодилатации было статистически значимо выше, а  $T_{\text{вос.}}$  кровотока статистически значимо ниже у всех обследуемых пациентов по сравнению с группой контроля (табл. 2).

У пациентов с прогрессирующей стенокардией  $T_{\max}$  вазодилатации было значимо выше, а  $T_{\text{вос.}}$  кровотока значимо ниже по сравнению с пациентами с впервые возникшей стенокардией. У пациентов с острым ИМ  $T_{\max}$  вазодилатации было значимо выше, а значение  $T_{\text{вос.}}$  кровотока значимо ниже как по сравнению с пациентами с впервые возникшей стенокардией, так и по сравнению с пациентами с прогрессирующей стенокардией.

Далее был проанализирован уровень ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ у обследуемых лиц. Как

видно из табл. 3, уровень ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ был значимо выше у всех обследуемых пациентов по сравнению с группой контроля.

У пациентов с прогрессирующей стенокардией уровень ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ был значимо выше, чем у пациентов с впервые возникшей стенокардией. У пациентов с острым ИМ уровень ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ был значимо выше, чем у пациентов с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией.

По результатам корреляционного анализа было выявлено наличие положительной взаимосвязи разной силы между  $T_{\max}$  вазодилатации и уровнем ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ: очень слабой силы у пациентов с впервые возникшей стенокардией; слабой силы у пациентов с прогрессирующей стенокардией; средней силы у пациентов с острым ИМ (рис. 1).

У пациентов с прогрессирующей стенокардией уровень ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ был значимо выше, чем у пациентов с впервые возникшей стенокардией. У пациентов с острым ИМ уровень ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ был значимо выше, чем у пациентов с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией.

По результатам корреляционного анализа было выявлено наличие положительной взаимосвязи разной силы между  $T_{\max}$  вазодилатации и уровнем ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ: очень слабой силы у пациентов с впервые возникшей стенокардией; слабой силы у пациентов с прогрессирующей стенокардией; средней силы у пациентов с острым ИМ (рис. 1).

Таблица / Table 2

Значение изучаемых показателей фармакологического теста у обследуемых лиц  
Value of the studied pharmacological test indicators in examined individuals

Показатели / Indicators	Группа контроля / Control group, n=20	Пациенты с НС / Patients with UA, n=41		Пациенты с острым ИМ / Patients with acute MI, n=63
		Впервые возникшая стенокардия / First-time angina, n=15	Прогрессирующая стенокардия / Progressive angina, n=26	
$T_{\max}$ вазодилатации, с / $T_{\max}$ vasodilation, sec	141,25 [92,65; 170,55]	180,13 [155,33; 211,15] $p_1=0,006$	213,57 [163,15; 241,20] $p_1=0,001$ $p_2=0,003$	245,35 [189,15; 284,44] $p_1=0,001$ $p_2=0,004$ $p_3=0,001$
$T_{\text{вос.}}$ кровотока, с / Trec. blood flow, sec	168,70 [134,21; 197,95]	120,91 [95,55; 157,1] $p_1=0,005$	83,13 [61,21; 121,33] $p_1=0,001$ $p_2=0,002$	62,8 [37,55; 93,35] $p_1=0,001$ $p_2=0,004$ $p_3=0,001$

**Примечание:**  $p_1$  — с группой контроля;  $p_2$  — с группой пациентов с впервые возникшей стенокардией;  $p_3$  — с группой пациентов с прогрессирующей стенокардией. Значение критерия Краскела-Уоллиса  $\chi^2=13,18$ ;  $df=3$ ;  $p=0,021$  для показателя  $T_{\max}$  вазодилатации и  $\chi^2=18,15$ ;  $df=3$ ;  $p=0,005$  для показателя  $T_{\text{вос.}}$  кровотока.

**Note:**  $p_1$  — with control group;  $p_2$  — with group of patients with first-time angina;  $p_3$  — with group of patients with progressive angina. Kruskal-Wallis value  $\chi^2=13,18$ ;  $df=3$ ;  $p=0,021$  for  $T_{\max}$  vasodilation indicator and  $\chi^2=18,15$ ;  $df=3$ ;  $p=0,005$  for Trec. blood flow indicator.



Таблица / Table 3

Уровень ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ у обследуемых лиц  
Level of fractalkine and high-sensitivity C-RP in examined individuals

Показатели / Indicators	Группа контроля / Control group, n=20	Пациенты с НС / Patients with UA, n=41		Пациенты с острым ИМ / Patients with acute MI, n=63
		Впервые возникшая стенокардия / First-time angina, n=15	Прогрессирующая сте- нокардия / Progressive angina, n=26	
ФН/CX3CL1, пг/мл / FN/CX3CL1, pg/ml	335,7 [284,4; 445,2]	582,6 [392; 678,2] $p_1 < 0,001$	670,5 [412,5; 790,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$	850,4 [417,5; 1005,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Высокочувствительный С-РБ, мг/л / High-sensitivity C-RP, mg/l	1,3 [0,6; 1,8]	15,3 [7; 23] $p_1 < 0,001$	21 [10; 32] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,036$	25,5 [12; 37] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

**Примечание:**  $p_1$  — уровень статистической значимости различий с группой контроля;  $p_2$  — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с впервые возникшей стенокардией;  $p_3$  — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с прогрессирующей стенокардией. Значение критерия Краскела-Уоллиса  $\chi^2=45,23$ ;  $df=3$ ;  $p < 0,0001$  для ФН/CX3CL1 и  $\chi^2=73,87$ ;  $df=3$ ;  $p < 0,0001$  для высокочувствительного С-РБ.

**Note:**  $p_1$  — level of statistical significance with control group;  $p_2$  — level of statistical significance with group of patients with first-time angina;  $p_3$  — level of statistical significance with group of patients with progressive angina. Kruskal-Wallis value  $\chi^2=45,23$ ;  $df=3$ ;  $p < 0,0001$  for FN/CX3CL1 and  $\chi^2=73,87$ ;  $df=3$ ;  $p < 0,0001$  for high-sensitivity C-RP.

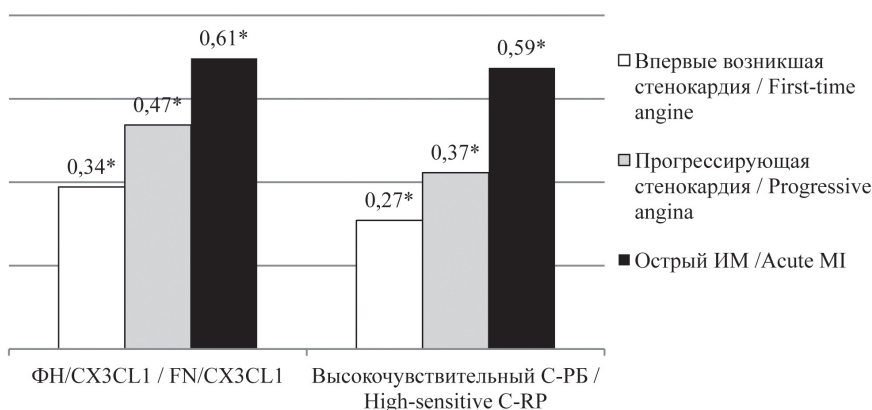


Рисунок 1. Значение коэффициента корреляции Спирмена (r) между T max вазодилатации и уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ. Примечание: \* — статистически значимо.

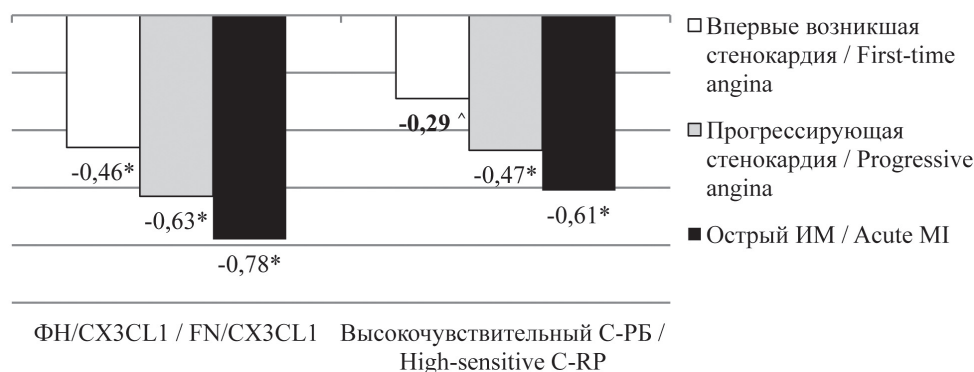
Figure 1. The Spearman correlation coefficient (r) value between the vasodilation T max and the level of FN/CX3CL1 and high-sensitivity C-RP. Note: \* — statistically significant.

Между Твос. кровотока и уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ было выявлено наличие отрицательной взаимосвязи разной силы (рис. 2).

Между Твос. кровотока и уровнем ФН/CX3CL1 прослеживались взаимосвязи разной силы: у пациентов с впервые возникшей стенокардией — слабой силы; у пациентов с прогрессирующей стенокардией — средней силы; у пациентов с острым ИМ — высокой силы. Между

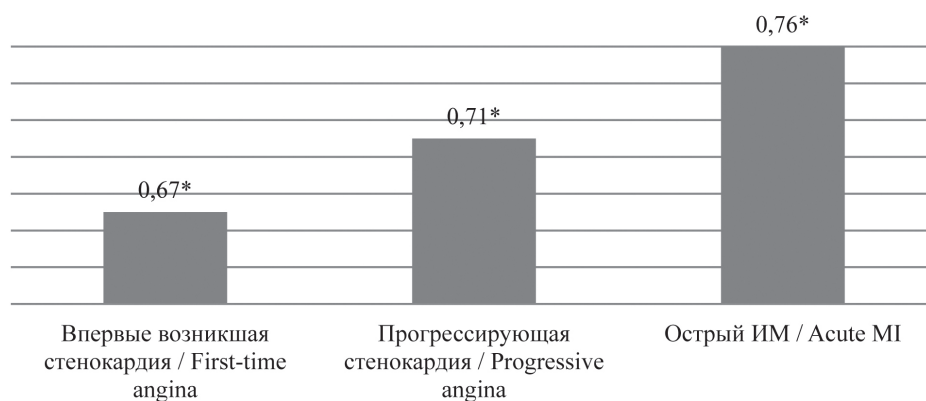
Твос. кровотока и уровнем высокочувствительного С-РБ сила взаимосвязей составила: у пациентов с впервые возникшей стенокардией — очень слабой силы; у пациентов с прогрессирующей стенокардией — статистически незначимая взаимосвязь слабой силы; у пациентов с острым ИМ — средней силы.

Также было выявлено наличие положительной взаимосвязи между уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувстви-



**Рисунок 2.** Значение коэффициента корреляции Спирмена (r) между Твос. кровотока и уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ. Примечание: \* — статистически значимо, ^ — статистически незначимо.

*Figure 2. The Spearman correlation coefficient (r) value between the T rec. blood flow and the level of FN/CX3CL1 and high-sensitivity C-RP. Note: \* — statistically significant, ^ — statistically non significant.*



**Рисунок 3.** Значение коэффициента корреляции Спирмена (r) между уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ. Примечание: \* — статистически значимо.

*Figure 3. The Spearman correlation coefficient (r) value between the level of FN/CX3CL1 and high-sensitivity C-RP. Note: \* — statistically significant.*

тельного С-РБ: у пациентов с впервые возникшей стенокардией средней силы и у пациентов с прогрессирующей стенокардией и острым ИМ высокой силы.

### Обсуждение

У обследуемых пациентов с ОКС были выявлены значимые, по сравнению с группой контроля, изменения в показателях ЭЗВ, а именно увеличение  $T_{max}$  вазодилатации и снижение Твос. кровотока. Данные изменения могут являться отражением нарушения продукции и депонирования вазодилататоров, а также свидетельствовать об изменении чувствительности эндотелиальных рецепторов у обследуемых пациентов. Также, у обследуемых пациентов с ОКС было выявлено значимое увеличение уровня ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ по сравнению с группой контроля. Повышение уровня высокочувствительного С-РБ происходит в ответ на воспаление, а повышение уровня ФН/CX3CL1, учитывая данные литературы, может свидетельствовать о развитии и выраженности системного воспаления и ЭД.

По результатам исследования было установлено наличие взаимосвязей между показателями ЭЗВ и уровнем ФН/CX3CL1 и высокочувствительного С-РБ. Факт наличия взаимосвязей свидетельствует о том, что выявленное нарушение ЭЗВ ассоциировано с выраженностью системного воспаления. Стоит отметить, что сила выявленных взаимосвязей у пациентов как с НС, так и с острым ИМ была большей силы между показателями ЭЗВ и уровнем ФН/CX3CL1, чем между показателями ЭЗВ и уровнем высокочувствительного С-РБ. Возможно, это связано с ранее изученным другими авторами рядом патологических воздействий, оказываемых ФН/CX3CL1 на сосудистый эндотелий, таких как цитотоксическое действие, антиапоптотическое и пролиферативное действие, снижения биодоступности NO и др. [20]. То есть изменение уровня ФН/CX3CL1 и функционального состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ОКС находятся в большей взаимосвязи, чем с изменением уровня высокочувствительного С-РБ. При этом стоит отметить, что, по данным современных исследований, высокочув-

ствительный С-РБ может являться косвенным маркером ЭД, так как изменение его уровня снижает скорость процесса фибринолиза, способствует синтезу ингибитора активатора плазминогена [21], а также стимулирует высвобождение моноцитарного тканевого фактора, который снижает концентрацию NO и простациклина, увеличивая таким путем адгезию тромбоцитов [22]. В своем исследовании Schneeweis С. с соавторами выявили, что повышение уровня С-РБ способно снижать уровень экспрессии эндотелиальной NO-синтазы через ингибирование сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы, что, по мнению авторов, подтверждает возможность влияния уровня С-РБ на функцию эндотелия [23].

При этом самые выраженные изменения в значении показателей ЭЗВ, самые высокие значения уровня ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ, а также большая сила взаимосвязей между изучаемыми показателями среди обследуемых лиц были выявлены среди пациентов с острым ИМ по сравнению с пациентами с НС. Данный факт может быть обусловлен влиянием резорбционно-некротического синдрома, потенцирующего усиление системного воспаления и повреждение эндотелия микрососудов с нарушением ЭЗВ.

В результате проведенного исследования также было выявлено наличие положительной взаимосвязи между уровнем ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ, что косвенно свидетельствует о влиянии одного из них на изменение уровня другого, либо о наличии общей причины для увеличения уровня ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ у пациентов с ОКС.

## Выводы:

1. У всех обследованных пациентов с ОКС имеет место нарушение ЭЗВ, ассоциированное по результатам корреляционного анализа с выраженностью системного воспаления.
2. В группе пациентов с острым ИМ выраженность нарушений ЭЗВ, значение уровня ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ, а также сила корреляционных связей между показателями ЭЗВ и уровнем ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ была больше, чем у пациентов с НС.
3. Сила выявленных взаимосвязей у пациентов как с НС, так и с острым ИМ была больше между показателями ЭЗВ и уровнем ФН/СХЗСЛ1, чем между показателями ЭЗВ и уровнем высокочувствительного С-РБ.
4. Между уровнем ФН/СХЗСЛ1 и высокочувствительного С-РБ в изучаемых группах пациентов с ОКС было выявлено наличие положительных взаимосвязей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

*Financing. The study did not have sponsorship.*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. // *Кардиология*. - 2013. - №. 12. - С. 4-13. eLIBRARY ID:21104047
2. Iragavarapu T., Radhakrishna T., JagadishBabu K., Sanghamitra R. Acute coronary syndrome in young - a tertiary care centre experience with reference to coronary angiogram. // *Journal of the practice of cardiovascular sciences*. - 2019. - Vol. 5 (1). - P. 18-25. [http://dx.doi.org/10.4103/jpcs.jpcs\\_74\\_18](http://dx.doi.org/10.4103/jpcs.jpcs_74_18)
3. Martínez Linares JM., GuisadoBarrilao R., OcañaPeinado FM., Salgado Parreño FJ. Association of cardiovascular emerging risk factors with acute coronary syndrome and stroke: A case-control study. // *Nurs Health Sci*. - 2016. - Vol. 18 (4). - P. 488-495. <https://doi.org/10.1111/nhs.12299>
4. Barthelmes J., Nägele MP, Ludovici V., Ruschitzka F, Sudano I, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome-similarities and differences. // *EPMA J*. - 2017. - Vol. 8 (2). - P. 99-109. <https://doi.org/10.1007/s13167-017-0099-1>
5. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. // *Coron Artery Dis*. - 2014. - Vol. 25 (8). - P. 713-724. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000178>
6. Kandhai-Ragunath JJ., Doggen CJ., Jørstad HT., Doggen C.J.M., Jørstad Harald., Doelman C., et al. Endothelial dysfunction after ST-segment elevation myocardial infarction and long-term outcome: a study with reactive hyperemia peripheral artery tonometry. // *Rev EspCardiol (Engl Ed)*. - 2016. - Vol. 69 (7). - P. 664-671. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.12.020>

## REFERENCES

1. Érlikh A.D., Matskeplishvili S.T., Gratsianskii N.A., Buziashvili Yu.I. First Moscow «snapshot» register of acute coronary syndromes: characteristics of patients, management and outcomes during hospitalization. *Kardiologiya*. 2013;12:4-13. (In Russ.). eLIBRARY ID:21104047
2. Iragavarapu T, Radhakrishna T, JagadishBabu K, Sanghamitra R. Acute coronary syndrome in young - a tertiary care centre experience with reference to coronary angiogram. *Journal of the practice of cardiovascular sciences*. 2019;5(1):18-25. [http://dx.doi.org/10.4103/jpcs.jpcs\\_74\\_18](http://dx.doi.org/10.4103/jpcs.jpcs_74_18)
3. Martínez Linares JM., GuisadoBarrilao R., OcañaPeinado FM., Salgado Parreño FJ. Association of cardiovascular emerging risk factors with acute coronary syndrome and stroke: A case-control study. *Nurs Health Sci*. 2016;18(4):488-495. <https://doi.org/10.1111/nhs.12299>
4. Barthelmes J, Nägele MP, Ludovici V, Ruschitzka F, Sudano I, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome-similarities and differences. *EPMA J*. 2017;8(2):99-109. <https://doi.org/10.1007/s13167-017-0099-1>
5. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis*. 2014;25(8):713-724. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000178>
6. Kandhai-Ragunath JJ, Doggen CJ, Jørstad HT, Doggen CJM, Jørstad HT, et al. Endothelial dysfunction after ST-segment elevation myocardial infarction and long-term outcome: a study with reactive hyperemia peripheral artery tonometry. *Rev EspCardiol (Engl Ed)*. 2016;69(7):664-671. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.12.020>

7. Воронина Л.П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия. // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. - 2011. - № 3. - С. 29-31. eLIBRARY ID:16402161
8. Левашова О.А., Золкормяев И.Г. Оценка уровня эндотелина-1, С-реактивного белка и интенсивности десквамации эндотелия у больных ишемическим инсультом в остром периоде. // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. - 2019. - № 4. - С. 70-74. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16394>
9. Anthony R.C., Lauren V.H., Sruti S.S., Brian S.Z. Nitric oxide and endothelial dysfunction. // *Critical Care Clinics*. - 2020. - Vol. 36 (2). - P. 307-321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
10. Schäfer A., Schulz C., Fraccarollo D., Tas P., Leutke M., et al. The CX3C chemokine fractalkine induces vascular dysfunction by generation of superoxide anions. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2007. - Vol. 27 (1). - P. 55-62. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000251535.30191.60>
11. Umehara H., Bloom ET., Okazaki T., Nagano Y., Yoshie O., Imai T. Fractalkine in vascular biology: from basic research to clinical disease. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2004. - Vol. 24 (1). - P. 34-40. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000095360.62479.1F>
12. Rius C., Company C., Piqueras L., Cerdá-Nicolás JM., González C., et al. Critical role of fractalkine (CX3CL1) in cigarette smoke-induced mononuclear cell adhesion to the arterial endothelium. // *Thorax*. - 2013. - Vol. 68 (2). - P. 177-186. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202212>
13. Yao K., Zhang S., Lu H., Hong X., Qian J., et al. Changes in fractalkine in patients with ST-elevation myocardial infarction. // *Coron Artery Dis*. - 2015. - Vol. 26 (6). - P. 516-520. <http://dx.doi.org/10.1097/MCA.0000000000000273>
14. Xu B., Qian Y., Zhao Y., Fang Z., Tang K., et al. Prognostic value of fractalkine/CX3CL1 concentration in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. // *Cytokine*. - 2019. - Vol. 113. - P. 365-370. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.10.006>
15. El-Mesallamy H.O., Hamdy N.M., El-Etriby A.K., Wasfey E.F. Plasma granzyme B in ST elevation myocardial infarction versus non-ST elevation acute coronary syndrome: comparisons with IL-18 and fractalkine. // *Mediators Inflamm*. - 2013. - Vol. 2013. - P. 1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/343268>
16. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. // *Российский кардиологический журнал*. - 2018. - № 4 (156). - С. 32-36. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-32-36>
17. Kusche-Vihrog K., Urbanova K., Blanqué A., Marianne W., Schillers H., et al. C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight. // *Hypertension*. - 2011. - Vol. 57 (2). - P. 231-237. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163444>
18. Mani P., Puri R., Schwartz G.G., Nissen S.E., Shao M., Kastelein J.P., et al. Association of initial and serial C-reactive protein levels with adverse cardiovascular events and death after acute coronary syndrome. // *JAMA Cardiol*. - 2019. - Vol. 4 (4). - P. 314-320. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0179>
19. Wang W., Ren D., Wang CS., Li T., Yao HC., Ma SJ. Prognostic efficacy of high-sensitivity C-reactive protein to albumin ratio in patients with acute coronary syndrome. // *Biomark Med*. - 2019. - Vol. 13 (10). - P. 811-820. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0346>
20. Apostolakis S., Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway. // *Acta Pharmacol Sin*. - 2013;34(10):1251-1256. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.92>
21. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardio-
7. Voronina L.P. Genetic, biochemical and functional markers of condition of vasoregulating function of endothelium. // *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2011;3:29-31. (In Russ.). eLIBRARY ID:16402161
8. Levashova O.A., Zolkornyaev I.G. Assessment of the level of endothelin-1, C-reactive protein and intensity endothelium desquamation in patients with ischemic stroke in the sharp period. // *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie*. 2019;4:70-74. (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16394>
9. Anthony RC, Lauren VH, Sruti SS, Brian SZ. Nitric oxide and endothelial dysfunction. // *Critical Care Clinics*. 2020;36(2):307-321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
10. Schäfer A, Schulz C, Fraccarollo D, Tas P, Leutke M, et al. The CX3C chemokine fractalkine induces vascular dysfunction by generation of superoxide anions. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(1):55-62. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000251535.30191.60>
11. Umehara H, Bloom ET, Okazaki T, Nagano Y, Yoshie O, Imai T. Fractalkine in vascular biology: from basic research to clinical disease. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(1):34-40. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000095360.62479.1F>
12. Rius C, Company C, Piqueras L, Cerdá-Nicolás JM, González C, et al. Critical role of fractalkine (CX3CL1) in cigarette smoke-induced mononuclear cell adhesion to the arterial endothelium. // *Thorax*. 2013;68(2):177-186. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202212>
13. Yao K, Zhang S, Lu H, Hong X, Qian J, et al. Changes in fractalkine in patients with ST-elevation myocardial infarction. // *Coron Artery Dis*. 2015;26(6):516-520. <http://dx.doi.org/10.1097/MCA.0000000000000273>
14. Xu B, Qian Y, Zhao Y, Fang Z, Tang K, et al. Prognostic value of fractalkine/CX3CL1 concentration in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. // *Cytokine*. 2019;113:365-370. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.10.006>
15. El-Mesallamy HO, Hamdy NM, El-Etriby AK, Wasfey EF. Plasma granzyme B in ST elevation myocardial infarction versus non-ST elevation acute coronary syndrome: comparisons with IL-18 and fractalkine. // *Mediators Inflamm*. 2013;2013:1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/343268>
16. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. The role of systemic inflammation in decrease of elasticity of magistral arteries and in progression of endothelial dysfunction in patients with systemic hypertension, obesity and type 2 diabetes. // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2018;4(156):32-36. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-32-36>
17. Kusche-Vihrog K, Urbanova K, Blanqué A, Marianne W, Schillers H, et al. C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight. // *Hypertension*. 2011;57(2):231-237. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163444>
18. Mani P, Puri R, Schwartz GG, Nissen SE, Shao M, et al. Association of initial and serial C-reactive protein levels with adverse cardiovascular events and death after acute coronary syndrome. // *JAMA Cardiol*. 2019;4(4):314-320. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0179>
19. Wang W, Ren D, Wang CS, Li T, Yao HC, Ma SJ. Prognostic efficacy of high-sensitivity C-reactive protein to albumin ratio in patients with acute coronary syndrome. // *Biomark Med*. 2019;13(10):811-820. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0346>
20. Apostolakis S, Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway. // *Acta Pharmacol Sin*. 2013;34(10):1251-1256. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.92>
21. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardio-



- macol Sin.* - 2013. - Vol. 34 (10). - P. 1251-1256. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.92>
21. Teixeira B.C., Lopes A.L., Macedo R.C.O., Correa C.S., Ramis T.R., et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. // *J. Vasc. Bras.* - 2014. - Vol. 132. - P. 108-115. <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2014.054>
22. Storch A.S., De Mattos J.D., Alves R., Galdino I. dos S., Rocha H.N.M. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. // *Int. J. Cardiovasc Sci.* - 2017. - Vol. 30 (3). - P. 262-273. <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.201170034>
23. Schneeweis C., Gräfe M., Bungenstock A., Spencer-Hänsch C., Fleck E., Goetze S. Chronic CRP-exposure inhibits VEGF-induced endothelial cell migration. // *J Atheroscler Thromb.* - 2010. - Vol. 17 (2). - P. 203-212. <https://doi.org/10.5551/jat.3004>
- vascular risk. *J. Vasc. Bras.* 2014;132:108-115. <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2014.054>
22. Storch AS, De Mattos JD, Alves R, Galdino I dos S, Rocha HNM. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. *Int. J. Cardiovasc Sci.* 2017;30(3):262-273. <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.201170034>
23. Schneeweis C, Gräfe M, Bungenstock A, Spencer-Hänsch C, Fleck E, Goetze S. Chronic CRP-exposure inhibits VEGF-induced endothelial cell migration. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(2):203-212. <https://doi.org/10.5551/jat.3004>

### Информация об авторах

**Полунина Екатерина Андреевна**, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-3679-432X. e-mail: giliti2@yandex.ru.

**Кузьмичев Кирилл Юрьевич**, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-4540-619X. e-mail: kirill@who.net.

**Воронина Людмила Петровна**, д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-2395-745X. e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

**Полунина Ольга Сергеевна**, д.м.н., проф., заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0001-8299-6582. e-mail: admed@yandex.ru.

**Севостьянова Ирина Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-0635-3494. e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

### Вклад авторов

Е.А. Полунина — разработка концепции исследования.

К.Ю. Кузьмичев, Л.П. Воронина — получение и анализ данных.

О.С. Полунина — написание текста рукописи.

И.В. Севостьянова — обзор публикаций по теме статьи.

### Information about the authors

**Ekaterina A. Polunina**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-3679-432X. e-mail: giliti2@yandex.ru.

**Kirill Yu. Kuzmichev**, Medical research student of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-4540-619X. e-mail: kirill@who.net.

**Ludmila P. Voronina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-2395-745X. e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

**Olga S. Polunina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0001-8299-6582. e-mail: admed@yandex.ru.

**Irina V. Sevostyanova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Disease of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-0635-3494. e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

### Authors contribution

Е.А. Polunina — research design development.

К.Ю. Kuzmichev, Л.П. Voronina — obtaining and analysis of the data.

О.С. Polunina — writing the text of the manuscript.

И.В. Sevostyanova — review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 02.05.2020

Принято к печати / Accepted: 07.05.2020