



УДК 616.12-008.331.1:577.1:575.174

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ АРХИТЕКТОНИКА КОРОНАРНОЙ МИКРОСОСУДИСТОЙ ДИСФУНКЦИИ: ПОЛИМОРФИЗМЫ, СИГНАЛЬНЫЕ КАСКАДЫ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ

А.К. Шейхгасанова¹, Д.А. Черкашина¹, Ф.А. Салаватова¹, Р.М. Алиева¹, Ф.М. Алиева¹, Н.А. Ненастьева¹, З.Н. Адигузелова¹, Г.А. Керимова¹, П.К. Абдурахманова¹, Э.Р. Мурадханов², В.Е. Кушнарев², А.А. Говоруха³, В.А. Анфимиади⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Российская Федерация, 414000;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Мира, 310, Ставрополь, Российская Федерация, 355017;

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», просп. Академика Вернадского, 4, Симферополь, Российская Федерация, 295007;

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344022

Для корреспонденции: Анжела Кадиевна Шейхгасанова, glable@bk.ru; адрес: ул. Бакинская, 121, Астрахань, Российская Федерация, 414000

Основные положения

- КМД признана важным фактором развития ишемии миокарда, особенно у пациентов с клиническими проявлениями стенокардии и нормальной коронарной ангиограммой (INOCA), а также при инфаркте миокарда без обструктивных изменений (MINOCA). Основными механизмами КМД являются несостоятельность эндотелий-зависимой вазодилатации, чрезмерная вазоконстрикция, воспаление и ремоделирование капиллярной сети.
 - Молекулярная регуляция коронарного кровотока осуществляется посредством сложной сети сигнальных каскадов, в которую вовлечены ионные каналы, оксид азота (NO), эндотелин-1, цитокины и регуляторные некодирующие РНК. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах, кодирующих данные медиаторы и ферменты, оказывают значительное влияние на функциональную активность микрососудов. В частности, SNP в *NOS3*, *KCNJ11*, *JAK2*, *HMOX1*, *VEGFA* и других генах ассоциированы с нарушениями вазомоторной реактивности, окислительным стрессом, воспалительной активацией и нарушением ангиогенеза.
 - Особую роль в патогенезе КМД играют микроРНК – короткие некодирующие РНК, участвующие в посттранскрипционной регуляции генов. Изменения экспрессии микроРНК, таких как miR-126, miR-155, miR-30, связаны с эндотелиальной дисфункцией, снижением капиллярной плотности и нарушением энергетического обмена в миокарде. Совокупность молекулярных и генетических факторов формирует основу патогенеза КМД и открывает перспективы для персонализированных подходов к диагностике, прогнозированию и терапии микрососудистых форм ишемической болезни сердца.
-

Резюме

Коронарная микрососудистая дисфункция (КМД) в последние годы рассматривается как самостоятельный и клинически значимый патофизиологический механизм ишемии миокарда, наблюдающийся даже при отсутствии obstructивных поражений коронарных артерий. Она обусловлена как функциональными нарушениями – в том числе дисбалансом между вазодилатацией и вазоконстрикцией, – так и структурными изменениями микрососудистого русла. Современные исследования демонстрируют, что ключевую роль в развитии КМД играют молекулярные и генетические факторы, включая однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих эндотелиальную NO-синтазу (*NOS3*), субъединицы ионных каналов (*KCNJ11*, *CACNA1C*), медиаторы воспаления и ангиогенеза (*JAK2*, *VEGFA*, *HMOX1*). В дополнение, в рамках патогенеза коронарной микроциркуляторной дисфункции важную роль играет антиоксидантная система, участвующая в поддержании сосудистого гомеостаза и защите от оксидативного стресса. Основные исследуемые гены антиоксидантной системы включают *SOD1–3*, *GPX1*, *CAT*, *HMOX1* и *NOX2/NOX4*, которые обеспечивают баланс продукции и утилизации активных форм кислорода и играют значимую роль в патофизиологии сосудистой стенки. Особый интерес представляют микроРНК, регулирующие экспрессию генов, ответственных за сосудистую реактивность, ангиогенез, окислительный стресс и воспаление. Нарушение экспрессии таких микроРНК, как miR-126, miR-155, miR-30, ассоциировано с дисфункцией эндотелия и ремоделированием капиллярной сети. В статье рассматриваются ключевые сигнальные каскады и молекулярные механизмы, лежащие в основе КМД, с акцентом на их генетическую и эпигенетическую модуляцию. Понимание этих механизмов открывает перспективы для развития персонализированных подходов к диагностике и терапии микрососудистых форм ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: Коронарная микрососудистая дисфункция • Эндотелий • Оксид азота • Эндотелин-1 • Ионные каналы • МикроРНК • SNP • Ишемия миокарда без obstructии

GENETIC ARCHITECTURE OF CORONARY MICROVASCULAR DYSFUNCTION: POLYMORPHISMS, SIGNALING PATHWAYS, AND MOLECULAR TARGETS

A.K. Sheikhasova¹, D.A. Cherkashina¹, F.A. Salavatova¹, R.M. Alieva¹, F.M. Alieva¹, N.A. Nenasteyeva¹, Z.N. Adiguzelova¹, G.A. Kerimova¹, P.K. Abdurakhmanova¹, E.R. Muradkhanov², V.E. Kushnarev², A.A. Govorukha³, V.A. Anfimiadi⁴

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, Russian Federation, 414000;

² Stavropol State Medical University, 310, Mira St., Stavropol, Russian Federation, 355017;

³ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 4, Vernadskogo Ave., Simferopol, Russian Federation, 295007;

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022

For correspondence: Anzhela K. Sheikhasova, glable@bk.ru; address: 121, Bakinskaya St., Astrakhan, Russian Federation, 414000

Highlights

- Coronary microvascular dysfunction (CMD) is a pathophysiological condition characterized by impaired regulation of coronary microvascular tone and structure in the absence of obstructive epicardial artery disease. CMD is now recognized as a major contributor to myocardial ischemia, particularly in

patients with angina and normal coronary angiograms (INOCA), as well as in cases of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). The key mechanisms underlying CMD include impaired endothelium-dependent vasodilation, excessive vasoconstriction, inflammation, and capillary remodeling.

- The molecular regulation of coronary blood flow involves a complex network of signaling cascades, including ion channels, nitric oxide (NO), endothelin-1, cytokines, and regulatory non-coding RNAs. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes encoding these mediators and enzymes significantly affect microvascular function. Notably, SNPs in *NOS3*, *KCNJ11*, *JAK2*, *HMOX1*, *VEGFA*, and other genes have been associated with altered vasomotor reactivity, oxidative stress, inflammatory activation, and impaired angiogenesis.
- MicroRNAs (miRNAs) play a particularly important role in the pathogenesis of CMD by regulating gene expression at the post-transcriptional level. Dysregulation of miRNAs such as miR-126, miR-155, and miR-30 has been linked to endothelial dysfunction, reduced capillary density, and impaired myocardial energy metabolism. The interplay of molecular and genetic factors provides a mechanistic framework for CMD and offers new opportunities for personalized approaches in the diagnosis, prognosis, and treatment of microvascular forms of ischemic heart disease.

Abstract

Coronary microvascular dysfunction (CMD) has increasingly been recognized as an independent and clinically significant pathophysiological mechanism of myocardial ischemia, even in the absence of obstructive coronary artery disease. CMD is caused by both functional impairments, such as imbalance between vasodilation and vasoconstriction—and structural alterations of the microcirculatory network. Recent research highlights the crucial role of molecular and genetic factors in the development of CMD, including single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes encoding endothelial nitric oxide synthase (*NOS3*), ion channel subunits (*KCNJ11*, *CACNA1C*), inflammatory and angiogenic mediators (*JAK2*, *VEGFA*, *HMOX1*). In addition, the antioxidant system plays an important role in the pathogenesis of coronary microcirculatory dysfunction, which is involved in maintaining vascular homeostasis and protecting against oxidative stress. The main studied genes of the antioxidant system include *SOD1–3*, *GPX1*, *CAT*, *HMOX1* and *NOX2/NOX4*, which provide a balance of production and utilization of reactive oxygen species and play a significant role in the pathophysiology of the vascular wall. Of particular interest are microRNAs that regulate the expression of genes involved in vascular reactivity, angiogenesis, oxidative stress, and inflammation. Dysregulation of microRNAs such as miR-126, miR-155, and miR-30 has been associated with endothelial dysfunction and capillary remodeling. This review explores key signaling pathways and molecular mechanisms underlying CMD, with a focus on their genetic and epigenetic modulation. A better understanding of these processes opens new perspectives for the development of personalized diagnostic and therapeutic approaches in microvascular forms of ischemic heart disease.

Keywords: Coronary microvascular dysfunction • Endothelium • Nitric oxide • Endothelin-1 • Ion channels • MicroRNA • SNP • Non-obstructive myocardial ischemia

Введение

Коронарная микроциркуляция представляет собой высокоорганизованную сеть мелких сосудов диаметром менее 400–500 мкм, обеспечивающую точную регуляцию кровотока в миокарде. Её функциональная задача заключается в поддержании равновесия между кислородной потребностью сердечной мышцы и возможностью её кровоснабжения, а также в эффективной элиминации метаболитов клеточного обмена [1]. Коронарные резистивные сосуды обладают способностью к активной вазомоторной адаптации, модифицируя свой тонус в ответ на изменения перфузионного

давления и метаболической активности ткани. Одним из важнейших физиологических механизмов, обеспечивающих стабильность перфузии, является ауторегуляция, то есть способность поддерживать относительную константу коронарного кровотока в условиях колебаний системного артериального давления [2]. Этот процесс преимущественно реализуется на уровне преартериол диаметром от 100 до 500 мкм и опосредуется внутренними миогенными реакциями сосудистой стенки на механические и химические стимулы [3].

Метаболическая регуляция коронарного кровотока является важнейшим звеном обеспечения кислородно-метаболического соответствия, при котором сосудистый тонус адаптируется к метаболическим потребностям миокарда. Артериолы играют ключевую роль в этом процессе, выступая главными регуляторами сосудистого сопротивления. Совокупность механизмов, обеспечивающих адаптацию коронарного кровотока, включает воздействие напряжения сдвига, нейрогуморальные влияния – преимущественно в эпикардиальной зоне, а также миогенные и метаболические ответы, доминирующие в микрососудистом русле [4]. Регуляция сосудистого тонуса обеспечивается интегрированной работой множества молекулярных компонентов, включая ионные каналы, микроРНК и эндотелий-зависимые вазоактивные медиаторы. Эти элементы формируют сложную сигнальную сеть, поддерживающую адекватную гемодинамическую реакцию на функциональные потребности миокарда, и играют критическую роль в обеспечении сопряжения между коронарным кровоснабжением и метаболизмом сердечной мышцы.

Нарушения функции и структуры микрососудистого русла объединяются в понятие коронарной микрососудистой дисфункции (КМД), которая характеризуется неспособностью сосудистой системы адекватно адаптировать кровоток к потребностям миокарда [5]. Морфологически КМД ассоциирована с ремоделированием микрососудов, включающим сужение артериол и капилляров, редукцию капиллярной сети и развитие периваскулярного фиброза [6]. Важное значение в патогенезе этих изменений имеют эндотелиальная дисфункция [7] и повышенная реактивность гладкомышечных клеток сосудистой стенки [8]. Перечисленные нарушения могут быть как первичными, так и вторичными по отношению к инфаркту миокарда, миокардиальному фиброзу или гипертрофии. Усиление воспалительных процессов, а также реперфузионное повреждение, возникающее при восстановлении кровотока после ишемии, способствуют дальнейшей деструкции микрососудистой структуры, поддерживая патологическое ремоделирование и способствуя формированию устойчивой дисфункции [9]. Этот процесс, в свою очередь, может быть одной из причин неэффективной реперфузии после инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) [10]. КМД рассматривается как самостоятельный патофизиологический фактор, вносящий вклад в развитие ишемической болезни сердца вне зависимости от наличия выраженного атеросклеротического поражения эпикардиальных сосудов.

Современные клинические исследования подтверждают, что в 3–15% случаев острого инфаркта миокарда диагностируется так называемый инфаркт миокарда без обструктивных поражений коронарных артерий (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, MINOCA) [11]. Кроме того, у примерно 40% пациентов, поступающих с типичной клиникой стенокардии и признаками ишемии по данным электрокардиографии или визуализирующих методов, коронарография не выявляет значимых стенозов. Такое состояние обозначается как ишемия с необструктивными коронарными артериями (ischemia with no obstructive CAD, INOCA/angina with no obstructive CAD, ANOCA). В обоих случаях коронарная микрососудистая дисфункция рассматривается как ключевой патогенетический фактор, выявляемый у более чем 50% больных с ангинозными симптомами без признаков эпикардиального стенозирования. Гемодинамически MINOCA и INOCA могут характеризоваться нарушениями сосудистой реактивности – как в сторону недостаточной вазодилатации, так и чрезмерной вазоконстрикции. Эндотелийзависимая форма нарушения диагностируется при введении ацетилхолина, тогда как эндотелийнезависимая – после

введения аденозина. Объективные критерии подтверждения КМД включают снижение резерва коронарного кровотока ($< 2,5$), повышение индекса микрососудистого сопротивления (> 25) и увеличение гиперемического сопротивления миокарда ($> 2,5$) [12].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что помимо традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, таких как артериальная гипертензия, диабет или дислипидемия, определённую роль в формировании КМД могут играть генетические факторы. Генетическая предрасположенность может влиять на экспрессию регуляторных РНК, активность ионных каналов, чувствительность к вазоактивным агентам и другие ключевые молекулярные механизмы, участвующие в регуляции тонуса и структуры сосудов микроциркуляторного русла.

Цель обзора – на основании данных литературы провести анализ молекулярных аспектов КМД с акцентом на роль генетических детерминант, способных модифицировать течение заболевания и открывающих новые возможности для разработки таргетной терапии и индивидуализированных подходов в кардиологии.

Методология поиска исследований

Для подготовки настоящего обзора был проведён систематизированный поиск публикаций в международных и российских библиографических базах данных, включая PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary и Google Scholar. Основными ключевыми словами для поиска являлись: coronary microvascular dysfunction, ischemic heart disease, SNP, microRNA, ion channels, VEGF, NO, eNOS, endothelin-1, JAK/STAT, inflammation, oxidative stress. Анализировались статьи, опубликованные за период с 2000 по 2024 гг., с приоритетом исследований последних 10 лет для актуализации данных. В обзор были включены оригинальные статьи, обзоры и мета-анализы, освещающие молекулярные и генетические аспекты патогенеза коронарной микрососудистой дисфункции, данные о полиморфизмах генов (например, *NOS3*, *KCNJ11*, *VEGFA*, *HMOX1*), а также роль регуляторных РНК (miR-126, miR-155, miR-30 и др.). Критерии включения статей: чёткая методология исследования, клиническая или экспериментальная верификация результатов и их актуальность для целей обзора. Исключались статьи с недостаточным описанием методологии или слабой доказательной базой.

Отбор статей и анализ данных проводились всеми авторами независимо друг от друга, при возникновении разногласий решения принимались коллегиально. При систематизации материала особое внимание уделялось обобщению информации по ключевым сигнальным путям, генетическим полиморфизмам и эпигенетическим регуляторам, связанным с развитием КМД.

Генетические факторы в патогенезе коронарной микрососудистой дисфункции

Генетические механизмы играют значимую, но до конца не изученную роль в патогенезе КМД. В отличие от классических факторов риска, генетические детерминанты могут как способствовать развитию данного состояния, так и выполнять протективную функцию, обуславливая индивидуальную предрасположенность к КМД [5].

Современные молекулярно-генетические исследования выявляют потенциально значимые однонуклеотидные полиморфизмы (SNP, Single Nucleotide Polymorphism), локализованные в генах, регулирующих коронарный кровоток, микроциркуляторную функцию и сосудистую реактивность. Например, SNP rs1799983 (G894T) в гене *NOS3*, rs699947 (–2578C/A) в промоторе *VEGFA* и rs5215 в гене *KCNJ11* могут нарушать регуляторные процессы, влияя на экспрессию ключевых вазоактивных медиаторов и функцию сосудистой стенки. Основное патофизиологическое значение представляют полиморфизмы в генах, кодирующих ионные каналы, вазоактивные медиаторы и микрососудистые регуляторы [13, 14].

Так, изменения в генах кальциевых и калиевых каналов, включая *CACNA1C* (альфа-1С субъединица L-типа кальциевого канала), *KCNJ8* и *KCNJ11* (кодирующие подсемейства J-инвард-ректирующих калиевых каналов), ассоциированы с нарушением гомеостаза ионов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, что приводит к дисрегуляции сосудистого тонуса и микрососудистой перфузии. Аналогично, полиморфизмы rs699947 (-2578C/A) и rs2010963 (+405G/C) в гене *VEGFA*, а также rs4977574 в гене *CDKN2B-AS1* ассоциированы с изменениями ангиогенеза и сосудистого ремоделирования, что может способствовать развитию коронарной микроциркуляторной дисфункции [15].

Особый интерес представляют полиморфизмы, влияющие на экспрессию и функцию микроРНК (miR), таких как miR-126 и miR-21. Эти микроРНК регулируют сигнальные пути, участвующие в поддержании эндотелиального гомеостаза и иммунного ответа, и их дисрегуляция способствует формированию воспалительного микроокружения и эндотелиальной дисфункции. Кроме того, полиморфизмы в гене *HMOX1*, кодирующем фермент гемоксигеназу-1, нарушают регуляцию антиоксидантного ответа через деградацию гема, что способствует накоплению прооксидантов и повреждению эндотелия в условиях стресса. Сниженная биодоступность оксида азота (NO) наблюдается, например, при наличии SNP rs1799983 (G894T) в гене *NOS3*, который ассоциирован с нарушением активности eNOS и риском развития микрососудистых нарушений. Более того, полиморфизмы в провоспалительных цитокиновых генах, таких как *IL6* и *TNF*, усиливают экспрессию воспалительных медиаторов, способствуя хроническому сосудистому стрессу и прогрессированию микрососудистой дисфункции [13–15].

Таким образом, генетические вариации оказывают множественное и взаимосвязанное воздействие на ключевые звенья патогенеза КМД – от регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляции до иммунного и оксидативного баланса. Углублённое понимание этих молекулярных механизмов открывает перспективы для разработки персонализированных стратегий диагностики и терапии КМД с использованием генетических и эпигенетических маркеров.

В табл. 1 приведены основные генетические факторы, вовлечённые в патогенез КМД, с классификацией по функциональным направлениям. Указаны примеры генов, патофизиологические механизмы и соответствующие источники.

Таблица 1. Генетические факторы в патогенезе коронарной микрососудистой дисфункции

Table 1. Genetic factors in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction

Система регуляции / Regulation system	Поражаемые мишени / Affected targets	Гены/элементы / Genes/Elements	Патофизиологические механизмы / Pathophysiological mechanisms	Источники / Sources
Ионные каналы и сосудистый тонус / Ion channels and vascular tone	Кальциевые и калиевые каналы / Calcium and potassium channels	<i>CACNA1C</i> , <i>KCNJ8</i> , <i>KCNJ11</i>	Нарушение гомеостаза Ca ²⁺ и K ⁺ в сосудистых гладкомышечных клетках; нарушение вазомоторного ответа / Violation of Ca ²⁺ and K ⁺ homeostasis in vascular smooth muscle cells; violation of vasomotor response	[13, 14]

Регуляция сосудистой стабильности / Regulation of vascular stability	Ангиогенез и ремоделирование / Angiogenesis and remodeling	<i>VEGFA</i>	Стимуляция ангиогенеза, эндотелиальной пролиферации и сосудистой проницаемости / Stimulation of angiogenesis, endothelial proliferation and vascular permeability	[15]
		<i>ANGPT2</i>	Изменение плотности капилляров и сосудистой архитектоники / Changes in capillary density and vascular architectonics	
Регуляция эндотелия / Regulation of the endothelium	МикроРНК / microRNAs	miR-126	Поддержание эндотелия и ангиогенез / Endothelial maintenance and angiogenesis	[13]
		miR-21	Воспалительный ответ и ремоделирование сосудов / Inflammatory response and vascular remodeling	
Регуляция эндотелия / Regulation of the endothelium	NO-синтаза / NO-synthase	<i>NOS3</i>	Снижение продукции оксида азота, нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации / Decreased nitric oxide production, impaired endothelium-dependent vasodilation	[14]
Окислительный стресс / Oxidative stress	Гемоксигеназа / Hemoxygenase	<i>HMOX1</i>	Снижение антиоксидантной активности, усиление окислительного стресса / Decreased antioxidant activity, increased oxidative stress	[13]
Воспаление / Inflammation	Цитокины / Cytokines	<i>IL6, TNFA</i>	Хроническая воспалительная активация, усиление сосудистого повреждения / Chronic	[14, 15]

			inflammatory activation, increased vascular damage	
--	--	--	--	--

Мембранные ионные механизмы регуляции коронарного микрососудистого тонуса

Ионные каналы представляют собой ключевые эффекторные структуры, обеспечивающие реализацию всех основных механизмов регуляции коронарной микроциркуляции. Их роль в поддержании адекватного коронарного кровотока заключается в точной адаптации сосудистого тонуса к метаболическим потребностям миокарда. Эти каналы экспрессируются как в клетках эндотелия, так и в гладкомышечных клетках сосудов (vascular smooth muscle cells, VSMC), обеспечивая их деполяризацию и реполяризацию, регулируя высвобождение вазоактивных медиаторов и тем самым формируя ответ сосудистой стенки на физиологические и патологические стимулы [16].

Нарушения в структуре и функции ионных каналов – как генетически детерминированные, так и индуцированные факторами сердечно-сосудистого риска – могут вносить значимый вклад в патогенез КМД, особенно на фоне нормальной проходимости эпикардиальных артерий. Взаимодействие эпикардиального и микрососудистого русел происходит через сложные молекулярные и электрофизиологические связи, вследствие чего КМД и ишемическая болезнь сердца (ИБС) нередко сосуществуют и взаимно отягощают клиническое течение друг друга. При этом КМД характеризуется снижением резерва коронарного кровотока без явных анатомических препятствий, что приводит к субэндокардиальной ишемии и снижению функционального резерва миокарда [16].

Сердечно-сосудистые факторы риска, ассоциированные с ИБС, включая гипертензию, сахарный диабет и дислипидемию, могут нарушать экспрессию и функцию ионных каналов, увеличивая периферическое сопротивление и нарушая регуляцию сосудистого тонуса [17]. Ключевую роль в этом процессе играют Ca^{2+} - и K^{+} -каналы, локализованные в плазматической мембране VSMC. В эпикардиальных артериях основными каналами, контролирующими вазореактивность, являются потенциалзависимые K^{+} -каналы (K_v) и большие Ca^{2+} -активируемые K^{+} -каналы (BKCa), тогда как в микрососудистом русле преобладают АТФ-чувствительные K^{+} -каналы (КАТР), играющие важнейшую роль в метаболической вазодилатации и точной регуляции коронарного кровотока на уровне артериол [18].

КАТР-каналы состоят из порообразующих субъединиц (Kir6.1 или Kir6.2) и регуляторных белков семейства рецепторов сульфонилмочевины (SUR1, SUR2A, SUR2B), последних относят к супергруппе АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ABC) [19, 20]. Эти каналы открываются в условиях энергетического дефицита (пониженного уровня АТФ), что способствует гиперполяризации мембраны и вазодилатации в условиях ишемии [21, 22].

С позиции генетической детерминации, полиморфизмы гена *KCNJ11*, кодирующего субъединицу Kir6.2, были ассоциированы как с повышенным, так и с пониженным риском ИБС. В частности, аллель rs5215_GG ассоциируется с протективным эффектом, усиливая функцию КАТР-канала [23, 24]. Совместная экспрессия указанного аллеля с rs1799983_TT гена *NOS3* (эндотелиальная NO-синтаза) дополнительно усиливает вазодилататорный ответ и снижает риск как ИБС, так и КМД [21]. Эти данные подтверждают тесную связь между ионной регуляцией и эндотелиальной функцией.

Мутации в гене *KCNJ8*, кодирующем субъединицу Kir6.1, также ассоциированы с сосудистой дисфункцией, включая спазмы коронарных артерий и артериальную гипертензию [25]. Ген *ABCC9*, кодирующий SUR2, экспрессируется как в миокарде, так и в сосудистой стенке, и его мутации связаны с нарушениями реакции сердца на ишемический стресс.

Особый интерес представляют и другие типы калиевых каналов. Так, Kv1 участвуют в регуляции микрососудистого сопротивления за счёт чувствительности к реактивным формам кислорода (АФК) и азота [26]. При сахарном диабете активность Ca²⁺-зависимых каналов с малой проводимостью нарушается под действием восстановленного НАД и изоформы β протеинкиназы С (PKCβ), что ведёт к угнетению эндотелий-зависимой вазодилатации [27].

Таким образом, ионные каналы играют ключевую роль в поддержании вазомоторного тонуса и микроциркуляции, одновременно выступая мишенями для воздействия как внешних факторов, так и внутренних генетических изменений. Несмотря на наличие многообещающих данных, прямая связь между генетическими вариациями и функциональными нарушениями ионных каналов при КМД требует дальнейшего углублённого изучения [23–27].

Таблица 2. Ионные каналы и их роль в патогенезе коронарной микрососудистой дисфункции
Table 2. Ion channels and their role in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction

Тип канала/ген / Channel type/Gene	Структурные особенности/субъединицы / Structural features/subunits	Функциональная роль в КМД / Functional role in CMD	Тип клеток / Cell type	Связанные генетические полиморфизмы/источники / Related genetic Polymorphisms/sources
KATP / <i>KCNJ11</i> , <i>KCNJ8</i> , <i>ABCC9</i>	Kir6.1 / Kir6.2 (пора-формирующие); SUR1, SUR2A/B (регуляторные) / Kir6.1 / Kir6.2 (pore-forming); SUR1, SUR2A/B (regulatory)	Метаболическая вазодилатация, гиперполяризация клеток при гипоксии, регуляция коронарного кровотока в условиях гипоксии / Metabolic vasodilation, hyperpolarization of cells in hypoxia, regulation of coronary blood flow in hypoxia	Эндотелий и VSMC / Endothelium and VSMC	SNP rs5215_GG – протективный; <i>KCNJ8</i> – ассоциирован с сосудистыми спазмами и гипертензией / SNP rs5215_GG is protective; <i>KCNJ8</i> is associated with vascular spasms and hypertension [17–25]
Kv / <i>KCNA</i>	Kv1.x – потенциалзависимые K ⁺ -каналы / Kv1.x – potential-dependent K ⁺ channels	Регуляция сосудистого тонуса, чувствительность к АФК и АФН, взаимодействие с кардиомиоцитами / Regulation of vascular tone,	VSMC	Исследования показывают участие в редокс-чувствительной регуляции коронарного кровотока / Studies show involvement in redox-sensitive regulation of coronary blood flow [26]

		sensitivity to ROS and AFN, interaction with cardiomyocytes		
BKCa / <i>KCNMA1</i>	Крупные Ca ²⁺ -зависимые K ⁺ -каналы / Large Ca ²⁺ -dependent K ⁺ channels	Поддержание вазореактивности и в эпикардиальных сосудах, контроль тонуса / Maintenance of vasoreactivity in epicardial vessels, control of tone	VSMC	Могут быть изменены при ишемии и гипертонии / They can be changed with ischemia and hypertension [17]
SKCa / <i>KCNN</i>	Малопроводящие Ca ²⁺ -активируемые K ⁺ -каналы / Low-conducting Ca ²⁺ -activated K ⁺ channels	Эндотелий-зависимая вазодилатация, модулируется через PKC-β при диабете / Endothelium-dependent vasodilation modulated by PKC-β in diabetes	Эндотелий и VSMC / Endothelium and VSMC	Угнетаются при диабете через NAD(P)H и PKC-β / They are inhibited in diabetes by NAD(P)H and PKC-β [27]
Ca ²⁺ -каналы / channels / <i>CACNA1C</i>	L-типа, α1C субъединица / L-type, α1C subunit	Контроль внутриклеточного Ca ²⁺ , регулирует сокращение VSMC / Control of intracellular Ca ²⁺ , regulates the reduction of VSMC	VSMC	Ассоциированы с нарушением сократимости сосудов / They are associated with impaired vascular contractility [17]

Примечание: АФК – активные формы кислорода; АФН – активные формы азота; КМД – коронарная микрососудистая дисфункция; АВС – АТФ-связывающее кассетное суперсемейство; ВКСа – кальций-активируемые калиевые каналы большой проводимости; КАТФ – АТФ-чувствительные калиевые каналы; К_v – потенциалзависимые калиевые каналы; РКС-β – протеинкиназа С бета; SKCa – кальций-активируемые калиевые каналы малой проводимости; SNP – однонуклеотидный полиморфизм; SUR – рецептор сульфонилмочевины; VSMC – сосудистые гладкомышечные клетки.

Note: ABC – ATP-binding cassette; AFN – active forms of nitrogen; BKCa – large conductance calcium-activated potassium channels; CMD – coronary microvascular dysfunction; KATP – ATP-sensitive potassium channels; K_v – voltage-dependent potassium channels; PKC-β – protein kinase C-beta; ROS –

reactive oxygen species; SKCa – small conductance calcium-activated potassium channels; SNP – single nucleotide polymorphism; SUR – sulfonylurea receptor; VSMC – vascular smooth muscle cells.

Роль микроРНК в патофизиологии дисфункции коронарных микрососудов

MiR представляют собой короткие некодирующие молекулы РНК, выполняющие ключевую регуляторную функцию в посттранскрипционной экспрессии генов, преимущественно путем комплементарного связывания с мРНК-мишенями, что приводит к их деградации или репрессии трансляции [28]. Благодаря способности микроРНК воздействовать одновременно на множество мишеней, они играют важную роль в регуляции широкого спектра биологических процессов, включая сосудистую гомеостаз, воспаление и метаболизм.

Однако именно многонаправленность действия микроРНК предопределяет потенциальные риски при их терапевтическом применении, так как модуляция экспрессии может сопровождаться непредсказуемыми побочными эффектами [29]. В связи с этим особую актуальность приобретает стратегия таргетированного вмешательства с использованием miRNA-миметиков или антагонистов для избирательного воздействия на патологические механизмы при ИБС, в том числе при КМД [30]. Существуют убедительные данные о том, что микроРНК участвуют в патогенезе КМД путем регуляции экспрессии генов, связанных с коронарным кровотоком, вазомоторной функцией и архитектурой микрососудистого русла. Кроме того, некоторые микроРНК представляют интерес как потенциальные биомаркеры микрососудистой функции и дисфункции [30, 31].

Одним из наиболее изученных примеров является miR-126, который экспрессируется преимущественно в эндотелиальных клетках и способствует ангиогенезу и сохранению сосудистой целостности. Его восстановление может оказывать защитное действие на эндотелий и улучшать перфузию при КМД [32]. В то же время провоспалительные микроРНК, такие как miR-155 и miR-138, могут угнетать синтез NO и усиливать воспалительную реакцию, способствуя микрососудистой дисфункции [32].

Также установлена роль miR-128-3p и miR-195-5p в регуляции липидного метаболизма. В частности, miR-195 участвует в контроле внутриклеточной концентрации холестерина и триглицеридов через модуляцию экспрессии генов, отвечающих за липогенез и холестерогенез [33]. Семейство miR-30a–e, локализованное на хромосомах 1, 6 и 8, было связано с нарушениями микроциркуляции при сахарном диабете 2 типа. Повышенные уровни этих микроРНК в периферической крови коррелируют с признаками эндотелиальной дисфункции и редукцией капиллярной сети – ключевыми патогенетическими механизмами диастолической дисфункции [34–36].

Особый интерес представляет участие miR-30 в регуляции β -окисления жирных кислот. Его гиперэкспрессия способствует повышенному образованию активных форм кислорода (АФК) и развитию перекисного окисления липидов, что, в свою очередь, усиливает микрососудистую дисфункцию [35, 36]. Помимо этого, miR-30 ингибирует экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), нарушая продукцию NO и микрососудистую вазорегуляцию [37].

Другие микроРНК, такие как miR-98-5p, также вовлечены в патогенез КМД, в частности, посредством механизмов ишемически-реперфузионного повреждения и нарушения сигнального пути NGF/TRPV1 [38]. В свою очередь, miR-216a, регулирующая ангиогенез, была идентифицирована как критический фактор поддержания капиллярной плотности миокарда. Ее дефицит ассоциирован с ремоделированием миокарда и снижением сердечной функции [39].

МикроРНК miR-17, miR-20a и miR-106b модулируют экспрессию генов, вовлеченных в сигнальный путь TGF- β и клеточный цикл, тем самым оказывая протективное действие в отношении сердечной недостаточности [40].

Интересной мишенью для изучения в контексте КМД является длинная некодирующая РНК CDKN2B-AS1 (антисмысловая РНК к ингибитору циклин-зависимой киназы 2В), вовлечённая в регуляцию сосудистой стенки и воспаления. Генетические полиморфизмы в этом локусе (в частности, SNP) были ассоциированы с нарушением коронарного резерва и микрососудистой функцией [41–43].

Работа Yang и соавт. [44], включавшая 643 пациента с сохранённой проходимостью крупных коронарных артерий, показала ассоциации между SNP в генах *VEGFA* и *CDKN2B-AS1* и снижением резерва коронарного кровотока, что свидетельствует о роли этих генетических вариантов в предрасположенности к КМД [44, 45].

Таким образом, разнообразие микроРНК, вовлечённых в патогенез КМД, подтверждает их центральную роль как в регуляции эндотелиальной функции, так и в структурных изменениях микрососудистого русла. Нарушение экспрессии таких микроРНК, как miR-126, miR-30, miR-155 и miR-98, опосредует каскад воспалительных, метаболических и окислительных изменений, способствующих развитию КМД. Кроме того, генетическая предрасположенность, обусловленная полиморфизмами в lncRNA, усиливает индивидуальную уязвимость к микрососудистым патологиям. Например, SNP rs4977574 и rs1333049 в lncRNA *CDKN2B-AS1* (ANRIL) ассоциированы с нарушениями сосудистого ремоделирования и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Полиморфизмы в микроРНК, такие как rs2910164 (miR-146a) и rs3746444 (miR-499), влияют на экспрессию этих регуляторных РНК и связаны с развитием воспаления и сосудистой дисфункции. Хотя данные, напрямую касающиеся КМД, остаются ограниченными, накопленные результаты подчёркивают значимость полиморфизмов в lncRNA для сосудистой патологии в целом. Это делает микроРНК перспективными не только как биомаркеры КМД, но и как потенциальные мишени для направленной терапии [46–51].

Таблица 3. Роль микроРНК в патофизиологии дисфункции коронарных микрососудов

Table 3. The role of microRNAs in the pathophysiology of coronary microvascular dysfunction

микроРНК/ген / microRNA/gene	Основные функции / Main Functions	Роль в КМД / Role in CMD	Источники / Sources
Ангиогенез / капиллярная редукция			
miR-126	Ангиогенез, поддержание целостности эндотелия / Angiogenesis, maintaining the integrity of the endothelium	Улучшает микрососудистую функцию / Improves microvascular function	[32]
miR-216a	Формирование капилляров, ангиогенез / Capillary formation, angiogenesis	Дефицит → редукция капилляров и сердечная недостаточность / Deficiency → reduction of capillaries and heart failure	[39]
miR-16, miR-21	Связаны с капиллярной редукцией и эндотелиальной дисфункцией / Associated with	Коррелируют с ухудшением микрососудистой функции / Correlate with deterioration of microvascular function	[50, 51]

	capillary reduction and endothelial dysfunction		
NO-сигналинг/эндотелий / NO-signaling/endothelium			
miR-126	Поддержка NO-продукции, регуляция эндотелиальной функции / Support of NO-production, regulation of endothelial function	Улучшает микрососудистую функцию / Improves microvascular function	[32]
miR-155	Провоспалительная активность, снижение синтеза NO / Pro-inflammatory activity, decreased synthesis of NO	Усугубляет дисфункцию через воспаление / It worsens the dysfunction through inflammation.	[32]
Семейство miR-30b	Супрессия eNOS, снижение NO-продукции / Suppression of eNOS, reduction of NO-production	Способствует капиллярной редукции, оксидативному стрессу / Promotes capillary reduction, oxidative stress	[34–37]
miR-98-5p	Участие в ишемически-реперфузионном повреждении / Involvement in ischemic reperfusion injury	Индукцирует КМД через NGF/TRPV1 путь / Induces CMD through the NGF/TRPV1 pathway	[38]
Воспаление / Inflammation			
miR-155	Усиление воспалительной реакции / Increased inflammatory response	Усугубляет дисфункцию через воспаление / It worsens the dysfunction through inflammation.	[32]
miR-138	Регуляция воспаления и уровня NO / Regulation of inflammation and NO levels	Поддерживает воспаление, снижает NO / Supports inflammation, reduces NO	[32]
Липидный обмен / Lipid metabolism			
miR-128-3p	Регуляция липидного обмена / Regulation of lipid metabolism	Влияет на метаболизм, способствует КМД / Affects metabolism, promotes CMD	[33]
miR-195-5p	Модуляция холестерина и жирных кислот / Modulation of	Усиливает липидный стресс / Increases lipid stress	[33]

	cholesterol and fatty acids		
Генетические варианты, влияющие на экспрессию miRNA/lncRNA / Genetic variants affecting miRNA/lncRNA expression			
CDKN2B-AS1 (lncRNA)	Регуляция сосудистой стенки, воспаления / Regulation of the vascular wall, inflammation	Ассоциирован с ИБС, КМД, атеросклерозом / It is associated with CHD, CMD, atherosclerosis	[41–43]
SNP в VEGF-A и CDKN2B-AS1	Ассоциация с нарушением CFR и КМД / Association with violation of CFR and CMD	Маркер предрасположенности к КМД / A marker of predisposition to CMD	[44, 45]

Примечание: КМД – коронарная микрососудистая дисфункция; ИБС – ишемическая болезнь сердца; NO – оксид азота; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; NGF – фактор роста нервов; TRPV1 – рецептор потенциального-переходного канала ваниллоидного типа 1; lncRNA – длинная некодирующая РНК; CFR – коронарный резерв кровотока; SNP – однонуклеотидный полиморфизм; miR – микроРНК.

Note: CHD – coronary heart disease; CMD – coronary microvascular dysfunction; NO – nitric oxide; eNOS – endothelial nitric oxide synthase; NGF – nerve growth factor; TRPV1 – potential-transition channel receptor of vanilloid type 1; lncRNA – long non-coding RNA; CFR – coronary blood flow reserve; SNP – single nucleotide polymorphism; miR – microRNAs.

Эндотелий и коронарная микрососудистая дисфункция

Эндотелий – это монослой клеток, выстилающих внутреннюю поверхность сосудистого русла, который выполняет не только барьерную, но и критически важную метаболическую и сигнальную функцию, опосредующую взаимодействие между циркулирующими клетками крови и сосудистой стенкой [53]. Эндотелиальные клетки играют ключевую роль в поддержании сосудистого гомеостаза, включая регуляцию коронарного кровотока, за счёт продукции вазоактивных веществ и антикоагулянтных факторов [53, 54].

Эндотелин и его роль в патогенезе микрососудистой дисфункции

Эндотелины (ЕТ) – это группа изоформ, включающих ЕТ-1, ЕТ-2 и ЕТ-3, представляющих собой 21-аминокислотные пептиды с выраженным сосудосуживающим действием [55]. Наиболее изученной является изоформа ЕТ-1, синтезируемая эндотелиальными клетками под действием трансформирующего фактора роста β (TGF- β), активирующего транскрипцию гена ЕТ-1 [56–58].

ЕТ-1 реализует своё действие через три типа рецепторов: ЕТ-А и ЕТ-В2, локализованные преимущественно на VSMC, и ЕТ-В1 – на эндотелиальных клетках. Активация рецепторов ЕТ-А и ЕТ-В2 индуцирует вазоконстрикцию и пролиферацию VSMC, тогда как ЕТ-В1 стимулирует вазодилатацию путём продукции NO, простаглицина (PGI₂) и эндотелиального гиперполяризующего фактора, а также участвует в клиренсе ЕТ-1 [58].

Установлено, что ЕТ-1 способствует окислительному стрессу, индуцируя продукцию супероксидного аниона (O₂⁻) в VSMC через активацию ЕТ-А-рецепторов [59]. O₂⁻ как компонент АФК способствует эндотелиальной дисфункции и развитию КМД. Антагонисты ЕТ-А демонстрируют значительное снижение уровней продуктов перекисного окисления липидов в миокарде [60].

Кроме того, ET-1 активирует транскрипционный фактор NF-κB, способствуя экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-1 и IL-6, которые, в свою очередь, усиливают продукцию ET-1, формируя порочный круг воспаления и дисфункции [61, 62].

Генетические исследования показали, что аллельный вариант rs9349379-G гена *PHACTR1*, локализованного на хромосоме 6, ассоциирован с повышенной экспрессией ET-1 у пациентов с КМД [63]. Повышенные уровни ET-1 также коррелируют с увеличением сосудистого сопротивления и снижением коронарного кровотока у больных со стенокардией [64], а также с наличием атеросклеротических изменений в VSMC коронарных артерий [65]. Антагонисты ET-A, таким образом, представляют собой перспективное терапевтическое направление, в то время как избирательная блокада ET-B может неблагоприятно влиять на неоинтимальное ремоделирование сосудов [66].

NO и eNOS: регуляция сосудистого тонуса и проницаемости

NO, синтезируемый эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), играет центральную роль в регуляции сосудистого тонуса, подавляя агрегацию тромбоцитов и индуцируя вазодилатацию [67–69]. Активация eNOS зависит от типа стимулирующей молекулы: например, ацетилхолин вызывает вазодилатацию без изменения проницаемости, тогда как фактор активации тромбоцитов и VEGF повышают проницаемость сосудов, не индуцируя расширение [70].

Дисфункция eNOS сопровождается усилением окислительного стресса, снижением биодоступности NO и нарушением сосудистой регуляции [25, 71, 72]. Генетические вариации гена *NOS3*, кодирующего eNOS, могут модифицировать риск сердечно-сосудистых заболеваний [25, 73]. Например, SNP rs5215_G/G (*KCNJ11*) и rs1799983_T/T (*NOS3*) ассоциированы с защитным эффектом против ИБС [21], тогда как rs1799983_GT повышает риск острого коронарного синдрома [25].

Аллель Т полиморфизма промоторного региона гена *NOS3* (–786T>C, rs2070744) ассоциирован с пониженной экспрессией eNOS и снижением продукции NO, что связано с повышенным риском эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии и коронарного вазоспазма [74]. Полиморфизм 894G>T (rs1799983) в гене *NOS3* приводит к замене аминокислоты Glu298Asp в структуре eNOS, что снижает стабильность и активность фермента. У курящих лиц и в условиях окислительного стресса данный вариант ассоциирован с угнетением продукции NO, повышением риска КМД и ИБС [73,75,76].

VEGF-A: ангиогенез, сосудистая проницаемость и эндотелиальный гомеостаз

Сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A) – ключевой медиатор ангиогенеза и поддержания эндотелиального гомеостаза [77]. Он индуцирует пролиферацию, выживание и миграцию эндотелиальных клеток, увеличивает сосудистую проницаемость и стимулирует eNOS-зависимую вазодилатацию [78,79].

Нарушения в экспрессии VEGF-A, включая отсутствие его изоформ VEGF164 и VEGF188, приводят к снижению капиллярной плотности и развитию ишемии и сердечной недостаточности [80,81]. Транскрипционный фактор GATA-4 регулирует экспрессию VEGF-A, и его снижение ассоциировано с ухудшением ангиогенеза [82].

Рецепторы VEGFR1 и VEGFR2, экспрессируемые в условиях гипоксии и окислительного стресса, опосредуют репаративные процессы в миокарде, включая ангиогенез, подавление апоптоза и вазодилатацию [83–86]. HIF-1α и другие индуцируемые гипоксией факторы активируют экспрессию VEGF-A и его рецепторов [87]. SNP rs3025039 и rs3025028 в гене *VEGFA* ассоциированы с нарушениями ангиогенеза и воспалением, способствующими КМД [88].

Вклад JAK/STAT, PON, HMOX и других генетических факторов в регуляцию сосудистого тонуса и воспаления

Сигнальный каскад Янус-киназы/сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (JAK/STAT) представляет собой критически важный путь, активируемый различными цитокинами и факторами роста, участвующими в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза [89]. Янус-киназы (JAKs), как нерецепторные тирозинкиназы, являются ключевыми медиаторами этих сигналов и активно вовлечены в регуляцию гематопозеза. Мутации JAK2, особенно наиболее изученная V617F в экзоне 14, выявлены в эндотелиальных клетках пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, такими как полицитемия вера, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз.

Конститутивная активация JAK2/STAT-сигналинга, индуцированная мутацией V617F, может приводить к прокоагулянтным состояниям, особенно в условиях воспалительной активации, за счёт повышения экспрессии адгезионных молекул, таких как Р-селектин и фактор фон Виллебранда (vWF) [90-92]. Кроме того, мутация JAK2 V617F ассоциирована с нарушением сосудистого тонуса, хроническим воспалением и повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [93].

Ген *PON1*, кодирующий параоксоназу, фермент с выраженной антиоксидантной активностью, ингибирует окисление липопротеидов низкой плотности, играя тем самым защитную роль в отношении эндотелиальной функции. Генетический вариант A632G ассоциирован с нарушением антиоксидантной активности и повышенным риском КМД [94]. Кроме того, фенотип Нр 2–2, определяемый SNP rs72294371 в гене гаптоглобина, нарушает функциональные свойства липопротеидов высокой плотности, что делает его независимым прогностическим маркером КМД [95].

Одним из ключевых факторов эндотелиальной дисфункции является гипергомоцистеинемия, обусловленная SNP C677T гена *MTHFR*, нарушающего превращение гомоцистеина в метионин. Повышенный уровень гомоцистеина оказывает неблагоприятное воздействие на биодоступность NO, снижая сосудистую релаксацию и способствуя КМД [96].

Гены *RNF39* (кодирующий белок с доменом безымянного пальца) и *ATP2B1* (кодирующий Ca²⁺-переносящую АТФазу) играют ключевую роль в регуляции воспаления и кальциевого гомеостаза в эндотелиальных клетках. Полиморфизм rs12818945 гена *ATP2B1* продемонстрировал значимую ассоциацию с повышенным риском КМД [97].

Гемоксигеназа (HMOX), катализирующая деградацию гема до биливердина, свободного железа и угарного газа, представлена двумя изоформами – *HMOX1* и *HMOX2*. Эти ферменты обладают антиоксидантными, противовоспалительными и антипролиферативными свойствами, играя защитную роль как в эндотелии, так и в VSMC [98, 99]. В условиях сосудистого повреждения *HMOX1* активно экспрессируется, способствуя восстановлению эндотелиального слоя. Данные Liang и соавт. [100] указывают на ассоциацию длинных повторов в промоторе гена *HMOX1* с повышенным риском КМД.

Патогенез КМД представляет собой сложное взаимодействие множества молекулярных сигнальных путей, включая вазоактивные медиаторы, такие как эндотелин-1 и оксид азота, и генетические полиморфизмы, влияющие на их синтез и функциональную активность. SNP в генах, кодирующих компоненты сигнальных путей VEGF, JAK/STAT, NO/eNOS и HMOX, а также в генах, регулирующих антиоксидантную защиту и липидный метаболизм, тесно связаны с развитием эндотелиальной дисфункции и микрососудистой ишемии. Совокупность этих данных открывает перспективы для персонализированного подхода к диагностике и терапии КМД на молекулярно-генетическом уровне.

Заключение

Традиционно ишемия миокарда ассоциируется с обструктивными формами ИБС. Тем не менее, КМД представляет собой самостоятельный и клинически значимый патофизиологический механизм развития ишемии, который может возникать как независимо от обструктивной ИБС, так и в сочетании с ней. КМД обусловлена как функциональными нарушениями – включая несостоятельность эндотелий-зависимой и -независимой вазодилатации, а также чрезмерную вазоконстрикцию, – так и структурными изменениями, такими как редукция плотности капилляров и их ремоделирование.

Микрососудистые аномалии могут выступать как пусковым фактором, так и компонентом комплексного каскада ишемических событий при ИБС, что подчёркивает их патогенетическую взаимосвязь. Коронарная микроциркуляция играет ключевую роль в регуляции сосудистого сопротивления и обеспечении адекватного коронарного кровотока. Эта регуляция осуществляется через сложное взаимодействие молекул и сигнальных каскадов, включающих вазоактивные медиаторы, ионные каналы, ферменты и регуляторные РНК. Среди них особое значение имеют VEGF/NO/eNOS-каскад, который обеспечивает ангиогенез и регуляцию сосудистого тонуса; ET-1/ROS/NF-κB-каскад, способствующий развитию воспаления и оксидативного стресса; JAK/STAT-сигналинг, вовлечённый в процессы клеточной пролиферации и иммунной регуляции; а также микроРНК-сети (например, miR-126, miR-155, miR-30b), осуществляющие тонкую посттранскрипционную регуляцию сосудистой функции.

SNP в ключевых генах могут оказывать как протективное, так и повреждающее действие на сосудистый гомеостаз. Нарушения функции ионных каналов, являющихся конечными эффектами регуляции коронарного кровотока, играют критическую роль в патогенезе КМД.

МикроРНК представляют собой перспективные мишени для терапевтической модуляции сосудистого тонуса и микрососудистого кровотока. Эндотелий, как активный регулятор сосудистой функции, контролирует тонус сосудов через высвобождение множества вазоактивных агентов, таких как NO, эндотелин и другие медиаторы. Генетическая и эпигенетическая модуляция экспрессии эндотелиальных факторов и сигнальных молекул открывает новые возможности для восстановления нарушенной функции эндотелия при КМД.

Таким образом, дальнейшее изучение молекулярных механизмов КМД, включая анализ полиморфизмов, экспрессию микроРНК и функцию ионных каналов, является важнейшим направлением для разработки новых диагностических маркеров и таргетных терапевтических стратегий, что позволит повысить точность диагностики, улучшить стратификацию риска и внедрить персонализированные подходы к лечению пациентов с коронарной микроциркуляторной дисфункцией.

Конфликт интересов

А.К. Шейхгасанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Черкашина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ф.А. Салаватова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.М. Алиева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ф.М. Алиева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Ненастьева заявляет об отсутствии конфликта интересов. З.Н. Адигузелова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.А. Керимова заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.К. Абдурахманова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Э.Р. Мурадханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Е. Кушнарев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Говоруха заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Анфимиадиза заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Шейхгасанова Анжела Кадиевна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-3720-3607

Черкашина Диана Александровна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1113-2127

Салаватова Фатима Абдуразаковна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2863-0739

Алиева Рафида Магомедовна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-2225-6060

Алиева Фариды Магомедовна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-2160-5808

Ненастьева Наталья Александровна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-6370-9718

Адигузелова Зиярат Низамиевна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-2303-912X

Керимова Гюльшан Адилевна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

Sheikhgасanova Anzhela K., student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-3720-3607

Cherkashina Diana A., student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1113-2127

Salavatova Fatima A., student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2863-0739

Alieva Rafida M., student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-2225-6060

Alieva Farida M., student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-2160-5808

Nenastyeva Natalya A., student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-6370-9718

Adiguzelova Ziyarat N., student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-2303-912X

Kerimova Gylulshan A., student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of

«Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-3935-5092

Абдурахманова Патимат Кадилавовна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5009-9772

Мурадханов Эдуард Робертович, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-6340-0080

Кушнарев Владислав Евгеньевич, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-3310-7252

Говоруха Александра Андреевна, студент федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-8756-9488

Анфимиади Вероника Андреевна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0003-1399-2600

the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-3935-5092

Abdurakhmanova Patimat K., student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5009-9772

Muradkhanov Eduard R., student, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-6340-0080

Kushnarev Vladislav E., student, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-3310-7252

Govorukha Aleksandra A., student, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-8756-9488

Anfimiadi Veronika A., student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-1399-2600

Вклад авторов

AKSh – вклад в концепцию исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

DACh – получение и анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

FAS – вклад в дизайн исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

RMA – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

AKSh – contribution to the concept of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

DACh – data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

FAS – contribution to the design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

RMA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ФМА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НАН – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЗНА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГАК – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПКА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЭРМ – интерпретация и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ВЕК – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГАА – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АВА – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

FMA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

NAN – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ZNA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GAK – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PKA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ERM – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

VEK – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GAA – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

AVA – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

Список литературы

1. Сапин М.Р., Милоков В.Е., Долгов Е.Н., Жарикова Т.С. Коронарные сосуды и гемомикроциркуляторное русло миокарда в норме и при ишемической болезни сердца. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013;12(1):5-10. [Sapin M.R., Milyukov V.E., Dolgov E.N., Zharikova T.S. Coronary vessels and myocardium microcirculatory bed in normal heart and ischemic heart disease. Regional blood circulation and microcirculation. 2013;12(1):5-10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2013-12-1-5-10>
2. Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Василевский Ю.В., Симаков С.С. Роль измерения фракционированного резерва кровотока при атеросклерозе коронарных артерий. Терапевтический архив. 2015;87(9):106-113. [Kopylov F.Yu., Bykova A.A., Vasilevsky Yu.V., Simakov S.S. Role of measurement of fractional flow reserve in coronary artery atherosclerosis. Therapeutic Archive. 2015;87(9):106-113. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh2015879106-113>
3. Hong KS, Kim K, Hill MA. Regulation of blood flow in small arteries: mechanosensory events underlying myogenic vasoconstriction. J Exerc Rehabil. 2020;16(3):207-215. doi: 10.12965/jer.2040432.216.

4. Koller A, Laughlin MH, Cenko E, et al. Functional and structural adaptations of the coronary macro- and microvasculature to regular aerobic exercise by activation of physiological, cellular, and molecular mechanisms: ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper. *Cardiovasc Res.* 2022;118(2):357-371. doi: 10.1093/cvr/cvab246.
5. Копьева К.В., Мальцева А.Н., Мочула А.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с коронарной микроваскулярной дисфункцией: результаты 12-месячного наблюдения с группой контроля. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(3):5269. [Kopyeva K.V., Maltseva A.N., Mochula A.V., Grakova E.V., Zavadovsky K.V. Adverse cardiovascular events in patients with coronary microvascular dysfunction: results of a 12-month follow-up with a control group. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(3):5269. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5269>
6. Sueda S, Sakaue T. Intracoronary ergonovine testing among 505 consecutive Japanese patients with angina-like chest pain and unobstructed coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2022;37(6):931-941. doi: 10.1007/s00380-021-02002-x.
7. Копьева К.В., Мальцева А.И., Мочула А.В., и др. . Роль маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе коронарной микроваскулярной дисфункции у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий. *Бюллетень сибирской медицины.* 2024;23(3):49-58. [Kopyeva K.V., Maltseva A.N., Mochula A.V., et al. The role of markers of endothelial dysfunction in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2024;23(3):49-58 (In Russ.).] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-49-58>
8. Yildiz M, Ashokprabhu N, Shewale A, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1032436. doi: 10.3389/fcvm.2022.1032436.
9. Копьева КВ, Мальцева АН, Мочула АВ, и др. Роль микроваскулярной дисфункции в патогенезе сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса. *Казанский медицинский журнал.* 2022;103(6):918-927. [Kopyeva KV, Maltseva AN, Mochula AV, et al. The role of microvascular dysfunction in the pathogenesis of heart failure with preserved -efficiency fraction. *Kazan medical journal.* 2022;103(6):918-927. (In Russ.).] doi: 10.17816/KMJ109034
10. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., и др. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда – РЕГИОН-ИМ. *Кардиология.* 2024;64(2):3-17. [Boytssov S.A., Shakhnovich R.M., Tereschenko S.N., et al. Features of the Reperfusion Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction According to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction – REGION-IM. *Kardiologiya.* 2024;64(2):3-17.]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.2.n2601>
11. Шерашов А.В., Шилова А.С., Першина Е.С., и др. Инфаркт миокарда без признаков обструктивного атеросклероза коронарных артерий. *Кардиология.* 2020;60(3):89-95. [Sherashov A.V., Shilova A.S., Pershina E.S., et al. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *Kardiologiya.* 2020;60(3):89-95. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n881>
12. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415-3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177.
13. Wium-Andersen MK, Villumsen MD, Wium-Andersen IK, et al. The familial and genetic contribution to the association between depression and cardiovascular disease: a twin cohort study. *Mol Psychiatry.* 2021;26(8):4245-4253. doi: 10.1038/s41380-020-00954-6.
14. Shi S, Zhong VW. Genetic susceptibility modifies the association between egg consumption and coronary artery disease. *Am J Clin Nutr.* 2023;118(4):735-736. doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.07.021
15. Stein AP, Harder J, Holmes HR, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in Coronary Microvascular Dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(4):e032137. doi: 10.1161/JAHA.123.032137.
16. Severino P, D'Amato A, Pucci M, et al. Ischemic Heart Disease and Heart Failure: Role of Coronary Ion Channels. *Int J Mol Sci.* 2020 ;21(9):3167. doi: 10.3390/ijms21093167.

17. Cheng J, Wen J, Wang N, et al. Ion Channels and Vascular Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(5):e146-e156. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312004
18. Goodwill AG, Dick GM, Kiel AM, Tune JD. Regulation of Coronary Blood Flow. *Compr Physiol.* 2017;7(2):321-382. doi: 10.1002/cphy.c160016
19. Yang HQ, Martinez-Ortiz W, Hwang J, et al. Palmitoylation of the KATP channel Kir6.2 subunit promotes channel opening by regulating PIP2 sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(19):10593-10602. doi: 10.1073/pnas.1918088117.
20. Li Y, Aziz Q, Tinker A. The Pharmacology of ATP-Sensitive K⁺ Channels (KATP). *Handb Exp Pharmacol.* 2021;267:357-378. doi: 10.1007/164_2021_466.
21. Severino P, D'Amato A, Mancone M, et al. Protection against Ischemic Heart Disease: A Joint Role for eNOS and the KATP Channel. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7927. doi: 10.3390/ijms24097927.
22. Yang M, Dart C, Kamishima T, Quayle JM. Hypoxia and metabolic inhibitors alter the intracellular ATP:ADP ratio and membrane potential in human coronary artery smooth muscle cells. *PeerJ.* 2020;8:e10344. doi: 10.7717/peerj.10344.
23. Severino P, D'Amato A, Netti L, et al. Susceptibility to ischaemic heart disease: Focusing on genetic variants for ATP-sensitive potassium channel beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(13):1495-1500. doi: 10.1177/2047487320926780.
24. Do Couto NF, Fancher I, Granados ST, et al. Impairment of microvascular endothelial Kir2.1 channels contributes to endothelial dysfunction in human hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2024;327(4):H1004-H1015. doi: 10.1152/ajpheart.00732.2023.
25. Severino P, D'Amato A, Prospero S, et al. Potential Role of eNOS Genetic Variants in Ischemic Heart Disease Susceptibility and Clinical Presentation. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(9):116. doi: 10.3390/jcdd8090116.
26. Dwenger MM, Ohanyan V, Navedo MF, Nystoriak MA. Coronary microvascular Kv1 channels as regulatory sensors of intracellular pyridine nucleotide redox potential. *Microcirculation.* 2018;25(1):10.1111/micc.12426. doi: 10.1111/micc.12426.
27. Xing H, Sabe SA, Shi G, et al. Role of Protein Kinase C in Metabolic Regulation of Coronary Endothelial Small Conductance Calcium-Activated Potassium Channels. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(3):e031028. doi: 10.1161/JAHA.123.031028.
28. Халиков АА, Кильдюшов ЕМ, Кузнецов КО, и др. Использование микроРНК с целью определения давности наступления смерти: обзор. *Судебная медицина.* 2021;7(3):132-138. [Halikov AA, Kildyushov EM, Kuznetsov KO, et al. Use of microRNA to estimate time science death: review. *Russian Journal of Forensic Medicine.* 2021;7(3):132-138]. doi: 10.17816/fm412
29. Kong AS, Lai KS, Lim SE, et al. miRNA in Ischemic Heart Disease and Its Potential as Biomarkers: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9001. doi: 10.3390/ijms23169001.
30. Sun L, Wang J, Lei J, et al. Differential gene expression and miRNA regulatory network in coronary slow flow. *Sci Rep.* 2024;14(1):8419. doi: 10.1038/s41598-024-58745-w.
31. Seyhan AA. Trials and Tribulations of MicroRNA Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1469. Doi: 10.3390/ijms25031469.
32. Li X, Sun M, Wang Z, et al. Recent advances in mechanistic studies of heart failure with preserved ejection fraction and its comorbidities-Role of microRNAs. *Eur J Clin Invest.* 2024;54(3):e14130. doi: 10.1111/eci.14130.
33. Singh R, Yadav V, Kumar S, Saini N. MicroRNA-195 inhibits proliferation, invasion and metastasis in breast cancer cells by targeting FASN, HMGCR, ACACA and CYP27B1. *Sci Rep.* 2015;5:17454. doi: 10.1038/srep17454.
34. Wakabayashi I, Eguchi R, Sotoda Y, et al. Blood levels of microRNAs associated with ischemic heart disease differ between Austrians and Japanese: a pilot study. *Sci Rep.* 2020;10(1):13628. doi: 10.1038/s41598-020-69332-0.

35. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K, et al. MiR30-GALNT1/2 Axis-Mediated Glycosylation Contributes to the Increased Secretion of Inactive Human Prohormone for Brain Natriuretic Peptide (proBNP) From Failing Hearts. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2):e003601. doi: 10.1161/JAHA.116.003601.
36. Horton WB, Barrett EJ. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. *Endocr Rev.* 2021;42(1):29-55. doi: 10.1210/endrev/bnaa025.
37. Veitch S, Njock MS, Chandy M, et al. MiR-30 promotes fatty acid beta-oxidation and endothelial cell dysfunction and is a circulating biomarker of coronary microvascular dysfunction in pre-clinical models of diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):31. doi: 10.1186/s12933-022-01458-z.
38. Hu Y, Xiong J, Wen H, et al. MiR-98-5p promotes ischemia/reperfusion-induced microvascular dysfunction by targeting NGF and is a potential biomarker for microvascular reperfusion. *Microcirculation.* 2021;28(1):e12657. doi: 10.1111/micc.12657.
39. Juni RP, Kocken JMM, Abreu RC, et al. MicroRNA-216a is essential for cardiac angiogenesis. *Mol Ther.* 2023;31(6):1807-1828. doi: 10.1016/j.ymthe.2023.04.007
40. Shah RV, Rong J, Larson MG, et al. Associations of Circulating Extracellular RNAs With Myocardial Remodeling and Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2018;3(9):871-876. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2371.
41. Greco S, Zaccagnini G, Perfetti A, et al. Long noncoding RNA dysregulation in ischemic heart failure. *J Transl Med.* 2016;14(1):183. doi: 10.1186/s12967-016-0926-5.
42. Greco S, Gorospe M, Martelli F. Noncoding RNA in age-related cardiovascular diseases. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;83:142-55. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.011.
43. Thum T, Condorelli G. Long noncoding RNAs and microRNAs in cardiovascular pathophysiology. *Circ Res.* 2015;116(4):751-62. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303549.
44. Drakos SG, Badolia R, Makaju A, et al. Distinct Transcriptomic and Proteomic Profile Specifies Patients Who Have Heart Failure With Potential of Myocardial Recovery on Mechanical Unloading and Circulatory Support. *Circulation.* 2023;147(5):409-424. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056600.
45. Chung JH, Lee KE, Lee JM, et al. Effect of Sex Difference of Coronary Microvascular Dysfunction on Long-Term Outcomes in Deferred Lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(14):1669-1679. doi: 10.1016/j.jcin.2020.04.002.
46. Adamou A, Mavrovounis G, Beltsios ET, et al. The rs1333040 and rs10757278 9p21 locus polymorphisms in patients with intracranial aneurysm: a meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2023;133(7):770-781. doi: 10.1080/00207454.2021.1976171.
47. Perzel Mandell KA, Eagles NJ, et al. Genome-wide sequencing-based identification of methylation quantitative trait loci and their role in schizophrenia risk. *Nat Commun.* 2021;12(1):5251. doi: 10.1038/s41467-021-25517-3.
48. Xu B, Xu Z, Chen Y, et al. Genetic and epigenetic associations of ANRIL with coronary artery disease and risk factors. *BMC Med Genomics.* 2021;14(1):240. doi: 10.1186/s12920-021-01094-8.
49. Li YY, Wang H, Zhang YY. CDKN2B-AS1 gene rs4977574 A/G polymorphism and coronary heart disease: A meta-analysis of 40,979 subjects. *J Cell Mol Med.* 2021;25(18):8877-8889. doi: 10.1111/jcmm.16849.
50. Quiroga C, Mancilla G, Oyarzun I, et al. Moderate Exercise in Spontaneously Hypertensive Rats Is Unable to Activate the Expression of Genes Linked to Mitochondrial Dynamics and Biogenesis in Cardiomyocytes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:546. doi: 10.3389/fendo.2020.00546.
51. Gomes JL, Fernandes T, Soci UP, et al. Obesity Downregulates MicroRNA-126 Inducing Capillary Rarefaction in Skeletal Muscle: Effects of Aerobic Exercise Training. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:2415246. doi: 10.1155/2017/2415246.
52. Соболева Г.Н., Федулов В.К., Самко А.Н., Левицкий И.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Карпов Ю.А. Прогностическое значение дисфункции эндотелия коронарных и плечевой артерии, традиционных факторов риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с микрососудистой стенокардией. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(3):54-58. [Soboleva G.N., Fedulov V.K., Samko A.N., et al. Prognostic value of endothelial dysfunction in coronary and

- brachial arteries, and common risk factors in development of cardiovascular complications in patients with microvascular angina. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):54-58. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-54-58>
53. Alexy T, Detterich J, Connes P, et al. Physical Properties of Blood and their Relationship to Clinical Conditions. *Front Physiol*. 2022;13:906768. doi: 10.3389/fphys.2022.906768.
 54. Ali H. SCUBE2, vascular endothelium, and vascular complications: A systematic review. *Biomed Pharmacother*. 2020;127:110129. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110129
 55. Shan J, Liu S, Liu Y, Zhu J. C/EBP Homologous Protein: A Potential Therapeutic Target for Atherosclerosis Treatment? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024;38(3):415. doi: 10.1007/s10557-022-07424-x.
 56. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):357-418. doi: 10.1124/pr.115.011833.
 57. Ford TJ, Corcoran D, Padmanabhan S, et al. Genetic dysregulation of endothelin-1 is implicated in coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J*. 2020;41(34):3239-3252. doi: 10.1093/eurheartj/ehz915.
 58. Trindade M, Oigman W, Fritsch Neves M. Potential Role of Endothelin in Early Vascular Aging. *Curr Hypertens Rev*. 2017;13(1):33-40. doi: 10.2174/1573402113666170414165735
 59. Guo P, Xing C, Fu X, et al. Ras inhibits TGF- β -induced KLF5 acetylation and transcriptional complex assembly via regulating SMAD2/3 phosphorylation in epithelial cells. *J Cell Biochem*. 2020;121(3):2197-2208. doi: 10.1002/jcb.29443.
 60. Barp CG, Benedet PO, Assreuy J. Perivascular adipose tissue phenotype and sepsis vascular dysfunction: Differential contribution of NO, ROS and beta 3-adrenergic receptor. *Life Sci*. 2020;254:117819. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117819
 61. Abdulsalam TM, Hasanin AH, Mohamed RH, El Sayed Badawy A. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (thiorphan/irbesartan) decreased ischemia-reperfusion induced ventricular arrhythmias in rat; in vivo study. *Eur J Pharmacol*. 2020;882:173295. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173295.
 62. Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(3):243-249. doi: 10.2174/1570161118666200421142542.
 63. Yang CC, Hsiao LD, Su MH, Yang CM. Sphingosine 1-Phosphate Induces Cyclooxygenase-2/Prostaglandin E2 Expression via PKC α -dependent Mitogen-Activated Protein Kinases and NF- κ B Cascade in Human Cardiac Fibroblasts. *Front Pharmacol*. 2020;11:569802. doi: 10.3389/fphar.2020.569802
 64. Gupta RM, Hadaya J, Trehan A, et al. A Genetic Variant Associated with Five Vascular Diseases Is a Distal Regulator of Endothelin-1 Gene Expression. *Cell*. 2017;170(3):522-533.e15. doi: 10.1016/j.cell.2017.06.049.
 65. Lim TK, Noman A, Choy AMJ, et al. The APEX trial: Effects of allopurinol on exercise capacity, coronary and peripheral endothelial function, and natriuretic peptides in patients with cardiac syndrome X. *Cardiovasc Ther*. 2018;36(1). doi: 10.1111/1755-5922.12311.
 66. Konijn LCD, Takx RAP, Mali WPTM, et al. Different Lower Extremity Arterial Calcification Patterns in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia Compared with Asymptomatic Controls. *J Pers Med*. 2021;11(6):493. doi: 10.3390/jpm11060493.
 67. Shaw J, Anderson T. Coronary endothelial dysfunction in non-obstructive coronary artery disease: Risk, pathogenesis, diagnosis and therapy. *Vasc Med*. 2016;21(2):146-55. doi: 10.1177/1358863X15618268.
 68. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology*. 2021;72(7):604-615. doi: 10.1177/0003319720987752.
 69. Eroglu E, Kocyigit I, Lindholm B. The endothelin system as target for therapeutic interventions in cardiovascular and renal disease. *Clin Chim Acta*. 2020;506:92-106. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.008.
 70. Radulović S, Gottschalk B, Hörl G, et al. Endothelial lipase increases eNOS activating capacity of high-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020;1865(4):158612. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158612.

71. Fedele G, Castiglioni S, Trapani V, et al. Impact of Inducible Nitric Oxide Synthase Activation on Endothelial Behavior under Magnesium Deficiency. *Nutrients*. 2024;16(10):1406. doi: 10.3390/nu16101406.
72. Mehta PK, Huang J, Levit RD, et al. Ischemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): A narrative review. *Atherosclerosis*. 2022;363:8-21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.11.009.
73. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*. 1999;99(22):2864-70. doi: 10.1161/01.cir.99.22.2864.
74. Shahid SU; Shabana; Rehman A. Association Patterns of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene (NOS3) Variant Glu298Asp with Blood Pressure and Serum Lipid Levels in Subjects with Coronary Artery Disease from Pakistan. *Ann Hum Genet*. 2017;81(4):129-134. doi: 10.1111/ahg.12192
75. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, et al. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10(1):4-18. doi: 10.2174/157016112798829760.
76. Diler SB, Öden A. The T -786C, G894T, and Intron 4 VNTR (4a/b) Polymorphisms of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene in Prostate Cancer Cases. *Genetika*. 2016;52(2):249-54. doi: 10.7868/s0016675816020028
77. Nassereddine S, Hassani Idrissi H, Habbal R, et al. The polymorphism G894 T of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene is associated with susceptibility to essential hypertension (EH) in Morocco. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):127. doi: 10.1186/s12881-018-0638-1
78. Aoyama R, Kubota Y, Tara S, et al. Vascular Endothelial Dysfunction in Myeloproliferative Neoplasms and Gene Mutations. *Int Heart J*. 2022;63(4):661-668. doi: 10.1536/ihj.22-003
79. Wiszniak S, Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. *Biomolecules*. 2021;11(1):128. doi: 10.3390/biom11010128
80. Altara R, Booz GW. Editorial: Cardiac Microvascular Endothelium Contribution to Cardiac Myocyte Growth, Structure, and Contractile Function. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:130. doi: 10.3389/fcvm.2019.00130. P
81. Mangialardi G, Madeddu P. New vascular endothelial growth factor isoforms promise to increase myocardial perfusion without stealing. *Heart*. 2016;102(21):1697-1698. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309845.
82. Dittrich GM, Froese N, Wang X, et al. Fibroblast GATA-4 and GATA-6 promote myocardial adaptation to pressure overload by enhancing cardiac angiogenesis. *Basic Res Cardiol*. 2021;116(1):26. doi: 10.1007/s00395-021-00862-y.
83. Taimeh Z, Loughran J, Birks EJ, Bolli R. Vascular endothelial growth factor in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(9):519-30. doi: 10.1038/nrcardio.2013.94.
84. Tang J, Wang J, Kong X, et al. Vascular endothelial growth factor promotes cardiac stem cell migration via the PI3K/Akt pathway. *Exp Cell Res*. 2009;315(20):3521-31. doi: 10.1016/j.yexcr.2009.09.026.
85. Illigens BM, Casar Berazaluce A, Poutias D, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Prevents Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Hypertrophy. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(3):932-939. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.112.
86. Lv YX, Zhong S, Tang H, et al. VEGF-A and VEGF-B Coordinate the Arteriogenesis to Repair the Infarcted Heart with Vagus Nerve Stimulation. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(2):433-449. doi: 10.1159/000491775..
87. Sato T, Takeda N. The roles of HIF-1 α signaling in cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2023;81(2):202-208. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.09.002.
88. Liu M, Zhai L, Yang Z, et al. Integrative Proteomic Analysis Reveals the Cytoskeleton Regulation and Mitophagy Difference Between Ischemic Cardiomyopathy and Dilated Cardiomyopathy. *Mol Cell Proteomics*. 2023;22(12):100667. doi: 10.1016/j.mcpro.2023.100667.
89. Ольховский И.А., Горбенко А.С., Столяр М.А. и др. Частота выявления соматической мутации V617F в ген JAK2 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Терапевтический архив*.

- 2019; 91 (7): 25–28. [Olkhovskiy I.A., Gorbenko A.S., Stolyar M.A., et al. Somatic mutation of the V617F JAK2 gene in patients of the cardiovascular diseases. Therapeutic Archive. 2019; 91 (7): 25–28]. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000245
90. Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):402. doi: 10.1038/s41392-021-00791-1.
91. Guy A, Gourdou-Latyszenok V, Le Lay N, et al. Vascular endothelial cell expression of JAK2V617F is sufficient to promote a pro-thrombotic state due to increased P-selectin expression. Haematologica. 2019;104(1):70-81. doi: 10.3324/haematol.2018.195321.
92. Beckman JD, DaSilva A, Aronovich E, et al. JAK-STAT inhibition reduces endothelial prothrombotic activation and leukocyte-endothelial proadhesive interactions. J Thromb Haemost. 2023;21(5):1366-1380. doi: 10.1016/j.jtha.2023.01.027
93. Guadall A, Lesteven E, Letort G, et al. Endothelial Cells Harboring the JAK2V617F Mutation Display Pro-Adherent and Pro-Thrombotic Features. Thromb Haemost. 2018;118(9):1586-1599. doi: 10.1055/s-0038-1667015.
94. Mashiba J, Koike G, Kamiunten H, et al. Vasospastic angina and microvascular angina are differentially influenced by PON1 A632G polymorphism in the Japanese. Circ J. 2005;69(12):1466-71. doi: 10.1253/circj.69.1466.
95. Asleh R, Levy AP, Levy NS, et al. Haptoglobin Phenotype Is Associated With High-Density Lipoprotein-Bound Hemoglobin Content and Coronary Endothelial Dysfunction in Patients With Mild Nonobstructive Coronary Artery Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(4):774-786. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312232.
96. Lai WK, Kan MY. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. Ann Nutr Metab. 2015;67(1):1-12. doi: 10.1159/000437098
97. Weng L, Taylor KD, Chen YD, et al. Genetic loci associated with nonobstructive coronary artery disease in Caucasian women. Physiol Genomics. 2016;48(1):12-20. doi: 10.1152/physiolgenomics.00067.2015
98. Wenzel P, Rossmann H, Müller C, et al. Heme oxygenase-1 suppresses a pro-inflammatory phenotype in monocytes and determines endothelial function and arterial hypertension in mice and humans. Eur Heart J. 2015;36(48):3437-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehv544.
99. Ayer A, Zarjou A, Agarwal A, Stocker R. Heme Oxygenases in Cardiovascular Health and Disease. Physiol Rev. 2016;96(4):1449-508. doi: 10.1152/physrev.00003.2016.
100. Liang KW, Lee WJ, Lee IT, et al. Subjects with microvascular angina have longer GT repeats polymorphism in the haem oxygenase-1 gene promoter. Biomarkers. 2020;25(2):144-148. doi: 10.1080/1354750X.2020.1713214.

Для цитирования: Шейхгасанова А.К., Черкашина Д.А., Салаватова Ф.А., Алиева Р.М., Алиева Ф.М., Ненастьева Н.А., Адигузелова З.Н., Керимова Г.А., Абдурахманова П.К., Мурадханов Э.Р., Кушнарев В.Е., Говоруха А.А., Анфимиади В.А. Генетическая архитектура коронарной микрососудистой дисфункции: полиморфизмы, сигнальные каскады и молекулярные мишени. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025. Опубликовано онлайн 11.07.2025

To cite: Sheikhgasanova A.K., Cherkashina D.A., Salavatova F.A., Alieva R.M., Alieva F.M., Nenastieva N.A., Adiguzelova Z.N., Kerimova G.A., Abdurakhmanova P.K., Muradkhanov E.R., Kushnarev V.E., Govorukha A.A., Anfimiadi V.A. Genetic architecture of coronary microvascular dysfunction: polymorphisms, signaling pathways, and molecular targets. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025. Published Online 11 July 2025