

Уровень микро-РНК у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий

Яхонтов Д. А.¹, Останина Ю. О.¹, Конончук В. В.^{2,3}, Гуляева Л. Ф.², Калинина Т. С.², Алексеёнок Е. Ю.², Колягина М. К.²

Цель. Оценка уровня микроРНК (мРНК) -21, -22, -126, -221 у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с пограничными стенозами коронарных артерий (КА) в зависимости от сопутствующей патологии и гендерной принадлежности.

Материал и методы. Обследовано 37 больных со стабильной ИБС 1-3 функционального класса 49-59 лет с пограничными (40-70%) стенозами КА. Определение относительного уровня мРНК проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистический анализ проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты. Уровень мРНК-221 был выше в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с наличием метаболически неблагоприятного (нездорового) фенотипа ожирения (МНФО), но без сахарного диабета (СД) ($p=0,042$). Уровни мРНК-22 и мРНК-126 были выше в группе больных со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД ($p=0,007$ и $p=0,034$, соответственно). При анализе уровней мРНК больных стабильной ИБС в зависимости от пола без учета фенотипа, значения мРНК-21 и мРНК-221 были выше у мужчин ($p=0,021$ и $p=0,014$, соответственно). Изучение гендерных особенностей содержания мРНК применительно к различным фенотипам выявило повышение уровня мРНК-22 у мужчин при наличии МНФО и СД ($p=0,048$) и повышение уровня мРНК-126 у женщин при наличии сопутствующего СД в сравнении как с больными ИБС без МНФО и без СД ($p=0,018$), так и с больными ИБС с МНФО без СД ($p=0,007$).

Заключение. Изучение уровня мРНК у больных ИБС с пограничными стенозами КА представляет большой интерес и отражает перспективное направление диагностики исходя из коморбидной патологии.

Ключевые слова: микроРНК, фенотипы ожирения, ишемическая болезнь сердца, пограничные стенозы коронарных артерий.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²Федеральный исследовательский центр

фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск; ³Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Яхонтов Д. А. — д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0003-4735-5178, Останина Ю. О.* — к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0002-4810-4795, Конончук В. В. — м.н.с., н.с., ORCID: 0000-0003-4070-2421, Гуляева Л. Ф. — г.н.с., ORCID: 0000-0002-7693-3777, Калинина Т. С. — н.с., ORCID: 0000-0002-2698-0866, Алексеёнок Е. Ю. — м.н.с., ORCID: 0000-0002-7850-7931, Колягина М. К. — лаборант исследователь, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): julia679@yandex.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, МНФО — метаболически неблагоприятный (нездоровый) фенотип ожирения, КА — коронарные артерии, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, мРНК — микро-рибонуклеиновая кислота, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Рукопись получена 15.09.2022

Рецензия получена 24.09.2022

Принята к публикации 04.10.2022



Для цитирования: Яхонтов Д. А., Останина Ю. О., Конончук В. В., Гуляева Л. Ф., Калинина Т. С., Алексеёнок Е. Ю., Колягина М. К. Уровень микро-РНК у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5224. doi:10.15829/1560-4071-2022-5224. EDN EDDUTU

MicroRNA level in patients with stable coronary artery disease with borderline coronary artery stenosis

Yakhontov D. A.¹, Ostanina Yu. O.¹, Kononchuk V. V.^{2,3}, Gulyaeva L. F.², Kalinina T. S.², Alekseyonok E. Yu.², Kolyagina M. K.²

Aim. To assess the level of microRNA (miR) -21, -22, -126, -221 in patients with coronary artery disease (CAD) with borderline coronary artery stenosis depending on comorbidities and sex.

Material and methods. We examined 37 patients with class 1-3 stable CAD aged 49-59 years with borderline (40-70%) coronary artery stenosis. The relative level of miRNA was determined using real-time polymerase chain reaction. Statistical analysis was performed using the non-parametric Mann-Whitney U-test. $P < 0,05$ were considered statistically significant.

Results. The miR-221 level was higher in the group of patients with stable CAD with borderline coronary artery stenosis with a metabolically unhealthy obesity (MUO) phenotype, but without diabetes ($p=0,042$). The level of miR-22 and miR-126 was higher in the group of patients with stable CAD phenotype with borderline stenosis and diabetes ($p=0,007$ and $p=0,034$, respectively). The analysis of miR levels in stable CAD patients depending on sex, without taking into account the phenotype, found that miR-21 and miR-221 values were higher in men ($p=0,021$ and $p=0,014$, respectively). The study of the sex characteristics of miR content in relation to different phenotypes revealed an increase of miR-22 levels in men with MUO and diabetes ($p=0,048$) and an increase of miR-126

levels in women with concomitant diabetes in the comparison both with patients without MUO and diabetes ($p=0,018$), as well as with MUO and without diabetes ($p=0,007$).

Conclusion. The study of the miRNA level in patients with CAD with borderline coronary artery stenosis is of great interest and reflects a promising direction in diagnosis based on comorbid pathology.

Keywords: miRNA, obesity phenotypes, coronary artery disease, borderline coronary artery stenosis.

Relationships and Activities: none.

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk; ³E. N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Yakhontov D. A. ORCID: 0000-0003-4735-5178, Ostanina Yu. O.* ORCID: 0000-0002-4810-4795, Kononchuk V. V. ORCID: 0000-0003-4070-2421, Gulyaeva L. F.

ORCID: 0000-0002-7693-3777, Kalinina T.S. ORCID: 0000-0002-2698-0866, Alekseyonok E. Yu. ORCID: 0000-0002-7850-7931, Kolyagina M.K. ORCID: none.

*Corresponding author: julia679@yandex.ru

Received: 15.09.2022 Revision Received: 24.09.2022 Accepted: 04.10.2022

For citation: Yakhontov D. A., Ostanina Yu. O., Kononchuk V. V., Gulyaeva L. F., Kalinina T. S., Alekseyonok E. Yu., Kolyagina M. K. MicroRNA level in patients with stable coronary artery disease with borderline coronary artery stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5224. doi:10.15829/1560-4071-2022-5224. EDN EDDUTU

Ключевые моменты

- Данные по гендерным особенностям концентрации микроРНК у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сопутствующей патологией представляют большой практический интерес, однако мало представлены в литературе и требуют дальнейшего изучения.

Key messages

- Data on sex characteristics of miRNA concentration in patients with stable CAD with borderline coronary artery stenosis and comorbidities are of great practical interest, but they are little represented in the literature and require further study.

Полученные данные о циркулирующих микроРНК (мРНК) произвели революцию в области молекулярной биологии благодаря их потенциалу в качестве диагностического и прогностического биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). мРНК являются внутриклеточными тканеспецифическими молекулами, не подвергающимися разрушению ферментами РНКазами. Они высвобождаются в циркуляторное русло различными путями, включая активную секрецию, апоптоз или некроз. Так как ряд нуклеотидных последовательностей поступает из клеток в жидкие среды организма, в т.ч. и в кровь, то уровень их экспрессии легко доступен оценке. мРНК принимают участие в патогенезе атеросклероза на всех его этапах [1]. В последние годы появились работы, посвящённые роли мРНК в прогрессировании коронарного атеросклероза. Однако сведения о взаимосвязи мРНК со степенью тяжести и распространённостью атеросклероза коронарных артерий (КА) противоречивы [1, 2].

Показано, что мРНК в качестве внутри- и межклеточных сигнальных молекул воздействуют на эндотелиальные клетки. Некоторые мРНК, например, мРНК-126, участвуют в регуляции воспаления в сосудистой стенке, контролируют экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1, E-SEL в эндотелиоцитах [3]. Атеропротективные свойства мРНК-126 реализуются посредством влияния на ангиогенез и репарацию эндотелиальных клеток [4, 5].

мРНК-21 представляет собой 22-нуклеотидную длинную мРНК, которая участвует в развитии различных ССЗ, включая сердечную недостаточность, дилатационную кардиомиопатию, инфаркт миокарда (ИМ) и диабетическую кардиомиопатию. Экспрессия мРНК-21 обеспечивает протекторную роль после повреждения мышцы сердца. Помимо этого, экспрессия мРНК-21 тесно связана с гипер-

трофией левого желудочка и фиброзом миокарда [6]. Увеличение экспрессии мРНК-21 может быть полезно в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у бессимптомных пациентов в т.ч. при сахарном диабете (СД) 2 типа. Влияние на мРНК-21 уменьшает площадь ИМ и защищает кардиомиоциты от дальнейших повреждений и гибели за счет уменьшения области ишемии миокарда и степени его повреждения [7].

мРНК-22 является мощным ингибитором аутофагии кардиомиоцитов. Уровень экспрессии специфического мРНК-22 увеличивается в процессе старения кардиомиоцитов. Ингибирование мРНК-22 в стареющих кардиомиоцитах способствует активации аутофагии и торможению патологической гипертрофии. По данным Гареева И. Ф. и др. применение анти-мРНК-22 после ИМ у пожилых мышей предотвратило ремоделирование сердца и улучшило функцию сердца с помощью активации сердечной аутофагии [7].

мРНК-126 идентифицирована как основной регулятор компенсаторного ангиогенеза, стимуляция которого рассматривается как новая возможная стратегия лечения ишемии миокарда [8]. СД заметно снижает экспрессию белков мРНК-126. С другой стороны, по данным Venkat P, et al. [9] увеличение экспрессии мРНК-126 за счет активации пути ангиогенеза в ткани сердца возможно на фоне высокоинтенсивных интервальных тренировок. А поскольку усиление ангиогенеза через путь мРНК-126 жизненно важно для компенсации повреждения сердца, вызванного диабетом, использование стандартных интервальных упражнений может обсуждаться в качестве новой терапевтической цели при диабетической кардиомиопатии.

По данным Ghorbani S, et al., уровни мРНК-21 и мРНК-126 существенно не различались в сыворотке между пациентами с СД и без него. Однако уровень мРНК-21 у пациентов с ожирением был значительно ниже, чем у худых субъектов независимо

от наличия СД. Была выявлена значительная отрицательная корреляция между количеством мРНК-21 и индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии, уровнями инсулина и НОМА-IR у лиц с отсутствием и наличием СД [10].

Экспрессия циркулирующей мРНК-221/222 повышена у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и положительно коррелирует с тяжестью поражения КА. Циркулирующие мРНК-221/222 могут быть рассмотрены как новые биомаркеры для диагностики стеноза КА $\geq 50\%$ и возникновения ОКС [11].

Целью исследования явилось изучение уровня мРНК-21, -22, -126, -221 у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с пограничными стенозами КА в зависимости от сопутствующей патологии и гендерной принадлежности.

Материал и методы

На базе ГБУЗ НСО "Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер" обследовано 37 больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России (№ 129 от 30.11.2020г). Всем пациентам проводились общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование сердца и коронароангиография. Наличие ожирения определялось по критериям Всемирной организации здравоохранения (ИМТ ≥ 30). Критерии включения в исследование: стабильная ИБС с пограничными (40-70%) стенозами КА; возраст до 60 лет; подписанное добровольное информированное согласие. Критерии невключения: ИМ и ОКС давностью < 6 мес.; ранее перенесенные оперативные вмешательства на КА; онкологические заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; острые инфекционные заболевания; психические заболевания; семейная гиперхолестеринемия.

Сбор и хранение образцов плазмы крови пациентов с диагнозом ИБС. 37 образцов плазмы от пациентов с диагнозом ИБС были собраны в Новосибирском областном клиническом кардиологическом диспансере в 2021-2022гг. Сбор крови производился в вакутейнеры с ЭДТА (Cerebrum, Китай) с последующим отделением плазмы центрифугированием. Полученная плазма крови хранилась при -70°C до проведения экспериментов.

Выделение мРНК. Выделение фракции мРНК из плазмы крови пациентов осуществлялось реагентом TRIzol™ LS Reagent (Invitrogen™, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Выделенный генетический материал хранился при -70°C .

Обратная транскрипция и полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени. Относительные уровни экспрессии мРНК измеряли с по-

мощью ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием "stem-loop" праймеров и коммерческого набора RT-M-MuLV-RN (БиолабМикс, Россия). ПЦР в реальном времени проводили с использованием реакционной смеси БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (2×) (БиолабМикс, Россия). Для обнаружения продуктов ПЦР применяли систему обнаружения CFX96™ (Bio-Rad Laboratories, США). мРНК-16 использовали для нормализации данных.

Использовались следующие праймеры для обратной транскрипции: мРНК-16 5'-GTCGTATCCA GTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACG ACCGCCAAT-3'; мРНК-21 5'-GTCGTATCCAGTGC AGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACTCA ACATC-3'; мРНК-22 5'-GTCGTATCCAGTGCAGG GTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACAGTT CT-3'; мРНК-126 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACCGCATTAT-3'; мРНК-221 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAG GTATTCGCACTGGATACGACGAAACCCA-3'.

Для обратной транскрипции-ПЦР использовали следующие специфические олигонуклеотиды:

1) Прямые праймеры:

мРНК-16 5'-GGCGTAGCAGCACGTAAT-3';
мРНК-21 5'-GCCGCTAGCTTATCAGACT-3';
мРНК-22, 5'-GCCGAAGCTGCCAGTTGA-3';
мРНК-126, 5'-GCCGCTCGTACCGTGAGTA-3';
мРНК-221, 5'-GCCGCAGCTACATTGTCTGC-3';

2) Обратный праймер:

5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'.

Каждый образец анализировали в трех повторах. Относительный уровень экспрессии оценивали на основе значений порогового цикла (Ct) с учетом эффективности ПЦР (E) как для анализируемой, так и для эталонной мРНК.

Статистический анализ. Для статистического анализа данных использовалось Программное обеспечение STATISTICA (версия 12; TIBCO Software Inc., США). Данные представлены в виде медианных значений. Статистический анализ проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Данные с $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Протеомный анализ".

Результаты

Анализ выборки 37 больных стабильной ИБС (стенокардия напряжения 1-3 функционального класса; 18 мужчин и 19 женщин) с пограничными стенозами КА позволил распределить обследованных на 3 группы исходя из преобладающей клинико-анамнестической картины. Первую группу составили 17 пациен-

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов

№	Группа	Количество пациентов	Возраст, лет	М/Ж
1	ИБС без МНФО и СД	17 (45,9%)	55,1 [50; 57]	9/8
2	ИБС с МНФО без СД	13 (35,2%)	54 [49; 58]	7/6
3	ИБС с СД 2 типа	7 (18,9%)	56 [53; 59]	2/5

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, МНФО — метаболически неблагоприятный (нездоровый) ожирения, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

Связь уровней мРНК в плазме с характером сопутствующей патологии

Патологии пациентов	Относительный уровень* мРНК и р-значение							
	мРНК-21	P	мРНК-22	P	мРНК-126	P	мРНК-221	p
ИБС без МНФО и СД	1		1		1		1	
ИБС с МНФО без СД	1,48	0,193	1,29	0,364	1,28	0,444	1,56	0,042
ИБС и СД	1,15	0,526	2,45	0,007	3,67	0,034	0,56	0,860
Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия СД								
ИБС без СД (ИБС без МНФО и СД + ИБС с МНФО без СД)	1		1		1		1	
ИБС и СД	0,85	0,890	2,18	0,014	3,17	0,020	0,40	0,405

Примечание: * — медиана различий уровней мРНК в плазме пациентов с наличием и отсутствием сопутствующих заболеваний; результаты нормированы либо к случаям без МНФО и СД, либо к случаям без СД.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, мРНК — микро-рибонуклеиновая кислота, МНФО — неблагоприятный (нездоровый) фенотип ожирения, СД — сахарный диабет.

Таблица 3

Связь уровней мРНК с полом пациентов

Пол	Относительный уровень* мРНК и р-значение							
	мРНК-21	P	мРНК-22	P	мРНК-126	P	мРНК-221	p
Мужчины/женщины	1,50	0,021	1,65	0,329	1,28	0,616	3,12	0,014

Примечание: * — медиана различий уровней мРНК в плазме пациентов разного пола; результаты нормированы к уровню мРНК в плазме пациентов женского пола.

Сокращение: мРНК — микро-рибонуклеиновая кислота.

тов со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без ожирения и СД (55,1 [50; 57] лет, 9 мужчин и 8 женщин), вторую — 13 пациентов со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и метаболически неблагоприятным (нездоровым) фенотипом ожирения (МНФО) без СД (54 [49; 58] лет, 7 мужчин и 6 женщин), и третью — 7 пациентов со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с СД 2 типа (56 [53; 59] лет, 2 мужчины и 5 женщин), таблица 1. У всех обследованных имела место гипертоническая болезнь с наличием артериальной гипертензии 1-2 степени.

При определении связи уровней мРНК в плазме с различными фенотипами больных ИБС с пограничными стенозами КА результаты нормировали либо к случаям без МНФО и СД, либо к случаям без СД.

Проведенный анализ выявил повышение уровня мРНК-221 в группе больных со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с наличием МНФО, но без СД ($p=0,042$), и повышение уровня мРНК-22 и мРНК-126 в группе больных со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД ($p=0,007$

и $p=0,034$, соответственно), таблица 2. При дифференцировке групп по наличию и отсутствию СД уровень мРНК-22 и мРНК-126 был более высоким у пациентов с наличием диабета (3 группа).

При гендерном анализе концентрации мРНК без учета фенотипа больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА обнаружены более высокие значения уровня мРНК-21 и мРНК-221 у мужчин в сравнении с женщинами ($p=0,021$ и $0,014$ соответственно; табл. 3).

Уровень мРНК-22 был достоверно выше в плазме крови мужчин со стабильной ИБС с пограничными стенозом КА при наличии МНФО и СД (группы 2 и 3); $p=0,048$, таблица 4.

У женщин со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА содержание мРНК-126 было выше при наличие сопутствующего СД (3 группа) как в сравнении с больными ИБС без МНФО и СД (1 группа; $p=0,018$), так с объединенной группой больных с ИБС без МНФО и СД и ИБС с МНФО без СД (2 группа; $p=0,007$). Кроме того, у женщин с на-

Таблица 4

Связь уровней мРНК пациентов мужского пола с наличием сопутствующей патологии

Патологии пациентов	Относительный уровень* мРНК и р-значение							
	мРНК-21	P	мРНК-22	P	мРНК-126	P	мРНК-221	p
ИБС без МНФО и СД	1		1		1		1	
ИБС с МНФО без СД	1,67	0,235	2,40	0,083	1,51	0,596	3,12	0,105
ИБС и СД	2,70	0,561	4,46	0,175	2,53	0,149	2,62	0,245
ИБС и МНФО и СД	1,67	0,213	2,40	0,048	2,06	0,377	2,62	0,067
Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия СД								
ИБС без СД	1		1		1		1	
ИБС и СД	1,94	0,767	2,37	0,374	2,53	0,105	1,69	0,884

Примечание: * — медиана различий уровней мРНК в плазме пациентов с наличием и отсутствием сопутствующих заболеваний; результаты нормированы либо к случаям без МНФО и СД, либо к случаям без СД.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, мРНК — микро-рибонуклеиновая кислота, МНФО — неблагоприятный (нездоровый) фенотип ожирения, СД — сахарный диабет.

Таблица 5

Связь уровней мРНК пациентов женского пола с наличием сопутствующей патологии

Патологии пациентов	Относительный уровень* мРНК и р-значение							
	мРНК-21	P	мРНК-22	p	мРНК-126	P	мРНК-221	P
ИБС без МНФО и СД	1		1		1		1	
ИБС с МНФО без СД	0,78	0,799	1,12	0,799	1,34	0,508	1,04	0,637
ИБС и СД	0,78	0,671	2,41	0,051	3,84	0,018	0,34	0,073
ИБС с МНФО и СД	0,78	0,722	1,41	0,156	1,87	0,056	0,47	0,452
Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия СД								
ИБС без СД (ИБС без МНФО и СД + ИБС с МНФО без СД)	1		1		1		1	
ИБС и СД	0,89	0,585	2,33	0,025	3,84	0,007	0,34	0,043

Примечание: * — медиана различий уровней мРНК в плазме пациентов с наличием и отсутствием сопутствующих заболеваний; результаты нормированы либо к случаям без МНФО и СД, либо к случаям без СД.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, мРНК — микро-рибонуклеиновая кислота, МНФО — неблагоприятный (нездоровый) фенотип ожирения, СД — сахарный диабет.

личием СД были значимо выше уровни мРНК-22 и мРНК-221 (p=0,025 и p=0,043, соответственно), таблица 5.

Обсуждение

Наши данные, полученные на небольшой выборке пациентов ИБС с пограничными стенозами КА, позволили выявить определенный дисбаланс уровня мРНК в зависимости от коморбидной патологии. Так, уровень мРНК-221 был выше в группе больных с наличием МНФО, но без СД (p=0,042), что согласуется с данными ряда авторов [12, 13], которыми было обнаружено, что уровень экспрессии мРНК-221 и -221/222 повышен у лиц с ожирением, а повышенная экспрессия мРНК-221/222 в сосудах людей с ожирением, метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью, гипертонией и СД 2 типа увеличивала риск ССЗ и способствовала развитию атеросклероза через эндотелиальную дисфункцию и неоинтимальную гиперплазию [11]. Также нами было обнаружено повышение значений мРНК-22 и мРНК-126 в группе больных со стабильной ИБС

с пограничными стенозами КА и СД (p=0,007 и p=0,034, соответственно). Следует отметить, что данные о повышении мРНК-126 у больных с СД противоречивы и требуют дальнейшей детализации и уточнения, поскольку в литературе имеются указания и на возможности снижения уровня мРНК-126 при СД [9, 14]. Данные по гендерным особенностям уровня мРНК у больных ИБС в литературе ограничены. Основное количество публикаций по концентрации мРНК в зависимости от пола касаются онкологической патологии различной локализации. Имеются лишь ограниченные публикации, касающиеся уровня мРНК-126 при СД у женщин [14]. Повышение уровня мРНК-221 у лиц женского пола описано в исследовании Ojeda-Rodríguez A, et al., в котором участвовала 51 испанская девочка (возраст 7-16 лет) с абдоминальным ожирением. Экспрессия мРНК-221-3p положительно коррелировала с ИМТ и окружностью талии и отрицательно — с количественным контрольным индексом чувствительности к инсулину. Таким образом, оценка мРНК-221-3p может быть использована для прогнозирования от-

вета на междисциплинарное вмешательство по снижению веса у лиц женского пола [12].

Исходя из выше представленного, наши данные по гендерным особенностям концентрации мРНК у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и сопутствующей патологией требуют дальнейшей разработки и осмысления полученных результатов.

Заключение

Таким образом, изучение содержания мРНК у больных ИБС с пограничными стенозами КА, как

одной из наиболее частных форм поражения коронарного русла как у мужчин, так и у женщин, представляет большой интерес, содержит достаточно много неоднозначных и нерешенных проблем, но, несомненно, является перспективным направлением для дальнейшего использования в диагностических и лечебных целях.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Polyakova EA, Zaraiskii MI, Berkovich OA, et al. The role of small noncoding RNAs in the pathogenesis of coronary arteries atherosclerosis. *Translational Medicine*. 2018;5(3):5-14. (In Russ.) Полякова Е.А., Зарайский М.И., Беркович О.А. и др. Роль малых некодирующих РНК в патогенезе атеросклероза коронарных артерий. *Трансляционная медицина*. 2018;5(3):5-14. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-3-5-14.
2. Ding X-Q, Ge P-C, Liu Z, et al. Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease. *Scientific Reports*. 2015;5:14925. doi:10.1038/srep14925.
3. Staszal T, Zapata B, Polus A, et al. Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*. 2011;121(10):361-6.
4. Urbich C, Kuehnbacher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovascular Research*. 2008;79(4):581-8. doi:10.1093/cvr/cvn156.
5. Kuhnert F, Mancuso MR, Hampton J, et al. Attribution of vascular phenotypes of the murine Eglf7 locus to the microRNA miR-126. *Development*. 2008;135(24):3989-93. doi:10.1242/dev.029736.
6. Surina S, Fontanella RA, Scisciola L, et al. MiR-21 in Human Cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:767064. doi:10.3389/fcvm.2021.767064.
7. Gareev IF, Bejlerli OA, Hasanova ER, et al. MicroRNAs in the diagnosis and treatment of coronary heart disease. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2019;14,3(81):68-72. (In Russ.) Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Хасанова Э.Р. и др. Микро-Рнк в диагностике и лечении ишемической болезни сердца. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019;14,3(81):68-72.
8. Gao S, Gao H, Dai L, et al. MiR-126 regulates angiogenesis in myocardial ischemia by targeting HIF-1 α . *Exp Cell Res*. 2021;409(2):112925. doi:10.1016/j.yexcr.2021.112925.
9. Venkat P, Cui C, Chopp M, et al. MiR-126 Mediates Brain Endothelial Cell Exosome Treatment-Induced Neurorestorative Effects After Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus Mice. *Stroke*. 2019;50(10):2865-74. doi:10.1161/STROKEAHA.119.025371.
10. Ghorbani S, Mahdavi R, Alipoor B, et al. Decreased serum microRNA-21 level is associated with obesity in healthy and type 2 diabetic subjects. *Arch Physiol Biochem*. 2018;124(4):300-5. doi:10.1080/13813455.2017.1396349.
11. Dyleva YuA, Gruzdeva OV. MicroRNAs and obesity. A modern view of the problem. (Literature review). *Clinical laboratory diagnostics*. 2020;65(7):411-7. (In Russ.) Дылева Ю.А., Груздева О.В. МикроРНК и ожирение. Современный взгляд на проблему. (Обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(7):411-7. doi:10.18821/0869-2084-2020-65-7-411-417.
12. Ojeda-Rodríguez A, Assmann TS, Alonso-Pedrero L, et al. Circulating miRNAs in girls with abdominal obesity: miR-221-3p as a biomarker of response to weight loss interventions. *Pediatr Obes*. 2022;17(8):e12910. doi:10.1111/ijpo.12910.
13. Yu X, Xu JF, Song M, et al. Associations of Circulating microRNA-221 and 222 With the Severity of Coronary Artery Lesions in Acute Coronary Syndrome Patients. *Angiology*. 2022;73(6):579-87. doi:10.1177/00033197211034286.
14. Tofilo MA, Egorova EN, Lyasnikova MB, et al. Expression levels of microRNA-126, -143, -155 in adipose tissue and blood serum and their correlation with biochemical parameters in obese and insulin-resistant women. *Modern problems of science and education*. 2020;(2). (In Russ.) Тофило М.А., Егорова Е.Н., Лясникова М.Б. и др. Уровни экспрессии микроРНК-126, -143, -155 в жировой ткани и сыворотке крови и их корреляция с биохимическими показателями у женщин с ожирением и инсулинорезистентностью. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(2). doi:10.17513/spno.29595.