

Экспрессия микроРНК-21, микроРНК-125a, микроРНК-125b, микроРНК-214 в плазме крови у больных ишемической болезнью сердца

© Ж.И. ИОНОВА¹, О.А. БЕРКОВИЧ¹, О.Д. БЕЛЯЕВА¹, М.И. ЗАРАЙСКИЙ², Д.А. КОЛОДИНА¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Обоснование. Развитие ишемической болезни сердца (ИБС) определяется взаимодействием факторов внешней среды с эпигенетическими и генетическими факторами. МикроРНК-21, микроРНК-125a, микроРНК-125b и микроРНК-214 представляют малые некодирующие РНК, являющиеся важнейшими регуляторами экспрессии генов. Малоизученными у больных ИБС являются микроРНК-21, микроРНК-125a, микроРНК-125b и микроРНК-214.

Цель исследования. Оценить уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125a, микроРНК-125b, микроРНК-214 в плазме крови больных ИБС, имеющих различные особенности клинического течения заболевания.

Материал и методы. В исследование включены 129 пациентов с диагнозом ИБС, 56,6% мужчин и 43,4% женщин в возрасте 63,17±8,57 года. Группу сравнения составили 45 человек, 55,6% мужчин и 44,4% женщин сопоставимого возраста (62,09±8,79 года, $p>0,05$), без ИБС. Определение экспрессии микроРНК в плазме проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Вычисление относительного уровня экспрессии микроРНК проводили в соответствии со стандартной процедурой 2-ΔCt.

Результаты. Уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125a, микроРНК-125b и микроРНК-214 в плазме крови выше у больных ИБС, чем в группе сравнения ($p<0,001$). При уровне экспрессии микроРНК-21 выше, чем 16,43 условных единиц экспрессии (УЕЭ), риск ИБС увеличивается в 3,49 раза (ОР=3,49 (95% ДИ 1,70÷7,17), $p<0,001$), при уровне экспрессии микроРНК-125a выше, чем 7,21 УЕЭ — в 5,18 раза (ОР=5,18 (95% ДИ 2,29÷11,69), $p<0,001$), при уровне экспрессии микроРНК-125b более, чем 3,49 УЕЭ — в 4,03 раза (ОР=4,03 (95% ДИ 1,86÷8,72), $p=0,0001$), при уровне экспрессии микроРНК-214 более, чем 2,47 УЕЭ — в 3,99 раза (ОР=3,99 (95% ДИ 1,91÷8,37), $p<0,001$). Уровни экспрессии микроРНК-21 и микроРНК-214 были выше у больных с ранним развитием ИБС, чем у пациентов с дебютом ИБС в более старшем возрасте ($p<0,05$). Уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125a, микроРНК-125b и микроРНК-214 выше у больных ИБС с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), чем у пациентов без ИМ ($p<0,05$).

Заключение. Уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125a, микроРНК-125b и микроРНК-214 выше у больных ИБС, чем в группе сравнения, у больных ИБС с перенесенным ИМ, чем пациентов без перенесенного ИМ. Уровни экспрессии микроРНК-21 и микроРНК-214 выше у больных с ранним развитием ИБС, чем у пациентов без раннего развития ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, микроРНК.

Информация об авторах:

Ионова Ж.И. — <https://orcid.org/0000-0001-5795-4006>

Беркович О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5358-5968>

Беляева О.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-5349-2227>

Зарайский М.И. — <https://orcid.org/0000-0002-7605-4369>

Колодина Д.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2889-0706>

Автор, ответственный за переписку: Ионова Ж.И. — e-mail: zhanna@ncmed.me

Как цитировать:

Ионова Ж.И., Беркович О.А., Беляева О.Д., Зарайский М.И., Колодина Д.А. Экспрессия микроРНК-21, микроРНК-125a, микроРНК-125b, микроРНК-214 в плазме крови у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2025;20(2):13–19. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20252002113>

Serum expression of microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b, microRNA-214 in coronary artery disease patients

© Z.I. IONOVA¹, O.A. BERKOVICH¹, O.D. BELYAEVA¹, M.I. ZARAIISKY², D.A. KOLODINA¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. Coronary artery disease (CAD) is determined by interaction of environmental factors with epigenetic and genetic factors. MicroRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-214 are small non-coding RNAs and the most important regulators of gene expression. MicroRNA-21, -125a, -125b and -214 are insufficiently studied in CAD patients.

Objective. To explore serum expression of microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b, microRNA-214 in CAD patients with different features of clinical course.

Material and methods. The study included 129 CAD patients (men 56.6% and women 43.4%) aged 63.17 ± 8.57 years. The comparison group consisted of 45 people without CAD (men 55.6% and women 44.4%) aged 62.09 ± 8.79 years ($p > 0.05$). Serum microRNA expression was analyzed using real-time polymerase chain reaction. Relative microRNA expression was estimated in accordance with standard $2^{-\Delta\Delta Ct}$ procedure.

Results. Serum expression of microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-214 is higher in CAD patients ($p < 0.001$). MicroRNA-21 expression > 16.43 units increases the risk of CAD by 3.49 times (HR 3.49, 95% CI 1.70—7.17, $p < 0.001$), microRNA-125a expression > 7.21 units — by 5.18 times (HR 5.18, 95% CI 2.29—11.69, $p < 0.001$), microRNA-125b expression > 3.49 units — by 4.03 times (HR 4.03, 95% CI 1.86—8.72, $p = 0.0001$), microRNA-214 expression > 2.47 units — by 3.99 times (HR 3.99, 95% CI 1.91—8.37, $p < 0.001$). Expression of microRNA-21 and microRNA-214 was higher in patients with early CAD than in older patients ($p < 0.05$). Expression of microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-214 was higher in CAD patients with myocardial infarction (MI) than in patients without MI ($p < 0.05$).

Conclusion. Expression of microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-214 was higher in CAD patients than in the comparison group, as well as in CAD patients with MI. Expression of microRNA-21 and microRNA-214 was higher in patients with early CAD than in older patients.

Keywords: coronary artery disease, myocardial infarction, microRNA.

Information about the authors:

Ionova Z.I. — <http://orcid.org/0000-0001-5795-4006>

Bercovich O.A. — <http://orcid.org/0000-0002-5358-5968>

Belyaeva O.D. — <http://orcid.org/0000-0002-5349-2227>

Zaraisky M.I. — <http://orcid.org/0000-0002-7605-4369>

Kolodina D.A. — <http://orcid.org/0000-0003-2889-0706>

Corresponding author: Ionova Z.I. — e-mail: zhanna@ncmed.me

To cite this article:

Ionova ZI, Bercovich OA, Belyaeva OD, Zaraisky MI, Kolodina DA. Serum expression of microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b, microRNA-214 in coronary artery disease patients. *Russian Cardiology Bulletin*. 2025;20(2):13—19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20252002113>

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является многофакторной патологией, развитие и прогрессирование которой определяется взаимодействием факторов внешней среды с эпигенетическими и генетическими факторами [1, 2]. МикроРНК представляют собой малые некодирующие тканеспецифичные РНК, которые являются важнейшими регуляторами экспрессии генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях путем РНК-интерференции. МикроРНК составляют более 1% от всего генома, и при этом микроРНК регулируют экспрессию примерно трети всех генов человека на посттранскрипционном уровне [3].

МикроРНК играют важную роль в нормальной физиологии организма, облегчая экспрессию генов в сложных тканевых системах, но имеют значение и в развитии патологических состояний, включая дисфункцию эндотелия, формирование с последующим разрывом атеросклеротической бляшки, гипертрофию миокарда, фиброз и аритмогенез [1, 4]. Некоторые микроРНК рассматривают как возможные диагностические маркеры ИБС [5, 6], связанные с различными патогенетическими механизмами формирования и прогрессирования атеросклеротической бляшки.

Доказано, что микроРНК вовлечены в каждую стадию атерогенеза. В связи с этим активно обсуждается во-

прос, может ли определение содержания циркулирующих микроРНК в сыворотке и плазме крови улучшать алгоритмы диагностики, оценки эффективности терапии и прогнозирования тяжести течения ИБС. Малоизученными в этом вопросе являются микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214, в связи с этим **целью исследования** является оценка уровней экспрессии данных микроРНК в плазме крови больных ИБС и выявление особенностей клинического течения заболевания.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено на клинической базе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга. Уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214 в плазме крови определены у 129 больных (73 (56,6%) мужчин и 56 (43,4%) женщин) в возрасте $63,17 \pm 8,57$ года с диагнозом ИБС, подтвержденным результатами коронароангиографии, длительно проживающих в Санкт-Петербурге, подписавших информированное согласие.

Критериями исключения являлись сердечная недостаточность IV функционального класса, неконтролируемая

артериальная гипертензия, онкологические и онкогематологические заболевания, воспалительные заболевания в фазе обострения, перенесенные в последние 2 месяца инфекционные или вирусные заболевания, вирусный гепатит, системные васкулиты, системные заболевания соединительной ткани, патология щитовидной железы, клинически значимая патология печени и почек, тяжелые хронические осложнения сахарного диабета, сопутствующие заболевания в фазе декомпенсации, отрицательно влияющие на прогноз.

Группу сравнения составили 45 человек (25 (55,6%) мужчин и 20 (44,4% женщин) сопоставимого возраста ($62,09 \pm 8,79$ года, $p > 0,05$)), без ИБС. ИБС исключалась выполнением нагрузочных тестов, у ряда больных выполнялась коронароангиография ($n=21$).

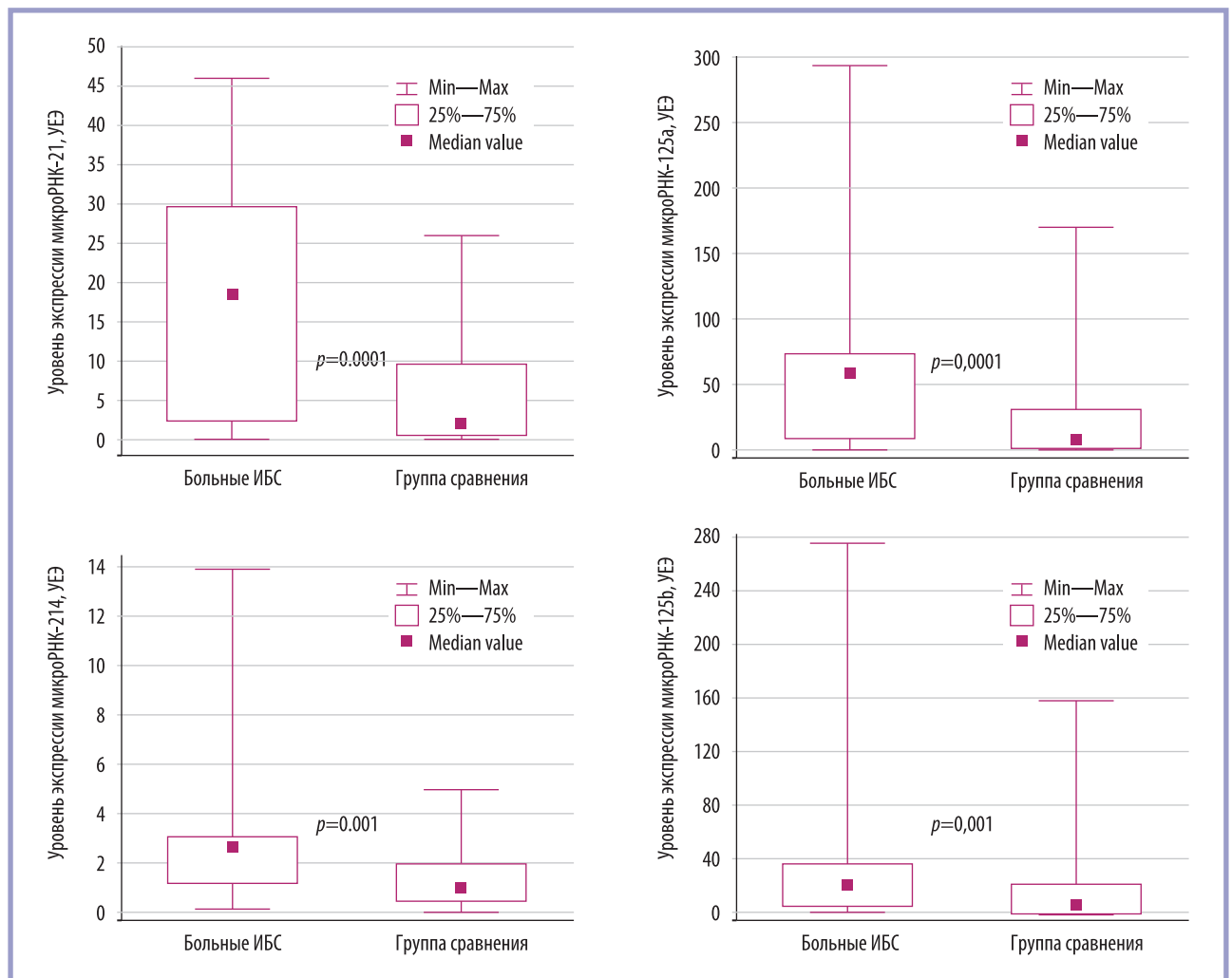
В группе больных при оценке традиционных факторов риска ИБС установлены гипертоническая болезнь у 122 (94,6%) больных ИБС, сахарный диабет 2-го типа у 22 (17,1%) обследованных, ожирение у 45 (34,9%) пациентов, семейный анамнез ИБС выявлен у 14 больных (10,9); курили 68 человек (52,7%). У большинства больных ИБС

(74 (57,4%)) в анамнезе имелись сведения о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ).

В группе сравнения курили 26 (57,8%) человек, отягощенная по ИБС наследственность отмечалась у 5 (11,1%) обследованных, гипертоническая болезнь — у 28 (62,2%) человек, сахарный диабет — у 5 (11,1%) обследованных, ожирение — у 13 (28,9%) человек. Гипертоническая болезнь и ожирение чаще встречались у больных ИБС, чем в группе сравнения ($p_{1,2} < 0,05$).

После выделения тотальной РНК из плазмы крови обследованных пациентов, уровни экспрессии микроРНК-125a, микроРНК-125b, микроРНК-21 и микроРНК-214 плазмы крови определяли методом обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени с помощью набора реагентов НПК «Синтол» (Россия) и микроРНК-специфических праймеров на амплификаторе DTlite. Уровень исследуемых микроРНК вычисляли в соответствии со стандартной процедурой $2^{-\Delta Ct}$.

Статистический анализ полученных данных выполняли средствами системы STATISTICA for Windows 10.0



Уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125a, микроРНК-125b и микроРНК-214 в плазме крови больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения.

УЕЭ — условные единицы экспрессии.

Serum expression of microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-214 in patients with coronary artery disease and in the comparison group.

(StatSoft Inc.) и SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc.). Данные с нормальным распределением, которое проверялось с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, представлены с использованием среднего значения $\pm$ стандартного отклонения. Данные, которые не подчинялись нормальному распределению, представлены в виде медианы (Me) с нижним и верхним квартилями (Q25; Q75). Для сравнения количественных переменных без нормального распределения использован непараметрический критерий Манна–Уитни. За критерий статистической достоверности полученных результатов принимали общепринятую величину $p < 0,05$ [7]. Прогностическую значимость для факторов, ухудшающих прогноз течения ИБС, определяли с помощью метода построения «деревьев классификации» (Classification Trees). Отношение рисков (ОР) вычисляли по стандартным формулам доказательной медицины.

Результаты

Уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214 в плазме крови были выше у больных ИБС, чем в группе сравнения (рисунк).

При использовании метода классификационных деревьев были рассчитаны пороговые значения уровня экспрессии исследуемых микроРНК в плазме крови, при котором значительно увеличивается риск ИБС. Так, при уровне экспрессии микроРНК-21 выше, чем 16,43 УЕЭ, риск ИБС увеличивается в 3,49 раза (ОР=3,49 (95% ДИ 1,70÷7,17), $p < 0,001$), при уровне экспрессии микроРНК-125а выше, чем 7,21 УЕЭ — в 5,18 раза (ОР=5,18 (95% ДИ 2,29÷11,69), $p < 0,001$), при уровне экспрессии микроРНК-125b более, чем 3,49 УЕЭ — в 4,03 раза (ОР=4,03 (95% ДИ 1,86÷8,72), $p = 0,0001$), при уровне экспрессии микроРНК-214 более, чем 2,47 УЕЭ — в 3,99 раза (ОР=3,99 (95% ДИ 1,91÷8,37), $p < 0,001$).

У курящих больных ИБС уровень экспрессии микроРНК-21 был выше, чем у некурящих (21,90 (7,97; 31,97) УЕЭ и 6,06 (1,15; 27,90) УЕЭ соответственно; $p < 0,05$). Уровень экспрессии микроРНК-125а был выше у курящих пациентов, чем у некурящих (59,85 (21,69; 73,06) УЕЭ и 32,00 (4,59; 67,85) УЕЭ соответственно; $p < 0,05$). При этом уровни микроРНК-125b и микроРНК-214 не различались у курящих и некурящих пациентов ($p > 0,05$). Уровни экспрессии изучаемых микроРНК не различались у больных ИБС с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета 2-го типа ($p > 0,05$).

В соответствии с рекомендациями Российского и Европейского кардиологического общества [8] выделена подгруппа пациентов с ранним развитием ИБС, включающая мужчин с дебютом ИБС в возрасте до 55 лет ($n=37$) и женщин с началом заболевания в возрасте до 65 лет ($n=32$), и без раннего развития ИБС (мужчины с дебютом ИБС в возрасте 55 лет и старше ($n=36$) и женщины с началом заболевания в возрасте 65 лет и старше ($n=24$)). В группе больных с ранним развитием ИБС ($n=69$) средний возраст на момент включения был $56,84 \pm 9,30$ лет, без раннего дебюта ИБС ($n=60$) — $66,77 \pm 6,00$ лет.

Уровни экспрессии микроРНК-21 и микроРНК-214 в плазме крови были выше у больных с ранним развитием ИБС, чем у пациентов с дебютом ИБС в более старшем возрасте ($p < 0,05$) (табл. 1). Уровни экспрессии микроРНК-125а и микроРНК-125b в плазме крови не различались у пациентов с развитием ИБС в различном возрасте (см. табл. 1).

Уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214 в плазме крови были выше у больных ИБС с перенесенным ИМ, чем у пациентов без перенесенного ИМ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Рассчитаны пороговые значения уровня экспрессии исследуемых микроРНК в плазме крови, при которых увеличивается риск развития ИМ у больных ИБС. Так при уровне экспрессии микроРНК-21 выше, чем 4,01 УЕЭ, риск развития ИМ у больных ИБС увеличивается в 7,39 раза (ОР=7,39 (95% ДИ 3,27÷16,70), $p < 0,001$), при уровне экспрессии микроРНК-125а выше, чем 4,11 УЕЭ — в 4,65 раза (ОР=4,65 (95% ДИ 2,19÷9,87), $p = 0,003$), при уровне экспрессии микроРНК-125b более, чем 19,84 УЕЭ — в 4,59 раза (ОР=4,59 (95% ДИ 2,14÷9,85), $p = 0,0002$), при уровне экспрессии микроРНК-214 более, чем 1,11 УЕЭ — в 9,75 раза (ОР=9,75 (95% ДИ 3,41÷27,84), $p < 0,001$).

Уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125а и микроРНК-125b в плазме крови были выше у больных ИБС со стенокардией различных функциональных классов (ФК), чем у больных без клинических проявлений стенокардии напряжения ($p < 0,05$) (табл. 3), но при этом не различались у пациентов с различными ФК стенокардии напряжения ($p > 0,05$).

Уровни экспрессии микроРНК-214 в плазме крови не различались у больных ИБС без клинических проявлений стенокардии напряжения и со стенокардией напряжения различных ФК ($p > 0,05$) (см. табл. 3).

Обсуждение

Ишемическая болезнь сердца до сих пор занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности населения во всем мире, и РФ [9]. ИМ является наиболее грозной и зачастую летальной формой ИБС и может проявляться в том числе внезапной сердечной смертью. Результаты исследований последних лет показали, что некоторые микроРНК рассматривают как возможные диагностические маркеры ИБС, связанные с различными патогенетическими механизмами формирования и прогрессирования атеросклеротической бляшки [5, 6]. В связи с этим в нашей работе были определены уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214 у больных ИБС и в группе сравнения и методом классификационных деревьев определены пороговые значения уровня экспрессии исследуемых микроРНК в плазме крови, при которых увеличивается риск ИБС и ИМ. Нами установлено, что уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214 в плазме крови были выше у больных ИБС, чем в группе сравнения, и у больных ИБС с перенесенным ИМ, чем у пациентов без перенесенного ИМ; рассчитаны пороговые значения уровня экспрессии исследуемых микроРНК в плазме крови, при которых увеличивается риск развития ИМ у больных ИБС. Подобные результаты получены M Jaguszewski et al. (2014). Авторами было установлено, что уровень экспрессии микроРНК-125а был выше у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), чем у здоровых людей [10].

Результаты исследований, посвященных роли микроРНК-125b в патогенезе ИБС, противоречивы. Так, Gager et al. (2022) установили, что у больных ОКС с многососудистым поражением коронарного русла и высокой летальностью отмечались повышенные уровни экспрес-

Таблица 1. Уровень экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214 в плазме крови больных ишемической болезнью сердца с началом заболевания в различном возрасте

Table 1. Serum expression of microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-214 in CAD patients with manifestation in different ages

Группа	Характеристики	МикроРНК-21, УЕЭ	МикроРНК-125а, УЕЭ	МикроРНК-125b, УЕЭ	МикроРНК-214, УЕЭ
Больные с ранним развитием ИБС, n=64	M±s.d.	21,27±13,61	54,57±45,71	27,20±23,76	2,81±2,02
	min÷max	0,12÷45,85	0,11÷294,07	0,10÷137,19	0,25÷13,00
	Me (LQ; UQ)	21,01 (8,76;34,38)	59,85 (9,85;73,06)	26,90 (8,00;36,61)	2,82 (1,62;3,03)
Больные без раннего развития ИБС, n=65	M±s.d.	14,90±14,74	48,33±51,64	22,84±36,95	2,40±2,44
	min÷max	0,09÷45,85	0,06÷294,07	0,03÷274,37	0,16÷13,93
	Me (LQ; UQ)	7,97 (1,23;27,86)	43,98 (6,96;68,07)	14,56 (1,41;36,61)	2,41 (0,81;2,98)
p		0,01	0,20	0,06	0,045

Примечание. — p — доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении уровней экспрессии микроРНК в группах больных ИБС с дебютом заболевания в различном возрасте; M — среднее значение; s.d. — стандартное отклонение; min — минимальное значение; max — максимальное значение; Me — медиана; LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль; УЕЭ — условные единицы экспрессии.

Таблица 2. Уровни экспрессии

Table 2. Serum expression of microRNAs

Группа	Характеристика	МикроРНК-21, УЕЭ	МикроРНК-125а, УЕЭ	МикроРНК-125b, УЕЭ	МикроРНК-214, УЕЭ
Больные без перенесенного ИМ, n=57	M±s.d.	11,02±12,74	39,32±50,76	20,99±41,29	2,06±2,18
	min÷max	0,09÷45,85	0,06÷294,07	0,03÷274,37	0,20÷13,00
	Me (LQ; UQ)	3,73 (1,00;20,09)	18,72 (4,51;68,07)	6,96 (0,93;29,60)	1,62 (0,54;2,82)
Больные с перенесенным ИМ, n=72	M±s.d.	23,63±13,39	60,79±45,24	28,17±19,36	3,03±2,21
	min÷max	0,12÷45,85	0,11÷294,07	0,10÷103,97	0,16÷13,93
	Me (LQ; UQ)	25,90 (14,33;34,38)	62,48 (37,23;73,06)	29,60 (11,74;37,60)	2,93 (2,48;3,06)
p		0,0001	0,003	0,002	0,001

Примечание. — p — доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении уровней микроРНК экспрессии в группах больных ИБС с перенесенным инфарктом миокарда и без него; ИМ — инфаркт миокарда; M — среднее значение; s.d. — стандартное отклонение; min — минимальное значение; max — максимальное значение; Me — медиана; LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль; УЕЭ — условные единицы экспрессии.

Таблица 3. Уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214 в плазме крови больных ишемической болезнью сердца без клинических проявлений стенокардии и со стенокардией напряжения

Table 3. Serum expression of microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-214 in CAD patients with and without clinical manifestations of angina

Группа	Характеристика	МикроРНК-21, УЕЭ	МикроРНК-125а, УЕЭ	МикроРНК-125b, УЕЭ	МикроРНК-214, УЕЭ
Больные без стенокардии, n=6	M±s.d.	1,50±2,06	5,56±8,05	3,89±6,64	1,73±2,04
	min÷max	0,13÷4,92	0,07÷21,11	0,20÷17,15	0,18÷5,66
	Me (LQ; UQ)	0,28 (0,19;3,23)	2,48 (0,23;6,96)	0,75 (0,50;4,00)	1,28 (0,23;1,74)
Больные со стенокардией, n=123	M±s.d.	18,87±14,35	53,65±48,78	26,06±31,50	2,65±2,25
	min÷max	0,09÷45,85	0,06÷294,07	0,03÷274,37	0,16÷13,93
	Me (LQ; UQ)	19,7 (3,53;31,94)	59,85 (9,85;72,70)	22,99 (5,66;36,61)	2,69 (1,23;3,03)
p _{1,2}		0,0005	0,002	0,003	0,09

Примечание. — p — доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении уровней экспрессии микроРНК в группах больных ИБС без клинических проявлений стенокардии и со стенокардией напряжения; ФК — функциональный класс; M — среднее значение; s.d. — стандартное отклонение; min — минимальное значение; max — максимальное значение; Me — медиана; LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль; УЕЭ — условные единицы экспрессии.

сии микроРНК-125b [11]. По данным, полученным в нашем исследовании, уровни экспрессии микроРНК-125b в плазме крови были выше у больных ИБС, чем в груп-

пе сравнения, и выше у больных, перенесших ИМ. Также, по нашим данным, уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125а и микроРНК-125b в плазме крови были

выше у больных ИБС со стенокардией различных ФК, чем у больных без клинических проявлений стенокардии напряжения. Это объясняется тем, что микроРНК участвуют в развитии атеросклероза, дестабилизации и разрыве атеросклеротической бляшки, дисфункции эндотелия, формировании гипертрофии миокарда, фиброза и аритмогенеза [1, 4]. Также установлено, что микроРНК опосредованно влияют на липидный обмен. Так, M Hueso et al. (2021) установили, что микроРНК-125b способна подавлять обратный транспорт холестерина из макрофагов, опосредованный липопротеинами высокой плотности, как у человека, так и в эксперименте на мышах [12].

S Vigili de Kreutzenberg et al. (2022) в группе больных сахарным диабетом описали активацию экспрессии микроРНК-125b вследствие гипергликемии, что сопровождалось кальцификацией коронарных артерий [13]. Однако в нашей работе не выявлены различия уровней экспрессии микроРНК-125b у больных ИБС с сахарным диабетом и без сахарного диабета.

В других исследованиях, наоборот, показан атеропротективный эффект микроРНК-125b. F Lv et al. (2021) установили, что экспрессия микроРНК-125b была ниже у больных ИБС, чем у здоровых людей [14]. Y Zhu et al. (2021) и Z Saadatian et al. (2023) показали, что уровень экспрессии микроРНК-125b был ниже у больных с рестенозом стента, чем у обследованных без рестеноза [15, 16]. Более того, в экспериментальном исследовании «ишемия — реперфузия» показана способность микроРНК-125b оказывать значимый цитопротективный эффект [17].

Поражение коронарных артерий атеросклеротическими бляшками является основой патогенеза ИБС, при этом многие аспекты патогенеза коронарного атеросклероза в настоящее время остаются противоречивыми и не до конца изученными [18, 19]. Известно, что микроРНК-21 экспрессируется в эндотелиоцитах и регулирует их функции. Результаты исследований, посвященных поиску роли данной микроРНК в атерогенезе, противоречивы. TS Lisse et al. (2013) установили, что при увеличении экспрессии микроРНК-21 в эндотелиоцитах снижается их миграция и пролиферация, что может свидетельствовать об антиангиогенной функции данной микроРНК. Экспрессия микроРНК-21 существенно повышена в атеросклеротических бляшках и макрофагах [20]. По нашим данным, уровень экспрессии микроРНК-21 был выше у больных ИБС, чем в группе сравнения. Вероятно, повышенная экспрессия микроРНК-21 может указывать на прогрессирующий рост атеросклеротических бляшек.

Считается, что сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной неблагоприятных исходов ИБС у молодых людей, в отличие от снижения количества неблагоприятных исходов в других возрастных группах [21, 22]. Несмотря на то что ИМ в основном встречается у пациентов старше 45 лет, в последние годы его частота в молодом возрасте растет [8, 9]. С учетом направленности на персонализированный подход в диагностике и лечении заболеваний у больных ИБС, особенно у пациентов молодого возраста, кроме традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний важную роль могут играть эпигенетические факторы, поэтому обследованные нами больные ИБС были разделены на две группы: с ранним дебютом заболевания и без раннего начала ИБС. По нашим данным, уровни микроРНК-21 и микроРНК-214 в плазме крови были выше

у больных с ранним развитием ИБС, чем у пациентов без раннего развития ИБС. При использовании метода классификационных деревьев нами рассчитаны пороговые значения уровня экспрессии микроРНК-21 и микроРНК-214 в плазме крови, при которых увеличивается риск раннего дебюта ИБС. По литературным данным, микроРНК-214 связана с развитием ИБС, гипертрофии сердца, легочной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Воздействуя на различные патогенетические звенья метаболизма миокарда, данная микроРНК потенциально может оказывать как протективное, так и профиброгенное воздействие на миокард, а также способствовать гипертрофии миокарда [23].

A Gopalakrishnan et al. (2020) установили, что среди больных ИБС молодого возраста преобладали мужчины, большая часть больных курила, у 88,3% больных была выявлена дислипидемия, 41% пациентов не соблюдали режим приема лекарств [24]. По результатам проведенного нами исследования, у курящих больных ИБС уровни микроРНК-21 и микроРНК-125а были выше, чем у некурящих.

Таким образом, в последние годы активно исследуется роль микроРНК в развитии ИБС и ее осложнений. МикроРНК-125а, микроРНК-125b, микроРНК-214 и микроРНК-21 могут быть перспективными для изучения предикторами ИБС с развитием ИМ, в том числе и у пациентов молодого возраста.

Выводы

Уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125а, микроРНК-125b и микроРНК-214 выше у больных ИБС, чем в группе сравнения, у больных ИБС с перенесенным инфарктом миокарда, чем у пациентов без перенесенного инфаркта миокарда и у курящих пациентов, чем у некурящих.

У больных ИБС со стенокардией различных функциональных классов уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125а и микроРНК-125b выше, чем у больных без клинических проявлений стенокардии напряжения.

Уровни микроРНК-21 и микроРНК-214 выше у больных с ранним развитием ИБС, чем у пациентов без раннего развития ИБС.

Установлены пороговые значения экспрессии изученных микроРНК, при которых возрастает риск ИБС и ИМ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов:

Ионова Ж.И., Колодина Д.А. — существенный вклад в разработку концепции или дизайна работы; или в получение, анализ или интерпретацию данных для работы;

Беркович О.А., Беляева О.Д., Зарайский М.И. — участие в написании или редактировании статьи с внесением существенного интеллектуального вклада; одобрение финальной версии статьи, подлежащей публикации; Все авторы — согласие нести ответственность за все аспекты работы, а также гарантии того, что все вопросы по достоверности и надежности любой части работы надлежащим образом проанализированы и решены.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Polyakova EA, Zarskii MI, Mikhaylov EN. Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: A cross-sectional study. *International journal of cardiology*. 2020; 322: 9–15.
2. O'Sullivan JW, Ashley EA, Elliott PM. Polygenic risk scores for the prediction of cardiometabolic disease. *European Heart Journal*. 2023; 44(2): 89–99. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac648>
3. Liu T, Liu D, Guan S, Dong M. Diagnostic role of circulating MiR-21 in colorectal cancer: a update meta-analysis. *Ann. Med.* 2021; 53(1): 87–102. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1828617>
4. Chen YT, Wong LL, Liew OW, Richards AM. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF) and Preserved Ejection Fraction (HFpEF): The Diagnostic Value of Circulating MicroRNAs. *Cells*. 2019; 8(12):1651. PMID: 31888288 <https://doi.org/10.3390/cells8121651>
5. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Хасанова Э.Р., Бейлерли А.Т. Микро-РНК в диагностике и лечении ишемической болезни сердца. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019; 3(81). Gareev I.F., Beylerli O.A., Khasanova E.R., Beylerli A.T. Micro-RNA in the diagnosis and treatment of coronary heart disease // Medical Bulletin of Bashkortostan. 2019. №3 (81).
6. Lozano-Velasco E, Inácio JM, Sousa I. miRNAs in Heart Development and Disease. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(3):1673. <https://doi.org/10.3390/ijms25031673>. PMID: 38338950
7. Смеров П.А., Никитина С.Ю. (ред.) Здравоохранение в России. 2021. М.: Стат. сб./Росстат, 2021. Smelov P. A., Nikitina S. Yu. (ed.) Healthcare in Russia. 2021. — Moscow: Stat.sat./Rosstat, 2021.
8. Zasada W, Bobrowska B, Plens K. Acute myocardial infarction in young patients. *Kardiol Pol*. 2021; 79(10): 1093–1098. <https://doi.org/10.33963/KP.a2021.0099>
9. Wu WY, Berman AN, Biery D. Recent Trends in Acute Myocardial Infarction Among the Young. *Recent Curr Opin Cardiol*. 2020; 35(5): 524–530. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000781>
10. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri J-R, Napp LC. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014; 35 (15): 999–1006. Epub 2013 Sep 17 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz392>
11. Gager GM, Eyileten C, Postula M. Association Between the Expression of MicroRNA-125b and Survival in Patients With Acute Coronary Syndrome and Coronary Multivessel Disease. *J. Front Cardiovasc Med*. 2022; 8(9): 948006. eCollection 2022. PMID: 35872885 <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.948006>
12. Hueso M, Griñán R, Mallén A. MiR-125b downregulates macrophage scavenger receptor type B1 and reverse cholesterol transport. *Biomed Pharmacother*. 2022; 146: 112596. Epub. 2021 Dec 28. PMID: 35062066 <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112596>
13. Vigili de Kreutzenberg S, Giannella A, Ceolotto G. A miR-125/Sirtuin-7 pathway drives the pro-calcific potential of myeloid cells in diabetic vascular disease. *Diabetologia*. 2022; 65 (9): 1555–1568. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35708762 <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05733-2>
14. Lv F. Long non-coding RNA MALAT1 and its target microRNA-125b associate with disease risk, severity, and major adverse cardiovascular event of coronary heart disease. *J Clin Lab Anal*. 2021. PMID: 33660877
15. Zhu Y, Zhu Y, Liu Y, Liu Y, Chen X. Long noncoding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 correlates with microRNA-125b/microRNA-146a/microRNA-203 and predicts 2-year restenosis risk in coronary heart disease patients. *Biomark Med*. 2021; 15 (4): 257–271. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33565328 <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0715>
16. Saadatian Z, Mansoori Y, Nariman-Saleh-Fam L. Peripheral blood mononuclear cells expression of miR-200c, miR-125b, miR-27b, miR-203, and miR-155 in patients with significant or insignificant coronary artery stenosis. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 18438. PMID: 37891322. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45146-8>
17. Varga ZV, Zvara A, Faragó N. MicroRNAs associated with ischemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischemic pre- and postconditioning: protectomiRs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014; 307 (2): 216–227. Epub 2014 May 23. PMID: 24858849 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00812.2013>
18. Roffé-Vázquez DN, Huerta-Delgado AS, Castillo EC. Correlation of Vitamin D with Inflammatory Cytokines, Atherosclerotic Parameters, and Lifestyle Factors in the Setting of Heart Failure: A 12-Month Follow-Up Study. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20 (22): 5811.
19. Ganguly R, Khanal S, Mathias A. TSP-1 (Thrombospondin-1) Deficiency Protects ApoE^{-/-} Mice Against Leptin-Induced Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2021; 41 (2): e112–e127.
20. Lisse TS, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and MicroRNAs in Bone. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2013; 23(3):195–214.
21. Krittanawon C, Liu Y, Mahtta D. Non-traditional risk factors and the risk of myocardial infarction in the young in the US population-based cohort. *Int J Cardiol Heart Vasculture*. 2020; 30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100634>
22. Gulati S, Misra A, Tiwari R, Sharma M, Pandey RM, Upadhyay AD. The influence of polymorphisms of fat mass and obesity (FTO, rs9939609) and vitamin D receptor (VDR, Bsm1, TaqI, ApaI, FokI) genes on weight loss by diet and exercise interventions in non-diabetic overweight/obese Asian Indians in North India. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74 (4): 604–612. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32001813 <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0560-4>
23. Amin MMJ, Trevelyan CJ, Turner NA. MicroRNA-214 in Health and Disease. *Cells*. 2021; 23;10(12):3274. <https://doi.org/10.3390/cells10123274>
24. Gopalakrishnan A, Sivadasanpillai H, Ganapathi S. Clinical profile & long-term natural history of symptomatic coronary artery disease in young patients (<30 yr). *Indian J Med Res*. 2020; 152 (3): 263–272. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1090_18
25. Стабильная ишемическая болезнь сердца: клинические рекомендации — 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(11):40–76. Stable coronary heart disease: Clinical recommendations — 2020 // Russian Journal of Cardiology, 2020, vol. 25, No. 11, pp. 40–76.

Поступила 18.09.2024
Received 18.09.2024
Принята к публикации 07.11.2024
Accepted 07.11.2024