

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ШВАНГИРАДЗЕ ТЕОНА АЛЬБЕРТОВНА

**Сигнальные молекулы жировой ткани и микроРНК: ассоциация с
коронарным атеросклерозом у пациентов с ожирением и сахарным
диабетом 2 типа.**

14.01.02 – Эндокринология

14.01.05 – Кардиология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН
Трошина Екатерина Анатольевна

доктор медицинских наук
Бондаренко Ирина Зиятовна

Москва 2019

| | |
|--|----|
| Глава 1. ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| Глава 2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 9 |
| 2.1 Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания..... | 9 |
| 2.2 МиРНК | 10 |
| 2.2.1 Биогенез и функция миРНК | 11 |
| 2.2.2 Ожирение и СД2..... | 13 |
| 2.2.3 Артериальная гипертензия и миРНК..... | 14 |
| 2.2.4 МиРНК в развитии атеросклероза | 18 |
| 2.2.5 МиРНК в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза..... | 18 |
| 2.2.6 МиРНК и окислительный стресс | 20 |
| 2.2.7 МиРНК и дислипидемия..... | 21 |
| 2.2.8 МиРНК и дестабилизация/разрыв бляшки..... | 22 |
| 2.2.9 МиРНК как диагностические маркеры при коронарном атеросклерозе..... | 23 |
| 2.2.10 МиРНК и ремоделирование миокарда | 25 |
| 2.2.11 Терапевтически мишени при ССЗ | 26 |
| 2.2.12 Трудности и проблемы в количественной оценке миРНК | 27 |
| 2.3 Сигнальные молекулы жировой ткани..... | 32 |
| 2.3.1 Патофизиологические основы развития фиброза миокарда у лиц с ожирением | 33 |
| 2.3.1 Эндотелин-1 (ЭТ-1)..... | 35 |
| 2.3.1 Фактор роста фибробластов 21 | 35 |
| 2.3.1 Трансформирующий фактор роста β 1 | 38 |
| Глава 3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 42 |
| 3.1 Общее клиническое исследование..... | 44 |
| 3.2 Лабораторные исследования | 44 |
| 3.3 Инструментальные методы | 47 |
| 3.4 Статистический анализ | 51 |
| Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 52 |
| 4.1 Общая характеристика пациентов | 52 |
| 4.2 Характеристика медикаментозной терапии..... | 54 |
| 4.3 Результаты ЭХО-КГ обследования..... | 55 |
| 4.4 Результаты УЗИ брахиоцефальных артерий | 58 |
| 4.5 Результаты коронароангиографии..... | 59 |
| 4.6 Характеристика функции почек..... | 60 |
| 4.7 Анализ результатов исследования сигнальных молекул жировой ткани | 61 |
| 4.8 Анализ результатов исследования миРНК..... | 67 |
| 4.8.1 миРНК-1 | 69 |
| 4.8.2 миРНК-21 | 73 |
| 4.8.3 МиРНК-26a | 77 |

| | |
|---------------------------------------|-----|
| 4.8.4 МиРНК-27a | 81 |
| 4.8.5 МиРНК-33a и миРНК-33b..... | 84 |
| 4.8.6 МиРНК-133a и миРНК-133b..... | 90 |
| Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 95 |
| Ограничения данного исследования..... | 100 |
| Заключение | 101 |
| ВЫВОДЫ..... | 102 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 103 |
| Список сокращений..... | 104 |
| Список литературы | 106 |

Глава 1. ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются актуальной проблемой здравоохранения в большинстве индустриально развитых стран. Известно, что ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) значительно повышают риск развития ССЗ, и в частности, ишемической болезни сердца (ИБС). Несмотря на длительные годы изучения роли ожирения в развитии кардиоваскулярных событий, включая молекулярно-генетические причины - этот вопрос остается открытым для дискуссий[1]. Данные Фрамингемского исследования указывают на то, что ИБС является многофакторным и мультигенным заболеванием, развивающимся под влиянием множества взаимодействующих друг с другом экологических и генетических компонентов. При этом исходно высокий риск развития ИБС наблюдается среди пациентов с СД2 и ожирением. Для этих пациентов крайне актуальна персонифицированная стратегия по выделению групп пациентов с более тяжелым прогнозом ИБС или высоким риском ее развития, а также индивидуализация методов ее лечения.

Острота проблемы заключается в том, что распространенность атеросклеротического поражения коронарных артерий, а также артерий другой локализации, приводящая к преждевременной смерти или тяжелой инвалидизации среди этой группы пациентов, остается крайне высокой, несмотря на регулярное ужесточение и усовершенствование Рекомендаций по ведению данной категории больных [2]. Таким образом, сохраняется необходимость в поиске новых диагностических и прогностических маркеров коронарного атеросклероза у пациентов с СД2 и ожирением. Результаты недавних исследований указывают на участие микроРНК (миРНК) в патогенезе различных патологических состояний, в том числе ожирения, СД2 и ССЗ [3].

В основе развития ССЗ – взаимодействие генетических и эпигенетических факторов. Наиболее важные эпигенетические воздействия на клетки человека связаны с метилированием ДНК, посттрансляционной модификацией гистонов, с участием коротких некодирующих РНК – миРНК. Эти молекулы являются

регуляторами, контролирующими пролиферацию, метаболизм, апоптоз и дифференцировку различных клеток в организме человека. МиРНК не подвержены разрушению РНКазами и их концентрация может быть измерена в различных биологических жидкостях, в том числе и периферической крови [3].

МиРНК участвуют в развитии различных ССЗ, в том числе и ИБС. Предполагается, что ИБС имеет многофакторную генетическую основу, в том числе с участием ряда миРНК [4]. МиРНК регулируют различные биологические процессы, лежащие в основе развития ССЗ, включая эндотелиальную дисфункцию (ЭД), клеточную адгезию, формирование и разрыв атеросклеротической бляшки [5]. Некоторые миРНК рассматриваются как потенциальные диагностические маркеры ИБС, в том числе и острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Таким образом, определение экспрессии ряда миРНК может стать маркером атеросклеротического поражения, что позволит проводить стратификацию терапии у данной категории больных.

Многие исследования последних лет сфокусировались на изучении причастности фактора роста фибробластов 21 (ФРФ-21) в качестве важного метаболического регулятора и даже биомаркера метаболических изменений при ожирении. Повышение ФРФ-21 было зафиксировано среди пациентов с ожирением, а также с СД2 [6]. Отмечена связь ФРФ-21 с уровнем триглицеридов (ТГ) и систолическим артериальным давлением (АД), а также непосредственно с ИБС [7].

Ожирение связано с широким спектром патофизиологических изменений (таких, как повышение АД, метаболическое нарушение регуляции, нейрогуморальной активации и системного воспаления, и др.); их роль в стимуляции сердечного фиброза изучена недостаточно. Активация фибробластов, вероятно, играет важную роль в развитии фиброза, ассоциированного с ожирением. Тем не менее, воспалительные клетки, кардиомиоциты и клетки сосудов, могут также способствовать активации фибробластов. В регуляторные процессы развития фиброза при ожирении вовлечен целый ряд молекулярных процессов,

включая активацию трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) [8]. Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ожирение и инсулинорезистентность (ИР) могут серьезным образом влиять на процессы фиброза в тканях и сосудах[9].

Понимание путей, причастных к развитию фиброза при ожирении, может привести к разработке новых методов лечения для предотвращения развития сердечной недостаточности и прогрессирования ремоделирования миокарда у пациентов с ожирением.

Цель исследования

Определение экспрессии миРНК, ассоциированных с коронарным атеросклерозом, а также сопоставление экспрессии миРНК с концентрацией сигнальных молекул жировой ткани – трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) и фактора роста фибробластов 21 (ФРФ-21) у пациентов с СД2 и ожирением.

Задачи исследования

1. Определить сигнальные молекулы жировой ткани (ТФР- $\beta 1$ и ФРФ-21) у пациентов с СД2 и ожирением, и сопоставить их концентрацию с лабораторными данными, доказавшими свое участие в развитии ИБС и показателями стандартных методов диагностики для оценки тяжести ССЗ
2. Сопоставить данные экспрессии миРНК с концентрацией сигнальных молекул жировой ткани (ТФР- $\beta 1$ и ФРФ-21) у пациентов с СД2 и ожирением
3. Оценить экспрессию миРНК, ассоциированных с ИБС (миРНК-1, миРНК-21, миРНК-26, миРНК-27a, миРНК-33a/b, миРНК-133a/b) у пациентов с СД2 и ожирением.
4. Оценить связь экспрессии миРНК, ассоциированных с ИБС, с показателем компенсации углеводного обмена – гликированным гемоглобином (HbA1c).
5. Сопоставить данные экспрессии миРНК со стандартными для оценки тяжести ССЗ параметрами: данными эхокардиографии (ЭХО-КГ) (толщиной

межжелудочковой перегородки (МЖП), толщиной задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ)), дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (БЦА) (степень стеноза БЦА), пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест), коронароангиографией (КАГ).

6. Сопоставить экспрессию миРНК с лабораторными показателями, доказавшими свое участие в развитии ИБС (ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ).

Научная новизна

1. Изучены корреляционные связи экспрессии миРНК с содержанием сигнальных молекул жировой ткани, как потенциальных участников формирования раннего атерогенеза – ФРФ-21 и ТРФ- β 1, у пациентов с СД2 и ожирением.
2. Впервые проведена комплексная оценка экспрессии миРНК у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – с ожирением и СД2.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты настоящего исследования могут стать начальным этапом для понимания особенностей этиологии, патогенеза и прогрессирования ИБС у пациентов с ожирением и СД2, имеющих крайне высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Учитывая, что ИБС является многофакторным и мультигенным заболеванием, развивающимся под воздействием различных экологических и генетических компонентов, взаимодействующих друг с другом, результаты данного исследования подтверждают гипотезу о том, что миРНК могут усиливать или ослаблять действие классических факторов риска развития ИБС. Полученные результаты позволили определить различия в экспрессии миРНК у пациентов с СД2 и ожирением, и их корреляцию с показателями патологического ремоделирования миокарда.

Полученные результаты позволят персонифицировать стратегию по выделению группы пациентов с более тяжелым прогнозом ИБС, имеющих сопутствующие СД2 и ожирение, что будет способствовать улучшению первичной

и вторичной профилактики коронарного атеросклероза и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Изучение данных аспектов развития сердечно-сосудистых осложнений при ожирении и нарушениях углеводного обмена позволит в дальнейшем разработать персонифицированные показания к терапии и профилактике, что будет способствовать увеличению продолжительности жизни населения, страдающего данными патологическими состояниями, а также снижению инвалидизации, связанной с ССЗ среди лиц с ожирением и СД2.

Положения, выносимые на защиту

1. Сигнальные молекулы жировой ткани ассоциированы с показателями прогрессирования ремоделирования миокарда у пациентов с ожирением.
2. МиРНК, различно экспрессирующиеся у пациентов с ожирением и наличием или отсутствием коронарного атеросклероза, могут определяться в периферической крови и использоваться как биомаркеры для диагностики коронарного атеросклероза и определять его прогрессирование.

Апробация результатов

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендуемых для публикации основных результатов диссертаций; тезисы, опубликованные за рубежом – 7, тезисы, опубликованные в сборниках российских конференций – 2.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах, иллюстрирована 17 рисунками и 51 таблицей, состоит из введения, пяти основных глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 196 источников.

Глава 2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

2.1 Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания

Количество пациентов с СД2, ожирением и ССЗ повсеместно увеличивается. По данным Всемирной организации Здравоохранения (ВОЗ) с 1980 года число лиц с ожирением увеличилось более чем в два раза [2]. Среди пациентов с ожирением и СД2 часто встречаются ССЗ, являющиеся одной из ведущих причин инвалидизации и преждевременной смерти в данной группе пациентов. По данным IDF Diabetes Atlas (8th edition, 2017) СД2 диагностирован у 425 млн человек, большинство из которых имеют ожирение. Еще у 352 млн лиц регистрируется нарушение толерантности к глюкозе [10]. Пациенты с нарушением обмена углеводов, как правило, имеют ожирение или, находятся в зоне риска его развития. В настоящее время ни в одной стране мира не удаётся снизить рост заболеваемости ССЗ у пациентов с СД2 и ожирением.

ИБС является основной причиной смерти в западных странах и лидирует среди пациентов с СД2 и ожирением. Несмотря на большое количество исследований, направленных на изучение патогенетических основ развития атеросклероза и ИБС, некоторые вопросы остаются без ответа. Например, почему некоторые бляшки являются стабильными, в то время как другие склонны к разрыву, вызывая острый коронарный синдром. Кроме того, несмотря на высокую чувствительность и специфичность сердечных тропонинов при диагностике инфаркта миокарда, они не информативны в дифференциальной диагностике стабильной и нестабильной стенокардии при болевом синдроме в груди. Они также не могут быть использованы в качестве прогностических маркеров у стабильных пациентов.

На сегодняшний день молекулярно-генетические основы развития коронарного атеросклероза остаются предметом многочисленных исследований. Предполагается, что патологическая взаимосвязь этих составляющих определяется индивидуальными молекулярно-генетическими факторами[11].

2.2 МиРНК

В настоящее время продолжается поиск новых диагностических и прогностических маркеров ССЗ, что объясняется сохраняющейся высокой смертностью и инвалидизацией в исходе кардиоваскулярных событий.

Изучение миРНК стало предметом ряда исследований, сфокусировавшихся на оценке участия миРНК в патогенезе различных патологических состояний, включая, ожирение, СД2 и ССЗ. МиРНК представляют собой отдельный класс молекул РНК, регулирующих экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путем ингибирования трансляции или индуцирования деградации таргетных матричных РНК. [12].

Функции миРНК в организме человека разнообразны. Отдельно взятая миРНК может воздействовать и регулировать сотни генов. На сегодняшний день в организме человека обнаружено около 1000 миРНК. Предполагается, что миРНК регулируют до 30% всех генов человека [13]. Среди них насчитывается около 50 циркулирующих миРНК, предположительно, ассоциированных с ССЗ [11].

Потребовалось длительное время, чтобы определить роль и механизм действия миРНК, после открытия первой миРНК в 1993 году [14].

Интерес к миРНК вновь возрос после установления того, что миРНК помимо действия на внутриклеточном уровне, способны принимать участие и в межклеточной передаче сигналов [15]. МиРНК были обнаружены почти во всех биологических жидкостях, при этом являются стабильными и устойчивы к разрушению нуклеазами [16].

Дальнейшее изучение миРНК позволило отчасти определить регуляторные механизмы воспалительных процессов, лежащих в основе формирования атеросклеротических бляшек, и степень взаимодействия между различными типами клеток, участвующих в этом процессе [17]. При этом миРНК могут быть использованы для разработки новых диагностических маркеров, которые помогут диагностировать атеросклероз на самых ранних стадиях и, таким образом, предотвращать развитие возможных осложнений. Кроме того, воздействие на

миРНК позволит влиять на экспрессию генов, и таким образом предотвращать развитие и/или прогрессирование заболеваний коронарных артерий.

МиРНК, как циркулирующие биомаркеры уже продемонстрировали диагностические и прогностические возможности в онкологической практике, в частности при диффузной В-клеточной лимфоме [18], немелкоклеточных карциномах легких [19].

2.2.1 Биогенез и функция миРНК

МиРНК представляют собой небольшие некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, которые играют жизненно важную роль в регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, действуя либо посредством блокады транскрипции матричной РНК (мРНК), либо путем индуцирования деградации мРНК [20]. МиРНК обычно транскрибируются под воздействием РНК-полимеразы II [21] и реже РНК-полимеразы III [22], а полученные молекулы, называемые при-миРНК, подвергаются обработке комплексом Drosha / DGCR8 (Di George Syndro Critical Region Gene 8), который формирует молекулу длиной 70 нуклеотидов, называемую пре-миРНК [23]. Затем пре-миРНК переносится из ядра с помощью Экспортин 5 [24] и подвергается воздействию ферментного комплекса РНКазы III Dicer/TRBP, что приводит к образованию двухцепочечной миРНК длиной 20-22 нуклеотидов (эти две нити соответственно называются миРНК и миРНК* или, альтернативно, миРНК-5p и миРНК-3p). Далее одна из этих цепочек включается в РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (RNA-induced silencing complex, RISC), который осуществляет регуляторные функции миРНК путем связывания с таргетной мРНК посредством ее деградации, либо ингибирования ее трансляции [25] (Рисунок 1).

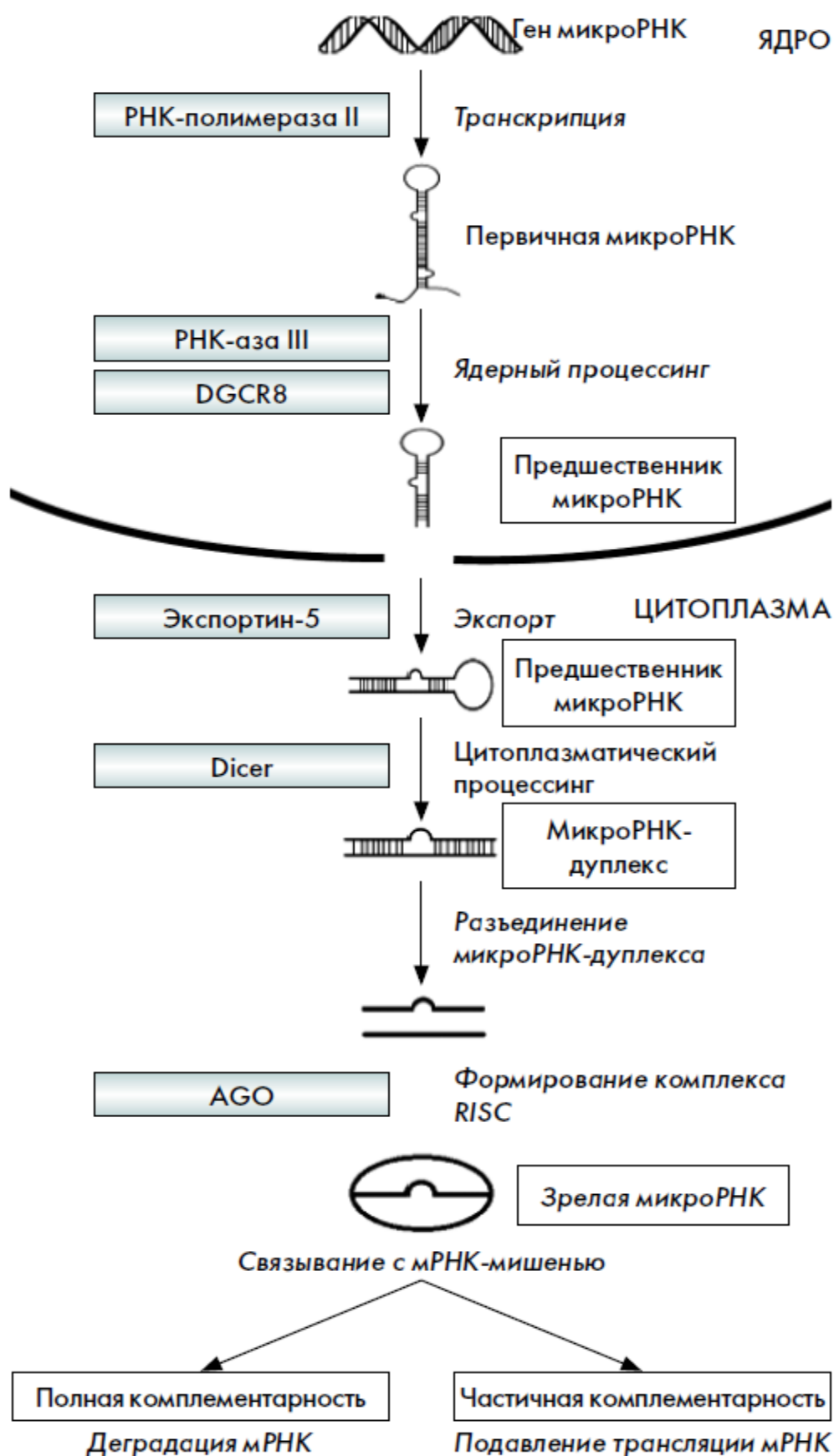


Рисунок 1 – Основные этапы биогенеза миРНК, адаптировано [26]

2.2.2 Ожирение и СД2

Сахарный диабет представляет собой группу метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [27], и сопровождается измененным метаболизмом жиров и белков [28]. Как правило, СД2 диагностируется у лиц с ожирением, ведущих малоподвижный образ жизни. Длительная гипергликемия может стать причиной развития как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений. При этом ССЗ являются ведущей причиной смертности среди этих пациентов. Гипергликемия является независимым фактором риска развития ССЗ, без учета других факторов риска, таких как возраст, артериальная гипертензия (АГ) и ожирение [29, 30]. Сердечно-сосудистые осложнения при СД2 часто бывают не диагностированными на ранних или субклинических этапах развития вследствие отсутствия патогномоничных признаков. Ранние этапы развития ССЗ обычно протекают бессимптомно, а все изменения миокарда происходят на молекулярном уровне. Такие изменения обмена веществ, как гипергликемия, гиперлипидемия, хроническое воспаление и ИР, выявляемые при СД2 запускают серию молекулярных изменений, характеризующихся увеличением циркулирующих свободных жирных кислот, усилением окислительного стресса, увеличением конечных продуктов гликолиза, эндотелиальной дисфункцией (ЭД), активацией протеинкиназы C, изменением кальциевого гомеостаза [31].

МиРНК регулируют различные физиологические и патологические процессы, включая формирование и функционирование β -клеток, секрецию инсулина [32] и развитие резистентности к инсулину в печени, скелетных мышцах и жировой ткани, которые играют важную роль в гомеостазе глюкозы и патогенезе СД2 [33].

Как *in vivo*, так и *in vitro* исследования показали, что аномальная экспрессия миРНК, вызванная гипергликемией, вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток (ЭК), гладко-мышечных клеток сосудов (ГМКС), тромбоцитов и

макрофагов, а также аномальный метаболизм липидов. Клинические исследования показали, что некоторые миРНК могут быть диагностическими биомаркерами СД2 и диабетических макрососудистых осложнений.

Обнаружено, что миРНК контролируют пути трансдукции инсулинового сигнала в тканях-мишенях. ИР является следствием несостоятельности тканей-мишеней, таких как печень, скелетные мышцы и жировая ткань, а также неадекватного ответа на действие инсулина. Клинические исследования показали подавление экспрессии миРНК-133 в скелетных мышцах при СД2 в сравнении с группой здорового контроля [34]. Кроме того, экспрессия миРНК-27а в подкожной жировой клетчатке была ниже у пациентов с СД2 [35].

Таким образом, миРНК могут быть использованы не только в прогнозировании развития, но и в качестве фармакологических мишеней при СД2.

2.2.3 Артериальная гипертензия и миРНК.

АГ характеризуется повышением систолического АД свыше 140 мм.рт.ст. или диастолического АД выше 90 мм.рт.ст. Важнейшим фактором риска преждевременного развития ССЗ является АГ, приводящая к развитию дисфункции ЭК, вследствие их активации в ответ на постоянное воздействие на них высокого внутрипросветного кровяного давления. [36, 37]. В основе развития эссенциальной АГ лежат два основных механизма: повышение сосудистого тонуса и гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). РААС регулирует различные физиологические функции, такие как поддержание гемодинамического равновесия, электролитного баланса и объема циркулирующей крови [38]. РААС включает в себя несколько ферментов, пептидов и рецепторов [39] (Рисунок 2).

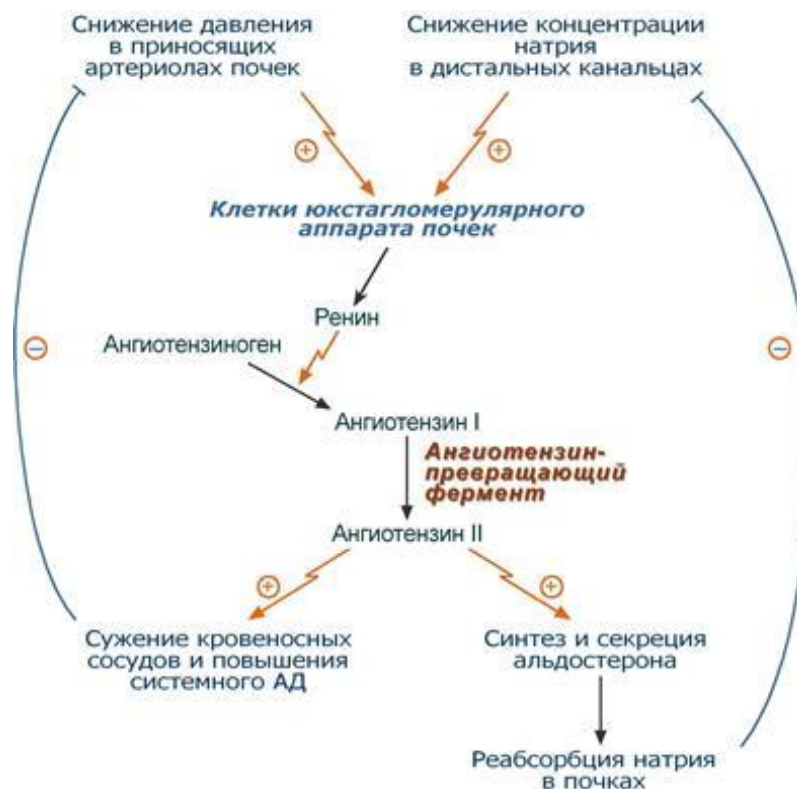


Рисунок 2. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, адаптировано [40]

Каскад РААС начинается с выделения ренина юстагломеральным аппаратом почек в кровоток. Активация РААС происходит при превращении ангиотензиногена в ангиотензин I, под воздействием ренина. Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) отщепляет две аминокислоты от ангиотензина I преобразуя его в Ангиотензин II (Анг II), главный эффектор РААС. Повышение концентрации Анг II подавляет секрецию ренина посредством отрицательной обратной связи.

Ангиотензин II (Анг II) регулирует артериальное давление, высвобождение альдостерона корой надпочечников, реабсорбцию натрия и воды почками, секрецию вазопрессина, стимулирует высвобождение простациклина и катехоламинов, а также участвует в ремоделировании миокарда и сосудов [41]. Анг II приводит к ремоделированию сосудов путем его воздействия на пролиферацию и гипертрофию ГМКС. [42]. Вазоконстриктивное, пролиферативное и провоспалительное действия Анг II оказываются главным образом через AT1-рецепторы ЭК и ГМКС. Активация Анг II рецепторов типа 2 (AT2-рецепторы) приводит к противоположным эффектам. Медиальный слой артерий и вен представлен гладкомышечными клетками. Дифференцированные

гладкомышечные клетки пластичны и проявляют либо пролиферативные либо сократительные свойства, которые влияют на функцию сосудов в условиях нормы и патологии [43]. МиРНК активно участвуют в транскрипционной регуляции развития ГМКС, их фенотипа и функции в условиях развития сосудистой патологии [44].

Компоненты РААС играют ключевую роль в активации окислительного стресса, воспаления сосудов и ЭД [42].

ЭД характеризуется увеличением биодоступности активных форм кислорода (АФК) и уменьшением антиоксидантной активности, что также характеризует окислительный стресс [45].

Кроме того, повышенное производство АФК ассоциировано с нарушением биодоступности оксида азота (NO) сосудов и сопровождается снижением эндотелий-зависимой релаксации. Многие исследования подчеркивают ключевую роль NO в регуляции функции эндотелия сосудов и связывают снижение биодоступности NO с развитием ЭД [46]. Различные авторы указывают на дисрегуляцию миРНК как одну из причин развития ЭД, посредством влияния на эндотелиальную синтазу NO (eNOs), восстановление ЭК, ангиогенез стенки сосудов и экспрессию воспалительных молекул [47, 48]. Кроме того, усиление окислительного стресса вызывает дисфункцию сосудов путем снижения продукции NO, что приводит к нарушению механизма расслабления кровеносного сосуда [49].

Повышенная активация РААС зачастую определяется у лиц с ожирением. Считается, что Анг II играет важную роль в развитии ожирения, посредством стимуляции роста и дифференциации адипоцитов, увеличения синтеза, поглощения и накопления жирных кислот и триглицеридов и, вероятно, замедляя липолиз [50]. Анг II стимулирует рост и дифференцировку преадипоцитов, влияет на кровоток в жировой ткани, симпатическую активность в ней, тормозит липолиз, стимулирует липогенез, снижает инсулинзависимое поглощение глюкозы, увеличивает глюконеогенез в печени и гликогенолиз [51]. Результаты

исследований влияния Анг II на массу тела носят противоречивый характер. Генетически обусловленная повышенная экспрессия ангиотензиногена в жировой ткани может приводить к локальному избыточному развитию жировой ткани [52]. Наряду с этим, компоненты РААС, синтезируемые в жировой ткани, могут играть существенную роль в развитии АГ при ожирении. При оценке влияния алиментарно индуцированного ожирения на активность системной и локальной РААС было показано, что среднесуточные показатели АД и активность компонентов РААС была выше в группе крыс, где прибавка массы тела была наиболее значимой. Интересно отметить, что и экспрессия ангиотензиногена в забрюшинной жировой ткани у склонных к ожирению крыс также была выше [53].

Сердечно-сосудистая система считается чрезвычайно чувствительной к изменениям экспрессии миРНК, которые могут быть важными игроками в патогенезе ЭД путем модуляции компонентов РААС, выделения эндотелиального NO, продукции АФК, а также регуляции воспалительных и ангиогенных реакций ЭК (Рисунок 3).



Рисунок 3. ЭД и миРНК

2.2.4 МиРНК в развитии атеросклероза

Атеросклероз, как основная патофизиологическая основа ССЗ, представляет собой хронический воспалительный процесс в артериях, вызванный повреждением ЭК, пролиферацией ГМКС, адгезией тромбоцитов и накоплением в них макрофагов и липидов. Показано непосредственное участие нарушенной экспрессии миРНК в развитии этих патологических процессов.

Атеросклероз коронарных артерий отвечает за развитие и клинические проявления ИБС. Многочисленные исследования сфокусировались на изучении роли миРНК в процессе атерогенеза, демонстрируя участие миРНК почти на всех стадиях развития атеросклероза, включая повреждение сосудистой стенки, развитие ЭД, инвазию и активацию моноцитов, образование липопротеинов, воздействие на функцию тромбоцитов и ГМКС (Рисунок 4) [54].

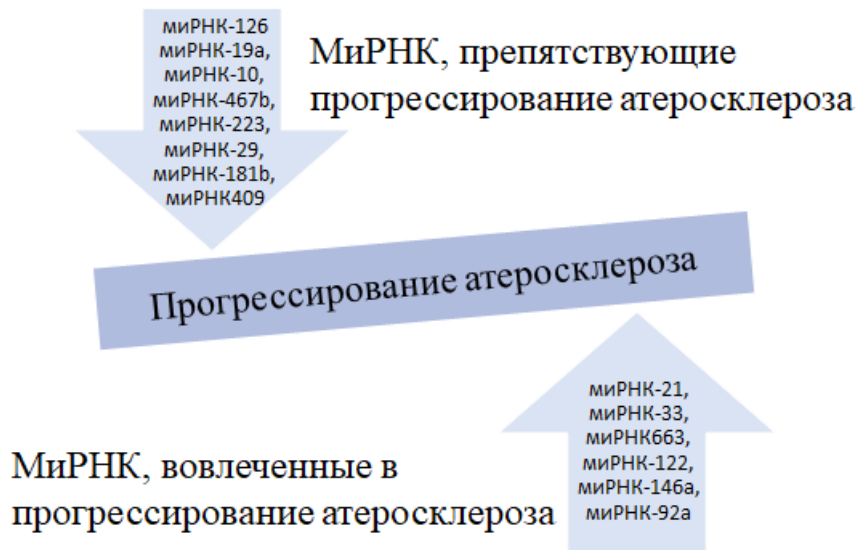


Рисунок 4. МиРНК, задействованные в развитии атеросклероза, адаптировано [17]

2.2.5 МиРНК в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза

Атеросклероз – это хроническое воспалительное заболевание артерий, вызванное повреждением ЭК, пролиферацией ГМКС, адгезией тромбоцитов и

накоплением макрофагов и липидов. В исследованиях было показано, что аномальная экспрессия миРНК, вызванная гипергликемией, ассоциирована с вышеуказанными патологическими процессами [36].

Одним из важных этапов развития атеросклероза является накопление холестерина макрофагами при участии цитокинов и вазоактивных пептидов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и Анг II [55].

При этом, кардиомиоциты обладают индуцируемыми защитными механизмами, способными ослабить повреждение, вызванное ишемией миокарда [5], поэтому тщательное изучение участия миРНК в этих внутренних защитных механизмах может обеспечить новые терапевтические мишени для снижения риска осложнений после инфаркта миокарда.

МиРНК-133, обильно экспрессирующаяся в сосудистой сети, подавляется при повреждении сосудов, а также в пролиферирующих ГМКС. При участии миРНК-133 происходит ухудшение пролиферации ГМКС, что указывает на непосредственное его участие в развитии ССЗ [56].

ЭК сосудов представляют собой монослой плоских клеток, которые выстилают внутреннюю стенку сосудов, и являются барьером между сосудистой стенкой и кровью [57]. Различные авторы декларируют, что миРНК-21 [58] и миРНК-26 [59] ассоциированы с повреждением ЭК. Показано участие миРНК-26 в клеточном росте и дифференцировке, а также в процессах апоптоза клеток [60]. МиРНК-21 участвует в регуляции клеточного ответа, способствуя образованию неоинтимы, дэ-дифференцировке ГМКС и потере их сократительного фенотипа [56]. Экспрессия миРНК-21 значимо повышена в атеросклеротических бляшках [61].

Под воздействием гуморальных и механических стимулов сосудистый эндотелий реагирует высвобождением либо сосудосуживающих факторов, таких как эндотелин-1 (ЭТ-1) и тромбоксан А₂, либо медиаторов вазодилатации, включающих NO, простациклин и эндотелиальный фактор гиперполяризации [45].

ЭД представляет собой дисбаланс между производством и биодоступностью эндотелиальных релаксирующих и вазоконстрикторных факторов. [62, 63].

Поддержание нормального уровня глюкозы в крови имеет важное значение для клеточного гомеостаза и выживания [64]. ИР, характерная для СД2, сопровождается снижением синтеза NO и увеличением продукции ЭТ-1, что лежит в основе развития ЭД при ИР, и является причиной повышенного риска развития ССЗ у пациентов с СД2 [5].

МиРНК-1 является важным регулятором развития сердечно-сосудистой системы [65]. Повышенная экспрессия миРНК-1 зарегистрирована среди пациентов с ИБС [66], при этом снижение экспрессии миРНК-1 ассоциировалось с гипертрофией миокарда [67].

Также МиРНК-1 участвует в регуляции степени экспрессии ЭТ-1 посредством стимуляции таргетного гена [68]. В условиях гипергликемии отмечается снижение экспрессии миРНК-1 в сочетании с повышением уровня ЭТ-1, что отчасти может лежать в основе развития ЭД при СД2 [69].

МиРНК-21, обильно экспрессируемая в ЭК, активно участвует в их гомеостазе. Повышение экспрессии миРНК-21 в ЭК ассоциировалось со снижением пролиферации и миграции ЭК, а также снижением тубулогенеза, в то время как подавление миРНК-21 приводило к противоположным эффектам, демонстрируя антиангиогенную функцию миРНК-21 [70]. МиРНК-21 также идентифицируются и в циркулирующей крови. Данные исследований указывают на сниженную экспрессию миРНК-21 среди пациентов с СД2, в сравнении с группой здорового контроля [71]. Согласно данным других авторов увеличение экспрессии миРНК-21 может быть характерно для пациентов с ИБС в сравнении с группой здорового контроля [72].

2.2.6 МиРНК и окислительный стресс

Окислительный стресс играет значимую роль в развитии ССЗ [73, 74]. Различные миРНК являются ключевыми игроками в регулировании процессов окислительного стресса при ССЗ. Показано, что повышение экспрессии миРНК-1

приводит к изменению синтеза белков, связанных с окислительным стрессом, которые могут способствовать ЭД. В исследовании на животных было показано, что у крыс с ОИМ наблюдался повышенный уровень миРНК-1 [75]. У пациентов с коронарным атеросклерозом, ассоциированным с окислительным стрессом, отмечалось увеличение экспрессии миРНК-1. При этом, с использованием антиоксидантной терапии возможно влиять на экспрессию миРНК, в частности на экспрессию миРНК-1. Предполагается, что миРНК-1 наряду с другими миРНК, такими как миРНК-499, миРНК-133a и миРНК-133b, приводит к дисбалансу между окислительными и антиоксидантными факторами в миокарде при диабетической кардиомиопатии [116].

2.2.7 МиРНК и дислипидемия

Нарушение липидного обмена является еще одним важным фактором риска прогрессирования атеросклероза у пациентов с СД2. Некоторые миРНК задействованы в метаболизме липидов, главным образом, путем регулирования экспрессии генов, связанных с синтезом, транспортом и окислением липидов [36].

Предполагается, что регулирование уровней липидов в крови происходит при непосредственном участии некоторых миРНК. Например, подавление миРНК-33a и миРНК-33b приводит к увеличению концентрации общего холестерина и ЛПВП [76].

Взаимосвязь между ЛПВП и миРНК неоднозначна: не только миРНК регулируют механизмы, вовлеченные в метаболизм ЛПВП, но и сами ЛПВП влияют на экспрессию миРНК. При этом профиль миРНК, вовлеченных в метаболизм ЛПВП, варьируется между здоровыми и больными индивидуумами и связан с риском развития атеросклероза [77].

На мышинной модели было показано, что, миРНК-33, являющийся важным регулятором метаболизма ЛПВП, находится в генах 1 и 2 связывающего белка, кодирующего стероиды (SREBF1 и 2), которые транскрибируются в транскрипционные факторы. Эти факторы контролируют синтез холестерина и жирных кислот [78]. МиРНК-33 координирует экспрессию нескольких стероидных

транспортеров, ассоциированных с метаболизмом ЛПВП и секрецией желчи [79]. МиРНК-33 действует посредством репрессии генов, участвующих в окислении жирных кислот и экспорта холестерина [80]. Экспериментальное подавление экспрессии миРНК-33 через антисенс олигонуклеотиды миРНК-33a/b у приматов привело к 40% увеличению ЛПВП и 50% снижению липопротеинов очень низкой плотности в течение 12 недель за счет увеличения экспорта холестерина и окисления жирных кислот [81].

Выявлено, что экспрессия миРНК-26a была подавлена в моделях мышей с ожирением в сравнении с контрольной группой [82]. Стимуляция экспрессии миРНК-26a у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, улучшала чувствительность к инсулину, уменьшала продукцию глюкозы в печени и уменьшала синтез жирных кислот, тем самым предотвращая метаболические осложнения, ассоциированные с ожирением. И наоборот, подавление экспрессии миРНК-26a у мышей на низкокалорийном питании нарушало чувствительность к инсулину, усиливало продукцию глюкозы и синтез жирных кислот. МиРНК-26a воздействует на несколько ключевых генов, участвующих в метаболизме липидов, включая *Acc1*, *Acc2*, *Acly*, *Dgat2*, *Fasn*, *Lipsc*, *Scd1* и *Srebf1* (рисунок 5).

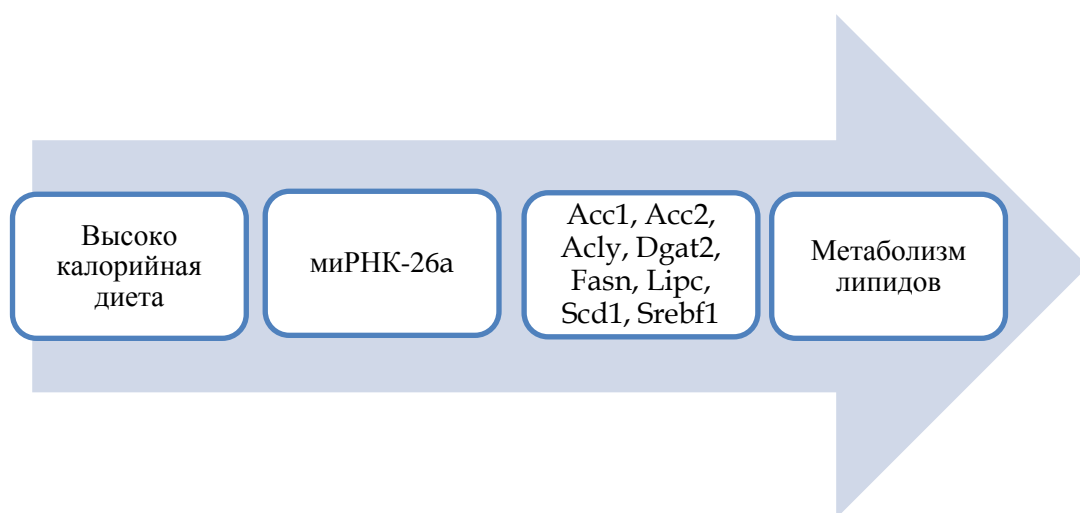


Рисунок 5. МиРНК-26a и метаболизм липидов, апатировано [83]

2.2.8 МиРНК и дестабилизация/разрыв бляшки

Изыязвленная атеросклеротическая бляшка представляет собой бляшку с интенсивным кровоснабжением и скоплением в ней липидов, покрытую сверху

тонкой фиброзной плёнкой. В поврежденной атеросклеротической бляшке содержатся многочисленные воспалительные макрофаги и гладкомышечные клетки. Такое состояние бляшек характеризуется высоким риском ее разрыва, что является основой патогенеза острого коронарного синдрома (ОКС) [5]

В исследованиях было показано, что экспрессия миРНК-133 была повышена среди пациентов с наличием клинической симптоматики атеросклероза, в сравнении с пациентами с бессимптомным его течением, косвенно указывая на нестабильность атеросклеротических бляшек [84]. Экспрессия миРНК-21 значимо повышена в макрофагах пациентов с некальцифицированными атеросклеротическими бляшками в сравнении с пациентами с кальцифицированными бляшками или группой контроля. Таким образом повышение экспрессии миРНК-21 может указывать на нестабильность атеросклеротических бляшек [85].

2.2.9 МиРНК как диагностические маркеры при коронарном атеросклерозе

МиРНК участвуют в регуляции каждой фазы развития атеросклеротической бляшки. Поэтому возникает вопрос: может ли определение экспрессии миРНК в периферической крови (циркулирующих миРНК) служить диагностическим или прогностическим маркером коронарного атеросклероза?

Fichtlscherer S. и соавторы провели одно из первых исследований, в котором оценивалась потенциальная роль миРНК в качестве биомаркеров ИБС. В своей работе они проанализировали профили миРНК 8 здоровых лиц и 8 пациентов с доказанной ИБС, получающих фармакологическое лечение. Полученные данные указывали на различия в экспрессии миРНК-133 и миРНК-208a в плазме пациентов. Экспрессия этих миРНК была увеличена в группе пациентов с доказанной ИБС [86].

Li T. и соавторы исследовали экспрессию миРНК в образцах интимы пациентов с заболеваниями периферических артерий и обнаружили возможные биомаркеры раннего атеросклероза (облитерирующие атеросклерозы), которые могут быть также использованы при диагностике атеросклероза коронарных артерий. В частности, в исследуемых образцах интимы экспрессия миРНК-21, миРНК-27а, миРНК-130а, и миРНК-210 была активирована, в то время как экспрессия миРНК-221 и миРНК-22 была подавлена. Кроме того, экспрессия миРНК-27а была увеличена и в образцах сыворотки, что делает ее потенциальным биомаркером диагностики раннего атеросклероза [87].

К сожалению, на основании имеющихся данных нельзя достоверно определить профиль миРНК, позволяющий проводить дифференциальную диагностику стабильной и нестабильной стенокардии. D'Alessandra Y. и соавторы определили, что экспрессия миРНК-1, миРНК-122, миРНК-126, - миРНК-133а, миРНК-b, миРНК-199а, миРНК-485-3р была повышена как при стабильной, так и нестабильной стенокардии, тогда как экспрессия миРНК-145 значительно повышалась только при нестабильной стенокардии. Несмотря на то, что повышение экспрессии миРНК-1, миРНК-126 и миРНК-133а определялось в 87% случаев пациентов с нестабильной стенокардией, ни одна комбинация этих миРНК не позволяла дифференцировать нестабильную и стабильную стенокардию [88].

Li C. и соавторы предложили панель из шести миРНК (миРНК-1, миРНК-134, миРНК-186, миРНК-208, миРНК-233, миРНК-499) в качестве чувствительной и специфичной модели диагностики инфаркта миокарда. Уровни миРНК-208 и миРНК-499 в их исследовании были выше в случаях стенокардии в сравнении с инфарктом миокарда [89]. Tijssen A.J. и соавторы, в свою очередь, оценивали в качестве диагностической панели триаду из миРНК-1, миРНК-208 и миРНК-133 [90]. При этом, несмотря на обнадеживающие результаты, упомянутые выше, полученные данные не обладают дополнительной диагностической ценностью в отношении прогнозирования смертности после ОИМ [91].

МиРНК-1 и миРНК-133а экспрессируются не только в кардиомиоцитах, где они, по-видимому, оказывают антигипертрофическое действие [92], но также и в скелетных мышцах. Через 2,5 часа после начала ОИМ, экспрессия миРНК-1 и миРНК-133а повышается до пиковых значений и приходит в норму через 24-48 ч [93]. Предполагается, что уровни миРНК-1 и миРНК-133а могут также иметь прогностическую ценность. Оба миРНК коррелировали с уровнями Тропонина Т [94].

Вопрос, могут ли эти различные панели миРНК предоставить дополнительную информацию в сравнении с традиционными биомаркерами ССЗ, остается открытым. Li Y.Q. и соавторы пришли к выводу, что комбинация миРНК-208b, миРНК-499- 5p, миРНК-1 и миРНК-133а может быть полезна, но при этом не превосходит Тропонин Т в диагностике ОИМ [95].

2.2.10 МиРНК и ремоделирование миокарда

ССЗ различного происхождения связаны общим гистологическим признаком — смертью миоцитов, связанных с компенсаторным патологическим ремоделированием и минимальным функциональным восстановлением. МиРНК задействованы в процессы восстановления и ремоделирования миокарда в ответ на повреждение [36].

Увеличение потребности в сократительной способности миокарда в условиях системной гипертензии или в ответ на потерю части жизнеспособных миоцитов запускает патологическую гипертрофию кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз. Этот компенсаторный гипертрофический ответ сохраняет сердечный выброс в условиях патологии и сопровождается дисрегуляцией экспрессии миРНК. Экспрессия миРНК-21 является одной из наиболее значимо повышенных в моделях грызунов с гипертрофией миокарда [96]. Применение фармакологических антагонистов миРНК-21 проявляется в уменьшении гипертрофии и фиброза, что приводит к улучшению функций миокарда [97]. При этом генетическое подавление миРНК-21, по мнению авторов, не является достаточным, чтобы уменьшить степень гипертрофии и фиброза в ответ на различные стрессовые раздражители

[98]. Эти принципиальные различия между патологической реакцией после генетического выключения или фармакологического ингибирования миРНК-21 могут отражать уникальные лекарственные эффекты миРНК-21, различия между конститутивной и временной потерей миРНК-21. Кроме того, такие различия можно объяснить использованием различных химических анти-миРНК, которые различаются по длине нуклеотидов и химическому составу.

2.2.11 Терапевтически мишени при ССЗ

В тех случаях, когда определена роль конкретных миРНК в развитии болезни, ингибирование их активности может быть достигнуто при помощи антисенс олигонуклеотидов, которые представляют собой одноцепочечную синтетическую последовательность нуклеотидов и могут влиять на экспрессию миРНК с помощью различных механизмов, таких как (1) ингибирование экспорта пре-миРНК из ядра; (2) ингибирование превращения пре-миРНК в активные формы миРНК; или (3) конкурентным ингибированием посредством комплементарного связывания с таргетными миРНК [99].

В тех случаях, когда активация миРНК приводит к благоприятным эффектам, возможна стимуляция этих миРНК. Обычно это двухцепочечные синтезированные олигонуклеотиды, где одна нить идентична таргетной миРНК. Тем не менее в таких случаях требуется особая осторожность, поскольку комплементарная нить потенциально может действовать как отдельная миРНК, обладающая непредсказуемыми эффектами [100].

Sharp P.A. и соавторы описали подход, в котором функция миРНК блокировалась путем выключения миРНК с помощью так называемых «миРНК-губок» [101]. Обладая множественными местами связывания, миРНК-губки могут связываться с запрограммированным РНК-индуцируемым комплексом выключения гена, уменьшая его доступность и эффективно ингибируя функцию целых семейств миРНК [101]. В терапевтических целях также могут быть использованы так называемые «стиратели», которые являются точными

комплементарными последовательностями к таргетным эндогенным миРНК, при связывании с которыми способны эффективно ингибировать их функцию [102].

2.2.12 Трудности и проблемы в количественной оценке миРНК

С момента открытия диагностической значимости циркулирующих миРНК, для их идентификации и количественной оценки использовались различные методы. Технология Microarray обеспечивает определение экспрессии максимально широкого профиля миРНК. Тем не менее, существующие коммерчески доступные микроматричные системы определения миРНК не могут обеспечить хорошее межплатформенное согласование, вероятно, из-за отсутствия адекватного метода стандартизации и расхождения критериев идентификации миРНК на разных платформах [103]. Количественная ПЦР в режиме реального времени представляет собой простой инструмент, позволяющий эффективно определять количество транскрипта гена в данном образце, и в настоящее время рассматривается как метод выбора [104]. Также нет единого мнения, является ли плазма или сыворотка более надежным субстратом для измерения циркулирующих миРНК [105]. Более того, антитромбоцитарная терапия может влиять на уровни циркулирующих миРНК в образцах плазмы и сыворотки и может влиять на полученные результаты в исследованиях по ССЗ [106]. Вышеупомянутые трудности могут отчасти объяснить имеющиеся различия в экспрессии миРНК между исследованиями.

Описанные факторы, влияющие на развитие ССЗ при СД2 и ожирении, лишь отчасти отражают происходящие при этих состояниях процессы. Метаболизм глюкозы и ИР тесно связаны с функцией β -клеток поджелудочной железы, печенью, скелетными мышцами. В свою очередь, ряд миРНК вносит значимый вклад в метаболизм глюкозы в организме пациентов с СД2. Недавние исследования также показывают участие миРНК и в липидном обмене.

Учитывая высокую стабильность в циркулирующей крови (миРНК не подвержены разрушению под воздействием РНКазы), миРНК имеют большой потенциал в качестве новых биомаркеров, в том числе и для ССЗ. Например,

миРНК-1, может рассматриваться как перспективная миРНК в качестве ранней диагностики ОИМ. МиРНК-1 обильно экспрессируется в миокарде и редко обнаруживается в плазме здоровых. [46].

Наряду с этим, повышение циркулирующего миРНК-133а у больных с ОИМ ассоциировано с повышением смертности от всех причин в течение 6 месяцев, что может служить критерием прогноза заболевания [47].

Тем не менее, в настоящее время большинство исследований проведены на относительно небольших выборках пациентов. Зачастую остается неясным, является ли изменение уровня миРНК причиной или следствием описанных патологических состояний.

Поскольку показано, что миРНК являются важнейшими регуляторами многих биологических процессов, неизменно растет число экспериментальных исследований с использованием химически синтезированных олигонуклеотидов ингибирующих или стимулирующих экспрессию различных миРНК, таким образом, показывая потенциал миРНК как новых терапевтических мишеней.

Понимание функции миРНК в регуляции развития коронарного атеросклероза при ожирении, позволит выявить новые механизмы развития заболевания и прогнозировать его течение, а также выработать инновационные терапевтические стратегии.

Таблица 1. Основные сведения по миРНК

| Название миРНК | Источник | Основные функции | Повышена | Снижена |
|----------------|--|--|--|--|
| миРНК-1 | <ul style="list-style-type: none"> экспрессия преимущественно представлена в сердечной и скелетной мышцах [107] | <ul style="list-style-type: none"> Необходим для постнатального функционирования сердца и усиливает фенотип поперечнополосатых мышц, регулируя сеть экспрессии генов гладких мышц [107] Регулятор роста кардиомиоцитов [108] Снижает экспрессию ЭТ-1 [69] | <ul style="list-style-type: none"> В ишемическом миокарде на моделях крыс, а также у лиц с ИБС [109] При гипертрофии миокарда [65] | <ul style="list-style-type: none"> При гипергликемии [69] |
| миРНК-21 | <ul style="list-style-type: none"> Модулирует ремоделирование сосудов путем регуляции передачи сигналов ТФР-β1 [110] | <ul style="list-style-type: none"> Активация пролиферации фибробластов участие в ремоделировании миокарда [111] Увеличивает экспрессию eNOS и синтез NO [112] | <ul style="list-style-type: none"> В микрочастицах из атеросклеротических бляшек [113] При гипертрофии миокарда [96] При ИБС в сравнении с контролем [72] | <ul style="list-style-type: none"> У пациентов с СД2 [71] У пациентов с кальцифицированными бляшками в сравнении с некальцифицированными или группой контроля [85] |
| миРНК-26a | | <ul style="list-style-type: none"> Ассоциированы с повреждением ЭК [59] | | <ul style="list-style-type: none"> В моделях мышей с ожирением в сравнении с контрольной группой [82] У пациентов с ОИМ [114] |

| | | | | |
|-----------------|--|--|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> Участвует в метаболизме липидов [82] | | |
| миРНК-27a | | <ul style="list-style-type: none"> Стимуляция ангиогенеза [115] | <ul style="list-style-type: none"> При атеросклерозе, в том числе и периферическом [87] | <ul style="list-style-type: none"> В подкожной жировой клетчатке у пациентов с СД2 [35]. |
| миРНК-33 a и b | <ul style="list-style-type: none"> Транспорт холестерина из гепатоцитов в желчные протоки (задержка холестерина) [116] Участие в метаболизме глюкозы и сигнализации инсулина [117] | <ul style="list-style-type: none"> Их подавление приводит к увеличению концентрации общего холестерина и ЛПВП [76] | | |
| миРНК-133 a и b | <ul style="list-style-type: none"> Высоко экспрессируется в сосудах [56] | <ul style="list-style-type: none"> Усиливает пролиферацию миоцитов и, следовательно, участвует в пролиферации кардиомиоцитов [118] Обладает антиапоптотическим действием [119] | <ul style="list-style-type: none"> При клинически выраженном атеросклерозе (нестабильные атеросклеротические бляшки) в сравнении с бессимптомным атеросклерозом [84] У пациентов с доказанной ИБС [85] | <ul style="list-style-type: none"> При повреждении сосудов [56] |

Таблица 2. Ассоциация миРНК с маркерами ССЗ

| | миРНК | Выявленные корреляции | Ссылки |
|-------------------------|---|---|---|
| Инфаркт миокарда | миРНК-1 ↑ | Корреляция с Тропонином I | D'Alessandra 2010 |
| | миРНК-1↑, миРНК-133a↑ миРНК-133a↑ | Корреляция с Тропонином I Корреляция с маркерами МРТ сердца Корреляция с Тропонином I и тяжестью ИБС (Gensini score) Корреляция с Тропонином I | Eitel 2012 Wang 2013 Ji 2015 Wang 2014 Hsu 2014 |
| | миРНК -21↑ миРНК-26a↓ миРНК-27↑ | Корреляция с Тропонином I | Pilbrow 2014 |
| ИБС | миРНК -1↑ миРНК -21↑ миРНК -133a↑ | | D'Alessandra 2013 He 2014; Ren 2013 D'Alessandra 2013 |
| ХСН | миРНК -1↓ миРНК -21↑ миРНК -27↑ | Обратная корреляция с NT-proBNP | Sygitowicz 2015 Villar 2013; Coffey 2015 |
| | миРНК-133a↑ | Корреляция с гипертрофией миокарда по данным ЭХО-КТ Корреляция с обратимостью гипертрофии левого желудочка | Devaux 2013 Roncarati 2014 ëGarcia 2013 |

2.3 Сигнальные молекулы жировой ткани

Сигнальные молекулы жировой ткани – это эндогенные химические соединения, обеспечивающие внешнее управление метаболизмом клеток мишеней при взаимодействии с рецепторами этих клеток. Жировая ткань является продуцентом ряда биологически активных компонентов, потенциально способствующих развитию и прогрессированию ССЗ.

Исследования последних лет рассматривают ФРФ-21 как важный метаболический регулятор и даже биомаркер метаболических изменений при ожирении. Повышение ФРФ-21 отмечено у пациентов с ожирением а также с СД2 [6]. Отмечена связь ФРФ-21 с уровнем ТГ и систолическим АД, а также непосредственно с ИБС [120].

Ожирение связано с широким спектром патофизиологических изменений, их роль в стимуляции сердечного фиброза изучена недостаточно. Активация фибробластов, вероятно, играет важную роль в развитии фиброза, ассоциированного с ожирением. Тем не менее, воспалительные клетки, кардиомиоциты и клетки сосудов, также могут способствовать активации фибробластов. В регуляцию активации фиброза при ожирении вовлечен целый ряд молекулярных процессов, включая и активацию ТФР- β 1. [121]. Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ожирение и ИР могут серьезным образом влиять на процессы фиброза в тканях и сосудах [9].

Понимание механизма развития фиброза при ожирении может привести к разработке новых методов лечения для предотвращения развития сердечной недостаточности и прогрессирования ремоделирования миокарда у пациентов с ожирением.

Взаимосвязь ожирения и фиброза миокарда не вызывает сомнений, однако патофизиологическая основа данного процесса недостаточно изучена. Являются ли наблюдаемые изменения миокарда прямым следствием накопления избыточной жировой ткани или же возникают вследствие различных патофизиологических

процессов, сопровождающих ожирение (таких как гипертония, перегрузка объемом, ИР и др.) остается неясным.

2.3.1 Патолофизиологические основы развития фиброза миокарда у лиц с ожирением

Ожирение сопровождается широким спектром патофизиологических изменений, которые могут быть причиной развития сердечного фиброза. К ним относятся перегрузка объемом и давлением, метаболическая дисфункция, хроническое системное воспаление, активация РААС,

Артериальная гипертензия широко распространена у пациентов с ожирением; гипертрофия и фиброз левого желудочка, часто наблюдаемые у пациентов с ожирением, могут быть частично связаны с перегрузкой давлением. Ожирение также связано с гиперволемией [122], что приводит к перегрузке объемом. Перегрузка давлением и объемом оказывает непосредственное влияние на сердечный интерстиций: перегрузка давлением вызывает концентрическую гипертрофию миокарда, связанную с повышенным отложением коллагена [123] и диастолической дисфункцией, тогда как перегрузка объемом вызывает дилатацию, сопровождающуюся деградацией матрикса [124]. Точный вклад этих патофизиологических изменений в процесс ремоделирования у пациентов с ожирением неизвестен.

Ожирение часто ассоциировано с метаболической дисфункцией. Гипергликемия, ИР и дислипидемия могут быть непосредственно связаны с фиброзным и гипертрофическим ремоделированием сердца. Гипергликемия активирует процессы фиброза во многих типах клеток, индуцируя синтез ТФР- β 1 [125].

На сегодняшний день имеется большое количество доказательств, указывающих на непосредственную связь между ожирением и запуском системного воспалительного ответа [126]. Поскольку хроническое воспаление непосредственно участвует в патогенезе фиброза и ремоделировании миокарда

[127], активация системного воспаления у пациентов с ожирением может способствовать развитию как фиброгенного так и гипертрофического ответов.

Помимо известных процессов, принимающих участие в формировании сердечного фиброза, важная роль в данном патологическом состоянии отведена активации РААС

Фиброз миокарда ассоциирован с активацией РААС. *In vitro* все компоненты РААС принимают участие в активации сердечных фибробластов. Ренин непосредственно запускает профибротическую программу в сердечных фибробластах [128]. Анг II активирует AT1-рецепторы (AT1), стимулирующие пролиферацию фибробластов сердца и усиливающие синтез матричного белка [129]. Напротив, стимуляция AT2-рецепторы (AT2) может оказывать противоположное действие, ингибируя пролиферацию фибробластов и синтез матрикса. Альдостерон усиливает пролиферацию [130] и эффективно стимулирует синтез матричного белка в сердечных фибробластах, одновременно активируя фиброгенные пути в кардиомиоцитах [131] и макрофагах [132]. *In vivo* ингибирование ренина, ингибирование АПФ, блокада AT1 и антагонизм альдостерона ослабляют интерстициальный фиброз в экспериментальных моделях инфаркта миокарда и сердечного ремоделирования, вызванного перегрузкой давлением [133].

Активация РААС продемонстрирована на животных моделях ожирения и СД2. *In vitro* гипергликемия способствовала увеличению уровня внутриклеточного ренина и Анг II в изолированных сердечных фибробластах. При этом активация Анг II непосредственно участвует в глюкозо-индуцированном синтезе ТФР- β 1 [134]. Исследования с использованием фармакологического ингибирования показывают, что сигнализация AT1 может играть важную роль в патогенезе фиброза, связанного с ожирением [135]. В дополнение к снижению активности ТФР- β 1, антифибротический эффект блокады AT1 при ожирении и СД2 может быть обусловлен активацией нескольких дополнительных путей. Эта концепция была подтверждена экспериментами на инсулинрезистентных крысах, у которых

активация АТ1 сопровождалась образованием АФК в миокарде [136], что приводило к запуску провоспалительного ответа. Альдостерон может быть важным участником формирования фиброза миокарда [137]; но данных, указывающих на это, недостаточно. Антагонизм альдостерона способствует снижению циркулирующих маркеров синтеза коллагена и ремоделирования миокарда [138].

Связь между повышенной активностью ТФР- β 1 и сердечным фиброзом описана в ряде исследований [139]. Повышенная экспрессия ТФР- β 1 в миокарде отмечается в экспериментальных моделях ожирения и ассоциирована с фиброзом миокарда. Кардиомиопатия при ожирении ассоциирована с повышением активности ТФР- β 1, что может быть связано с активностью Анг II [135], а также включать ангиотензин-независимые пути регуляции, обусловленные прямым стимулирующим эффектом высокой глюкозы крови и лептина на транскрипцию и активацию ТФР- β 1 [140]. Несмотря на имеющиеся данные об ассоциации гипертрофии и фиброза миокарда при ожирении с повышенной экспрессией миокардиального ТФР- β 1, исследования, подтверждающие непосредственное воздействие ТФР- β 1 на развитие функциональных и морфологических изменений миокарда, отсутствуют.

2.3.1 Эндотелин-1 (ЭТ-1)

ЭТ-1 – это наиболее изученный член семейства эндотелинов, являющийся мощным фиброгенным медиатором, который действует схожим образом с ТФР- β 1 и Анг II [141]. Согласно данным экспериментальных исследований, повышение экспрессии ЭТ-1 при кардиомиопатии, ассоциированной с ожирением, индуцируется при участии ряда факторов, которые могут включать и лептин [142].

2.3.1 Фактор роста фибробластов 21

Факторы роста фибробластов (ФРФ) имеют разнообразные биологические функции, такие как дифференцировка и рост клеток, ангиогенез и заживление ран [143]. Семейство ФРФ состоит из 22 членов, большинство из которых

продемонстрировали свою важную роль в качестве паракринных регуляторов [144].

В последнее время ФРФ-21 относят к эндокринным факторам [145]. ФРФ-21 представляет собой гормоноподобную молекулу, секретируемую в основном печенью. Считается, что ФРФ-21 оказывает благотворное влияние на метаболизм глюкозы и липидов [7]. В исследованиях на животных моделях ФРФ-21 экспрессировался главным образом в печени и стимулировал поглощение глюкозы в адипоцитах посредством индукции GLUT1 [146]. Недавние исследования демонстрируют, что скелетные мышцы также являются важным источником продукции ФРФ-21 [147]. ФРФ-21 экспрессируется и секретируется из скелетных мышц человека в ответ на гиперинсулинемию. Предполагается, что ФРФ-21 является инсулин зависимым миокином. Основываясь на положительных метаболических эффектах, ФРФ-21 рассматривают как потенциальный терапевтический агент для лечения нарушений обмена углеводов [146].

Повышение ФРФ-21 определяется у лиц с ожирением [148] и тесно связано с метаболическим синдромом, СД2 и коронарным атеросклерозом [149]. При этом роль ФРФ-21 в развитии атеросклероза, связанного с метаболизмом глюкозы и липидов, остается неясной.

В последнее время многочисленные исследования сфокусировались на взаимосвязи между ФРФ-21 и ССЗ. Показано, что уровни ФРФ-21 повышены у пациентов с атеросклерозом. Повышение ФРФ-21 среди пациентов с СД2 ассоциировано с увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет [150], а также является предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в течение 2-лет [151]. Более того, на животных моделях с ишемией ФРФ-21 демонстрировал кардиопротекторный эффект, который уменьшался при наличии ожирения [152].

В исследованиях было показано, что ФРФ-21, являющийся регулятором метаболизма углеводов и липидов, был повышен у пациентов с СД2 и ИБС. При этом значения ФРФ-21 коррелировали со степенью и тяжестью ИБС [153].

Было продемонстрировано, что экспрессия ФРФ-21 в печени мышей повышалась во время голодания и индуцировала глюконеогенез, окисление жирных кислот и кетогенез в качестве адаптивного ответа [154]. Другие авторы указывают на то, что ФРФ-21 является мощным стимулятором поглощения глюкозы в адипоцитах 3T3-L1 мышей, в то время как введение ФРФ-21 приводило к снижению глюкозы и триглицеридов как у ob/ob, так и db/db мышей [146].

Повышение уровня ФРФ-21, наблюдаемое у пациентов с СД2, ассоциировано с нарушением обмена липидов, ожирением и метаболическими изменениями [7]. Причина парадоксального увеличения сывороточного ФРФ-21 не известна. Имеются предположения о возможном компенсаторном механизме, а также о возможном развитии резистентности к ФРФ-21 [7].

Гипергликемия ассоциируется повышением экспрессии ФРФ-21, который, в свою очередь, защищает от клеточного повреждения и дисфункции eNOs в ЭК [155]. Предполагается, что в различных тканях экспрессия и секреция ФРФ-21 индуцируется атерогенными факторами в качестве защитного ответа. ФРФ-21 может оказывать антиатеросклеротические эффекты путем индукции адипонектина в адипоцитах и подавления синтеза холестерина в гепатоцитах [156]. При этом защитные эффекты ФРФ-21 могут быть снижены из-за подавления его ко-рецептора β -Klotho, вызванного активностью ФНО- α в условиях хронического воспалительного, что приводит к развитию резистентности к ФРФ-21 [157]. Повышенные значения ФРФ-21 у пациентов с субклиническим атеросклерозом также могут быть вторичны и ассоциированы с компенсаторным ответом вследствие резистентности к ФРФ-21.

Было показано, что ФРФ-21 у пациентов с ОИМ значимо выше в сравнении с пациентами без ОИМ. При этом, несмотря на снижение ФРФ-21 к седьмому дню развития ОИМ, показатели в группе с ОИМ были выше в сравнении с группой без ОИМ. Авторы указывают, что высокие значения ФРФ-21 ассоциированы с ОИМ независимо от пола, возраста, ИМТ, уровня глюкозы натощак и ЛПНП. Высказано

предположение, что ФРФ-21 может участвовать в кардиопротективных эффектах при ОИМ и может выступать в качестве прогностического маркера ОИМ [158].

An S-Y. и соавторы продемонстрировали, что значения ФРФ-21 были повышены у пациентов с СД2 и ассоциировались с атеросклерозом БЦА [159]. Повышение сывороточного уровня ФРФ-21 являлось независимым фактором риска утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий [160].

Показано повышение уровня ФРФ-21 у пациентов с СД2 с субклиническим атеросклерозом по сравнению с пациентами без признаков субклинического атеросклероза. При этом отмечена ассоциация между ФРФ-21 и толщиной комплекса интима медиа сонных артерий среди женщин, и толщиной комплекса интима медиа подвздошных артерий у мужчин и женщин с СД2 [161].

An S-Y. и соавторы выявили, что пациенты с СД2 и атеросклеротическим поражением БЦА имели более высокие значения ФРФ-21 в сравнении с пациентами без поражения БЦА [159].

Thomou T. и соавторы установили роль жировой ткани в качестве основного источника циркулирующих миРНК, которые могут регулировать экспрессию генов в тканях, действуя как регуляторы метаболизма. Мыши с выключенным ферментом миРНК Dicer в жировой ткани, а также люди с липодистрофией, имели значительное снижение уровней циркулирующих миРНК. Трансплантация белой и бурой жировой ткани восстанавливала уровень многих циркулирующих миРНК, ассоциировалась с улучшением толерантности к глюкозе и снижением миРНК и циркулирующего белка печеночного ФРФ-21 [162].

2.3.1 Трансформирующий фактор роста β 1

ТФР- β 1 – представитель суперсемейства ТФР- β 1, члены которого являются мощными регуляторами фенотипа и функции гладкомышечных клеток в гомеостазе и патологии сосудов.

Некоторые исследования направленные на изучение геномной ассоциации выявили связь между коронарным атеросклерозом и однонуклеотидным полиморфизмом в генах, кодирующих компоненты сигнального пути ТФР- β 1.

Например, полиморфизм в промоторе, сигнальной пептидной последовательности, кодирующей последовательности гена ТФР- β 1 был связан с повышенным риском инфаркта миокарда [163, 164] и инсульта [165]; данные мета-анализов также показали связь между этим полиморфизмом и ИБС [166, 167]. В клинических исследованиях было показано, что уровни активного ТФР- β 1 в плазме заметно снижаются у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом в сравнении со здоровыми лицами группы контроля [168]. Напротив, другие группы исследователей сообщали об увеличении уровня активного ТФР- β 1 в плазме пациентов с ИБС, где у пациентов с трех-сосудистым поражением коронарных артерий уровень циркулирующего активного ТФР- β 1 был вдвое выше по сравнению с пациентами с отсутствием или легкой формой ИБС [169]. Эти различия могут быть отчасти связаны с несоответствием в методах забора и хранения образцов, которые могут влиять на уровень белка ТФР- β 1, обнаруженного в плазме [170]. Тем не менее, некоторые исследования указывают на значимость ТФР- β 1 в развитии коронарного атеросклероза, и подтверждают это, показывая высокие уровни ТФР- β 1 в гладкомышечных клетках и пенистых клетках, полученных из макрофагов, в ранних очагах поражения сосудов [171].

Исследования на экспериментальных моделях атеросклероза показывают, что ТФР- β 1 может быть, как атеропротективным, так и атерогенным. Ранние исследования на животных с использованием методов полного ингибирования ТФР- β 1 либо генетического выключения показали, что снижение доступности ТФР- β 1 было проатерогенным и ассоциировалось с развитием провоспалительных бляшек богатых макрофагами и склонных к разрыву [172]. Подтверждая эти исследования, стимуляция экспрессии ТФР- β 1 посредством вирусного переноса гена, заметно снижала образование атеросклеротических повреждений у мышей с выключенными рецепторами к ЛПНП, получавших пищу с высоким содержанием жиров [173]. Схожие исследования подтверждают теорию о том, что ТФР- β 1 может защищать от развития нестабильных атеросклеротических бляшек [174].

Наряду с этим имеются доказательства того, что ТФР- β 1 может обладать и атерогенным эффектом посредством его воздействия на гладкомышечные клетки на ранних этапах развития бляшек. Несмотря на то, что ТФР- β 1 стимулирует экспрессию сократительного белка в гладкомышечных клетках, что является важной частью антиатерогенного действия, на более поздних стадиях развития бляшек, повышенное сосудистое сопротивление и повышенная сократимость гладкомышечных клеток ассоциированы с индукцией атеросклероза [175]. Кроме того, известно, что ТФР- β 1 является мощным индуктором синтеза протеогликана (PG) в гладкомышечных клетках, усиливающего экспрессию генов и удлинение боковой цепи гликозаминогликана, таких как бигликан [176, 177] и версикан [178]. Протеогликан непосредственно способствует инициации атеросклероза путем электростатического взаимодействия с липопротеинами, которое способствует удержанию липопротеинов в субэндотелиальном пространстве [179]. Также показано, что ТФР- β 1 может стимулировать трансдифференцировку гладкомышечных клеток в пролиферативные α -актин гладкомышечные мигрирующие миофибробласты, что приводит к развитию атеросклеротических бляшек. В то же время, способствуя формированию фиброзной крышки, ТФР- β 1 повышает стабильность более поздних поражений сосудов [180]. Таким образом, хотя ТФР- β 1 обычно действует как мощный профиброзный и провоспалительный медиатор при ИБС, патофизиологический результат действия ТФР- β 1 сильно зависит от контекста и варьируется в зависимости от конкретного типа клеток, стадии атеросклероза (ранняя / поздняя) и типа поражения (стабильное / нестабильное).

Как было указано выше, ТФР- β 1 играет фундаментальную роль в регуляции сосудистой функции, влияя на пролиферацию, миграцию, дифференцировку ЭК и внеклеточного матрикса при ИБС [181, 182]. Следовательно, компоненты сигнального пути ТФР- β 1 являются важными терапевтическими мишенями.

Недавние исследования направлены на изучение взаимодействия между мРНК и ТФР- β 1. Предполагается, что ТФР- β 1 может воздействовать на

экспрессию многочисленных миРНК в различных тканях и клетках человека, эффекты которых, по-видимому, специфичны для типа клеток [183]. Так, например, ТФР- β 1 регулирует экспрессию миРНК-21 посредством стимуляции процессинга при-миРНК-21 в пре-миРНК-21 комплексом Дроша [184]. Эти исследования показывают, что ТФР- β 1-регулируемые миРНК играют важную роль в дифференцировке гладкомышечных клеток и реакции сосудистой стенки на повреждение, подчеркивая их потенциал в качестве терапевтических мишеней.

Глава 3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (директор академик РАН И.И. Дедов) на базе Института Диабета (директор академик РАН М.В. Шестакова) и Института Клинической Эндокринологии (директор академик РАН Г.А. Мельниченко), отделения терапевтической эндокринологии, кардиологии и сосудистой хирургии, диабетической стопы, диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации. Частично набор пациентов осуществлялся в консультативно-диагностическом центре ФГБУ ЭНЦ. Регистрация случаев проводилась в период с января 2016 г. по декабрь 2016 г.

В данном исследовании был использован произвольный способ формирования выборки. В исследование были включены 66 пациентов в возрасте 45-65 лет с ожирением 1-2 степени (индекс массы тела (ИМТ) 30,0-39,9 кг/м²) (рисунок 6). Пациенты были разделены на 3 группы. Разделение на группы происходило в зависимости от ранее диагностированного СД2 и/или ИБС. Первая группа включала 21 пациента (9 женщин и 12 мужчин) с диагностированной ИБС (по данным КАГ) и СД2, вторая группа – 22 пациента (12 женщин и 10 мужчин) с СД2 и без ИБС (исключена по результатам тредмил-Теста); третья группа – 23 пациента (13 женщин и 10 мужчин), метаболически здоровые лица с ожирением, так называемое «метаболически здоровое ожирение». Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и ИМТ. В Российской популяции в возрасте 45-65 лет ожирение чаще регистрируется у женщин в сравнении с мужчинами того же возраста [185]. Выборка пациентов не может считаться в достаточной степени репрезентативной в связи с несоответствующим российской популяции распределением по полу в исследуемых группах.

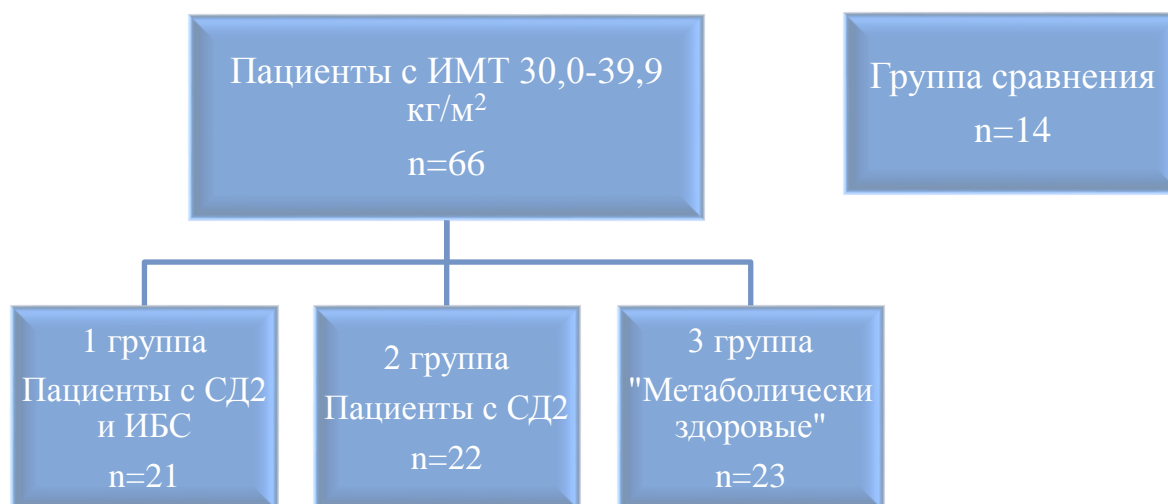


Рисунок 6. Группы пациентов

Группа сравнения - 14 человек с ИМТ 18,5—24,9 кг/м², без ИБС и СД2, сопоставимые по полу ($p=0,708$; Хи-квадрат) и возрасту ($p=0,184$; Kruskal-Wallis ANOVA). Группа сравнения не была сопоставима по ИМТ с основными исследуемыми группами и была включена в исследование с целью определения влияния наличия избыточной массы тела на исследуемые показатели.

Дизайн исследования был пассивным, сравнительным, одномоментным. Распределение пациентов по группам происходило согласно критериям включения в группы. Расчет минимального количества объема групп не проводился.

Критерии включения:

- пол: мужчины и женщины;
- возраст 45 - 65 лет, включительно;
- ИМТ 30,0 – 39,9 кг/м²;

Критерии исключения:

- острые и хронические воспалительные заболевания;
- сахарный диабет 1 типа;
- беременность и период грудного вскармливания;

- применение глюкокортикоидов;
- некомпенсированный гипотиреоз;
- злоупотребление алкоголем;
- обострение хронических заболеваний;
- тяжелые, угрожающие жизни состояния (в частности, терминальные почечная и печеночная недостаточность);
- ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по EPI менее 45 мл/мин/1,73м²;
- терминальные состояния;
- тяжелые психиатрические заболевания;
- онкологические заболевания;
- язвенно-некротическое поражение конечности Wagner 3-5ст.

Указанные критерии включения применялись для исследуемых трех групп, для группы сравнения критериями включения были возраст 45 - 65 лет и ИМТ 18,5—24,99 кг/м². Критерия исключения применялись аналогичные, как и для трех исследуемых групп.

3.1 Общее клиническое исследование

Общее клиническое исследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза (наследственность, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, заболевания и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хирургические вмешательства на органах ЖКТ).

Оценивались антропометрические показатели: рост, вес, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)}/\text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$.

3.2 Лабораторные исследования

Всем больным осуществлялся забор венозной крови из кубитальной вены. Образцы крови подвергались двойному центрифугированию и заморозке при – 80°C.

Рутинное лабораторное обследование включало определение липидного профиля (ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), печеночных ферментов (АСТ, АЛТ), глюкозы в крови, гликированного гемоглобина (HbA1c), креатинина и расчет СКФ по EPI, оценку микроальбуминурии (МАУ).

Биохимические исследования проводились на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbot park, IL, USA) стандартными наборами фирмы.

HbA1c определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad).

Основываясь на литературных данных, 8 ассоциированных с ССЗ миРНК были выбраны в качестве кандидатов для исследования: миРНК-1, миРНК-21, миРНК-26а, миРНК-27, миРНК-33а, миРНК-33b, миРНК-133а, миРНК-133b.

Исследование экспрессии миРНК в плазме периферической крови проводилось на базе лаборатории ФГБНУ "Медико-генетический научный центр" (зав. д.м.н. Карпучин А.В.).

Выделение миРНК проводилось с использованием набора miRNeasy Mini Kit (QIAGEN, США). Выделение производили согласно рекомендованной производителем инструкции. Концентрация водного раствора РНК определялась на спектрофотометре Nanodrop 1000 (Thermo Scientific, США). Обратная транскрипция проводилась, используя набор реагентов для обратной транскрипции миРНК TaqMan (MicroRNA Reverse Transcription Kit). Перед проведением реакции обратной транскрипции концентрации РНК выравнивались в контрольных и экспериментальных образцах. Количественное определение экспрессии генов осуществлялось с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) на приборе Step One Plus фирмы Applied Biosystems (США). ПЦР-РВ проводилось с использованием наборов для определения экспрессии всех исследуемых миРНК производства Applied Biosystems (США) TaqMan® Gene Expression Assays в соответствии с инструкцией изготовителя.

Для анализа полученных результатов использовалась встроенная программа Applied Biosystems Step One Plus. В качестве эндогенного контроля, согласно данным литературы, было выбрано сочетание трех миРНК let7d, let7g и let7i. Значения их экспрессии усреднялись. В результате обработки измерений получены значения уровней экспрессии генов в образце относительно контрольных миРНК. Значения рассчитывали с использованием сравнительного метода Ct (threshold cycle - пороговый цикл). Результаты выражены в виде дельта Ct (ΔCt)

Определение ФРФ-21, ТФР- β 1, ЭТ-1 и Анг II в сыворотке периферической крови проводилось с использованием иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) при помощи стандартных наборов фирм.

Измерения проводили по стандартным методикам с использованием реагентов производителя, референсные значения приведены в прилагаемых к наборам инструкциям (Таблица 3). Исследование выполнено на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией – Ильин А.В.).

Таблица 3. Референсные значения исследуемых параметров

| Параметр | Единица измерения | Референсные значения |
|----------------------------------|-------------------|----------------------|
| Холестерин | ммоль/л | 3,3 – 5,2 |
| ЛПВП | ммоль/л | 1,15 – 2,60 |
| ЛПНП | ммоль/л | 1,1 – 3,0 |
| Триглицериды | ммоль/л | 0,1 – 1,7 |
| АЛТ | ед/л | 0,0 – 55,0 |
| АСТ | ед/л | 5,0 – 34,0 |
| Креатинин | мкмоль/л | 44, -80,0 |
| Глюкоза плазмы | ммоль/л | 3,1 - 6,1 |
| Гликированный гемоглобин (HbA1c) | % | 4,0 – 6,0 |

| | | |
|--------|----------|--------------------------------|
| МАУ | мг/л | 0-20,0 |
| ТФР-β1 | пг/мл | 5222-13731 |
| Анг II | пг/мл | 12-36 |
| ФРФ-21 | пг/мл | Ж 65,3-1209,8 М 33,6-1021,4 |
| ЭТ-1 | фмоль/мл | 0-10,0 |

3.3 Инструментальные методы

Инструментальная диагностика атеросклеротического поражения включала дуплексное сканирование БЦА и Тредмил-Тест для исключения ИБС среди пациентов 2 и 3 групп, а также группы сравнения.

Всем пациентам проводилась электрокардиограмма (ЭКГ); использовался аппарат «Cardiofax M ECG-1350» (Nihon Kohden, Япония).

Всем больным выполнена трансторакальная ЭХО-КГ. Исследование выполнялось на аппарате «Vividi» (General Electric Medical Systems, Германия) или аппарате «IE-33» (Phillips, Дания) с помощью датчиков с частотой 1,7-3,5 мГц.

Расчет показателей проводился по формулам, предложенным Американской ассоциацией эхокардиографии в 2015 г [186].

Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле: $ММЛЖ = (0,8 * 1,04 * ((МЖП + 3СЛЖ + \text{Конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР)})^3 - КДР^3)) + 0,6$. Для расчета индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) была рассчитана площадь поверхности тела (ППТ) по формуле: $ППТ = (\text{рост}^{0,725} * \text{масса тела}^{0,425} * 71,84) / 10000$.

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение $ММЛЖ^2 / ППТ^2$, г/м².

За нормальные значения ММЛЖ принимались 49-115 г/м² у мужчин и 43-95 г/м² у женщин. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при $ИММЛЖ \geq 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин, $95 \text{ г/м}^2 \geq$ у женщин.

Для определения типа гипертрофии миокарда была рассчитана относительная толщина стенки (ОТС) левого желудочка по формуле $ОТС = 3СЛЖ \cdot 2 / КДР$. Типы гипертрофии представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Типы гипертрофии миокарда

| | | | |
|---|--|--------------------------------------|----------------------------------|
| относительная толщина стенки левого желудочка | более 0,42 | Концентрическое ремоделирование (КР) | Концентрическая гипертрофия (КГ) |
| | менее 0,42 | Нормальная геометрия (НГ) | Эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) |
| | | ж - менее 95 м - менее 115 | ж - более 95 м - более 115 |
| | Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² | | |

- Концентрическое ремоделирование - нормальная масса и увеличение ОТС ЛЖ.
- Концентрическая гипертрофия - рост саркомеров при активации РААС, развитие фиброза и формирование диастолической дисфункции.
- Эксцентрическая гипертрофия - дилатация ЛЖ с развитие миокардиальной недостаточности.

Для выявления атеросклеротического поражения БЦА проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) на аппарате «Siemens» (Германия) широкополосным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,5-10,5 МГц в дуплексном доплерографическом режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование, спектральный анализ доплеровского сдвига частот). Согласно рекомендациям Европейского общества по гипертонии и Европейского

общества кардиологов по АГ при выявлении поражения органов-мишеней в качестве верхней границы нормы толщины комплекса интима-медиа (КИМ) была выбрана величина 0,9 мм, утолщение – от 0,9 до 1,3 мм, выраженный атеросклероз – более 1,3 мм [187]. Стандартными критериями для диагностики гемодинамически значимого стеноза считалось сужение просвета более чем на 50%.

При оценке данных УЗДС БЦА пациенты условно разделялись на три группы, в зависимости от степени стенозирования внутренней сонной артерии ВСА:

- менее 50%, что было расценено как клинически не значимое сужение;
- более 50%, но менее 70%, что не требовало проведения хирургического лечения;
- более 70%.

Все инструментальные методы исследования проводились на базе отделения интервенционной кардиологии ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением – член-корр. РАН, д.м.н. Калашников В.Ю.).

Проба с физической нагрузкой (тредмил-тест) проводилась на аппарате «Schiller Cardiovit CS-200» (Standard, Швейцария). Проба с нагрузкой была проведена пациентам во 2 и 3 группах, а также группе сравнения для исключения ИБС. Пациентам 1 группы была проведена КАГ.

КАГ проводилось на ангиографической установке «Axiom Artis» (Siemens, Германия). В 95% случаев для доступа использовалась правая лучевая артерия. При исследовании применялось рентгеноконтрастное вещество Йоверсол (Оптирей 350). Исследование проводилось по следующему протоколу: под местной анестезией раствором лидокаина, чрескожно пунктировалась артерия (лучевая или бедренная) и устанавливался интродьюсер. Далее, по проводнику в восходящий отдел аорты проводился диагностический катетер. Поочередно селективно катетеризировались левая и правая коронарные артерии. В диагностический катетер вводилось 10-15 мл контрастного вещества, при этом проводилась рентгенография. Как правило, рентгенография проводилась в семи проекциях. Для

получения оптимальной визуализации всех третей, левая коронарная артерия (ЛКА) обычно исследовалась в пяти проекциях (прямая, правая каудальная, правая краниальная, левая краниальная, левая каудальная), а правая коронарная артерия (ПКА) – по крайней мере, в двух проекциях: правая прямая, прямая краниальная. При необходимости дополнительно использовались другие проекции. Независимо от доступа, по окончании вмешательства катетер и интродьюсер удалялись сразу после исследования. При доступе через лучевую артерию, для обеспечения гемостаза использовался пластиковый браслет с пневматическим валиком. При доступе через бедренную артерию сначала проводилась мануальная компрессия (до достижения полного гемостаза), затем накладывалась давящая повязка, назначался постельный режим в течение как минимум 12-18 часов.

Гемодинамически значимым поражением коронарных артерий считалось поражение основных эпикардальных артерий (передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), огибающей артерии (ОА), задней межжелудочковой артерии, ПКА) и их крупных ветвей (более 1,5 мм) $\geq 70\%$ и ствола левой коронарной артерии (ЛКА) $\geq 50\%$. При этом поражение ствола ЛКА расценивалось, как 3-х сосудистое поражение КА. Оценка поражений коронарных артерий проводилась по шкале SYNTAX score[138].

Всем больным в периоперационном периоде проводилась профилактика развития контраст-индуцированной нефропатии: применялась инфузия физиологического раствора после вмешательства со скоростью 2 мл/мин на кг/массы тела. Всем пациентам, получавшим Метформин, проводилась его отмена за 48 часов до манипуляции.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ ЭНЦ, протокол №12 от 22.10.2014 г.

Пациенты при госпитализации подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Все пациенты оставались анонимными при последующем анализе данных.

3.4 Статистический анализ

В ходе анализа количественных данных рассчитывались медиана, верхний и нижний квартили ($Me [Q_1; Q_3]$).

Сравнение количественных данных в исследуемых группах проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA), при сравнении двух групп – применялся критерий Манна-Уитни (Mann–Whitney U-test).

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При попарном сравнении исследуемых групп применялась поправка Бонферрони (при этом в зависимости от количества сравнений, устанавливался соответствующий порог статистической значимости p_i).

Корреляционный анализ проводили с применением критерия корреляции Спирмена.

В ходе анализа качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные (%) значения. Сравнение проводили с использованием критерия Хи-квадрат.

Расчет производился с помощью программы Statistica 12 (StatSoft inc.).

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Общая характеристика пациентов

В исследование включено 66 пациентов с ожирением 1-2 степени. Первую группу составили 21 пациент с ИБС и СД2, вторую группу – 22 пациента с СД2 и без ИБС, третью группу – 23 пациента без ИБС и СД2. Группа сравнения состояла из 14 здоровых индивидуумов с ИМТ 18,5—24,9 кг/м², сопоставимых по полу и возрасту

Клиническая характеристика больных представлена в Таблице 5, лабораторные данные в Таблице 6.

Таблица 5. Клиническая характеристика больных

| | 1 группа, n=21 Me [Q1; Q3] | 2 группа, n=22 Me [Q1; Q3] | 3 группа, n=23 Me [Q1; Q3] | p*, сравнение 1-3 групп | Группа сравнения, n=14 Me [Q1; Q3] | p*, сравнение 1-4 групп |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| Возраст, лет | 51,0 [49,0; 57,0] | 53,0 [48,0; 59,0] | 50,0 [44,0; 54,0] | 0,104 | 52,0 [48,0; 54,0] | 0,184 |
| ИМТ, кг/м ² | 32,1[31,2; 36,3] | 34,6 [32,1; 37,2] | 34,8 [33,7; 38,1] | 0,278 | 22,5 [21,5; 24,4] | <0,001 |
| Рост, см | 171,0 [166,0;176,0] | 168,5 [166,0; 176,0] | 168,0 [159,0; 179,0] | 0,875 | 171,0 [166,0; 180,0] | 0,846 |
| Масса тела, кг | 99,0 [90,0; 107,0] | 101,5 [88,0; 106,0] | 100,0 [94,0; 108,0] | 0,618 | 69,0 [58,0; 78,0] | <0,001 |
| Окружность талии, см | 110,5 [105,0;115,0] | 110,4 [102,0;120,0] | 110,5 [103,0; 116,0] | 0,401 | 73,0 [65,0; 80,0] | <0,001 |

* Kruskal-Wallis ANOVA

Таблица 6. Лабораторные показатели

| | 1 группа, n=21 Me [Q1; Q3] | 2 группа, n=22 Me [Q1; Q3] | 3 группа, n=23 Me [Q1; Q3] | p*, сравнение 1-3 групп | Группа сравнения, n=14 Me [Q1; Q3] | p*, сравнение 1-4 групп |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| Холестерин, ммоль/л | 4,14 [3,80; 5,13] | 5,25 [4,06; 6,13] | 4,17 [3,99; 4,85] | 0,120 | 4,94 [4,51; 5,12] | 0,087 |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,23 [2,02; 3,08] | 3,4 [2,3; 4,1] | 2,39 [2,02; 3,0] | 0,130 | 2,57 [2,36; 2,78] | 0,154 |
| ЛПВП, ммоль/л | 0,90 [0,80; 1,20] | 1,05 [1,0; 1,2] | 0,9 [0,8; 1,09] | 0,135 | 1,34 [1,23; 1,65] | 0,0003 |
| ТГ, моль/л | 1,70 [1,38; 1,96] | 1,93 [1,2; 2,81] | 1,8 [1,11; 2,6] | 0,831 | 1,44 [1,32; 1,56] | 0,079 |
| АСТ, Ед/л | 21,0 [18,0; 39,0] | 24,5 [20,0; 35,0] | 18,8 [17,0; 23,0] | 0,047 | 19,0 [16,0; 27,0] | 0,047 |
| АЛТ, Ед/л | 30,0 [23,0; 57,0] | 32,5 [23,0; 40,0] | 19,5 [19,0; 42,0] | 0,229 | 33,0 [25,0; 39,0] | 0,261 |
| Креатинин, мкмоль/л | 84,7 [70,0; 94,0] | 76,7 [71,0; 79,0] | 73,9 [70,0; 79,50] | 0,462 | 69,5 [68,0; 74,0] | 0,043 |
| СКФ по EPI, мл/мин/1,73м ² | 79,8 [68,0; 93,0] | 89,4 [84,0; 100,0] | 90,1 [85,0; 95,0] | 0,303 | 91,5 [83,0; 95,0] | 0,382 |
| HbA1c, % | 7,6 [6,2; 8,4] | 7,7 [7,0; 8,0] | 5,8 [5,7; 6,0] | <0,001 | 5,45 [5,3; 5,5] | <0,001 |
| МАУ, мг/л | 31,1 [10,0; 20,0] | 18,1 [7,0; 28,0] | 13,0 [8,5; 18,5] | 0,621 | 7,4 [5,0; 10,0] | 0,063 |

* Kruskal-Wallis ANOVA

4.2 Характеристика медикаментозной терапии

Все пациенты 1 и 2 группы (43 пациента) на момент исследования получали различную гипогликемическую терапию (Таблица 7). Терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) (1 или более) проводилась у 27 человек. В 1 группе 11 пациентов с ИБС; и 16 пациентов в 2 группе без ИБС получали ПССП. Монотерапию препаратами инсулина (аналогами человеческого инсулина) получали 5 пациентов, все они были представителями 1ой группы. Кроме того, 11 пациентов получали комбинированную гипогликемическую терапию (инсулин продленного действия + ПССП): 5 пациентов в 1ой группе и 6 - во 2ой группе. Показатели HbA1c были сопоставимы в 1 и 2 группах ($p=0,671$; Mann–Whitney U-test). Пациенты из 3 группы и группы сравнения сахароснижающую терапию не получали.

Таблица 7. Характеристика гипогликемизирующей терапии

| Гипогликемизирующая терапия | Группа 1, n=21 (ИБС + СД2); n (%): | Группа 2, n=22 (СД2); n (%): |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| ПССП | 11 (52) | 16 (73) |
| Инсулинотерапия | 5(24) | 0 (0) |
| Инсулинотерапия в комбинации с ПССП | 5 (24) | 6 (27) |

Гипотензивная терапия ранее была назначена 20 (95%) пациентам 1 группы, большая часть из которых 19 (91%) получала двухкомпонентную терапию. Во 2 группе только 20 (91%) пациентов получали гипотензивную терапию, 7 (32%) из них ранее находились на монотерапии. При этом у 18 пациентов в 1 группе и 13 во 2 гипотензивная терапия включала препараты из группы ингибиторов АПФ или БРА.

Гиполипидемическую терапию получали 93% (n=40) пациентов в 1 и 2 группах. Длительность проводимой терапии не отличалась ($p=0,576$, Mann–Whitney U-test) и в среднем составила около 2 лет во всех группах. (Таблица 8). Пациенты из 3 группы и группы сравнения гиполипидемическую терапию не получали.

Таблица 8. Характеристика проводимой медикаментозной терапии

| Параметр | Группа 1, n=21 (ИБС + СД2) | Группа 2, n=22 (СД2) | p* |
|--|----------------------------------|-------------------------|-------|
| Гиполипидемическая терапия | | | |
| Количество пациентов, получавших терапию; n (%) | 20 (95) | 20 (91) | 0,576 |
| Длительность терапии, годы; Me [Q1; Q3] | 2,5 [0,82;5] | 2 [0,97;4,15] | |
| Гипотензивная терапия; n (%) | | | |
| Количество пациентов, получавших терапию; n (%) | 20 (95) | 20 (91) | |
| 1-компонентная | 1 (5) | 7 (32) | |
| 2-компонентная | 7 (33) | 7 (32) | |
| 3-компонентная (и более) | 12 (57) | 6 (27) | |

* Mann–Whitney U-test

4.3 Результаты ЭХО-КГ обследования

С целью оценки кардиальной функции всем пациентам проведена ЭХО-КГ. Сводные данные по ЭХО-КГ представлены в таблице 9.

Таблица 9. Данные ЭХО-КГ

| | 1 группа, n=21 Me [Q1; Q3] | 2 группа, n=22 Me [Q1; Q3] | 3 группа, n=23 Me [Q1; Q3] | p*, сравнение 1-3 групп | Группа сравнения, n=14 Me [Q1; Q3] | p*, сравнение 1-4 групп |
|----------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|-------------------------------|
| МЖП, мм | 12,46 [11,00; 13,25] | 12,10 [11,00; 13,00] | 10,41 [10,00; 11,00] | 0,0003 | 10,00 [10,00; 10,00] | <0,001 |
| ЗСЛЖ, мм | 11,70 [10,00; 13,00] | 11,21 [10,00; 12,00] | 9,63 [9,00; 10,00] | <0,001 | 10,00 [10,00; 10,00] | <0,001 |
| ВФ, % | 51,55 [47,50; 57,00] | 58,59 [55,0; 61,00] | 61,49 [61,00; 62,50] | <0,001 | 61,00 [61,00; 61,00] | <0,001 |

* Kruskal-Wallis ANOVA

Данные по ММЛЖ и ИММЛЖ разделены для мужчин и женщин с учетом различных референсных значений и представлены в таблице 10. Полученные данные статистически значимо различались в исследуемых группах.

Таблица 10. ММЛЖ и ИММЛЖ в исследуемых группах

| | 1 группа | 2 группа | 3 группа | p* 1-3 | 4 группа | p* 1-4 |
|-------|--|--|--|----------------------------|--|------------------------|
| ММЛЖ | м 261,10 [239,93; 292,18] ж 281,25 [170,19; 287,48] | м 219,13 [181,22; 263,45] ж 188,73 [171,75; 204,99] | м 158,2149 [148,10; 181,98] ж 158,5950 [158,21; 194,38] | м 0,0029 ж 0,0021 | м 153,42 [137,08; 176,04] ж 129,76 [120,08; 137,40] | м 0,001 ж 0,0001 |
| ИММЛЖ | м 115,38 [113,50; 130,66] ж 140,09 [91,52; 144,16] | м 98,5940 [81,54; 121,64] ж 96,1650 [82,97; 103,72] | м 68,94 [65,57; 85,6820] ж 84,54 [77,44; 95,33] | м 0,0076 ж 0,0035 | м 74,67 [72,74; 88,18] ж 76,31 [70,04; 83,29] | м 0,014 ж 0,0004 |

* Kruskal-Wallis ANOVA

Проведена сравнительная оценка исследуемых сигнальных молекул жировой ткани и миРНК в зависимости от типа гипертрофии. Статистические значимые различия были получены для ФРФ-21, ТФР-β1, миРНК-1, миРНК-21, миРНК133а, миРНК-133b, полученные данные представлены в таблице 11.

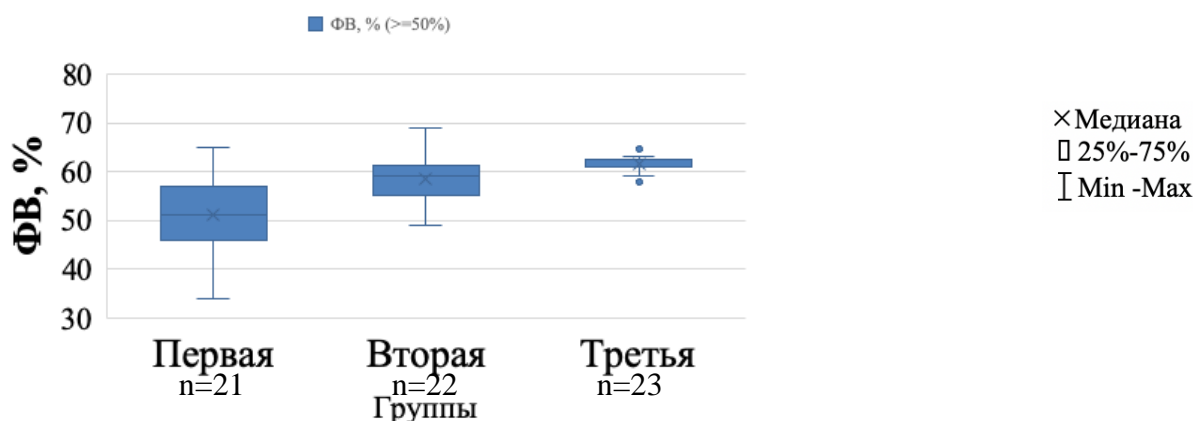
Таблица 11. Сигнальные молекулы жировой ткани и миРНК при различных типах гипертрофии миокарда

| Тип гипертрофии (n) | НГ (29) | ЭГ (7) | КГ (21) | КР (23) | p* |
|------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|-------|
| ФРФ-21, пг/мл | 100,91 [53,91; 189,99] | 376,70 [250,63; 419,22] | 147,12 [76,87; 235,41] | 145,80 [105,80; 262,08] | 0,003 |

| | | | | | |
|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------|
| ТФР-β1, нг/мл | 27271,02 [20801,70; 34611,22] | 28547,07 [20574,05; 36610,72] | 18289,50 [12449,34; 22518,30] | 24912,79 [19104,30; 30377,19] | 0,016 |
| ЭТ-1, фмоль/мл | 0,77 [0,24; 5,95] | 1,32 [0,28; 1,87] | 0,63 [0,39; 4,39] | 0,46 [0,20; 1,06] | 0,471 |
| Анг II, пг/мл | 27,04 [11,35; 43,80] | 9,69 [4,98; 20,76] | 10,27 [5,37; 33,73] | 24,04 [11,64; 54,69] | 0,066 |
| миРНК-1 | 0,007 [0,003; 0,010] | 0,004 [0,001; 0,008] | 0,012 [0,009; 0,059] | 0,005 [0,004; 0,021] | 0,004 |
| миРНК-21 | 3,111 [2,772; 4,602] | 3,442 [3,351; 6,438] | 1,392 [0,423; 2,899] | 3,331 [1,228; 5,582000] | 0,002 |
| миРНК-26a | 1,219 [0,552; 1,771] | 0,832 [0,082; 1,195] | 1,236 [0,731; 1,832] | 1,202 [0,951; 1,732] | 0,335 |
| миРНК-27a | 0,512 [0,306; 0,999] | 0,743 [0,271; 1,427] | 0,346 [0,217; 0,824] | 0,701 [0,331; 0,975] | 0,128 |
| миРНК-33a | 0,002 [0,002; 0,011] | 0,001 [0,001; 0,051] | 0,005 [0,001; 0,013] | 0,004 [0,002; 0,007000] | 0,997 |
| миРНК-33b | 0,000 [0,000; 0,0002] | 0,0002 [0,000; 0,0002] | 0,0001 [0,000; 0,001] | 0,000 [0,000; 0,001] | 0,463 |
| миРНК-133a | 0,017 [0,011; 0,023] | 0,006 [0,001; 0,035] | 0,031 [0,019; 0,599] | 0,022 [0,008; 0,077] | 0,025 |
| миРНК-133b | 0,019 [0,006; 0,022] | 0,007 [0,001; 0,022] | 0,032 [0,021; 0,051] | 0,021 [0,011; 0,031] | 0,027 |

* Kruskal-Wallis ANOVA

Статистически значимое снижение ФВ зарегистрировано у пациентов 1 группы с СД2 и ИБС (51,0[46,0;56,1], %) по сравнению с данными обследования 2 (59,0 [55,0;61,0], %) и 3 групп пациентов (61,0 [61,0;62,5], %) ($p<0,001$, Kruskal-Wallis ANOVA) (Рисунок 7).

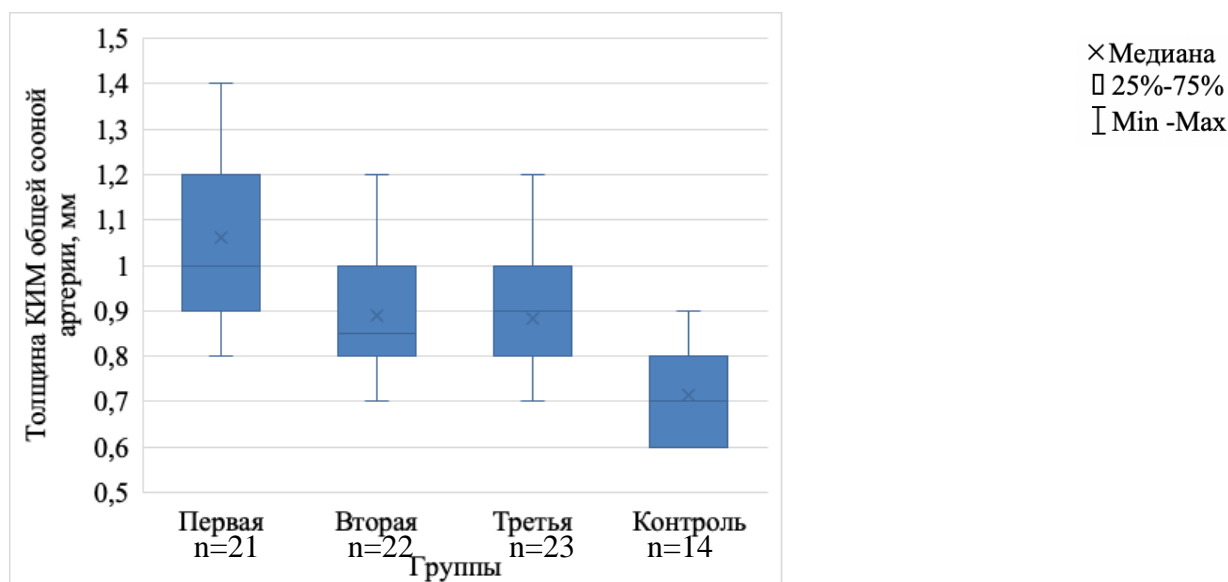


$p<0,001$, Kruskal-Wallis ANOVA

Рисунок 7. ФВ в исследуемых группах

4.4 Результаты УЗДС брахиоцефальных артерий

Всем пациентам проводилось УЗДС БЦА. Важной характеристикой системных изменений при атеросклерозе считают утолщение КИМ крупных периферических сосудов [188]. Толщина КИМ общей сонной артерии отличалась в исследуемых группах ($p=0,002$, *Kruskal-Wallis ANOVA*) и была больше в группе пациентов с диагностированной ИБС (Рисунок 8).



$p=0,002$, *Kruskal-Wallis ANOVA*

Рисунок 8. Толщина КИМ в исследуемых группах

Более тяжелое атеросклеротическое поражение сонных артерий, требующее проведения оперативного вмешательства, диагностировано у пациентов 1 группы (Таблица 12).

Таблица 12. Характеристика атеросклероза брахиоцефальных артерий

| Стеноз ВСА | 1 группа, n=21 | 2 группа, n=22 | 3 группа, n=23 |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|
| Менее 50 %, n (%) | 10 (48) | 19 (86) | 19 (83) |
| 50-70 %, n (%) | 5 (24) | 3 (14) | 4 (17) |
| Более 70%, n (%) | 6 (29) | - | - |

4.5 Результаты коронароангиографии

Согласно полученным во время проведения КАГ данным тяжелое многососудистое поражение коронарного русла наблюдалось у 33% (n=7) пациентов 1 группы (с ИБС и СД2), в том числе у 29% (n=6) с поражением ствола ЛКА (Таблица 13).

Таблица 13. Характеристика поражения коронарных артерий

| Параметр | Группа 1 (ИБС + СД2) n=21 |
|-------------------------------|------------------------------|
| 1-сосудистое поражение, n (%) | 11 (52) |
| 2-сосудистое поражение, n (%) | 3 (14) |
| 3-сосудистое поражение, n (%) | 7 (33) |
| Поражение ствола ЛКА, n (%) | 6 (29) |

4.6 Характеристика функции почек

В исследование включены пациенты с ХБП С1-С3а.

Значения СКФ различались в исследуемых группах (при сравнении всех пациентов $p < 0,001$, Kruskal-Wallis ANOVA; при сравнении 1-3 групп $p = 0,004$, Kruskal-Wallis ANOVA).

Значения СКФ отрицательно коррелировали с факторами, определяющими тяжесть и прогрессирование атеросклеротического поражения (Таблица 10).

Таблица 14 Корреляция СКФ, n=80 (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | СКФ по EPI, мл/мин/1,73м ² | |
|---|---------------------------------------|--------|
| | r | p |
| HbA _{1c} , % | - 0,528 | <0,001 |
| Степень стеноза БЦА, % | - 0,415; | <0,001 |
| Толщина КИМ, мм | - 0,408 | <0,001 |
| Толщина МЖП, мм | - 0,565 | <0,001 |
| Толщина ЗСЛЖ, мм | - 0,498 | <0,001 |
| ФВ, % | 0,365; | 0,001 |
| p _i < 0,007, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | |

4.7 Анализ результатов исследования сигнальных молекул жировой ткани

Исследование сигнальных молекул жировой ткани проводилось у всех пациентов, в том числе у группы сравнения (Таблица 15).

Таблица 15. Сигнальные молекулы жировой ткани

| | 1 группа, n=21 Me [Q1; Q3] | 2 группа, n=22 Me [Q1; Q3] | 3 группа, n=23 Me [Q1; Q3] | p*, сравнение 1-3 групп | Группа сравнения, n=14 Me [Q1; Q3] |
|----------------|--|--|--|----------------------------|--|
| ФРФ-21, пг/мл | 130,72** [70,3; 316,34] p=0,012 | 145,59** [110,06; 262,08] p=0,002 | 220,17** [145,8; 419,22] p=0,0001 | 0,299 | 62,91 [47,16; 100,12] |
| ТФР-β1, нг/мл | 17462,76 [11970,08; 26282,04] p=0,219 | 22959,75 [18289,5; 26857,31] p=0,661 | 28715,63 [24110,11; 35715,63] p=0,107 | 0,002 | 25436,1 [18806,76; 28637,7] |
| ЭТ-1, фмоль/мл | 0,33 [0,28; 0,63] p=0,195 | 0,45 [0,19; 3,7] p=0,649 | 1,1 [0,5; 17,27] p=0,443 | 0,009 | 1,21 [0,19; 5,95] |
| Анг II, пг/мл | 17,56 [9,44; 33,73] p=0,372 | 15,05 [5,37; 39,45] p=0,199 | 17,28 [10,74; 47,36] p=0,584 | 0,629 | 22,84 [14,01; 45,56] |

* Kruskal-Wallis ANOVA

***p*(Mann-Whitney) <0,017 (поочередное сравнение 1-3 групп с группой сравнения)

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия при поочередном сравнении 1-3 групп с группой сравнения.

Выявлены корреляционные связи содержания ТФР- β 1 в сыворотке с миРНК-33а, миРНК-33b и миРНК-26а в плазме периферической крови (Таблица 16), тем не менее при корректировке на поправку множественных сравнений данные связи утратили свою статистическую значимость.

Таблица 16. Корреляция ТФР- β 1, n=80 (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

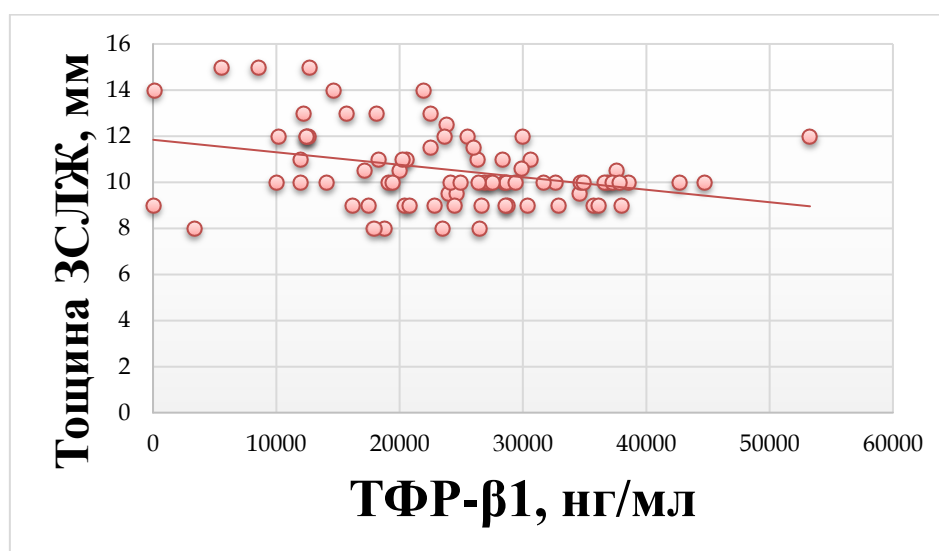
| | ТФР- β 1, нг/мл | |
|---|-----------------------|-------|
| | г | р |
| миРНК-1 | -0,044 | 0,696 |
| миРНК-21 | 0,189 | 0,092 |
| миРНК-26а | 0,273 | 0,014 |
| миРНК-27 | 0,010 | 0,927 |
| миРНК-33а | 0,257 | 0,021 |
| миРНК-33b | 0,236 | 0,035 |
| миРНК-133а | -0,174 | 0,122 |
| миРНК-133b | -0,136 | 0,227 |
| $p_i < 0,006$, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | |

ТФР- β 1 коррелировал с факторами, определяющими тяжесть атеросклеротического поражения, а также влияющими на его прогрессирование, но указанные корреляции не смогли пройти поправку множественных сравнений (Таблица 17).

Таблица 17. Корреляция ТФР-β1, n=80 (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

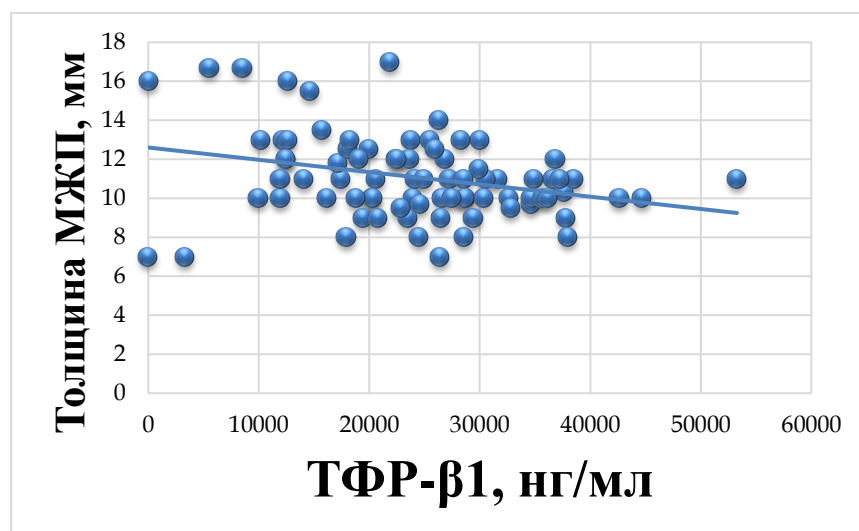
| | ТФР-β1, нг/мл | |
|--|---------------|-------|
| | г | р |
| НbA1c, % | - 0,221 | 0,049 |
| Степень стеноза БЦА, % | - 0,243 | 0,030 |
| Толщина КИМ, мм | - 0,061 | 0,104 |
| Толщина МЖП, мм | - 0,292 | 0,009 |
| Толщина ЗСЛЖ, мм | - 0,285 | 0,010 |
| ФВ, % | 0,184 | 0,594 |
| p<0,007, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | |

У пациентов с ожирением (1-3 группы) ТФР-β1 отрицательно коррелировал с показателями патологического ремоделирования сердечной мышцы (с толщиной ЗСЛЖ (Рисунок 9) и толщиной МЖП (Рисунок 10)).



г=-0,454; р=0,0002; n=66 (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

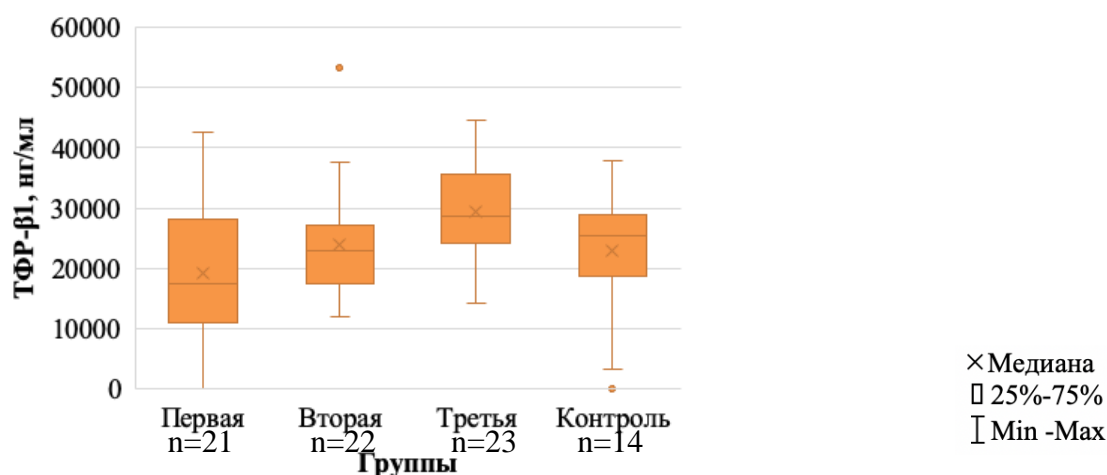
Рисунок 9. Корреляция ТФР-β1 и толщины ЗСЛЖ



$r=-0,439$; $p=0,0002$; $n=66$ (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

Рисунок 10. Корреляция ТФР-β1 и толщины МЖП

Статистически значимых различий в уровне ТФР-β1 при сопоставлении пациентов с ожирением с группой сравнения не выявлено ($p=0,083$, Mann–Whitney U-test). При этом уровень ТФР-β1 был ниже в группе пациентов с ожирением и ИБС в сравнении с группой «метаболически здорового» ожирения ($p=0,022$, Mann–Whitney U-test) (Рисунок 11).



$p=0,083$, *Kruskal-Wallis ANOVA* ($p=0,022$ при сравнении 1 и 3 групп, Mann–Whitney U-test)

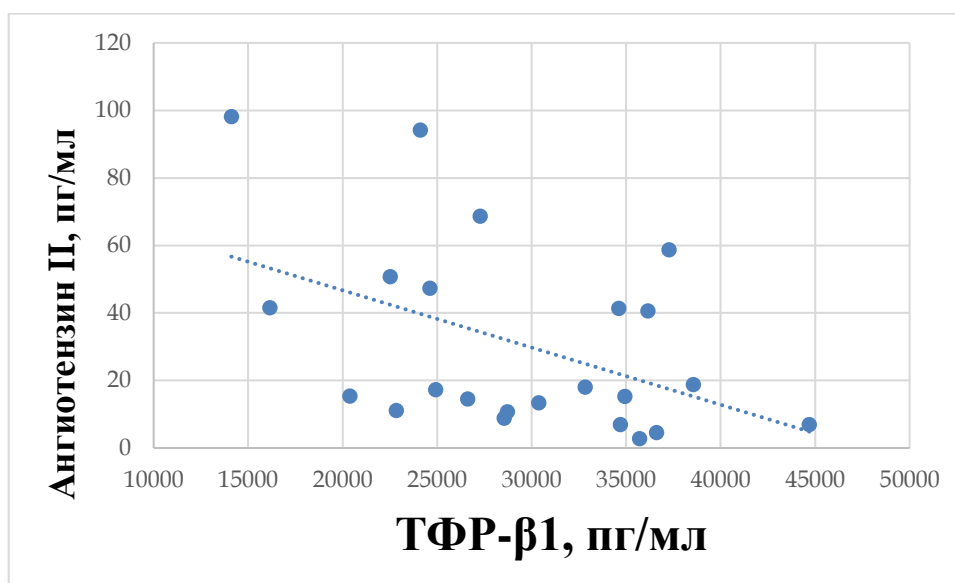
Рисунок 11. Сравнение ТФР-β1 в группах

Пациенты, получавшие ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), имели более низкий уровень Анг II в сравнении с пациентами с другой гипогликемической терапией ($p=0,002$, Mann–Whitney U-test) (Таблица 18).

Таблица 18. Уровень Ангиотензина II в зависимости от гипогликемической терапии

| Гипогликемическая терапия | Анг II, пг/мл Me [Q1; Q3] |
|---------------------------|------------------------------|
| иДПП-4, n=11 | 11,217 [3,394;17,007] |
| Другая терапия, n=33 | 110,235 [9,685;47,150] |

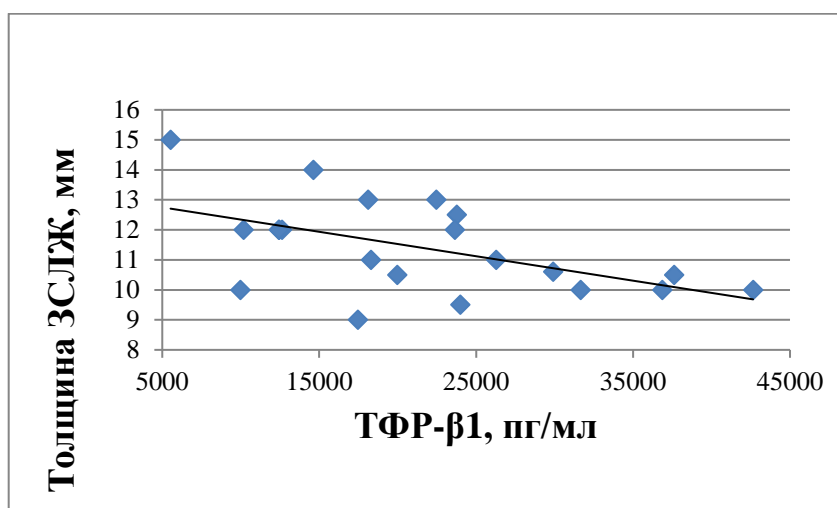
Анг II отрицательно коррелировал с ТФР-β1 у метаболически здоровых пациентов с ожирением ($r=-0,430$, $p=0,040$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) (Рисунок 12). ТФР-β1 положительно коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у всех пациентов ($r=-0,414$, $p=0,006$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). При этом пациенты с МАУ имели более низкий ТФР-β1 ($p=0,033$, Mann–Whitney U-test).



$r=-0,430$, $p=0,040$; $n=23$ (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

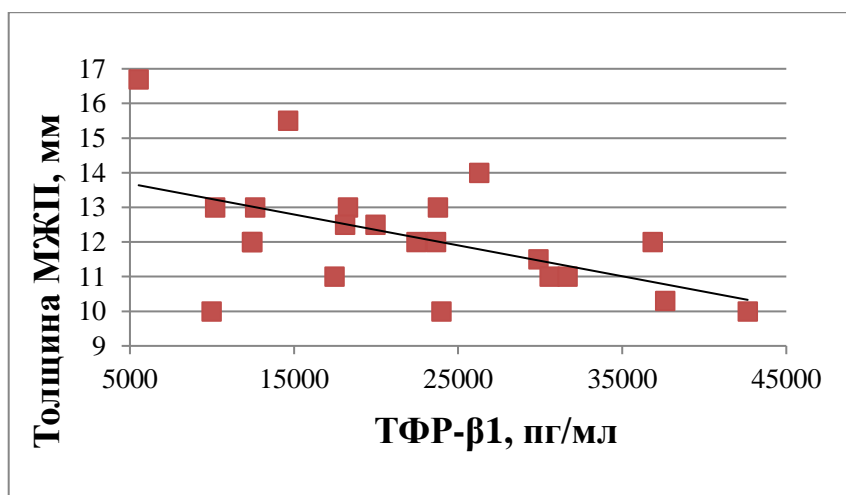
Рисунок 12. Взаимосвязь ТФР-β1 с Ангиотензином II (3 группа)

ТФР- β 1 отрицательно коррелировал со степенью стеноза ВСА у пациентов 2 группы ($r=-0,421$, $p=0,092$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и атерогенной фракции липидного спектра, ЛПНП среди всех пациентов ($r=-0,426$, $p=0,038$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Отрицательная корреляция отмечена и для процессов патологического ремоделирования миокарда у наиболее тяжелой группы пациентов с ИБС и СД2 (толщиной ЗСЛЖ ($r=-0,386$, $p=0,029$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и толщиной МЖП ($r=-0,335$, $p=0,031$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). что также определяет тяжесть течения ССЗ (Рисунок 13 и 14, соответственно).



$r=-0,554$; $p=0,009$; $n=21$ (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

Рисунок 13. Соотношение ТФР- β 1 и ЗСЛЖ.

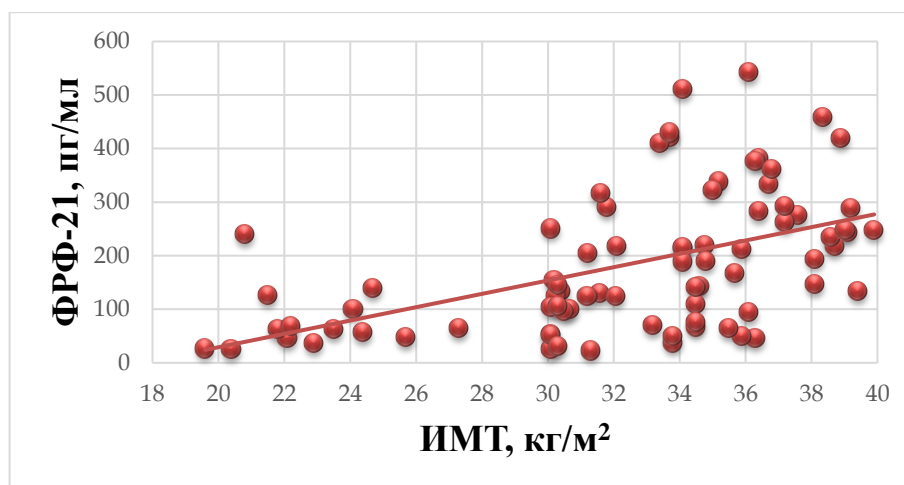


$r=-0,488$; $p=0,025$; $n=21$ (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

Рисунок. 14. Соотношение ТФР- β 1 и толщины МЖП

У пациентов с ожирением (1-3 группы) ФРФ-21 статистически значимо выше относительно группы сравнения ($p=0,032$, Mann–Whitney U-test).

ФРФ-21 статистически значимо положительно коррелировал с ЭТ-1 ($r=0,282$; $p=0,011$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена); Анг II ($r=0,291$; $p=0,017$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена); ИМТ ($r=0,572$; $p<0,001$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) (рисунок 15); толщиной МЖП ($r=0,247$; $p=0,013$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена); отрицательно – с миРНК-26а ($r=-0,232$; $p=0,038$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).



$r=0,572$; $p<0,001$; $n=80$ (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

Рисунок 15. Корреляция ФРФ-21 и ИМТ

4.8 Анализ результатов исследования миРНК

Экспрессия миРНК сопоставлялась в исследуемых группах (1-3) и поочередно с группой сравнения (при этом значения p_i устанавливались с учетом поправки Бонферрони).

Данные экспрессии миРНК представлены в таблице 19.

Таблица 19. Экспрессия миРНК

| | 1 группа n=21, Me [Q ₁ ; Q ₃] | 2 группа n=22, Me [Q ₁ ; Q ₃] | 3 группа n=23, Me [Q ₁ ; Q ₃] | p*, сравнение 1-3 групп | Группа сравнения n=14, Me [Q ₁ ; Q ₃] | p*, сравнение 1-4 групп |
|------------|---|---|---|----------------------------|---|-------------------------------|
| миРНК-1 | 0,0073 [0,0057;0,014] p=0,074 | 0,031 [0,0097;0,1604] p=0,032 | 0,005 [0,003;0,011] p=0,876 | 0,065 | 0,006 [0,001;0,010] | 0,043 |
| миРНК-21 | 3,422 [1,789;3,812] p=0,372 | 0,367 [0,131;1,392]** p=0,006 | 3,628 [3,111;6,811] p=0,280 | 0,0004 | 2,969 [2,772;4,602] | 0,0006 |
| миРНК-26a | 0,998 [0,398;1,218] p=0,066 | 2,142 [1,159;8,339] p=0,108 | 1,202 [0,832;1,732] p=0,888 | 0,003 | 1,253 [1,105;1,661] | 0,007 |
| миРНК-27a | 0,789 [0,426;1,028] p=0,289 | 0,306 [0,144;0,346] p=0,322 | 0,649 [0,271;0,967] p=0,696 | 0,059 | 0,490 [0,289;1,013] | 0,125 |
| миРНК-33a | 0,0009 [0,0005;0,0032]** p=0,015 | 0,0072 [0,0006;0,013] p=0,465 | 0,004 [0,003;0,031] p=0,107 | 0,0009 | 0,002 [0,002;0,011] | 0,001 |
| миРНК-33b | 0,0002 [0,0001;0,0005]** p=0,005 | 0,0006 [0,0001;0,0018]** p=0,009 | 0,0003 [0,0002;0,0001] p=0,100 | 0,717 | 0,0001 [0,00004;0,0002] | 0,019 |
| миРНК-133a | 0,023 [0,013;0,0403] p=0,274 | 0,272 [0,031;0,881] p=0,140 | 0,017 [0,006;0,031] p=0,888 | 0,147 | 0,018 [0,011;0,021] | 0,194 |
| миРНК-133b | 0,022 [0,014;0,044] p=0,043 | 0,042 [0,022;0,062] p=0,067 | 0,014 [0,007;0,022] p=0,541 | 0,148 | 0,018 [0,005;0,021] | 0,080 |

* Kruskal-Wallis ANOVA

** p_i (Mann-Whitney) < 0,017 (последовательное сравнение 1-3 групп с группой сравнения), пороговый уровень значимости после применения поправки

Бонферрони

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

4.8.1 миРНК-1

Экспрессия миРНК-1 статистически значимо не отличалась в исследуемых группах ($p=0,065$, Kruskal-Wallis ANOVA).

В исследуемых группах миРНК-1 положительно коррелировал с ХС ($r=0,255$; $p=0,023$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена); ЛПНП ($r=0,292$; $p=0,009$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и гликированным гемоглобином ($r=0,297$; $p=0,007$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Также экспрессия миРНК-1 положительно коррелировала с толщиной МЖП и толщиной ЗСЛЖ ($r=0,338$; $p=0,002$ и $r=0,409$; $p=0,009$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и отрицательно с ФВ ($r=-0,241$; $p=0,032$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Содержание миРНК-1 отрицательно коррелировало с миРНК-21 ($r=-0,279$; $p=0,012$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и положительно с миРНК-26а ($r=0,349$; $p=0,002$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Среди пациентов с ИБС сохранялась статистически значимая корреляция экспрессии миРНК-1 с толщиной МЖП и толщиной ЗСЛЖ ($r=0,562$; $p=0,008$ и $r=0,552$; $p<0,001$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена); отрицательная с миРНК-21 ($r=-0,565$; $p=0,008$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и положительно с миРНК-26а ($r=0,580$; $p=0,006$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

В второй группе экспрессия миРНК-1 отрицательно коррелировала с миРНК-21 ($r=-0,462$; $p=0,030$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и положительно с миРНК-26а ($r=0,553$; $p=0,008$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

В третьей группе миРНК-1 положительно коррелировал с ХС ($r=0,620$; $p=0,002$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

Среди пациентов без ИБС и СД2 миРНК-1 положительно коррелировал с миРНК-26а ($r=0,486$; $p=0,019$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Статистически значимых различий по экспрессии миРНК-1 в исследуемых группах не получено, тем не менее выявлена ассоциация с показателями прогрессирования ремоделирования миокарда. Требуется изучение данного миРНК как маркера прогрессирования гипертрофии миокарда у пациентов с ожирением.

Таблица 20. Экспрессия миРНК-1 и лабораторные показатели (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-1 n=80 | | МиРНК-1 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-1 1 группа, n=21 | | МиРНК-1 2 группа, n=22 | | МиРНК-1 3 группа, n=23 | | МиРНК-1 Группа сравнения, n=14 | |
|---|-----------------|--------------|-----------------------------|-------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|---------------------------|--------------|-----------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| ХС | 0,254 | 0,023 | 0,303 | 0,014 | -0,280 | 0,219 | 0,367 | 0,093 | 0,620 | 0,002 | 0,018 | 0,951 |
| ЛПНП | 0,292 | 0,009 | 0,291 | 0,018 | -0,090 | 0,699 | 0,333 | 0,129 | 0,492 | 0,017 | 0,299 | 0,298 |
| ЛПВП | 0,111 | 0,328 | 0,316 | 0,010 | -0,003 | 0,991 | 0,191 | 0,394 | 0,408 | 0,053 | -0,319 | 0,267 |
| ТГ | 0,053 | 0,644 | -0,005 | 0,967 | -0,222 | 0,334 | 0,080 | 0,723 | 0,194 | 0,374 | 0,086 | 0,769 |
| НbA1c | 0,297 | 0,007 | 0,243 | 0,049 | 0,172 | 0,457 | 0,058 | 0,798 | -0,175 | 0,424 | 0,186 | 0,524 |
| p _i < 0,008, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 21. Экспрессия миРНК-1 и Данные ЭХО-КГ (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-1 n=80 | | МиРНК-1 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-1 1 группа, n=21 | | МиРНК-1 2 группа, n=22 | | МиРНК-1 3 группа, n=23 | | МиРНК-1 Группа сравнения, n=14 | |
|--|-----------------|---------------|-----------------------------|--------------|---------------------------|--------------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|--------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | | г | р | г | р | г |
| Толщина МЖП | 0,338 | 0,002 | 0,307 | 0,012 | 0,562 | 0,008 | 0,082 | 0,716 | -0,435 | 0,038 | -0,056 | 0,849 |
| Толщина ЗСЛЖ | 0,409 | 0,0001 | 0,361 | 0,003 | 0,553 | 0,009 | 0,007 | 0,976 | -0,114 | 0,604 | 0,288 | 0,317 |
| ФВ | -0,241 | 0,032 | -0,144 | 0,2535 | -0,224 | 0,329 | -0,083 | 0,715 | -0,061 | 0,788 | -0,390 | 0,169 |
| p _i < 0,0125, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 22. Экспрессия миРНК-1 и сигнальные молекулы жировой ткани (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-1 n=80 | | МиРНК-1 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-1 1 группа, n=21 | | МиРНК-1 2 группа, n=22 | | МиРНК-1 3 группа, n=23 | | МиРНК-1 Группа сравнения, n=14 | |
|--|-----------------|-------|-----------------------------|--------------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|---------------------------|----------------|-----------------------------------|-------|
| | r | p | r | p | r | p | | r | p | r | p | r |
| ФРФ-21 | -0,171 | 0,129 | -0,374 | 0,002 | -0,082 | 0,725 | -0,163 | 0,470 | -0,739 | 0,00006 | 0,350 | 0,219 |
| ТФР- β1 | -0,044 | 0,696 | -0,091 | 0,470 | -0,018 | 0,937 | 0,174 | 0,439 | -0,126 | 0,566 | 0,256 | 0,378 |
| ЭТ-1 | -0,098 | 0,387 | -0,129 | 0,299 | -0,090 | 0,697 | -0,018 | 0,938 | -0,267 | 0,218 | 0,041 | 0,890 |
| Анг II | -0,115 | 0,309 | -0,134 | 0,283 | -0,358 | 0,111 | 0,112 | 0,621 | -0,144 | 0,513 | 0,163 | 0,578 |
| p _i < 0,01, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

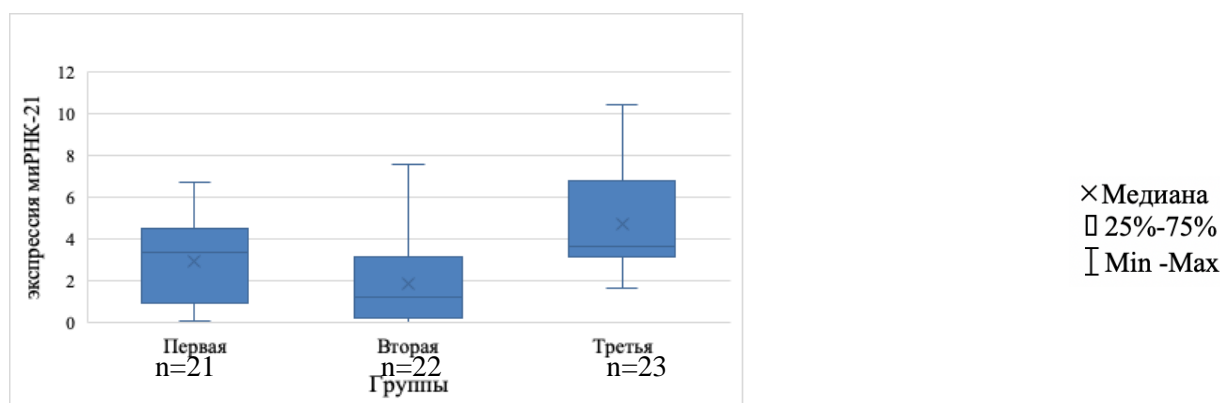
Таблица 23. Экспрессия миРНК-1 и другие миРНК (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-1 n=80 | | МиРНК-1 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-1 1 группа, n=21 | | МиРНК-1 2 группа, n=22 | | МиРНК-1 3 группа, n=23 | | МиРНК-1 Группа сравнения, n=14 | |
|---|-----------------|------------------|-----------------------------|------------------|---------------------------|--------------|---------------------------|------------------|---------------------------|------------------|-----------------------------------|--------------|
| | r | p | r | p | r | p | | r | p | r | p | r |
| миРНК-1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| миРНК-21 | -0,279 | 0,012 | -0,355 | 0,003 | -0,565 | 0,008 | -0,462 | 0,030 | 0,333 | 0,120 | 0,458 | 0,099 |
| миРНК-26a | 0,349 | 0,002 | 0,390 | 0,001 | 0,580 | 0,006 | 0,553 | 0,008 | 0,486 | 0,019 | 0,190 | 0,514 |
| миРНК-27a | -0,037 | 0,748 | -0,079 | 0,527 | -0,466 | 0,033 | -0,097 | 0,666 | 0,324 | 0,131 | 0,168 | 0,566 |
| миРНК-33a | 0,030 | 0,793 | -0,069 | 0,582 | 0,276 | 0,225 | 0,141 | 0,532 | -0,421 | 0,045 | 0,693 | 0,006 |
| миРНК-33b | 0,150 | 0,184 | 0,105 | 0,403 | 0,214 | 0,351 | 0,463 | 0,030 | -0,311 | 0,149 | 0,177 | 0,545 |
| миРНК-133a | 0,679 | <0,001 | 0,727 | <0,001 | 0,231 | 0,314 | 0,871 | <0,001 | 0,806 | <0,001 | 0,699 | 0,005 |
| миРНК-133b | 0,740 | <0,001 | 0,716 | <0,001 | 0,443 | 0,045 | 0,903 | <0,001 | 0,537 | 0,008 | 0,790 | 0,001 |
| p _i < 0,006, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

4.8.2 миРНК-21

Экспрессия миРНК-21 статистически значимо отличалась в исследуемых группах ($p=0,0004$, Kruskal-Wallis ANOVA) (Рисунок 16). При поочередном сопоставлении с группой сравнения статистически значимые различия отмечены в отношении второй группой ($p=0,005$, Mann-Whitney U-test)



$p=0,0004$, Kruskal-Wallis ANOVA

Рисунок 16 Экспрессия миРНК-21

При анализе ассоциации экспрессии миРНК-21 с факторами роста, корреляции не выявлено. При этом отмечена отрицательная корреляция с гликированным гемоглобином ($r= - 0,360$; $p=0,001$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и ХС ($r= - 0,222$; $p=0,048$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). МиРНК-21 отрицательно коррелировал с толщиной МЖП и толщиной ЗСЛЖ ($r= - 0,397$; $p=0,0002$ и $r= - 0,382$; $p=0,0005$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

МиРНК-21 отрицательно коррелировала с миРНК-133b ($r= - 0,316$; $p=0,004$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и положительно с миРНК-27a ($r= 0,576$; $p<0,001$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

В первой группе пациентов миРНК-21 положительно коррелировала с ТФР- $\beta 1$ ($r= 0,439$; $p=0,047$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). В 1 группе

сохранялась отрицательная корреляция миРНК-21 с миРНК-133b ($r = -0,539$; $p = 0,008$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Во второй группе пациентов: ХС ($r = -0,425$; $p = 0,048$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и ЛПВП ($r = -0,498$; $p = 0,018$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) отрицательно коррелировали с миРНК-21. В второй группе также отрицательная корреляция миРНК-21 с миРНК-1 ($r = -0,462$; $p = 0,030$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и миРНК-133b ($r = -0,545$; $p = 0,009$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

У пациентов с метаболически здоровым ожирением (3 группа пациентов) миРНК-21 отрицательно коррелировал с Анг II ($r = -0,499$; $p = 0,015$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Также отрицательная корреляция отмечена для миРНК-21 и толщины МЖП и толщины ЗСЛЖ ($r = -0,433$; $p = 0,039$ и $r = -0,542$; $p = 0,008$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Экспрессия миРНК-21 статистически значимо отличалась в исследуемых в группах, при этом более низкие значения миРНК-21, выявленные в 1 и 2 группе), были ассоциированы с декомпенсацией обмена углеводов и липидов (высокие значения HbA1c и ХС).

Таблица 24. Экспрессия миРНК-21 и лабораторные показатели (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-21 n=80 | | МиРНК-21 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-21 1 группа, n=21 | | МиРНК-21 2 группа, n=22 | | МиРНК-21 3 группа, n=23 | | МиРНК-21 Группа сравнения, n=14 | |
|---|------------------|--------------|------------------------------|---------------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|------------------------------------|-------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| ХС | -0,222 | 0,048 | -0,237 | 0,056 | -0,023 | 0,920 | -0,425 | 0,048 | 0,221 | 0,311 | -0,071 | 0,809 |
| ЛПНП | -0,143 | 0,206 | -0,148 | 0,236 | 0,064 | 0,784 | -0,222 | 0,320 | 0,090 | 0,683 | 0,142 | 0,629 |
| ЛПВП | -0,131 | 0,245 | -0,258 | 0,037 | 0,101 | 0,662 | -0,498 | 0,018 | -0,123 | 0,576 | -0,360 | 0,207 |
| ТГ | -0,045 | 0,690 | 0,018 | 0,885 | -0,339 | 0,133 | -0,043 | 0,849 | 0,369 | 0,083 | 0,093 | 0,752 |
| НbA1c | -0,360 | 0,001 | -0,403 | 0,0007 | -0,199 | 0,387 | -0,208 | 0,352 | 0,309 | 0,152 | 0,497 | 0,070 |
| p _i < 0,008, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 25. Экспрессия миРНК-21 и Данные ЭХО-КГ (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-21 n=80 | | МиРНК-21 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-21 1 группа, n=21 | | МиРНК-21 2 группа, n=22 | | МиРНК-21 3 группа, n=23 | | МиРНК-21 Группа сравнения, n=14 | |
|--|------------------|---------------|------------------------------|---------------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------------|--------------|------------------------------------|-------|
| | r | p | r | p | r | p | | r | p | r | p | r |
| Толщина МЖП | -0,397 | 0,0003 | -0,414 | 0,0005 | -0,322 | 0,155 | -0,315 | 0,153 | -0,435 | 0,039 | -0,146 | 0,619 |
| Толщина ЗСЛЖ | -0,382 | 0,0005 | -0,351 | 0,003 | -0,205 | 0,372 | 0,112 | 0,619 | -0,542 | 0,008 | -0,163 | 0,577 |
| ФВ | 0,089 | 0,437 | 0,051 | 0,684 | 0,280 | 0,219 | -0,315 | 0,153 | -0,027 | 0,904 | -0,371 | 0,191 |
| p _i < 0,0125, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 26. Экспрессия миРНК-21 и сигнальные молекулы жировой ткани (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-21 n=80 | | МиРНК-21 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-21 1 группа, n=21 | | МиРНК-21 2 группа, n=22 | | МиРНК-21 3 группа, n=23 | | МиРНК-21 Группа сравнения, n=14 | |
|---|------------------|-------|------------------------------|-------|----------------------------|--------------|----------------------------|-------|----------------------------|--------------|------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| ФРФ-21 | 0,078 | 0,491 | 0,129 | 0,302 | 0,123 | 0,596 | 0,267 | 0,229 | -0,311 | 0,148 | 0,104 | 0,724 |
| ТФР- β1 | 0,190 | 0,091 | 0,233 | 0,059 | 0,439 | 0,047 | -0,196 | 0,382 | -0,039 | 0,861 | -0,033 | 0,911 |
| ЭТ-1 | 0,077 | 0,497 | 0,098 | 0,433 | -0,138 | 0,550 | -0,068 | 0,763 | 0,131 | 0,550 | -0,269 | 0,352 |
| Анг II | -0,081 | 0,471 | -0,090 | 0,474 | 0,118 | 0,612 | -0,121 | 0,592 | -0,499 | 0,015 | -0,062 | 0,834 |
| p _i < 0,010, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

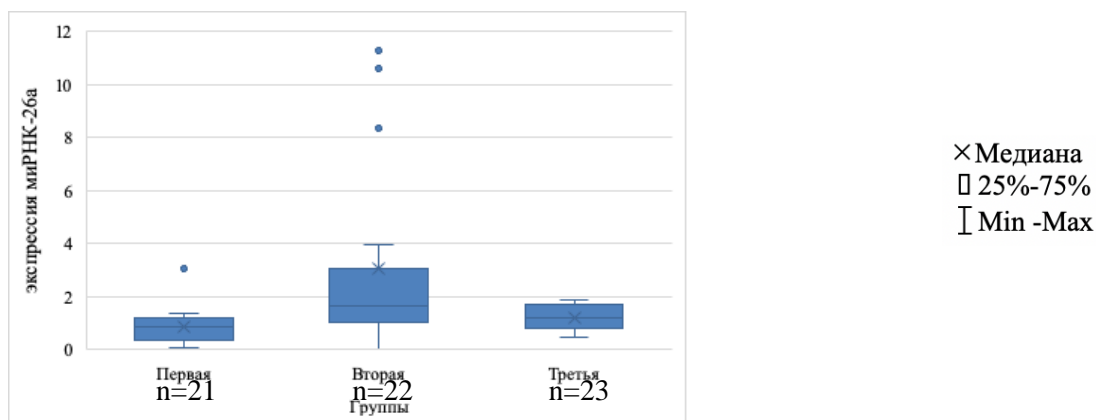
Таблица 27. Экспрессия миРНК-21 и другие миРНК (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-21 n=80 | | МиРНК-21 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-21 1 группа, n=21 | | МиРНК-21 2 группа, n=22 | | МиРНК-21 3 группа, n=23 | | МиРНК-21 Группа сравнения, n=14 | |
|---|------------------|------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|---------------|----------------------------|--------------|----------------------------|--------------|------------------------------------|--------------|
| | г | р | г | р | г | р | | г | р | г | р | г |
| миРНК-1 | -0,279 | 0,012 | -0,355 | 0,003 | -0,565 | 0,008 | -0,462 | 0,030 | 0,333 | 0,120 | 0,458 | 0,099 |
| миРНК-21 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| миРНК-26a | 0,074 | 0,515 | 0,003 | 0,981 | -0,401 | 0,071 | -0,139 | 0,537 | 0,621 | 0,001 | 0,611 | 0,020 |
| миРНК-27a | 0,576 | <0,001 | 0,523 | <0,001 | 0,682 | 0,0007 | 0,443 | 0,039 | 0,556 | 0,006 | 0,765 | 0,001 |
| миРНК-33a | -0,018 | 0,876 | -0,080 | 0,524 | -0,468 | 0,033 | -0,198 | 0,378 | 0,159 | 0,468 | 0,133 | 0,650 |
| миРНК-33b | -0,1316 | 0,245 | -0,136 | 0,278 | 0,219 | 0,339 | -0,225 | 0,314 | -0,326 | 0,129 | 0,242 | 0,405 |
| миРНК-133a | -0,201 | 0,074 | -0,298 | 0,015 | 0,010 | 0,966 | -0,573 | 0,005 | 0,128 | 0,562 | 0,307 | 0,285 |
| миРНК-133b | -0,316 | 0,004 | -0,377 | 0,002 | -0,539 | 0,012 | -0,545 | 0,009 | -0,017 | 0,937 | 0,301 | 0,295 |
| p _i < 0,006, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

4.8.3 МиРНК-26а

Экспрессия миРНК-26а отличалась в исследуемых группах ($p=0,003$, Kruskal-Wallis ANOVA) (Рисунок 17).



$p=0,003$, *Kruskal-Wallis ANOVA*

Рисунок 17. Экспрессия миРНК-26а

При анализе ассоциации экспрессии миРНК-26а с факторами роста получена отрицательная корреляционная связь миРНК-26а с ФРФ-21 ($r = -0,232$; $p=0,038$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и положительная с ТФР- $\beta 1$ ($r = 0,273$; $p=0,014$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

МиРНК-26а положительно коррелировал с миРНК-33а и b ($r = 0,375$; $p=0,001$ и $r = 0,352$; $p=0,001$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и миРНК-133а ($r = 0,222$; $p=0,048$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

В первой группе пациентов миРНК-26а положительно коррелировал с ЛПНП ($r = 0,541$; $p=0,011$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и окружностью талии ($r = 0,481$; $p=0,027$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Среди пациентов с ИБС миРНК-26а положительно коррелировал с миРНК-1 ($r = 0,553$; $p=0,008$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Во второй группе пациентов миРНК-26а положительно коррелировал с ТФР- β 1 ($r= 0,550$; $p=0,008$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и Анг II ($r= 0,444$; $p=0,038$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Во второй группе МиРНК-26а положительно коррелировал с миРНК-33 b ($r= 0,831$; $p<0,001$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и миРНК-133а ($r= 0,646$; $p=0,001$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

При этом у пациентов с метаболически здоровым ожирением (3 группа пациентов) миРНК-26а отрицательно коррелировал с ФРФ-21 ($r= -0,720$; $p=0,0001$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и Анг II ($r= - 0,651$; $p=0,0008$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

МиРНК26а может иметь особый интерес у пациентов с ожирением, поскольку выявлены ассоциации с окружностью талии, а также с ФРФ-21, который был статистически значимо повышен у пациентов с ожирением относительно группы сравнения.

Таблица 28. Экспрессия миРНК-26а и лабораторные показатели (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-26а n=80 | | МиРНК-26а 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-26а 1 группа, n=21 | | МиРНК-26а 2 группа, n=22 | | МиРНК-26а 3 группа, n=23 | | МиРНК-26а Группа сравнения, n=14 | |
|---|-------------------|-------|-------------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| ХС | 0,116 | 0,307 | 0,160 | 0,198 | 0,335 | 0,137 | -0,004 | 0,984 | 0,182 | 0,405 | -0,013 | 0,964 |
| ЛПНП | 0,194 | 0,085 | 0,242 | 0,050 | 0,541 | 0,011 | 0,052 | 0,817 | 0,148 | 0,499 | 0,142 | 0,629 |
| ЛПВП | -0,033 | 0,768 | 0,015 | 0,902 | 0,006 | 0,978 | -0,075 | 0,739 | -0,213 | 0,329 | -0,353 | 0,216 |
| ТГ | 0,033 | 0,768 | 0,061 | 0,625 | 0,161 | 0,486 | -0,024 | 0,916 | 0,255 | 0,240 | 0,084 | 0,775 |
| НbA1c | 0,063 | 0,578 | 0,044 | 0,726 | 0,028 | 0,905 | 0,222 | 0,321 | -0,127 | 0,565 | 0,491 | 0,075 |
| p _i < 0,008, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 29. Экспрессия миРНК-26а и Данные ЭХО-КГ (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-26а n=80 | | МиРНК-26а 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-26а 1 группа, n=21 | | МиРНК-26а 2 группа, n=22 | | МиРНК-26а 3 группа, n=23 | | МиРНК-26а Группа сравнения, n=14 | |
|--|-------------------|-------|-------------------------------|-------|--------------------------------|--------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| Толщина МЖП | -0,044 | 0,699 | -0,068 | 0,587 | 0,489 | 0,024 | -0,288 | 0,193 | -0,382 | 0,072 | 0,234 | 0,420 |
| Толщина ЗСЛЖ | -0,082 | 0,472 | -0,090 | 0,474 | 0,376 | 0,093 | -0,337 | 0,126 | -0,197 | 0,367 | -0,225 | 0,440 |
| ФВ | -0,103 | 0,366 | -0,057 | 0,654 | -0,329 | 0,1459 | -0,205 | 0,359 | -0,473 | 0,026 | -0,607 | 0,021 |
| p _i < 0,0125, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 30. Экспрессия миРНК-26а и сигнальные молекулы жировой ткани (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-26а n=80 | | МиРНК-26а 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-26а 1 группа, n=21 | | МиРНК-26а 2 группа, n=22 | | МиРНК-26а 3 группа, n=23 | | МиРНК-26а Группа сравнения, n=14 | |
|--|-------------------|-------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|-------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|---------------|-------------------------------------|-------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| ФРФ-21 | -0,234 | 0,037 | -0,316 | 0,009 | -0,207 | 0,369 | -0,205 | 0,360 | -0,720 | 0,0001 | 0,0728 | 0,805 |
| ТФР- β1 | 0,274 | 0,014 | 0,315 | 0,010 | -0,035 | 0,880 | 0,550 | 0,008 | 0,106 | 0,630 | -0,002 | 0,994 |
| ЭТ-1 | -0,144 | 0,203 | -0,054 | 0,666 | 0,117 | 0,614 | -0,276 | 0,214 | -0,114 | 0,606 | -0,542 | 0,045 |
| Анг II | -0,140 | 0,217 | -0,169 | 0,176 | -0,286 | 0,209 | 0,444 | 0,038 | -0,651 | 0,0008 | -0,040 | 0,893 |
| p _i < 0,01, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 31. Экспрессия миРНК-26а и другие миРНК (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-26а n=80 | | МиРНК-26а 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-26а 1 группа, n=21 | | МиРНК-26а 2 группа, n=22 | | МиРНК-26а 3 группа, n=23 | | МиРНК-26а Группа сравнения, n=14 | |
|---|-------------------|---------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|-------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| миРНК-1 | 0,349 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,580 | 0,006 | 0,553 | 0,008 | 0,486 | 0,019 | 0,191 | 0,514 |
| миРНК-21 | 0,074 | 0,514 | 0,981 | 0,981 | -0,401 | 0,071 | -0,139 | 0,537 | 0,621 | 0,001 | 0,611 | 0,020 |
| миРНК-26а | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| миРНК-27а | -0,024 | 0,835 | 0,278 | 0,278 | -0,42 | 0,057 | -0,116 | 0,607 | 0,249 | 0,252 | 0,407 | 0,149 |
| миРНК-33а | 0,375 | 0,0006 | 0,003 | 0,003 | 0,213 | 0,353 | 0,299 | 0,175 | 0,114 | 0,604 | 0,339 | 0,235 |
| миРНК-33b | 0,352 | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,164 | 0,477 | 0,831 | <0,001 | 0,108 | 0,625 | 0,449 | 0,108 |
| миРНК-133а | 0,222 | 0,048 | 0,054 | 0,054 | -0,196 | 0,393 | 0,646 | 0,001 | 0,178 | 0,415 | 0,350 | 0,220 |
| миРНК-133b | 0,208311 | 0,064 | 0,120 | 0,120 | 0,059 | 0,799 | 0,639 | 0,001 | 0,029 | 0,894 | 0,405 | 0,150 |
| p _i < 0,006, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

4.8.4 МиРНК-27а

Экспрессия миРНК-27а статистически значимо не отличалась в исследуемых группах ($p=0,059$, Kruskal-Wallis ANOVA).

Среди всех пациентов отмечена отрицательная корреляция с ЭТ-1 ($r = -0,278$; $p=0,012$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена); ХС ($r = -0,259$; $p=0,021$). Положительно – со стенозом БЦА ($r = 0,225$; $p=0,045$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

В первой группе миРНК-27а отрицательно коррелировал с окружностью талии ($r = -0,471$; $p=0,031$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Во второй группе миРНК-27а отрицательно коррелировал с ЭТ-1 ($r = -0,473$; $p=0,026$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и ХС ($r = -0,455$; $p=0,033$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

В третьей группе миРНК-27а отрицательно коррелировал с Анг II ($r = -0,518$; $p=0,011$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Таблица 32. Экспрессия миРНК-27а и лабораторные показатели (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-27а n=80 | | МиРНК-27а 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-27а 1 группа, n=21 | | МиРНК-27а 2 группа, n=22 | | МиРНК-27а 3 группа, n=23 | | МиРНК-27а Группа сравнения, n=14 | |
|---|-------------------|-------|-------------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| ХС | -0,259 | 0,021 | -0,255 | 0,039 | -0,166 | 0,471 | -0,455 | 0,033 | -0,016 | 0,941 | -0,178 | 0,542 |
| ЛПНП | -0,212 | 0,058 | -0,221 | 0,075 | 0,014 | 0,953 | -0,218 | 0,330 | -0,259 | 0,233 | -0,044 | 0,881 |
| ЛПВП | -0,016 | 0,887 | -0,074 | 0,556 | 0,222 | 0,332 | -0,235 | 0,293 | -0,049 | 0,825 | 0,047 | 0,874 |
| ТГ | 0,071 | 0,534 | 0,111 | 0,373 | -0,354 | 0,116 | 0,146 | 0,517 | 0,274 | 0,206 | -0,128 | 0,662 |
| НbA1c | 0,009 | 0,936 | 0,043 | 0,729 | -0,295 | 0,194 | -0,195 | 0,384 | 0,509 | 0,013 | 0,259 | 0,371 |
| p _i < 0,008, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 33. Экспрессия миРНК-27а и Данные ЭХО-КГ (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-27а n=80 | | МиРНК-27а 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-27а 1 группа, n=21 | | МиРНК-27а 2 группа, n=22 | | МиРНК-27а 3 группа, n=23 | | МиРНК-27а Группа сравнения, n=14 | |
|--|-------------------|-------|-------------------------------|--------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|--------------------------------|---------------|-------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| Толщина МЖП | -0,154 | 0,173 | -0,151 | 0,227 | -0,467 | 0,033 | -0,063 | 0,779 | -0,412 | 0,050 | -0,025 | 0,932 |
| Толщина ЗСЛЖ | -0,180 | 0,109 | -0,185 | 0,137 | -0,444 | 0,044 | -0,064 | 0,776 | -0,683 | 0,0003 | 0,047 | 0,872 |
| ФВ | -0,199 | 0,077 | -0,287 | 0,0203 | -0,034 | 0,882 | -0,287 | 0,195 | -0,133 | 0,555 | -0,242 | 0,404 |
| p _i < 0,0125, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 34. Экспрессия миРНК-27а и сигнальные молекулы жировой ткани (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-27а n=80 | | МиРНК-27а 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-27а 1 группа, n=21 | | МиРНК-27а 2 группа, n=22 | | МиРНК-27а 3 группа, n=23 | | МиРНК-27а Группа сравнения, n=14 | |
|--|-------------------|-------|-------------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| ФРФ-21 | -0,061 | 0,591 | -0,067 | 0,592 | 0,327 | 0,147 | -0,412 | 0,057 | -0,215 | 0,324 | -0,245 | 0,399 |
| ТФР- β1 | 0,010 | 0,927 | -0,044 | 0,726 | 0,344 | 0,126 | -0,284 | 0,201 | 0,093 | 0,672 | 0,276 | 0,340 |
| ЭТ-1 | -0,278 | 0,012 | -0,260 | 0,035 | -0,084 | 0,716 | -0,473 | 0,026 | -0,090 | 0,683 | -0,410 | 0,145 |
| Анг II | -0,083 | 0,461 | -0,081 | 0,519 | 0,312 | 0,168 | -0,058 | 0,797 | -0,518 | 0,011 | -0,119 | 0,685 |
| p _i < 0,01, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 35. Экспрессия миРНК-27а и другие миРНК (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-27а n=80 | | МиРНК-27а 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-27а 1 группа, n=21 | | МиРНК-27а 2 группа, n=22 | | МиРНК-27а 3 группа, n=23 | | МиРНК-27а Группа сравнения, n=14 | |
|---|-------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-----------------------------|---------------|-----------------------------|-------|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| миРНК-1 | -0,036 | 0,748 | -0,079 | 0,528 | -0,466 | 0,033 | -0,097 | 0,666 | 0,324 | 0,131 | 0,168 | 0,566 |
| миРНК-21 | 0,576 | <0,001 | 0,523 | <0,001 | 0,682 | 0,0007 | 0,443 | 0,039 | 0,556 | 0,006 | 0,765 | 0,001 |
| миРНК-26а | -0,024 | 0,835 | -0,135 | 0,278 | -0,421 | 0,057 | -0,116 | 0,607 | 0,249 | 0,252 | 0,407 | 0,149 |
| миРНК-27 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| миРНК-33а | -0,196 | 0,081 | -0,266 | 0,031 | -0,364 | 0,104 | 0,107 | 0,634 | -0,284 | 0,189 | 0,021 | 0,944 |
| миРНК-33b | -0,006 | 0,958 | -0,046 | 0,713 | 0,246 | 0,283 | -0,170 | 0,448 | -0,181 | 0,407 | 0,449 | 0,108 |
| миРНК-133а | -0,149 | 0,187 | -0,184 | 0,139 | -0,064 | 0,783 | -0,348 | 0,112 | -0,042 | 0,848 | -0,218 | 0,453 |
| миРНК-133b | -0,115 | 0,310 | -0,149 | 0,231 | -0,370 | 0,099 | -0,241 | 0,280 | -0,168 | 0,444 | 0,029 | 0,922 |
| p _i < 0,006, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

4.8.5 МиРНК-33а и миРНК-33б

Экспрессия миРНК-33а статистически отличалась в исследуемых группах ($p=0,009$, Kruskal-Wallis ANOVA).

Экспрессия миРНК-33а и миРНК-33б отличалась при сопоставлении 1 и группы сравнения ($p=0,015$ и $p=0,005$, соответственно, Mann–Whitney U-test). МиРНК-33б также отличался от группы сравнения при сравнении с второй группой ($p=0,009$, Mann–Whitney U-test).

МиРНК-33б положительно коррелировал с ИМТ ($r= 0,293$; $p=0,008$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и гликированным гемоглобином ($r= 0,269$; $p=0,016$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). МиРНК-33б положительно коррелировала с МЖП ($r= 0,281$; $p=0,012$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и отрицательно с ФВ ($r= - 0,397$; $p=0,0003$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

МиРНК-33б положительно коррелировала с миРНК-133б ($r= 0,221$; $p=0,049$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Среди исследуемых пациентов миРНК-33а и миРНК-33б положительно коррелировали с ТФР- $\beta 1$ ($r= 0,257$; $p=0,021$ и $r= 0,236$; $p=0,035$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

В первой группе миРНК-33а отрицательно коррелировала с ТФР- $\beta 1$ ($r= - 0,462$; $p=0,035$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Положительно со стенозом БЦА ($r= 0,453$; $p=0,039$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). В то время, как, миРНК-33б отрицательно коррелировала с ТГ ($r= - 0,551$; $p=0,009$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

В второй группе миРНК-33б положительно коррелировал с ТФР- $\beta 1$ ($r= 0,479$; $p=0,024$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). МиРНК-33а отрицательно коррелировал с ФРФ-21 ($r= - 0,464$; $p=0,029$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и положительно с Анг II ($r= 0,551$; $p=0,008$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Во второй группе миРНК-33б положительно

коррелировала с миРНК-133b ($r = 0,541$; $p = 0,009$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

В третьей группе миРНК-33a и миРНК-33b положительно коррелировали с окружностью талии ($r = 0,444$; $p = 0,034$ и $r = 0,438$; $p = 0,036$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена); отрицательно с ХС ($r = - 0,419$; $p = 0,046$ и $r = - 0,489$; $p = 0,018$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). МиРНК-33b также отрицательно коррелировала со стенозом БЦА ($r = - 0,474$; $p = 0,022$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Исследование экспрессии МиРНК-33a и миРНК-33b может быть целесообразно у пациентов с ожирением и СД, в связи с выявленной ассоциацией с ИМТ и HbA1c. Рекомендуется продолжить изучение данных миРНК для определения их диагностических возможностей в отношении развития и прогрессирования коронарного атеросклероза у пациентов с ожирением.

Таблица 36. Экспрессия миРНК-33а и лабораторные показатели (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-33а n=80 | | МиРНК-33а 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-33а 1 группа, n=21 | | МиРНК-33а 2 группа, n=22 | | МиРНК-33а 3 группа, n=23 | | МиРНК-33а Группа сравнения, n=14 | |
|---|-------------------|-------|-------------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|---------------|-------------------------------------|-------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| ХС | -0,061 | 0,588 | -0,077 | 0,538 | 0,120 | 0,603 | -0,009 | 0,967 | -0,420 | 0,046 | 0,155 | 0,598 |
| ЛПНП | -0,046 | 0,685 | -0,071 | 0,571 | -0,004 | 0,987 | 0,014 | 0,951 | -0,317 | 0,140 | 0,367 | 0,197 |
| ЛПВП | 0,092 | 0,415 | 0,081 | 0,519 | 0,471 | 0,031 | 0,341 | 0,120 | -0,674 | 0,0004 | -0,140 | 0,632 |
| ТГ | -0,008 | 0,943 | -0,013 | 0,919 | 0,046 | 0,841 | 0,090 | 0,690 | -0,011 | 0,960 | 0,128 | 0,662 |
| НbA1c | -0,021 | 0,849 | -0,062 | 0,622 | 0,318 | 0,160 | 0,154 | 0,493 | 0,179 | 0,414 | 0,182 | 0,533 |
| p _i < 0,008, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 37. Экспрессия миРНК-33b и лабораторные показатели (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-33b n=80 | | МиРНК-33b 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-33b 1 группа, n=21 | | МиРНК-33b 2 группа, n=22 | | МиРНК-33b 3 группа, n=23 | | МиРНК-33b Группа сравнения, n=14 | |
|---|-------------------|-------|-------------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|-------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| ХС | -0,084 | 0,458 | -0,060 | 0,634 | 0,171 | 0,457 | 0,235 | 0,292 | -0,490 | 0,018 | 0,382 | 0,177 |
| ЛПНП | -0,057 | 0,616 | -0,056 | 0,654 | 0,167 | 0,470 | 0,105 | 0,643 | -0,285 | 0,187 | 0,380 | 0,181 |
| ЛПВП | -0,207 | 0,065 | -0,069 | 0,581 | 0,352 | 0,118 | 0,129 | 0,567 | -0,585 | 0,003 | -0,416 | 0,139 |
| ТГ | 0,020 | 0,857 | -0,072 | 0,562 | -0,551 | 0,010 | 0,101 | 0,655 | -0,118 | 0,591 | 0,380 | 0,181 |
| НbA1c | 0,270 | 0,015 | 0,078 | 0,534 | -0,111 | 0,632 | -0,110 | 0,626 | 0,011 | 0,961 | -0,071 | 0,810 |
| p _i < 0,008, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 38. Экспрессия миРНК-33а и Данные ЭХО-КГ (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-33а n=80 | | МиРНК-33а 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-33а 1 группа, n=21 | | МиРНК-33а 2 группа, n=22 | | МиРНК-33а 3 группа, n=23 | | МиРНК-33а Группа сравнения, n=14 | |
|--|-------------------|-------|-------------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| Толщина МЖП | -0,079 | 0,487 | -0,091 | 0,465 | 0,106 | 0,647 | 0,025 | 0,914 | 0,384 | 0,070 | -0,078 | 0,791 |
| Толщина ЗСЛЖ | -0,168 | 0,137 | -0,196 | 0,114 | 0,221 | 0,335 | -0,203 | 0,364 | 0,281 | 0,194 | 0,043 | 0,884 |
| ФВ | 0,092 | 0,418 | 0,166 | 0,187 | 0,010 | 0,965 | -0,132 | 0,559 | 0,094 | 0,678 | -0,295 | 0,306 |
| p _i < 0,0125, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 39. Экспрессия миРНК-33b и Данные ЭХО-КГ (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-33b n=80 | | МиРНК-33b 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-33b 1 группа, n=21 | | МиРНК-33b 2 группа, n=22 | | МиРНК-33b 3 группа, n=23 | | МиРНК-33b Группа сравнения, n=14 | |
|--|-------------------|---------------|-------------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| Толщина МЖП | 0,281 | 0,012 | 0,136 | 0,275 | 0,143 | 0,537 | -0,134 | 0,552 | 0,289 | 0,182 | 0,142 | 0,628 |
| Толщина ЗСЛЖ | 0,192 | 0,087 | 0,061 | 0,627 | 0,183 | 0,428 | -0,446 | 0,038 | 0,297 | 0,169 | 0,295 | 0,306 |
| ФВ | -0,397 | 0,0002 | -0,258 | 0,038 | -0,054 | 0,817 | -0,130 | 0,563 | -0,268 | 0,228 | -0,451 | 0,106 |
| p _i < 0,0125, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 40. Экспрессия миРНК-33а и сигнальные молекулы жировой ткани (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-33а n=80 | | МиРНК-33а 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-33а 1 группа, n=21 | | МиРНК-33а 2 группа, n=22 | | МиРНК-33а 3 группа, n=23 | | МиРНК-33а Группа сравнения, n=14 | |
|--|-------------------|---|-------------------------------|---|-----------------------------|---|-----------------------------|---|-----------------------------|---|-------------------------------------|---|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|
| ФРФ-21 | -0,040 | 0,726 | -0,105 | 0,399 | -0,344 | 0,126 | -0,464 | 0,030 | 0,306 | 0,156 | 0,242 | 0,404 |
| ТФР- β1 | 0,257 | 0,021 | 0,262 | 0,033 | -0,462 | 0,035 | 0,276 | 0,213 | 0,217 | 0,321 | 0,340 | 0,234 |
| ЭТ-1 | 0,117 | 0,299 | 0,104 | 0,407 | 0,340 | 0,131 | -0,164 | 0,465 | -0,056 | 0,800 | 0,034 | 0,907 |
| Анг II | 0,018 | 0,876 | 0,024 | 0,846 | -0,033 | 0,886 | 0,042 | 0,854 | -0,148 | 0,500 | 0,091 | 0,756 |
| p _i < 0,01, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 41. Экспрессия миРНК-33b и сигнальные молекулы жировой ткани (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-33b n=80 | | МиРНК-33b 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-33b 1 группа, n=21 | | МиРНК-33b 2 группа, n=22 | | МиРНК-33b 3 группа, n=23 | | МиРНК-33b Группа сравнения, n=14 | |
|--|-------------------|--------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|-------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| ФРФ-21 | 0,021 | 0,8541 | -0,108 | 0,386 | -0,287 | 0,207 | -0,028 | 0,901 | -0,007 | 0,975 | -0,447 | 0,109 |
| ТФР- β1 | 0,236 | 0,035 | 0,251 | 0,042 | 0,193 | 0,403 | 0,479 | 0,024 | 0,292 | 0,177 | 0,378 | 0,182 |
| ЭТ-1 | -0,309 | 0,005 | -0,318 | 0,009 | -0,022 | 0,924 | -0,318 | 0,150 | -0,383 | 0,071 | -0,375 | 0,183 |
| Анг II | -0,039 | 0,731 | 0,034 | 0,783 | -0,241 | 0,293 | 0,551 | 0,008 | -0,137 | 0,533 | -0,378 | 0,182 |
| p _i < 0,01, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 42. Экспрессия миРНК-33a и другие миРНК (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-33a n=80 | | МиРНК-33a 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-33a 1 группа, n=21 | | МиРНК-33a 2 группа, n=22 | | МиРНК-33a 3 группа, n=23 | | МиРНК-33a Группа сравнения, n=14 | |
|-----------|-------------------|---------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-------------------------------------|--------------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| миРНК-1 | 0,030 | 0,793 | -0,069 | 0,582 | 0,276 | 0,225 | 0,141 | 0,532 | -0,421 | 0,045 | 0,693 | 0,006 |
| миРНК-21 | -0,018 | 0,876 | -0,080 | 0,524 | -0,468 | 0,033 | -0,198 | 0,378 | 0,159 | 0,468 | 0,133 | 0,650 |
| миРНК-26a | 0,375 | 0,0006 | 0,357 | 0,003 | 0,213 | 0,353 | 0,299 | 0,175 | 0,114 | 0,604 | 0,339 | 0,235 |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|--------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|--------------|----------------|
| миРНК-27 | -0,196 | 0,081 | -0,266 | 0,031 | -0,364 | 0,104 | 0,108 | 0,634 | -0,284 | 0,189 | 0,021 | 0,944 |
| миРНК-33a | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| миРНК-33b | 0,159 | 0,160 | 0,159 | 0,202 | 0,061 | 0,794 | 0,160 | 0,476 | 0,352 | 0,099 | 0,215 | 0,461 |
| миРНК-133a | 0,110 | 0,329 | 0,035 | 0,778 | 0,333 | 0,140 | 0,244 | 0,274 | -0,426 | 0,043 | 0,584 | 0,028 |
| миРНК-133b | 0,213 | 0,058 | 0,142 | 0,254 | 0,388 | 0,082 | 0,284 | 0,199 | -0,030 | 0,893 | 0,863 | 0,00007 |
| p _i < 0,006, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 43. Экспрессия миРНК-33b и другие миРНК (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-33b n=80 | | МиРНК-33b 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-33b 1 группа, n=21 | | МиРНК-33b 2 группа, n=22 | | МиРНК-33b 3 группа, n=23 | | МиРНК-33b Группа сравнения, n=14 | |
|---|-------------------|--------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|-------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| миРНК-1 | 0,150 | 0,184 | 0,105 | 0,403 | 0,214 | 0,351 | 0,463 | 0,030 | -0,311 | 0,149 | 0,177 | 0,545 |
| миРНК-21 | -0,131 | 0,245 | -0,1369 | 0,278 | 0,219 | 0,339 | -0,225 | 0,314 | -0,326 | 0,129 | 0,242 | 0,405 |
| миРНК-26a | 0,352 | 0,001 | 0,386 | 0,001 | 0,1642 | 0,477 | 0,831 | <0,001 | 0,108 | 0,625 | 0,449 | 0,108 |
| миРНК-27 | -0,006 | 0,958 | -0,046 | 0,713 | 0,246 | 0,283 | -0,170 | 0,448 | -0,186 | 0,407 | 0,449 | 0,108 |
| миРНК-33a | 0,159 | 0,160 | 0,159 | 0,202 | 0,061 | 0,794 | 0,160 | 0,476 | 0,352 | 0,099 | 0,215 | 0,461 |
| миРНК-33b | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| миРНК-133a | 0,141 | 0,213 | 0,123 | 0,325 | 0,416 | 0,060 | 0,536 | 0,010 | -0,460 | 0,027 | 0,356 | 0,255 |
| миРНК-133b | 0,221 | 0,049 | 0,185 | 0,137 | 0,159 | 0,492 | 0,541 | 0,009 | -0,149 | 0,498 | 0,380 | 0,180 |
| p _i < 0,006, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

4.8.6 МиРНК-133а и миРНК-133б

Экспрессия миРНК-133а и миРНК-133б не отличалась в исследуемых группах ($p=0,147$ и $p=0,148$, соответственно, Kruskal-Wallis ANOVA). Статистически значимых различий при сопоставлении с группой сравнения также не зафиксировано.

миРНК-133а и б положительно коррелировали с ХС ($r= 0,333$; $p=0,003$ и $r= 0,321$; $p=0,004$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена), ЛПНП ($r= 0,334$; $p=0,002$ и $r= 0,303$; $p=0,006$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и гликированным гемоглобином ($r= 0,252$; $p=0,024$ и $r= 0,302$; $p=0,007$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). МиРНК-133а и миРНК-133б положительно коррелировали с толщиной МЖП ($r= 0,254$; $p=0,023$ и $r= 0,323$; $p=0,004$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и толщиной ЗСЛЖ ($r= 0,293$; $p=0,008$ и $r= 0,296$; $p=0,008$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

В первой группе МиРНК-133а отрицательно коррелировал с ТГ ($r= - 0,444$; $p=0,044$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

В второй группе миРНК-133 а положительно коррелировали с ХС ($r= 0,430$; $p=0,046$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и ЛПНП $r= 0,432$; $p=0,044$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

В третьей группе миРНК-133а и миРНК-133б положительно коррелировали с ХС ($r= 0,870$; $p<0,001$ и $r= 0,699$; $p=0,0002$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и ЛПНП ($r= 0,236$; $p<0,001$ и $r= 0,596$; $p=0,003$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Таблица 44. Экспрессия миРНК-133а и лабораторные показатели (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-133а n=80 | | МиРНК-133а 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-133а 1 группа, n=21 | | МиРНК-133а 2 группа, n=22 | | МиРНК-133а 3 группа, n=23 | | МиРНК-133а Группа сравнения, n=14 | |
|---|--------------------|--------------|--------------------------------|------------------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|------------------|--------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| ХС | 0,333 | 0,002 | 0,361 | 0,003 | -0,286 | 0,209 | 0,430 | 0,046 | 0,870 | <0,001 | 0,282 | 0,328 |
| ЛПНП | 0,334 | 0,002 | 0,357 | 0,003 | -0,390 | 0,080 | 0,432 | 0,044 | 0,779 | <0,001 | 0,497 | 0,071 |
| ЛПВП | 0,311 | 0,005 | 0,461 | <0,001 | 0,366 | 0,102 | 0,274 | 0,218 | 0,733 | <0,001 | -0,576 | 0,031 |
| ТГ | -0,063 | 0,580 | -0,108 | 0,386 | -0,444 | 0,044 | -0,122 | 0,588 | 0,222 | 0,308 | 0,383 | 0,176 |
| НbA1c | 0,251 | 0,024 | 0,243 | 0,049 | 0,081 | 0,727 | 0,169 | 0,452 | -0,376 | 0,077 | 0,574 | 0,032 |
| p _i < 0,008, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 45. Экспрессия миРНК-133b и лабораторные показатели (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-133b n=80 | | МиРНК-133b 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-133b 1 группа, n=21 | | МиРНК-133b 2 группа, n=22 | | МиРНК-133b 3 группа, n=23 | | МиРНК-133b Группа сравнения, n=14 | |
|---|--------------------|--------------|--------------------------------|--------------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|---------------|--------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| ХС | 0,320 | 0,004 | 0,345 | 0,005 | -0,050 | 0,829 | 0,383 | 0,078 | 0,699 | 0,0002 | 0,397 | 0,160 |
| ЛПНП | 0,303 | 0,006 | 0,289 | 0,019 | -0,153 | 0,508 | 0,401 | 0,064 | 0,595 | 0,003 | 0,613 | 0,020 |
| ЛПВП | 0,175 | 0,120 | 0,396 | 0,001 | 0,239 | 0,296 | 0,287 | 0,196 | 0,511 | 0,013 | -0,516 | 0,059 |
| ТГ | 0,170 | 0,131 | 0,102 | 0,415 | -0,040 | 0,862 | 0,049 | 0,829 | 0,342 | 0,110 | 0,432 | 0,123 |
| НbA1c | 0,301 | 0,006 | 0,233 | 0,060 | 0,012 | 0,957 | 0,192 | 0,393 | -0,314 | 0,144 | 0,374 | 0,188 |
| p _i < 0,008, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 46. Экспрессия миРНК-133а и Данные ЭХО-КГ (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-133а n=80 | | МиРНК-133а 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-133а 1 группа, n=21 | | МиРНК-133а 2 группа, n=22 | | МиРНК-133а 3 группа, n=23 | | МиРНК-133а Группа сравнения, n=14 | |
|-------------------------|--------------------|--------------|--------------------------------|--------------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| Толщина МЖП | 0,254 | 0,023 | 0,304 | 0,013 | 0,352 | 0,117 | 0,178 | 0,429 | -0,219 | 0,315 | -0,297 | 0,303 |
| Толщина ЗСЛЖ | 0,293 | 0,008 | 0,330 | 0,007 | 0,321 | 0,156 | 0,052 | 0,819 | 0,062 | 0,777 | -0,117 | 0,691 |
| ФВ | -0,028 | 0,809 | 0,004 | 0,975 | 0,219 | 0,341 | -0,001 | 0,998 | 0,108 | 0,634 | -0,115 | 0,695 |
| p _i < 0,0125 | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 47. Экспрессия миРНК-33b и Данные ЭХО-КГ (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-133b n=80 | | МиРНК-133b 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-133b 1 группа, n=21 | | МиРНК-133b 2 группа, n=22 | | МиРНК-133b 3 группа, n=23 | | МиРНК-133b Группа сравнения, n=14 | |
|--|--------------------|--------------|--------------------------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| Толщина МЖП | 0,323 | 0,003 | 0,305 | 0,013 | 0,308 | 0,174 | 0,037 | 0,868 | 0,030 | 0,891 | -0,254 | 0,381 |
| Толщина ЗСЛЖ | 0,296 | 0,008 | 0,247 | 0,045 | 0,127 | 0,584 | -0,100 | 0,658 | 0,174 | 0,428 | 0,054 | 0,853 |
| ФВ | -0,204 | 0,071 | -0,097 | 0,443 | -0,230 | 0,315 | 0,010 | 0,966 | 0,259 | 0,244 | -0,257 | 0,375 |
| p _i < 0,0125, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 48. Экспрессия миРНК-133а и сигнальные молекулы жировой ткани (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-133а n=80 | | МиРНК-133а 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-133а 1 группа, n=21 | | МиРНК-133а 2 группа, n=22 | | МиРНК-133а 3 группа, n=23 | | МиРНК-133а Группа сравнения, n=14 | |
|--------|--------------------|-------|--------------------------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| ФРФ-21 | -0,065 | 0,567 | -0,150 | 0,228 | 0,104 | 0,653 | -0,087 | 0,699 | -0,470 | 0,024 | 0,397 | 0,159 |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|
| ТФР- β1 | -0,174 | 0,124 | -0,132 | 0,292 | -0,161 | 0,486 | 0,292 | 0,187 | -0,358 | 0,094 | -0,257 | 0,374 |
| ЭТ-1 | -0,018 | 0,875 | -0,044 | 0,724 | -0,056 | 0,810 | 0,176 | 0,432 | -0,128 | 0,559 | -0,024 | 0,934 |
| Анг II | -0,036 | 0,752 | -0,007 | 0,956 | -0,237 | 0,302 | 0,050 | 0,826 | 0,336 | 0,116 | -0,126 | 0,666 |
| p _i < 0,01, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 49. Экспрессия миРНК-133 b и сигнальные молекулы жировой ткани (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-133b n=80 | | МиРНК-133b 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-133b 1 группа, n=21 | | МиРНК-133b 2 группа, n=22 | | МиРНК-133b 3 группа, n=23 | | МиРНК-133b Группа сравнения, n=14 | |
|--|--------------------|-------|--------------------------------|--------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| ФРФ-21 | -0,030 | 0,793 | -0,181 | 0,146 | -0,027 | 0,909 | -0,120 | 0,593 | -0,197 | 0,369 | 0,210 | 0,472 |
| ТФР- β1 | -0,136 | 0,227 | -0,181 | 0,1454 | -0,215 | 0,350 | 0,234 | 0,294 | -0,329 | 0,126 | 0,143 | 0,625 |
| ЭТ-1 | -0,117 | 0,302 | -0,152 | 0,223 | 0,021 | 0,927 | -0,014 | 0,952 | -0,214 | 0,326 | -0,037 | 0,899 |
| Анг II | -0,042 | 0,711 | -0,026 | 0,837 | -0,293 | 0,198 | 0,075 | 0,741 | 0,502 | 0,015 | -0,166 | 0,572 |
| p _i < 0,01, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 50. Экспрессия миРНК-133a и другие миРНК (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-133a n=80 | | МиРНК-133a 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-133a 1 группа, n=21 | | МиРНК-133a 2 группа, n=22 | | МиРНК-133a 3 группа, n=23 | | МиРНК-133a Группа сравнения, n=14 | |
|-----------|--------------------|------------------|--------------------------------|------------------|------------------------------|-------|------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|--------------------------------------|--------------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| миРНК-1 | 0,679 | <0,001 | 0,727 | <0,001 | 0,231 | 0,314 | 0,871 | <0,001 | 0,806 | <0,001 | 0,699 | 0,005 |
| миРНК-21 | -0,201 | 0,074 | -0,298 | 0,015 | 0,010 | 0,966 | -0,573 | 0,005 | 0,128 | 0,562 | 0,307 | 0,285 |
| миРНК-26a | 0,222 | 0,048 | 0,238 | 0,054 | -0,196 | 0,393 | 0,646 | 0,001 | 0,178 | 0,416 | 0,350 | 0,220 |
| миРНК-27 | -0,149 | 0,187 | -0,184 | 0,139 | -0,064 | 0,783 | -0,348 | 0,112 | -0,042 | 0,848 | -0,218 | 0,453 |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------|------------------|--------------|------------------|-------|-------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|---------------|
| миРНК-33a | 0,110 | 0,329 | 0,035 | 0,778 | 0,333 | 0,140 | 0,244 | 0,274 | -0,426 | 0,043 | 0,584 | 0,028 |
| миРНК-33b | 0,141 | 0,213 | 0,123 | 0,325 | 0,416 | 0,060 | 0,536 | 0,010 | -0,460 | 0,027 | 0,356 | 0,255 |
| миРНК-133a | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| миРНК-133b | 0,811 | <0,001 | 0,852 | <0,001 | 0,565 | 0,008 | 0,947 | <0,001 | 0,829 | <0,001 | 0,836 | 0,0002 |
| p _i < 0,006, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Таблица 51. Экспрессия миРНК-133b и другие миРНК (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

| | МиРНК-133b n=80 | | МиРНК-133b 1-3 группы, n=66 | | МиРНК-133b 1 группа, n=21 | | МиРНК-133b 2 группа, n=22 | | МиРНК-133b 3 группа, n=23 | | МиРНК-133b Группа сравнения, n=14 | |
|---|--------------------|------------------|--------------------------------|------------------|------------------------------|--------------|------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|--------------------------------------|------------------|
| | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р | г | р |
| миРНК-1 | 0,740 | <0,001 | 0,715 | <0,001 | 0,443 | 0,044 | 0,903 | <0,001 | 0,537 | 0,008 | 0,790 | 0,0008 |
| миРНК-21 | -0,316 | 0,004 | -0,377 | 0,002 | -0,538 | 0,012 | -0,545 | 0,009 | -0,017 | 0,937 | 0,301 | 0,295 |
| миРНК-26a | 0,208 | 0,064 | 0,193 | 0,120 | 0,059 | 0,799 | 0,639 | 0,001 | 0,029 | 0,894 | 0,405 | 0,150 |
| миРНК-27 | -0,115 | 0,310 | -0,149 | 0,231 | -0,370 | 0,099 | -0,241 | 0,280 | -0,168 | 0,444 | 0,029 | 0,922 |
| миРНК-33a | 0,213 | 0,058 | 0,142 | 0,254 | 0,388 | 0,082 | 0,284 | 0,199 | -0,030 | 0,893 | 0,863 | <0,001 |
| миРНК-33b | 0,221 | 0,049 | 0,1858 | 0,137 | 0,159 | 0,492 | 0,541 | 0,009 | -0,149 | 0,498 | 0,38 | 0,180 |
| миРНК-133a | 0,811 | <0,001 | 0,852 | <0,001 | 0,565 | 0,008 | 0,947 | <0,001 | 0,829 | <0,001 | 0,836 | 0,0002 |
| миРНК-133b | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| p _i < 0,006, пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони | | | | | | | | | | | | |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Учитывая крайне высокий риск развития коморбидных состояний у пациентов с ожирением, в частности, СД2 и ИБС важным является определение прогностических и диагностических маркеров развития данных патологических состояний. МиРНК причастны к развитию этих состояний, что демонстрируется данными последних исследований. В данное исследование включены пациенты с ожирением, наиболее тяжелую группу составила 1 группа (пациенты с сопутствующими СД2 и ИБС).

Учитывая значимое количество циркулирующих миРНК в организме человека (более 1000), на основании данных литературы были выделены миРНК способные участвовать в развитии и прогрессировании атеросклероза.

Оценена экспрессия данных миРНК среди пациентов с ожирением, определены различия в экспрессии миРНК среди пациентов с наличием или отсутствием СД2 и ИБС.

По данным литературы (в подавляющем большинстве) показано повышение экспрессии миРНК-1, миРНК-21, миРНК-33, миРНК-33b, миРНК-133a, миРНК-133b и снижение миРНК-26a у пациентов с ИБС. На сегодняшний день авторами приводятся противоречивые данные касательно экспрессии миРНК, причиной таких расхождений могут быть различные факторы, включая отличающиеся методы диагностики миРНК, наличие коморбидных заболеваний у пациентов, гетерогенные участники исследований.

Настоящим исследованием нами предпринята попытка оценки кардиоспецифичных миРНК у пациентов с ожирением, перспективных для дальнейшего изучения среди этих пациентов.

Последнее годы активно ведутся исследования, направленные на изучение миРНК при различных патологических состояниях, в том числе и в области эндокринологии и кардиологии. Тем не менее, полученные результаты отчасти могут быть подвержены влиянию сопутствующей патологии и стадии их развития, включая стадии развития и формирования атеросклеротической бляшки у

пациентов с ИБС, кальцифицирование бляшки, наличие изъязвления, а также степень стабильности бляшки.

Стоит обратить внимание на низкую специфичность миРНК. К сожалению, не представляется возможным оценить скорость изменения экспрессии миРНК при различных патологических состояниях. В том числе остается не ясным возможно ли изменение экспрессии миРНК при изменении перфузии миокарда при транзиторном спазме коронарных артерий на фоне стресса и т.д.

Согласно данным ряда исследований увеличение экспрессии миРНК-21 может быть характерно для пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля [72]. В нашем исследовании такой разницы не отмечено. Статистически значимое снижение экспрессии миРНК-21 отмечено для пациентов 2ой группы, в остальных группах экспрессия была сопоставимой.

Интересно отметить, что при сравнении первой и второй группы, статистически значимые различия были получены по данным экспрессии миРНК-21 ($p=0,011$, Mann–Whitney U-test), миРНК-26a ($p=0,021$, Mann–Whitney U-test), миРНК-27a ($p=0,021$, Mann–Whitney U-test), в то же время при сравнении трех групп (вместе с группой «метаболически здорового ожирения») статистически значимые различия сохранились лишь для миРНК-21, миРНК-26a. Тем не менее, стоит отметить что группа пациентов с «метаболически здоровым ожирением» могла включать в себя потенциальных кандидатов развития ИБС, что могло привести к такому расхождению результатов. Проспективное наблюдение за этой группой пациентов не было предусмотрено данным исследованием, что вероятно, смогло бы прояснить данный вопрос.

Экспрессия миРНК-27a была выше в группе пациентов с ИБС в сравнении с 2ой группой ($p=0,021$, Mann–Whitney U-test). Согласно данным исследований миРНК-27a может участвовать в регуляции синтеза рецептора ЛПНП. Повышенная экспрессия миРНК-27a характеризовалась повышением циркулирующего уровня ЛПНП, в то время как экспериментальная блокировка экспрессии миРНК-27a приводила к снижению ЛПНП на 70% [173]. В нашем исследовании экспрессия

миРНК-27а была статистически значимо выше у пациентов с диагностированной ИБС ($p=0,021$) в сравнении с 2 группой, несмотря на то что пациенты обеих групп принимали статины уровни ЛПНП статистически значимо не различались в 1-2 группах ($p=0,130$). По-видимому, для таких пациентов и необходимы разработки новых протоколов как по лечению, так и по контролю эффективности лечения атеросклероза. Некоторые фенотипические свойства в гладкомышечных клетках сосудов в атеросклеротической бляшке могут быть чувствительны к изменениям экспрессии ряда миРНК в том числе и миРНК-27а. [189] МиРНК-27а может принимать участие практически во всех известных процессах, способствующих или непосредственно приводящих к развитию и прогрессированию атеросклероза, включая воспаление, обмен липидов, окислительный стресс, ИР, гипергликемию. [190].

МиРНК-1, миРНК-133a/b в ряде исследований продемонстрировали свои диагностические возможности среди пациентов с различным спектром ССЗ, тем не менее, в нашем исследовании статистически значимых различий среди сравниваемых групп выявлено не было. Возможно, это связано с низкой специфичностью данных миРНК в диагностике ИБС и участием данных миРНК в большом количестве патологических состояний при ожирении и СД2.

Некоторые сигнальные молекулы жировой ткани показали статистически значимые различия среди исследуемых групп. Также выявлены корреляционные связи с некоторыми прогностическими факторами атеросклеротического процесса (показателями липидного спектра и показателями ЭХО-КГ, указывающими на ремоделирование миокарда).

Таким образом, согласно полученным данным, факторы, указывающие на ремоделирование сердечной мышцы (толщина МЖП и/или толщина ЗСЛЖ) положительно коррелировали с ФРФ-21, миРНК-33b, миРНК-133a и миРНК-133b, отрицательно - ТФР- β 1, миРНК-21.

Степень стеноза сонных артерий положительно ассоциировалась с ФРФ-21 в группе пациентов с «метаболически здоровым ожирением», в то время как в группе

пациентов с ИБС корреляция была отрицательной, также, как и для ТФР- β 1 среди всех пациентов

ТФР- β 1 положительно коррелировал с ИМТ, степенью ожирения (у пациентов с ожирением 1 ст.), отрицательно – с атерогенной фракцией липидного спектра - ЛПНП и положительно - с липидной фракцией, препятствующей укреплению и росту в артериях атеросклеротической бляшки. Более того, ТФР- β 1 отрицательно коррелировал со степенью стеноза ВСА у пациентов 2 группы. У пациентов с сопутствующей ИБС (1 группа) отрицательно коррелировал с длительностью существования избыточной массы тела, с процессами патологического ремоделирования сердечной мышцы (с толщиной МЖП и ЗСЛЖ).

Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными о том, что избыточная масса тела или ожирение, не превышающее 2 стадию, не ухудшают сердечно-сосудистый прогноз. Мета-анализ 40 исследований с включением 250000 человек продемонстрировал, что лица с избыточной массой тела и ожирением 1-2 стадии реже умирают от ССЗ, чем их ровесники с нормальным и низким весом. При этом, у пациентов с ИМТ более 35 кг/м² чаще регистрировалась коронарная смерть [191]. Похожие результаты были получены и в исследовании APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease) с участием более 30 тыс человек, которые наблюдались почти 4 года[192].

Можно предположить, что жировая ткань у пациентов, имеющих избыточную массу тела или ожирение 1-2 ст имеет защитные механизмы, препятствующие прогрессированию коронарного атеросклероза.

В нашем исследовании низкие значения ТФР- β 1 встречались у пациентов с более тяжелой нефропатией и наличием ИБС. Ранее опубликованные исследования показали, что уровни активного ТФР- β 1 в плазме заметно снижены у пациентов прогрессирующим атеросклерозом в сравнении со здоровыми контролем [193]. Напротив, другие группы исследователей сообщали, что у пациентов с трех-сосудистым поражением коронарных артерий уровень циркулирующего активного

ТФР- β 1 был вдвое выше по сравнению с пациентами с отсутствием или легкой формой ИБС [194]. Эти различия могут отчасти быть связаны с несоответствием в методах забора и хранения образцов, которые могут влиять на уровень белка ТФР- β 1, обнаруженного в плазме [195]. Исследования на экспериментальных моделях атеросклероза показывают, что ТФР- β 1 может быть как атеропротективным, так и атерогенным. Ряд исследований указывают на то, что ТФР- β 1 может защищать от развития нестабильных атеросклеротических бляшек [196].

Несмотря на то, что ТФР- β 1 обычно действует как мощный профиброзный и противовоспалительный медиатор при ИБС, патофизиологический результат этих действий сильно зависит от контекста и варьируется в зависимости от конкретного типа клеток, стадии атеросклероза (ранняя / поздняя стадия) и типа поражения (стабильное / нестабильное).

В настоящее время продолжается изучение роли миРНК в диагностике и лечении атеросклероза. Значительное число исследований было основано на животных моделях и даже те, которые были с участием людей, проводились на небольшой выборке с применением различных протоколов, что зачастую приводило к противоречивым результатам и выводам.

Требуются исследования в более широких масштабах, чтобы лучше оценить потенциал миРНК в качестве биомаркеров или терапевтических мишеней.

Во-вторых, в настоящее время методом выбора для анализа миРНК является количественная ПЦР в режиме реального времени, которая не является ни быстрой, ни экономически выгодной. Интеграция использования миРНК в повседневной клинической практике потребует разработки быстрых и недорогих методов.

В-третьих, большинство исследований показывают, что миРНК обычно уступают или равны и в редких случаях превосходят традиционные биомаркеры с точки зрения точности диагностики.

Таким образом, миРНК могут быть полезны в качестве вспомогательных и дополнительных, а не независимых диагностических тестов. Тем не менее, они могут предложить важную дополнительную помощь на ранних стадиях инфаркта

миокарда, когда уровни фермента в кровотоке не определяемы. Изучение важности миРНК в области сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ожирением может послужить предвестником растущего участия генетики и молекулярной биологии в будущем и указывает на новые, инновационные и, прежде всего, более эффективные молекулярные методы лечения, которые, возможно, заменят и/или дополняют традиционные терапевтические подходы.

Ограничения данного исследования

Ограничения данного исследования сводятся к недостаточности объема выборки (в исследование было включено относительно небольшое число пациентов), полученные данные не могут быть экстраполированы на популяцию в целом.

Во-вторых, в рамках данного исследования не проводилось обследование пациентов в динамике, в частности, после вмешательств на коронарных артериях.

Для получения более полных результатов с достаточной статистической мощностью может потребоваться больший размер выборки.

Следует отметить, что это по результатам данного исследования получены различия в экспрессии ряда миРНК и сигнальных молекул, что может послужить фундаментом для дальнейших исследований. В дальнейшем интересным представляется исследование миРНК, статистически различавшихся между исследуемыми группами, на большей выборке пациентов, а также исследование миРНК у пациентов в динамике, а также перед проведением чрескожных коронарных вмешательств исходно и в динамике для оценки прогностической значимости указанных миРНК в качестве маркеров прогрессирования ИБС.

Пациенты с СД2 и ИБС имеют повышенные уровни ФРФ-21 в сыворотке. Несмотря на ограниченную роль у пациентов с СД2, повышение уровня ФРФ-21 является предиктором наличия и/или тяжести ИБС. В перспективе рекомендуется оценить, является ли повышенный уровень сывороточного ФРФ-21 предиктором прогрессирования или смерти пациентов с ИБС, что требует проведения исследования с динамическим наблюдением.

Заключение

Изучена экспрессия некоторых миРНК, участвующих в патогенезе ССЗ, а также их взаимодействие с факторами, участвующими в процессах формирования и дестабилизации атеросклеротической бляшки, в качестве маркеров развития и прогрессирования ИБС у пациентов с ожирением и СД2.

На основании полученных данных были обнаружены статистически значимые различия в экспрессии миРНК-21, миРНК-26а и миРНК-33а при сравнении 1-3 групп, а также миРНК-1 при сопоставлении с группой сравнения. Результаты настоящего исследования могут стать основой для лучшего понимания этиологии и патогенеза коронарного атеросклероза у этой категории пациентов.

Полученные результаты определили тесную связь ФРФ-21, ТФР- β 1 с патологическим ангиогенезом, липидным метаболизмом, степенью ожирения, а также изменением нормальной геометрии сердца при ожирении и сопутствующих СД2 и ИБС, что, возможно, влияет на прогрессирование атеросклероза среди этих пациентов.

Полученные результаты позволят персонифицировать стратегию по выделению группы пациентов с более тяжелым прогнозом ИБС, имеющих сопутствующие СД и ожирение, что улучшит первичную и вторичную профилактику в отношении коронарного атеросклероза.

Таким образом, предпринята попытка исследовать экспрессию миРНК как потенциального диагностического маркера развития и прогрессирования ИБС у пациентов с ожирением и СД2. Учитывая, что ИБС является многофакторным и мультигенным заболеванием, развивающимся под воздействием различных экологических и генетических компонентов, взаимодействующих друг с другом, результаты данного исследования также подтверждают гипотезу о том, что миРНК могут усиливать/ослаблять действие классических факторов риска в развитии ИБС.

Полученные данные, с учетом проведения исследования на небольшой выборке пациентов, не могут быть применимы к популяции в целом и требуют дальнейшего изучения и валидации на большей выборке пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Низкие значения ТФР- β 1 в сыворотке определялись у пациентов с ИБС и были преимущественно ассоциированы с концентрической гипертрофией миокарда, а также коррелировали с низкими значениями СКФ, таким образом снижение ТФР- β 1 у пациентов с ожирением может в дальнейшем быть изучено в качестве прогностического фактора прогрессирования кардиоренального синдрома.
2. Найденные корреляционные связи миРНК и сигнальных молекул жировой ткани слабо выражены и требуют дополнительного исследования с целью исключения случайных находок.
3. У пациентов с ИБС экспрессия миРНК-33а в плазме в 8 раз ниже в сравнении с пациентами с СД2 и ожирением и в 4,4 раза ниже в сравнении с пациентами с ожирением без СД2 и ИБС; экспрессия миРНК-26а в 2 раза ниже в сравнении с пациентами с СД2 и ожирением и в 1,2 раза ниже в сравнении с пациентами с ожирением без СД2 и ИБС. Таким образом, подавление экспрессии миРНК-33а и миРНК-26а может указывать на наличие значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий.
4. Гликированный гемоглобин отрицательно коррелировал с экспрессией миРНК-21, что указывает на необходимость дальнейшего изучения воздействия вариабельности гликемии на экспрессию миРНК-21, и ее потенциальное влияние на развитие ИБС у пациентов с СД2.
5. Показатели ЭХО-КГ указывающие на гипертрофию миокарда были ассоциированы с повышением экспрессии миРНК-1 в плазме периферической крови и подавлением экспрессии миРНК-21, что указывает на потенциальное их участие в развитии данных изменений у пациентов с ожирением.
6. Повышенная экспрессия миРНК-133а и миРНК-133б в плазме периферической крови ассоциирована с повышением атерогенных фракций липидного профиля, что может вносить вклад в прогрессирование коронарного атеросклероза и требовать ужесточения гиполипидемической терапии пациентов из группы риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исследование ТФР- β 1 в сыворотке может иметь дополнительную диагностическую ценность в стратификации риска развития ИБС у пациентов с ожирением.
2. Назначение препаратов, влияющих на инкретиновую систему (в частности иДПП-4) – может иметь преимущества в сравнении с другими гипогликемическими препаратами у пациентов с ожирением в связи с возможным воздействием на РААС и, как следствие, улучшением прогноза ССЗ у этих больных.
3. В настоящее время исследование миРНК в плазме периферической крови в рутинной практике нецелесообразно в связи с отсутствием данных об их чувствительности и специфичности, тем не менее миРНК-21, миРНК-26а и миРНК-33а представляются наиболее значимыми для дальнейшего исследования.

Список сокращений

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
- АТ1 – ангиотензиновые рецепторы 1 типа
- АТ2 – ангиотензиновые рецепторы 2 типа
- АФК – активные формы кислорода
- БЦА – брахиоцефальные артерии
- ГМКС – гладко-мышечные клетки сосудов
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИР – инсулинорезистентность
- КАГ – коронароангиография
- КГ – концентрическая гипертрофия миокарда
- КИМ – комплекс интима-медиа
- КР – концентрическое ремоделирование миокарда
- ЛКА – левая коронарная артерия
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- МАУ – микроальбуминурия
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- миРНК – микроРНК
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НГ – нормальная геометрия миокарда

ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД2 – сахарный диабет 2 типа

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТФР- β 1 – трансформирующий фактор роста 1

ФВ – фракция выброса левого желудочка

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ФРФ-21 – фактор роста фибробластов 21

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭГ – эксцентрическая гипертрофия миокарда

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭК – эндотелиальные клетки

ЭТ-1 – эндотелин-1

ЭХО-КГ – эхокардиография

НbA1c – гликированный гемоглобин

Список литературы

1. Иванникова Е.В., Мелкозеров К.В., Калашников В.Ю., и др. Изучение роли факторов роста фибробластов (bFGF, TGFβ1), маркеров воспаления (IL-6, TNF-α, CRP) и конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. - 2013. - Т. 16. - №3. - С. 64-70. doi: 10.14341/2072-0351-819.
2. WHO. Obesity and overweight Fact sheet N°311 2015 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>].
3. Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., Шестакова М.В. МикроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 10. –С. 87-92. doi: 10.17116/terarkh201688687-92.
4. Ding X-Q, Ge P-C, Liu Z, Jia H, Chen X, An F-H, et al. Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease // Scientific Reports. - 2015. - Т.5. - № 1. - С. doi: 10.1038/srep14925.
5. Nishiguchi T, Imanishi T, Akasaka T. MicroRNAs and Cardiovascular Diseases // BioMed Research International. - 2015. - Т.2015. - № - С. 1-14. doi: 10.1155/2015/682857.
6. Eto K, Tumenbayar B, Nagashima S-i, Tazoe F, Miyamoto M, Takahashi M, et al. Distinct association of serum FGF21 or adiponectin levels with clinical parameters in patients with type 2 diabetes // Diabetes Research and Clinical Practice. - 2010. - Т.89. - № 1. - С. 52-7. doi: 10.1016/j.diabres.2010.03.019.
7. Xu A, Lin Z, Wu Z, Yin X, Liu Y, Yan X, et al. Serum Levels of FGF-21 Are Increased in Coronary Heart Disease Patients and Are Independently Associated with Adverse Lipid Profile // PLoS ONE. - 2010. - Т.5. - № 12. - С. doi: 10.1371/journal.pone.0015534.
8. Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGF-β signaling in fibrosis // Growth Factors. - 2011. - Т.29. - № 5. - С. 196-202. doi: 10.3109/08977194.2011.595714.
9. Cavallera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities // Translational Research. - 2014. - Т.164. - № 4. - С. 323-35. doi: 10.1016/j.trsl.2014.05.001.
10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation 2017 [Available from: <http://www.diabetesatlas.org>].
11. Sayed ASM, Xia K, Salma U, Yang T, Peng J. Diagnosis, Prognosis and Therapeutic Role of Circulating miRNAs in Cardiovascular Diseases // Heart, Lung and Circulation. - 2014. - Т.23. - № 6. - С. 503-10. doi: 10.1016/j.hlc.2014.01.001.

12. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. - 2014. - T.15. - № 8. - C. 509-24. doi: 10.1038/nrm3838.
13. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engle P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs // *Nature*. - 2005. - T.433. - № 7027. - C. 769-73. doi: 10.1038/nature03315.
14. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* // *Cell*. - 1993. - T.75. - № 5. - C. 843-54. doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y.
15. Turchinovich A, Samatov TR, Tonevitsky AG, Burwinkel B. Circulating miRNAs: cell–cell communication function? // *Frontiers in Genetics*. - 2013. - T.4. - № - C. doi: 10.3389/fgene.2013.00119.
16. Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA // *Nucleic Acids Research*. - 2011. - T.39. - № 16. - C. 7223-33. doi: 10.1093/nar/gkr254.
17. Economou EK, Oikonomou E, Siasos G, Papageorgiou N, Tsalamandris S, Mourouzis K, et al. The role of microRNAs in coronary artery disease: From pathophysiology to diagnosis and treatment // *Atherosclerosis*. - 2015. - T.241. - № 2. - C. 624-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.037.
18. Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma // *British Journal of Haematology*. - 2008. - T.141. - № 5. - C. 672-5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x.
19. Silva J, Garcia V, Zaballos A, Provencio M, Lombardia L, Almonacid L, et al. Vesicle-related microRNAs in plasma of nonsmall cell lung cancer patients and correlation with survival // *European Respiratory Journal*. - 2010. - T.37. - № 3. - C. 617-23. doi: 10.1183/09031936.00029610.
20. Chen K, Rajewsky N. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs // *Nature Reviews Genetics*. - 2007. - T.8. - № 2. - C. 93-103. doi: 10.1038/nrg1990.
21. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom K-H, Lee S, Baek SH, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II // *The EMBO Journal*. - 2004. - T.23. - № 20. - C. 4051-60. doi: 10.1038/sj.emboj.7600385.
22. Borchert GM, Lanier W, Davidson BL. RNA polymerase III transcribes human microRNAs // *Nature Structural & Molecular Biology*. - 2006. - T.13. - № 12. - C. 1097-101. doi: 10.1038/nsmb1167.
23. Landthaler M, Yalcin A, Tuschl T. The Human DiGeorge Syndrome Critical Region Gene 8 and Its *D. melanogaster* Homolog Are Required for miRNA Biogenesis // *Current Biology*. - 2004. - T.14. - № 23. - C. 2162-7. doi: 10.1016/j.cub.2004.11.001.

24. Yi R. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs // *Genes & Development*. - 2003. - Т.17. - № 24. - С. 3011-6. doi: 10.1101/gad.1158803.
25. Okamura K. Distinct roles for Argonaute proteins in small RNA-directed RNA cleavage pathways // *Genes & Development*. - 2004. - Т.18. - № 14. - С. 1655-66. doi: 10.1101/gad.1210204.
26. Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Кутырина И.М. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии // *Сахарный диабет*. - 2017. - Т. 20. - №1. - С. 42-50. doi: 10.14341/DM8237.
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск // *Сахарный диабет*. - 2017. - Т. 20. - №1S. - С. 1-121. doi: 10.14341/DM20171S8.
28. Kahn SE. The Importance of β -Cell Failure in the Development and Progression of Type 2 Diabetes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2001. - Т.86. - № 9. - С. 4047-58. doi: 10.1210/jcem.86.9.7713.
29. Vamos EP, Millett C, Parsons C, Aylin P, Majeed A, Bottle A. Nationwide Study on Trends in Hospital Admissions for Major Cardiovascular Events and Procedures Among People With and Without Diabetes in England, 2004-2009 // *Diabetes Care*. - 2011. - Т.35. - № 2. - С. 265-72. doi: 10.2337/dc11-1682.
30. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes: Prevalence, incidence, and risk factors // *Diabetes Care*. - 2001. - Т.24. - № 9. - С. 1614-9. doi: 10.2337/diacare.24.9.1614.
31. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Margina D, Prada GI, Jansen EJAc, et al. Vitamin D status and oxidative stress markers in the elderly with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus // *Aging Clinical and Experimental Research*. - 2012. - Т.24. - № 6. - С. 595-602. doi: 10.3275/8591.
32. Li X. miR-375, a microRNA related to diabetes // *Gene*. - 2014. - Т.533. - № 1. - С. 1-4. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.105.
33. Shantikumar S, Caporali A, Emanuelli C. Role of microRNAs in diabetes and its cardiovascular complications // *Cardiovascular Research*. - 2011. - Т.93. - № 4. - С. 583-93. doi: 10.1093/cvr/cvr300.
34. Gallagher IJ, Scheele C, Keller P, Nielsen AR, Remenyi J, Fischer CP, et al. Integration of microRNA changes in vivo identifies novel molecular features of muscle insulin resistance in type 2 diabetes // *Genome Medicine*. - 2010. - Т.2. - № 2. - С. doi: 10.1186/gm130.
35. Polidori C, Klötting N, Berthold S, Kovacs P, Schön MR, Fasshauer M, et al. MicroRNA Expression in Human Omental and Subcutaneous Adipose Tissue // *PLoS ONE*. - 2009. - Т.4. - № 3. - С. doi: 10.1371/journal.pone.0004699.

36. Quiat D, Olson EN. MicroRNAs in cardiovascular disease: from pathogenesis to prevention and treatment // *Journal of Clinical Investigation*. - 2013. - T.123. - № 1. - C. 11-8. doi: 10.1172/jci62876.
37. Laughlin MH, Newcomer SC, Bender SB. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype // *Journal of Applied Physiology*. - 2008. - T.104. - № 3. - C. 588-600. doi: 10.1152/jappphysiol.01096.2007.
38. Ferrari R. RAAS inhibition and mortality in hypertension // *Global Cardiology Science and Practice*. - 2013. - T.2013. - № 3. - C. doi: 10.5339/gcsp.2013.34.
39. Mentz RJ, Bakris GL, Waeber B, McMurray JJV, Gheorghiade M, Ruilope LM, et al. The past, present and future of renin–angiotensin aldosterone system inhibition // *International Journal of Cardiology*. - 2013. - T.167. - № 5. - C. 1677-87. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.007.
40. Poteskin Y, Pronin V, Melnichenko G, Khandaeva P, Sokolina I, Belaya Z. Growth hormone and IGF-1 effects on articular and skeletal system in acromegaly // *Relevant endocrinology*. - 2015. - - № - C. doi: 10.18508/endo3539.
41. Jugdutt BI. Expanding Saga of the Renin-Angiotensin System: The Angiotensin II Counter-Regulatory AT2 Receptor Pathway // *Circulation*. - 2015. - T.131. - № 16. - C. 1380-3. doi: 10.1161/circulationaha.115.016328.
42. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling // *International Journal of Inflammation*. - 2014. - T.2014. - № - C. 1-13. doi: 10.1155/2014/689360.
43. Owens GK. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells // *Physiological Reviews*. - 1995. - T.75. - № 3. - C. 487-517. doi: 10.1152/physrev.1995.75.3.487.
44. Ruhrberg C, Albinsson S, Skoura A, Yu J, DiLorenzo A, Fernández-Hernando C, et al. Smooth Muscle miRNAs Are Critical for Post-Natal Regulation of Blood Pressure and Vascular Function // *PLoS ONE*. - 2011. - T.6. - № 4. - C. doi: 10.1371/journal.pone.0018869.
45. Silva BR, Pernomian L, Bendhack LM. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension // *Frontiers in Physiology*. - 2012. - T.3. - № - C. doi: 10.3389/fphys.2012.00441.
46. Crimi E, Ignarro LJ, Napoli C. Microcirculation and oxidative stress // *Free Radical Research*. - 2009. - T.41. - № 12. - C. 1364-75. doi: 10.1080/10715760701732830.
47. Califano JP, Reinhart-King CA. Exogenous and endogenous force regulation of endothelial cell behavior // *Journal of Biomechanics*. - 2010. - T.43. - № 1. - C. 79-86. doi: 10.1016/j.jbiomech.2009.09.012.
48. Neth P, Nazari-Jahantigh M, Schober A, Weber C. MicroRNAs in flow-dependent vascular remodelling // *Cardiovascular Research*. - 2013. - T.99. - № 2. - C. 294-303. doi: 10.1093/cvr/cvt096.

49. Li Q, Youn J-Y, Cai H. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension // *Journal of Hypertension*. - 2015. - Т.33. - № 6. - С. 1128-36. doi: 10.1097/hjh.0000000000000587.
50. Шестакова М.В. Активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) жировой ткани: метаболические эффекты блокады РАС // *Ожирение и метаболизм*. - 2011. - Т. 8. - №1. - С. 21-25. doi: 10.14341/2071-8713-5187.
51. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган // *Ожирение и метаболизм*. - 2006. - Т. 3. - №1. - С. 6-13. doi: 10.14341/2071-8713-4937.
52. Goossens GH, Blaak EE, van Baak MA. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders // *Obesity Reviews*. - 2003. - Т.4. - № 1. - С. 43-55. doi: 10.1046/j.1467-789X.2003.00091.x.
53. Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, Brown DR, Randall DC, Cassis LA. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. - 2004. - Т.287. - № 4. - С. R943-R9. doi: 10.1152/ajpregu.00265.2004.
54. Papageorgiou N, Tousoulis D, Charakida M, Briasoulis A, Androulakis E, Tentolouris C, et al. Prognostic role of miRNAs in coronary artery disease // *Curr Top Med Chem*. - 2013. - Т.13. - № 13. - С. 1540-7. doi:
55. Doran AC, Meller N, McNamara CA. Role of Smooth Muscle Cells in the Initiation and Early Progression of Atherosclerosis // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2008. - Т.28. - № 5. - С. 812-9. doi: 10.1161/atvbaha.107.159327.
56. Torella D, Iaconetti C, Catalucci D, Ellison GM, Leone A, Waring CD, et al. MicroRNA-133 Controls Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switch In Vitro and Vascular Remodeling In Vivo // *Circulation Research*. - 2011. - Т.109. - № 8. - С. 880-93. doi: 10.1161/circresaha.111.240150.
57. Negro R. Endothelial effects of antihypertensive treatment: focus on irbesartan // *Vasc Health Risk Manag*. - 2008. - Т.4. - № 1. - С. 89-101. doi:
58. Liu Y-r, Chen J-j, Dai M. Paeonol protects rat vascular endothelial cells from ox-LDL-induced injury in vitro via downregulating microRNA-21 expression and TNF- α release // *Acta Pharmacologica Sinica*. - 2014. - Т.35. - № 4. - С. 483-8. doi: 10.1038/aps.2013.190.
59. Wu Y, Zhang M-H, Xue Y, Zhang T, Wu N, Guo W, et al. Effect of microRNA-26a on vascular endothelial cell injury caused by lower extremity ischemia-reperfusion injury through the AMPK pathway by targeting PFKFB3 // *Journal of Cellular Physiology*. - 2018. - - № - С. doi: 10.1002/jcp.27108.
60. Yao L, Lv X, Wang X. MicroRNA 26a inhibits HMGB1 expression and attenuates cardiac ischemia-reperfusion injury // *Journal of Pharmacological Sciences*. - 2016. - Т.131. - № 1. - С. 6-12. doi: 10.1016/j.jphs.2015.07.023.

61. Raitoharju E, Lyytikäinen L-P, Levula M, Oksala N, Mennander A, Tarkka M, et al. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study // *Atherosclerosis*. - 2011. - T.219. - № 1. - C. 211-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.020.
62. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2003. - T.42. - № 7. - C. 1149-60. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00994-x.
63. Harrison DG, Gongora MC. Oxidative Stress and Hypertension // *Medical Clinics of North America*. - 2009. - T.93. - № 3. - C. 621-35. doi: 10.1016/j.mcna.2009.02.015.
64. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // *Diabetes Research and Clinical Practice*. - 2010. - T.87. - № 1. - C. 4-14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
65. Sayed D, Hong C, Chen IY, Lypowy J, Abdellatif M. MicroRNAs Play an Essential Role in the Development of Cardiac Hypertrophy // *Circulation Research*. - 2007. - T.100. - № 3. - C. 416-24. doi: 10.1161/01.Res.0000257913.42552.23.
66. Yang B, Lin H, Xiao J, Lu Y, Luo X, Li B, et al. The muscle-specific microRNA miR-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting GJA1 and KCNJ2 // *Nature Medicine*. - 2007. - T.13. - № 4. - C. 486-91. doi: 10.1038/nm1569.
67. Carè A, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Addario A, Gallo P, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy // *Nature Medicine*. - 2007. - T.13. - № 5. - C. 613-8. doi: 10.1038/nm1582.
68. Jacobs ME, Wingo CS, Cain BD. An emerging role for microRNA in the regulation of endothelin-1 // *Frontiers in Physiology*. - 2013. - T.4. - № - C. doi: 10.3389/fphys.2013.00022.
69. Feng B, Cao Y, Chen S, Ruiz M, Chakrabarti S. miRNA-1 regulates endothelin-1 in diabetes // *Life Sciences*. - 2014. - T.98. - № 1. - C. 18-23. doi: 10.1016/j.lfs.2013.12.199.
70. Capogrossi M, Sabatel C, Malvaux L, Bovy N, Deroanne C, Lambert V, et al. MicroRNA-21 Exhibits Antiangiogenic Function by Targeting RhoB Expression in Endothelial Cells // *PLoS ONE*. - 2011. - T.6. - № 2. - C. doi: 10.1371/journal.pone.0016979.
71. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, et al. Plasma MicroRNA Profiling Reveals Loss of Endothelial MiR-126 and Other MicroRNAs in Type 2 Diabetes // *Circulation Research*. - 2010. - T.107. - № 6. - C. 810-7. doi: 10.1161/circresaha.110.226357.
72. Fleissner F, Jazbutyte V, Fiedler J, Gupta SK, Yin X, Xu Q, et al. Short Communication: Asymmetric Dimethylarginine Impairs Angiogenic Progenitor Cell Function in Patients With Coronary Artery Disease Through a MicroRNA-21-Dependent Mechanism // *Circulation Research*. - 2010. - T.107. - № 1. - C. 138-43. doi: 10.1161/circresaha.110.216770.

73. Maejima Y, Kuroda J, Matsushima S, Ago T, Sadoshima J. Regulation of myocardial growth and death by NADPH oxidase // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. - 2011. - T.50. - № 3. - C. 408-16. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.12.018.
74. Cheng X, Siow RCM, Mann GE. Impaired Redox Signaling and Antioxidant Gene Expression in Endothelial Cells in Diabetes: A Role for Mitochondria and the Nuclear Factor-E2-Related Factor 2-Kelch-Like ECH-Associated Protein 1 Defense Pathway // *Antioxidants & Redox Signaling*. - 2011. - T.14. - № 3. - C. 469-87. doi: 10.1089/ars.2010.3283.
75. Wang L, Yuan Y, Li J, Ren H, Cai Q, Chen X, et al. MicroRNA-1 aggravates cardiac oxidative stress by post-transcriptional modification of the antioxidant network // *Cell Stress and Chaperones*. - 2015. - T.20. - № 3. - C. 411-20. doi: 10.1007/s12192-014-0565-9.
76. Rayner KJ, Suarez Y, Davalos A, Parathath S, Fitzgerald ML, Tamehiro N, et al. MiR-33 Contributes to the Regulation of Cholesterol Homeostasis // *Science*. - 2010. - T.328. - № 5985. - C. 1570-3. doi: 10.1126/science.1189862.
77. Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, Shamburek RD, Remaley AT. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins // *Nature Cell Biology*. - 2011. - T.13. - № 4. - C. 423-33. doi: 10.1038/ncb2210.
78. Rottiers V, Najafi-Shoushtari SH, Kristo F, Gurumurthy S, Zhong L, Li Y, et al. MicroRNAs in Metabolism and Metabolic Diseases // *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. - 2011. - T.76. - № 0. - C. 225-33. doi: 10.1101/sqb.2011.76.011049.
79. Cho Y, Baldan A. Quest for new biomarkers in atherosclerosis // *Mo Med*. - 2013. - T.110. - № 4. - C. 325-30. doi:
80. Sene A, Khan Aslam A, Cox D, Nakamura Rei EI, Santeford A, Kim Bryan M, et al. Impaired Cholesterol Efflux in Senescent Macrophages Promotes Age-Related Macular Degeneration // *Cell Metabolism*. - 2013. - T.17. - № 4. - C. 549-61. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.009.
81. Rayner KJ, Esau CC, Hussain FN, McDaniel AL, Marshall SM, van Gils JM, et al. Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides // *Nature*. - 2011. - T.478. - № 7369. - C. 404-7. doi: 10.1038/nature10486.
82. Fu X, Dong B, Tian Y, Lefebvre P, Meng Z, Wang X, et al. MicroRNA-26a regulates insulin sensitivity and metabolism of glucose and lipids // *Journal of Clinical Investigation*. - 2015. - T.125. - № 6. - C. 2497-509. doi: 10.1172/jci75438.
83. Ding Y, Sun X, Shan P-F. MicroRNAs and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus // *BioMed Research International*. - 2017. - T.2017. - № - C. 1-8. doi: 10.1155/2017/4080364.

84. Cipollone F, Felicioni L, Sarzani R, Ucchino S, Spigonardo F, Mandolini C, et al. A Unique MicroRNA Signature Associated With Plaque Instability in Humans // *Stroke*. - 2011. - T.42. - № 9. - C. 2556-63. doi: 10.1161/strokeaha.110.597575.
85. Fan X, Wang E, Wang X, Cong X, Chen X. MicroRNA-21 is a unique signature associated with coronary plaque instability in humans by regulating matrix metalloproteinase-9 via reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs // *Experimental and Molecular Pathology*. - 2014. - T.96. - № 2. - C. 242-9. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.02.009.
86. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T, Fischer A, Liebetrau C, et al. Circulating MicroRNAs in Patients With Coronary Artery Disease // *Circulation Research*. - 2010. - T.107. - № 5. - C. 677-84. doi: 10.1161/circresaha.109.215566.
87. Li T, Cao H, Zhuang J, Wan J, Guan M, Yu B, et al. Identification of miR-130a, miR-27b and miR-210 as serum biomarkers for atherosclerosis obliterans // *Clinica Chimica Acta*. - 2011. - T.412. - № 1-2. - C. 66-70. doi: 10.1016/j.cca.2010.09.029.
88. Mukhopadhyay P, D'Alessandra Y, Carena MC, Spazzafumo L, Martinelli F, Bassetti B, et al. Diagnostic Potential of Plasmatic MicroRNA Signatures in Stable and Unstable Angina // *PLoS ONE*. - 2013. - T.8. - № 11. - C. doi: 10.1371/journal.pone.0080345.
89. Li C, Fang Z, Jiang T, Zhang Q, Liu C, Zhang C, et al. Serum microRNAs profile from genome-wide serves as a fingerprint for diagnosis of acute myocardial infarction and angina pectoris // *BMC Medical Genomics*. - 2013. - T.6. - № 1. - C. doi: 10.1186/1755-8794-6-16.
90. Tijssen AJ, Pinto YM, Creemers EE. Circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for cardiovascular diseases // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. - 2012. - T.303. - № 9. - C. H1085-H95. doi: 10.1152/ajpheart.00191.2012.
91. Devaux Y, Mueller M, Haaf P, Goretti E, Twerenbold R, Zangrando J, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain // *Journal of Internal Medicine*. - 2015. - T.277. - № 2. - C. 260-71. doi: 10.1111/joim.12183.
92. Gladka MM, da Costa Martins PA, De Windt LJ. Small changes can make a big difference — MicroRNA regulation of cardiac hypertrophy // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. - 2012. - T.52. - № 1. - C. 74-82. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.015.
93. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction // *European Heart Journal*. - 2010. - T.31. - № 22. - C. 2765-73. doi: 10.1093/eurheartj/ehq167.
94. Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, Bang C, Bauersachs J, Bethmann K, et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary

syndrome // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. - 2011. - T.51. - № 5. - C. 872-5. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.011.

95. Li YQ, Zhang MF, Wen HY, Hu CL, Liu R, Wei HY, et al. Comparing the diagnostic values of circulating microRNAs and cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction // *Clinics*. - 2013. - T.68. - № 1. - C. 75-80. doi: 10.6061/clinics/2013(01)OA12.

96. van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, Williams AH, McAnally J, Gerard RD, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. - 2006. - T.103. - № 48. - C. 18255-60. doi: 10.1073/pnas.0608791103.

97. Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Bussen M, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts // *Nature*. - 2008. - T.456. - № 7224. - C. 980-4. doi: 10.1038/nature07511.

98. Patrick DM, Montgomery RL, Qi X, Obad S, Kauppinen S, Hill JA, et al. Stress-dependent cardiac remodeling occurs in the absence of microRNA-21 in mice // *Journal of Clinical Investigation*. - 2010. - T.120. - № 11. - C. 3912-6. doi: 10.1172/jci43604.

99. van Rooij E, Marshall WS, Olson EN. Toward MicroRNA-Based Therapeutics for Heart Disease: The Sense in Antisense // *Circulation Research*. - 2008. - T.103. - № 9. - C. 919-28. doi: 10.1161/circresaha.108.183426.

100. van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, DiMaio JM, Naseem RH, Marshall WS, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. - 2008. - T.105. - № 35. - C. 13027-32. doi: 10.1073/pnas.0805038105.

101. Ebert MS, Neilson JR, Sharp PA. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells // *Nature Methods*. - 2007. - T.4. - № 9. - C. 721-6. doi: 10.1038/nmeth1079.

102. Sayed D, Rane S, Lypowy J, He M, Chen I-Y, Vashistha H, et al. MicroRNA-21 Targets Sprouty2 and Promotes Cellular Outgrowths // *Molecular Biology of the Cell*. - 2008. - T.19. - № 8. - C. 3272-82. doi: 10.1091/mbc.e08-02-0159.

103. Selvarajoo K, Sato F, Tsuchiya S, Terasawa K, Tsujimoto G. Intra-Platform Repeatability and Inter-Platform Comparability of MicroRNA Microarray Technology // *PLoS ONE*. - 2009. - T.4. - № 5. - C. doi: 10.1371/journal.pone.0005540.

104. Git A, Dvinge H, Salmon-Divon M, Osborne M, Kutter C, Hadfield J, et al. Systematic comparison of microarray profiling, real-time PCR, and next-generation sequencing technologies for measuring differential microRNA expression // *Rna*. - 2010. - T.16. - № 5. - C. 991-1006. doi: 10.1261/rna.1947110.

105. Veedu RN, Köberle V, Pleli T, Schmithals C, Augusto Alonso E, Haupenthal J, et al. Differential Stability of Cell-Free Circulating microRNAs: Implications for

- Their Utilization as Biomarkers // PLoS ONE. - 2013. - T.8. - № 9. - C. doi: 10.1371/journal.pone.0075184.
106. Willeit P, Zampetaki A, Dudek K, Kaudewitz D, King A, Kirkby NS, et al. Circulating MicroRNAs as Novel Biomarkers for Platelet Activation // Circulation Research. - 2013. - T.112. - № 4. - C. 595-600. doi: 10.1161/circresaha.111.300539.
107. Heidersbach A, Saxby C, Carver-Moore K, Huang Y, Ang Y-S, de Jong PJ, et al. microRNA-1 regulates sarcomere formation and suppresses smooth muscle gene expression in the mammalian heart // Elife. - 2013. - T.2. - № - C. e01323. doi: 10.7554/eLife.01323.
108. Ikeda S, He A, Kong SW, Lu J, Bejar R, Bodyak N, et al. MicroRNA-1 negatively regulates expression of the hypertrophy-associated calmodulin and Mef2a genes // Molecular and cellular biology. - 2009. - T.29. - № 8. - C. 2193-204. doi: 10.1128/MCB.01222-08.
109. Ai J, Zhang R, Li Y, Pu J, Lu Y, Jiao J, et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction // Biochemical and biophysical research communications. - 2010. - T.391. - № 1. - C. 73-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.11.005.
110. Yue J, Zhang X-Y, Shen B-R, Zhang Y-C, Wan X-J, Yao Q-P, et al. Induction of Thoracic Aortic Remodeling by Endothelial-Specific Deletion of MicroRNA-21 in Mice // PLoS ONE. - 2013. - T.8. - № 3. - C. doi: 10.1371/journal.pone.0059002.
111. Ye Y, Perez-Polo JR, Qian J, Birnbaum Y. The role of microRNA in modulating myocardial ischemia-reperfusion injury // Physiological genomics. - 2010. - T.43. - № 10. - C. 534-42. doi: 10.1152/physiolgenomics.00130.2010.
112. Weber M, Baker MB, Moore JP, Searles CD. MiR-21 is induced in endothelial cells by shear stress and modulates apoptosis and eNOS activity // Biochemical and biophysical research communications. - 2010. - T.393. - № 4. - C. 643-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.045.
113. Zhang J, Ren J, Chen H, Geng Q. Inflammation induced-endothelial cells release angiogenesis associated-microRNAs into circulation by microparticles // Chinese medical journal. - 2014. - T.127. - № 12. - C. 2212-7. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20133228.
114. Hsu A, Chen S-J, Chang Y-S, Chen H-C, Chu P-H. Systemic Approach to Identify Serum microRNAs as Potential Biomarkers for Acute Myocardial Infarction // BioMed Research International. - 2014. - T.2014. - № - C. 1-13. doi: 10.1155/2014/418628.
115. Urbich C, Kuehbacher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis // Cardiovascular research. - 2008. - T.79. - № 4. - C. 581-8. doi: 10.1093/cvr/cvn156.
116. Allen RM, Marquart TJ, Albert CJ, Suchy FJ, Wang DQH, Ananthanarayanan M, et al. miR-33 controls the expression of biliary transporters, and mediates statin- and diet-induced hepatotoxicity // EMBO Molecular Medicine. - 2012. - T.4. - № 9. - C. 882-95. doi: 10.1002/emmm.201201228.

117. Goedeke L, Vales-Lara FM, Fenstermaker M, Cirera-Salinas D, Chamorro-Jorganes A, Ramirez CM, et al. A Regulatory Role for MicroRNA 33* in Controlling Lipid Metabolism Gene Expression // *Molecular and Cellular Biology*. - 2013. - T.33. - № 11. - C. 2339-52. doi: 10.1128/mcb.01714-12.
118. Chen J-F, Mandel EM, Thomson JM, Wu Q, Callis TE, Hammond SM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation // *Nature Genetics*. - 2006. - T.38. - № 2. - C. 228-33. doi: 10.1038/ng1725.
119. Xu C, Lu Y, Pan Z, Chu W, Luo X, Lin H, et al. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing effects on apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and caspase-9 in cardiomyocytes // *Journal of cell science*. - 2007. - T.120. - № 17. - C. 3045-52. doi: 10.1242/jcs.010728.
120. Jin Q-R, Bando Y, Miyawaki K, Shikama Y, Kosugi C, Aki N, et al. Correlation of fibroblast growth factor 21 serum levels with metabolic parameters in Japanese subjects // *The Journal of Medical Investigation*. - 2014. - T.61. - № 1.2. - C. 28-34. doi: 10.2152/jmi.61.28.
121. Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGF-beta signaling in fibrosis // *Growth Factors*. - 2011. - T.29. - № 5. - C. 196-202. doi: 10.3109/08977194.2011.595714.
122. Quilliot D, Alla F, Böhme P, Bruntz JF, Hammadi M, Dousset B, et al. Myocardial collagen turnover in normotensive obese patients: relation to insulin resistance // *International Journal of Obesity*. - 2005. - T.29. - № 11. - C. 1321-8. doi: 10.1038/sj.ijo.0803022.
123. Xia Y, Lee K, Li N, Corbett D, Mendoza L, Frangogiannis NG. Characterization of the inflammatory and fibrotic response in a mouse model of cardiac pressure overload // *Histochemistry and Cell Biology*. - 2008. - T.131. - № 4. - C. 471-81. doi: 10.1007/s00418-008-0541-5.
124. Ulasova E, Gladden JD, Chen Y, Zheng J, Pat B, Bradley W, et al. Loss of interstitial collagen causes structural and functional alterations of cardiomyocyte subsarcolemmal mitochondria in acute volume overload // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. - 2011. - T.50. - № 1. - C. 147-56. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.10.034.
125. Lo C-S, Chen Z-H, Hsieh T-J, Shin S-J. Atrial natriuretic peptide attenuates high glucose-activated transforming growth factor- β , Smad and collagen synthesis in renal proximal tubular cells // *Journal of Cellular Biochemistry*. - 2008. - T.103. - № 6. - C. 1999-2009. doi: 10.1002/jcb.21590.
126. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease // *Journal of Clinical Investigation*. - 2011. - T.121. - № 6. - C. 2111-7. doi: 10.1172/jci57132.
127. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis // *Cellular and Molecular Life Sciences*. - 2013. - T.71. - № 4. - C. 549-74. doi: 10.1007/s00018-013-1349-6.

128. Frangogiannis N, Zhi H, Luptak I, Alreja G, Shi J, Guan J, et al. Effects of Direct Renin Inhibition on Myocardial Fibrosis and Cardiac Fibroblast Function // PLoS ONE. - 2013. - T.8. - № 12. - C. doi: 10.1371/journal.pone.0081612.
129. Crabos M, Roth M, Hahn AW, Erne P. Characterization of angiotensin II receptors in cultured adult rat cardiac fibroblasts. Coupling to signaling systems and gene expression // Journal of Clinical Investigation. - 1994. - T.93. - № 6. - C. 2372-8. doi: 10.1172/jci117243.
130. Stockand JD, Meszaros JG. Aldosterone stimulates proliferation of cardiac fibroblasts by activating Ki-RasA and MAPK1/2 signaling // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. - 2003. - T.284. - № 1. - C. H176-H84. doi: 10.1152/ajpheart.00421.2002.
131. Lavall D, Selzer C, Schuster P, Lenski M, Adam O, Schäfers H-J, et al. The Mineralocorticoid Receptor Promotes Fibrotic Remodeling in Atrial Fibrillation // Journal of Biological Chemistry. - 2014. - T.289. - № 10. - C. 6656-68. doi: 10.1074/jbc.M113.519256.
132. Usher MG, Duan SZ, Ivaschenko CY, Frieler RA, Berger S, Schütz G, et al. Myeloid mineralocorticoid receptor controls macrophage polarization and cardiovascular hypertrophy and remodeling in mice // Journal of Clinical Investigation. - 2010. - T.120. - № 9. - C. 3350-64. doi: 10.1172/jci41080.
133. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis // Nature Reviews Nephrology. - 2013. - T.9. - № 8. - C. 459-69. doi: 10.1038/nrneph.2013.110.
134. Singh VP, Baker KM, Kumar R. Activation of the intracellular renin-angiotensin system in cardiac fibroblasts by high glucose: role in extracellular matrix production // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. - 2008. - T.294. - № 4. - C. H1675-H84. doi: 10.1152/ajpheart.91493.2007.
135. Toblli JE. Reduced cardiac expression of plasminogen activator inhibitor 1 and transforming growth factor 1 in obese Zucker rats by perindopril // Heart. - 2005. - T.91. - № 1. - C. 80-6. doi: 10.1136/hrt.2003.022707.
136. Vázquez-Medina JP, Popovich I, Thorwald MA, Viscarra JA, Rodriguez R, Sonanez-Organis JG, et al. Angiotensin receptor-mediated oxidative stress is associated with impaired cardiac redox signaling and mitochondrial function in insulin-resistant rats // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. - 2013. - T.305. - № 4. - C. H599-H607. doi: 10.1152/ajpheart.00101.2013.
137. Essick EE, Sam F. Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in the Metabolic Syndrome: A Role for Aldosterone and the Mineralocorticoid Receptor // International Journal of Hypertension. - 2011. - T.2011. - № - C. 1-12. doi: 10.4061/2011/346985.
138. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Szczepanik-Osadnik H, Mysiak A, Marwick TH. Fibrosis and cardiac function in obesity: a randomised controlled trial

- of aldosterone blockade // *Heart*. - 2013. - T.99. - № 5. - C. 320-6. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303329.
139. Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. - 2011. - T.51. - № 4. - C. 600-6. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.10.033.
140. Kumpers P, Gueler F, Rong S, Mengel M, Tossidou I, Peters I, et al. Leptin is a coactivator of TGF- β in unilateral ureteral obstructive kidney disease // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. - 2007. - T.293. - № 4. - C. F1355-F62. doi: 10.1152/ajprenal.00003.2007.
141. Leask A. Potential Therapeutic Targets for Cardiac Fibrosis: TGF, Angiotensin, Endothelin, CCN2, and PDGF, Partners in Fibroblast Activation // *Circulation Research*. - 2010. - T.106. - № 11. - C. 1675-80. doi: 10.1161/circresaha.110.217737.
142. Sen S, Chen S, Feng B, Iglarz M, Chakrabarti S. Renal, retinal and cardiac changes in type 2 diabetes are attenuated by macitentan, a dual endothelin receptor antagonist // *Life Sciences*. - 2012. - T.91. - № 13-14. - C. 658-68. doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.032.
143. Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families // *Trends in Genetics*. - 2004. - T.20. - № 11. - C. 563-9. doi: 10.1016/j.tig.2004.08.007.
144. Presta M, Dell'Era P, Mitola S, Moroni E, Ronca R, Rusnati M. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. - 2005. - T.16. - № 2. - C. 159-78. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.01.004.
145. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver // *Biochim Biophys Acta*. - 2000. - T.1492. - № 1. - C. 203-6. doi: 10.1016/S0167-4781(00)00067-1.
146. Kharitonkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator // *Journal of Clinical Investigation*. - 2005. - T.115. - № 6. - C. 1627-35. doi: 10.1172/jci23606.
147. Hojman P, Pedersen M, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Yfanti C, Åkerstrom T, et al. Fibroblast Growth Factor-21 Is Induced in Human Skeletal Muscles by Hyperinsulinemia // *Diabetes*. - 2009. - T.58. - № 12. - C. 2797-801. doi: 10.2337/db09-0713.
148. Zhang X, Yeung DCY, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F, et al. Serum FGF21 Levels Are Increased in Obesity and Are Independently Associated With the Metabolic Syndrome in Humans // *Diabetes*. - 2008. - T.57. - № 5. - C. 1246-53. doi: 10.2337/db07-1476.
149. Li H, Bao Y, Xu A, Pan X, Lu J, Wu H, et al. Serum Fibroblast Growth Factor 21 Is Associated with Adverse Lipid Profiles and γ -Glutamyltransferase But Not Insulin Sensitivity in Chinese Subjects // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2009. - T.94. - № 6. - C. 2151-6. doi: 10.1210/jc.2008-2331.

150. Ong K-L, Januszewski AS, O'Connell R, Jenkins AJ, Xu A, Sullivan DR, et al. The relationship of fibroblast growth factor 21 with cardiovascular outcome events in the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes study // *Diabetologia*. - 2014. - T.58. - № 3. - C. 464-73. doi: 10.1007/s00125-014-3458-7.
151. Lenart-Lipińska M, Matyjaszek-Matuszek B, Gernand W, Nowakowski A, Solski J. Serum fibroblast growth factor 21 is predictive of combined cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes at a relatively short-term follow-up // *Diabetes Research and Clinical Practice*. - 2013. - T.101. - № 2. - C. 194-200. doi: 10.1016/j.diabres.2013.04.010.
152. Hirsch E, Patel V, Adya R, Chen J, Ramanjaneya M, Bari MF, et al. Novel Insights into the Cardio-Protective Effects of FGF21 in Lean and Obese Rat Hearts // *PLoS ONE*. - 2014. - T.9. - № 2. - C. doi: 10.1371/journal.pone.0087102.
153. Kim WJ, Kim SS, Lee HC, Song SH, Bae MJ, Yi YS, et al. Association between Serum Fibroblast Growth Factor 21 and Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes // *Journal of Korean Medical Science*. - 2015. - T.30. - № 5. - C. doi: 10.3346/jkms.2015.30.5.586.
154. Seo JA, Kim NH. Fibroblast Growth Factor 21: A Novel Metabolic Regulator // *Diabetes & Metabolism Journal*. - 2012. - T.36. - № 1. - C. doi: 10.4093/dmj.2012.36.1.26.
155. Wang X-M, Song S-S, Xiao H, Gao P, Li X-J, Si L-Y. Fibroblast Growth Factor 21 Protects Against High Glucose Induced Cellular Damage and Dysfunction of Endothelial Nitric-Oxide Synthase in Endothelial Cells // *Cellular Physiology and Biochemistry*. - 2014. - T.34. - № 3. - C. 658-71. doi: 10.1159/000363031.
156. Lin Z, Pan X, Wu F, Ye D, Zhang Y, Wang Y, et al. Fibroblast Growth Factor 21 Prevents Atherosclerosis by Suppression of Hepatic Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2 and Induction of Adiponectin in Mice // *Circulation*. - 2015. - T.131. - № 21. - C. 1861-71. doi: 10.1161/circulationaha.115.015308.
157. Díaz-Delfín J, Hondares E, Iglesias R, Giralt M, Caelles C, Villarroya F. TNF- α Represses β -Klotho Expression and Impairs FGF21 Action in Adipose Cells: Involvement of JNK1 in the FGF21 Pathway // *Endocrinology*. - 2012. - T.153. - № 9. - C. 4238-45. doi: 10.1210/en.2012-1193.
158. Xu A, Zhang W, Chu S, Ding W, Wang F. Serum Level of Fibroblast Growth Factor 21 Is Independently Associated with Acute Myocardial Infarction // *Plos One*. - 2015. - T.10. - № 6. - C. doi: 10.1371/journal.pone.0129791.
159. An S-Y, Lee MS, Yi S-A, Ha ES, Han SJ, Kim HJ, et al. Serum fibroblast growth factor 21 was elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and was associated with the presence of carotid artery plaques // *Diabetes Research and Clinical Practice*. - 2012. - T.96. - № 2. - C. 196-203. doi: 10.1016/j.diabres.2012.01.004.
160. Chow WS, Xu A, Woo YC, Tso AWK, Cheung SCW, Fong CHY, et al. Serum Fibroblast Growth Factor-21 Levels Are Associated With Carotid Atherosclerosis Independent of Established Cardiovascular Risk Factors //

- Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2013. - T.33. - № 10. - C. 2454-9. doi: 10.1161/atvbaha.113.301599.
161. Xiao Y, Liu L, Xu A, Zhou P, Long Z, Tu Y, et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels are related to subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes // *Cardiovascular Diabetology*. - 2015. - T.14. - № 1. - C. doi: 10.1186/s12933-015-0229-9.
162. Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, Konishi M, Sakaguchi M, Wolfrum C, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues // *Nature*. - 2017. - T.542. - № 7642. - C. 450-5. doi: 10.1038/nature21365.
163. Cambien Fo, Ricard S, Troesch A, Mallet C, Générénaz L, Evans A, et al. Polymorphisms of the transforming growth factor- β 1 gene in relation to myocardial infarction and blood pressure: the etude cas-temoin de l'infarctus du myocarde (ECTIM) study // *Hypertension*. - 1996. - T.28. - № 5. - C. 881-7. doi:
164. Koch W, Hoppmann P, Mueller JC, Schömig A, Kastrati A. Association of transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms with myocardial infarction in patients with angiographically proven coronary heart disease // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. - 2006. - T.26. - № 5. - C. 1114-9. doi: 10.1161/01.ATV.0000217747.66517.11.
165. Sie MP, Uitterlinden AG, Bos MJ, Arp PP, Breteler MM, Koudstaal PJ, et al. TGF- β 1 polymorphisms and risk of myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study // *Stroke*. - 2006. - T.37. - № 11. - C. 2667-71. doi: 10.1161/01.STR.0000244779.30070.1a.
166. Li Y-y, Zhou Y-h, Gong G, Geng H-y, Yang X-x. TGF- β 1 Gene-509C/T Polymorphism and Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis Involving 11,701 Subjects // *Frontiers in physiology*. - 2017. - T.8. - № - C. 108. doi: 10.3389/fphys.2017.00108.
167. Verweij N, Eppinga RN, Hagemeijer Y, van der Harst P. Identification of 15 novel risk loci for coronary artery disease and genetic risk of recurrent events, atrial fibrillation and heart failure // *Scientific Reports*. - 2017. - T.7. - № 1. - C. doi: 10.1038/s41598-017-03062-8.
168. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. - 1999. - T.19. - № 10. - C. 2355-63. doi: 10.1161/01.ATV.19.10.2355.
169. Wang X, Liu S-X, Wilcken D. Circulating transforming growth factor β 1 and coronary artery disease // *Cardiovascular research*. - 1997. - T.34. - № 2. - C. 404-10. doi: 10.1016/s0008-6363(97)00033-3.
170. Grainger DJ, Mosedale DE, Metcalfe JC. TGF- β in blood: a complex problem // *Cytokine & growth factor reviews*. - 2000. - T.11. - № 1-2. - C. 133-45. doi: 10.1016/S1359-6101(99)00037-4.
171. Bobik A, Agrotis A, Kanellakis P, Dilley R, Krushinsky A, Smirnov V, et al. Distinct patterns of transforming growth factor- β isoform and receptor expression in

human atherosclerotic lesions: colocalization implicates TGF- β in fibrofatty lesion development // *Circulation*. - 1999. - T.99. - № 22. - C. 2883-91. doi:

172. Grainger DJ. Transforming growth factor β and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. - 2004. - T.24. - № 3. - C. 399-404. doi: 10.1161/01.ATV.0000114567.76772.33.

173. Li D, Liu Y, Chen J, Velchala N, Amani F, Nemarkommula A, et al. Suppression of atherogenesis by delivery of TGF β 1ACT using adeno-associated virus type 2 in LDLR knockout mice // *Biochemical and biophysical research communications*. - 2006. - T.344. - № 3. - C. 701-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.04.010.

174. Grainger DJ. TGF- β and atherosclerosis in man // *Cardiovascular research*. - 2007. - T.74. - № 2. - C. 213-22. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.02.022.

175. Cavieres V, Valdes K, Moreno B, Moore-Carrasco R, Gonzalez DR. Vascular hypercontractility and endothelial dysfunction before development of atherosclerosis in moderate dyslipidemia: role for nitric oxide and interleukin-6 // *American journal of cardiovascular disease*. - 2014. - T.4. - № 3. - C. 114. doi:

176. Schönherr E, Järveläinen H, Kinsella MG, Sandell LJ, Wight TN. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta 1 differentially affect the synthesis of biglycan and decorin by monkey arterial smooth muscle cells // *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology*. - 1993. - T.13. - № 7. - C. 1026-36. doi:

177. Little PJ, Tannock L, Olin KL, Chait A, Wight TN. Proteoglycans synthesized by arterial smooth muscle cells in the presence of transforming growth factor- β 1 exhibit increased binding to LDLs // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. - 2002. - T.22. - № 1. - C. 55-60. doi: 10.1161/hq0102.101100.

178. Kähäri V, Larjava H, Uitto J. Differential regulation of extracellular matrix proteoglycan (PG) gene expression. Transforming growth factor-beta 1 up-regulates biglycan (PGI), and versican (large fibroblast PG) but down-regulates decorin (PGII) mRNA levels in human fibroblasts in culture // *Journal of Biological Chemistry*. - 1991. - T.266. - № 16. - C. 10608-15. doi:

179. Wight TN. A role for proteoglycans in vascular disease // *Matrix Biology*. - 2018. - T.71. - № - C. 396-420. doi: 10.1016/j.matbio.2018.02.019.

180. Thannickal VJ, Lee DY, White ES, Cui Z, Larios JM, Chacon R, et al. Myofibroblast differentiation by transforming growth factor- β 1 is dependent on cell adhesion and integrin signaling via focal adhesion kinase // *Journal of Biological Chemistry*. - 2003. - T.278. - № 14. - C. 12384-9. doi: 10.1074/jbc.M208544200.

181. Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JM, De Graaf BM, Van De Beek G, et al. Mutations in a TGF- β ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2015. - T.65. - № 13. - C. 1324-36. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.040.

182. Pardali E, ten Dijke P. TGF β signaling and cardiovascular diseases // International journal of biological sciences. - 2012. - T.8. - № 2. - C. 195. doi: 10.7150/ijbs.3805.
183. Butz H, Racz K, Hunyady L, Patocs A. Crosstalk between TGF- β signaling and the microRNA machinery // Trends in pharmacological sciences. - 2012. - T.33. - № 7. - C. 382-93. doi: 10.1016/j.tips.2012.04.003.
184. Davis BN, Hilyard AC, Lagna G, Hata A. SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation // Nature. - 2008. - T.454. - № 7200. - C. 56. doi: 10.1038/nature07086.
185. WHO. Nutrition, Physical Activity and Obesity. Russian Federation [Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0015/243321/Russian-Federation-WHO-Country-Profile.pdf?ua=1.
186. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J Am Soc Echocardiogr. - 2015. - T.28. - № 1. - C. 1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
187. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, et al. Recommendations for chamber quantification☆ // European Journal of Echocardiography. - 2006. - T.7. - № 2. - C. 79-108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
188. Chin SO, Hwang JK, Rhee SY, Chon S, Hwang Y-C, Oh S, et al. Risk Factors for the Progression of Intima-Media Thickness of Carotid Arteries: A 2-Year Follow-Up Study in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes // Diabetes & Metabolism Journal. - 2013. - T.37. - № 5. - C. doi: 10.4093/dmj.2013.37.5.365.
189. Aranda JF, Madrigal-Matute J, Rotllan N, Fernández-Hernando C. MicroRNA modulation of lipid metabolism and oxidative stress in cardiometabolic diseases // Free Radical Biology and Medicine. - 2013. - T.64. - № - C. 31-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.014.
190. Chen W-J, Yin K, Zhao G-J, Fu Y-C, Tang C-K. The magic and mystery of MicroRNA-27 in atherosclerosis // Atherosclerosis. - 2012. - T.222. - № 2. - C. 314-23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020.
191. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies // The Lancet. - 2006. - T.368. - № 9536. - C. 666-78. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69251-9.
192. Oreopoulos A, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, Padwal R, Ezekowitz JA, Sharma AM, et al. The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from

APPROACH // European Heart Journal. - 2009. - T.30. - № 21. - C. 2584-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehp288.

193. Grainger DJ, Kemp PR, Metcalfe JC, Liu AC, Lawn RM, Williams NR, et al. The serum concentration of active transforming growth factor-beta is severely depressed in advanced atherosclerosis // Nat Med. - 1995. - T.1. - № 1. - C. 74-9. doi:

194. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 1999. - T.19. - № 10. - C. 2355-63. doi:

195. Wang X. Circulating transforming growth factor β 1 and coronary artery disease // Cardiovascular Research. - 1997. - T.34. - № 2. - C. 404-10. doi: 10.1016/s0008-6363(97)00033-3.

196. Grainger D. TGF- β and atherosclerosis in man // Cardiovascular Research. - 2007. - T.74. - № 2. - C. 213-22. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.02.022.