

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

МОСКВА 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: **Трошина Екатерина Анатольевна**
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор
Бондаренко Ирина Зиятовна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Бирюкова Елена Валерьевна**
д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Бубнова Марина Геннадьевна
д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2020 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.126.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
www.endocrincentr.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук

Платонова Надежда Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются значимой проблемой здравоохранения в большинстве индустриально развитых стран. Ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) повышают риск развития ССЗ, и ишемической болезни сердца (ИБС), в частности. Для пациентов с ожирением и СД2 крайне актуальна персонифицированная стратегия по выделению групп пациентов с более тяжелым прогнозом ИБС или высоким риском ее развития, а также индивидуализация методов ее лечения. Распространенность атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА), а также артерий другой локализации остается крайне высокой, 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. Важные эпигенетические процессы, участвующие в развитии ССЗ, 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 [Швангирадзе Т.А. и соавт., 2016].

МиРНК участвуют в различных биологических процессах, лежащих в основе развития ССЗ, включая эндотелиальную дисфункцию, клеточную адгезию, формирование и разрыв атеросклеротической бляшки [Ding X-Q. и соавт., 2015]. Некоторые миРНК рассматриваются как потенциальные диагностические маркеры ИБС, а также острого инфаркта миокарда. Таким образом, определение экспрессии ряда миРНК может стать маркером

атеросклеротического поражения, что позволит проводить стратификацию терапии у данной категории больных.

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. Некоторые исследования указывают на причастность фактора роста фибробластов 21 (ФРФ-21) в качестве важного регулятора и даже биомаркера метаболических изменений при ожирении. Повышение ФРФ-21 было зафиксировано среди пациентов с ожирением, а также с СД2 [Ето К. и соавт., 2010]. Отмечена связь ФРФ-21 с уровнем триглицеридов (ТГ) и систолическим артериальным давлением, а также непосредственно с ИБС [Ху А. и соавт., 2010]. Также отмечается роль ренин-ангиотензиновой системы (РААС) в формировании коронарного атеросклероза. Ожирение связано с широким спектром патофизиологических изменений, роль которых в стимуляции сердечного фиброза изучена недостаточно. Активация фибробластов, вероятно, играет важную роль в развитии фиброза, ассоциированного с ожирением. В регуляторные процессы инициации фиброза при ожирении вовлечен целый ряд молекулярных процессов, включая и активацию трансформирующего фактора роста β 1 (ТФР- β 1). Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ожирение и инсулинорезистентность могут серьезным образом влиять на процессы фиброза в тканях и сосудах [Cavalera M. и соавт., 2014].

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 работы

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

Задачи исследования

1. Определить сигнальные молекулы жировой ткани (ТФР- β 1 и ФРФ-21) у пациентов с СД2 и ожирением, и сопоставить их с лабораторными данными, доказавшими свое участие в развитии ИБС в крупных эпидемиологических исследованиях и показателями стандартных методов диагностики для оценки тяжести ССЗ
2. Сопоставить данные экспрессии миРНК с сигнальными молекулами жировой ткани (ТФР- β 1 и ФРФ-21) у пациентов с СД2 и ожирением
3. Оценить экспрессию миРНК, ассоциированных с ИБС (миРНК-1, миРНК-21, миРНК-26а, миРНК-27а, миРНК-33а/б, миРНК-133а/б) у пациентов с СД2 и ожирением.
4. Выявить 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), коронароангиографии (КАГ).

6. Сопоставить экспрессию миРНК с лабораторными показателями, доказавшими свое участие в развитии ИБС (общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (Холестерин-ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (Холестерин-ЛПВП), триглицериды (ТГ)).

Научная новизна

1. Впервые проведена комплексная оценка экспрессии миРНК у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – с ожирением и СД2.
2. 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.

Практическая значимость

Результаты настоящего исследования могут стать начальным этапом для понимания особенностей этиологии и патогенеза развития и прогрессирования ИБС у пациентов с крайне высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – с ожирением и СД2. Определены различия в экспрессии миРНК у пациентов с СД2 и ожирением, и их корреляции с показателями патологического ремоделирования миокарда. Полученные результаты позволят в дальнейшем персонафицировать стратегию по выделению группы пациентов с более тяжелым прогнозом ИБС, имеющих сопутствующие СД2 и ожирение, что позволит улучшить первичную и вторичную профилактику в отношении коронарного атеросклероза и хронической сердечной недостаточности. Это будет способствовать увеличению продолжительности жизни населения, страдающего данными патологическими состояниями, а также снижению инвалидизации, связанной с ССЗ среди лиц с ожирением и СД2.

Основные 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 обнаруживаться в периферической крови и использоваться как биомаркеры для диагностики коронарного атеросклероза и определять его прогрессирование.

Апробация

Апробация работы проведена на межкафедральном заседании кафедр «Эндокринологии», «Диабетологии и диетологии» и «Детской эндокринологии-диабетологии» института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 20 июня 2019 года. Основные результаты работы доложены на 24-м и 26-м Европейском конгрессе по ожирению (ЕСО) (Порту 2017 г. и Глазго 2019 г.), 19-м и 21-м Европейском конгрессе по эндокринологии (Лиссабон 2017 г. и Лион 2019г.), Конгрессе Европейского общества кардиологов (Барселона 2017 г.), 5-м и 7-м Конгрессе Европейского общества молодых эндокринологов (Порто 2017 г. и Афины 2019 г.), III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием (Москва 2017 г.).

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендуемых для публикации основных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах, иллюстрирована 16 рисунками и 47 таблицами, состоит из введения, пяти основных глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 5 отечественных и 176 зарубежных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на базе Института Клинической Эндокринологии (директор академик РАН Г.А. Мельниченко) и Института Диабета (директор академик РАН М.В. Шестакова). Регистрация случаев проводилась в период с января 2016 г. по декабрь 2016 г. Формирование выборки проводилось произвольным способом. 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). Пациенты были разделены на 3 группы. Разделение на группы происходило в зависимости от ранее диагностированного СД2 и/или ИБС. Первая группа включала 21 пациента с диагностированной ИБС (по данным КАГ) и СД2, вторая группа – 22 пациента с СД2 и без ИБС (исключена по результатам тредмил-Теста); третья группа – 23 пациента, пациенты с ожирением с исключенными СД2 и ИБС. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и ИМТ. Группа сравнения - 14 человек с ИМТ 18,5—24,9 кг/м², без ИБС и СД2, сопоставимые по полу и возрасту. 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.

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); 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.

Клиническое обследование

Общее клиническое исследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза. Оценивались антропометрические показатели: рост, вес, рассчитывали ИМТ по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)}/\text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$.

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, печеночных ферментов, глюкозы в крови, HbA1c, креатинина и расчет СКФ по EPI, оценку микроальбуминурии (МАУ). Основываясь на литературных данных, 8 ассоциированных с ССЗ миРНК были выбраны в качестве кандидатов для исследования: миРНК-1, миРНК-21, миРНК-26а, миРНК-27а, миРНК-33а, миРНК-33б, миРНК-133а, миРНК-133б.

Исследование экспрессии миРНК в плазме периферической крови проводилось на базе лаборатории ФГБНУ "Медико-генетический научный центр" (зав. д.м.н. Карпухин 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, эндотелина 1 (ЭТ-1) и ангиотензина II (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.

Инструментальные методы

Инструментальная диагностика атеросклеротического поражения артерий включала дуплексное сканирование БЦА и Тредмил-Тест для исключения ИБС среди пациентов 2 и 3 групп, а также группы сравнения. Всем больным выполнена трансторакальная ЭХО-КГ. Для выявления атеросклеротического поражения БЦА проводилось ультразвуковое

дуплексное сканирование.. Проба с физической нагрузкой (тредмил-тест) проводилась 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).

Статистический анализ результатов исследования

В ходе анализа количественных данных рассчитывались медиана, верхний и нижний квартили (Me [Q₁; Q₃]). 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.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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. При сравнении Рутинных лабораторных данных значимые различия в исследуемых трех группах получены для HbA1c ($p < 0,001$, Kruskal-Wallis ANOVA).

Все пациенты 1 и 2 группы (43 пациента) на момент исследования получали гипогликемическую терапию. Терапия пероральными

сахароснижающими препаратами (ПССП) (1 или более) проводилась у 27 человек (11 – в группе с ИБС и 16 – в группе с СД2 и без ИБС). Монотерапию аналогами человеческого инсулина получали 5 пациентов 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 при сравнении 1 и 2 групп ($p=0,671$; Mann–Whitney U-test). Пациенты из 3 группы и группы сравнения гипогликемическую терапию не получали. Гипотензивную терапию получали 20 (95%) пациентов из группы с диагностированной ИБС, большая часть из которых 19 (91%) получала двухкомпонентную терапию. Во 2 группе 20 (91%) пациентов получали гипотензивную терапию, 7 (32%) из них находились на монотерапии. Гиполипидемическую терапию получали 40 (93%) 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. Пациенты из 3 группы и группы сравнения гиполипидемическую терапию не получали.

С целью оценки кардиальной функции всем пациентам проведена ЭХО-КГ. Сводные данные по ЭХО-КГ представлены в таблице 1.

Таблица 1. 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

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).

При сравнении ММЛЖ и ИММЛЖ в исследуемых группах (1-3 группы) получены статистически значимые различия как среди мужчин, так и среди женщин (ММЛЖ – $p=0,0029$ (мужчины) и $p=0,0021$ (женщины); ИММЛЖ $p=0,0076$ (мужчины) и $p=0,0035$ (женщины); Kruskal-Wallis ANOVA).

Проведена сравнительная оценка исследуемых сигнальных молекул жировой ткани и миРНК в зависимости от типа гипертрофии миокарда. Статистически значимые различия были получены для ФРФ-21 ($p=0,003$), ТФР- β 1 ($p=0,016$), миРНК-1 ($p=0,004$), миРНК-21 ($p=0,002$), миРНК133а ($p=0,025$) и миРНК-133b ($p=0,027$). Отмечено, что при Эксцентрической гипертрофии миокарда отмечались низкие значения ФРФ-21 и повышение экспрессии миРНК-133а и миРНК-133b. При концентрической гипертрофии миокарда регистрировались низкие показатели ТФР- β 1 и миРНК-21, показатели миРНК-1 были выше, чем при других типах геометрии миокарда.

Всем пациентам проводилось УЗДС БЦА. Толщина КИМ общей сонной артерии отличалась в исследуемых группах ($p=0,002$, Kruskal-Wallis ANOVA) и была больше в группе пациентов с диагностированной ИБС. Более тяжелое атеросклеротическое поражение сонных артерий, требующее проведения оперативного вмешательства, диагностировано у пациентов 1 группы.

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

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 (HbA1C, Степенью стеноза БЦА, толщиной КИМ, толщиной МЖП, толщиной ЗСЛЖ и ФВ, во всех случаях $p<0,001$).

Анализ результатов исследования сигнальных молекул жировой ткани

Данные исследования сигнальных молекул жировой ткани представлены в таблице 2.

Таблица 2. 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*, сравн ение 1-3 груп п	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]

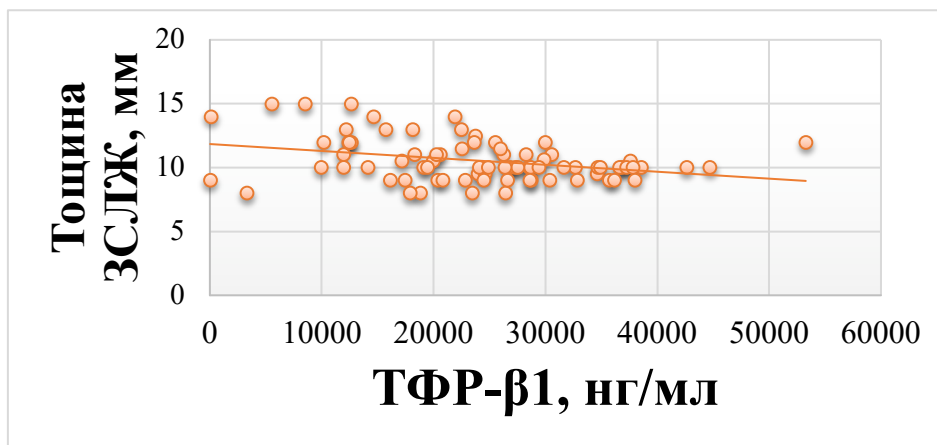
* Kruskal-Wallis ANOVA

** $p_i(\text{Mann-Whitney}) < 0,017$ (поочередное сравнение 1-3 групп с группой сравнения)

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

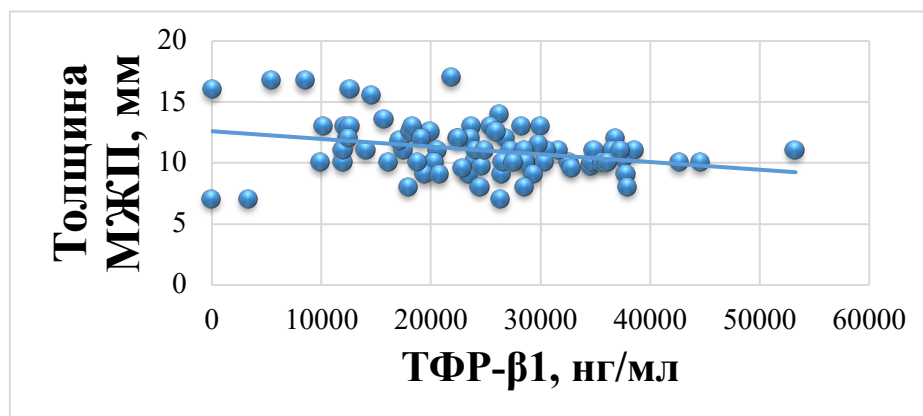
Выявлены корреляционные связи содержания ТФР-β1 в сыворотке с миРНК-33а, миРНК-33b и миРНК-26а в плазме периферической крови, тем не менее при корректировке на поправку множественных сравнений данные связи утратили свою статистическую значимость.

У пациентов с ожирением (1-3 группы) ТФР-β1 отрицательно коррелировал с показателями патологического ремоделирования сердечной мышцы (с толщиной ЗСЛЖ (Рисунок 1) и толщиной МЖП (Рисунок 2)).



$r=-0,454$; $p=0,0002$; $n=66$ (Коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

Рисунок 1. Корреляция ТФР-β1 и толщины ЗСЛЖ,



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

Рисунок 2. 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).

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 3).

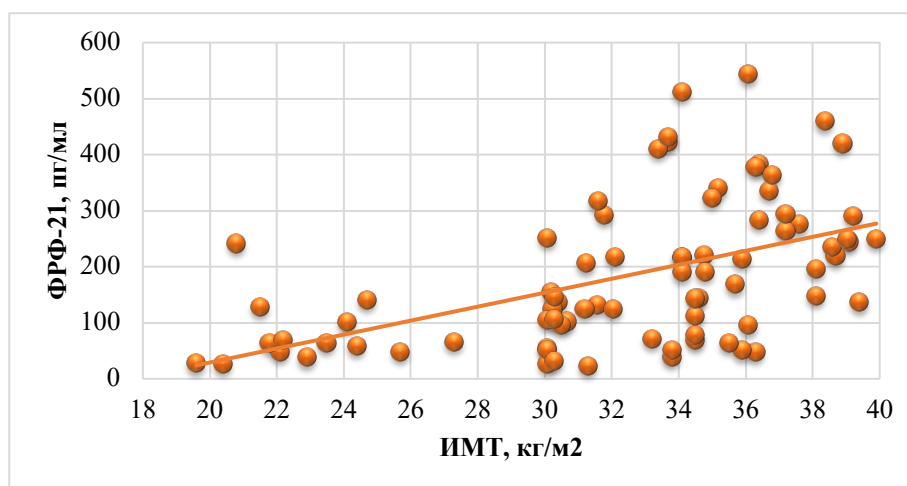
Таблица 3. Уровень Ангиотензина II в зависимости от гипогликемической терапии

Гипогликемическая терапия	Анг II, пг/мл Ме [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). 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).

ТФР-β1 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, холестерин-ЛПНП среди всех пациентов ($r=-0,426$, $p=0,038$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Отрицательная корреляция отмечена и для процессов патологического ремоделирования миокарда у 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)..

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 3); 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 3. Корреляция ФРФ-21 и ИМТ

В нашем исследовании низкие значения ТФР-β1 встречались у пациентов с более тяжелой нефропатией и наличием ИБС. Ранее опубликованные исследования показали, что уровни активного ТФР-β1 в плазме заметно снижены у пациентов прогрессирующим атеросклерозом в сравнении со здоровыми контролем. Напротив, другие группы исследователей сообщали, что у пациентов с трех-сосудистым поражением КА уровень циркулирующего активного ТФР-β1 был вдвое выше по сравнению с пациентами с отсутствием или легкой формой ИБС. Эти различия могут отчасти быть связаны с несоответствием в методах забора и хранения образцов, которые могут влиять на уровень белка ТФР-β1, обнаруженного в плазме. Исследования на экспериментальных моделях атеросклероза показывают, что ТФР-β1 может быть как атеропротективным, так и атерогенным. Ряд исследований указывают на то, что ТФР-β1 может защищать от развития нестабильных атеросклеротических бляшек.

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 4.

Таблица 4. Экспрессия миРНК

	1 группа n=21, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	2 группа n=22, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	3 группа n=23, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	p*, сравнение 1- 3 групп	Группа сравнения n=14, Ме [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 (поочередное сравнение 1-3 групп с группой сравнения), пороговый уровень значимости после применения поправки Бонферрони*Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия*

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.

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); холестеринем-ЛПНП ($r= 0,292$; $p=0,009$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена) и гликированным гемоглобином ($r= 0,297$; $p=0,007$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

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-26a ($r= 0,349$; $p=0,002$, 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-26a ($r= 0,580$; $p=0,006$, 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-26a ($r= 0,553$; $p=0,008$,

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.

МиРНК-21

Экспрессия миРНК-21 статистически значимо отличалась в исследуемых группах ($p=0,0004$, Kruskal-Wallis ANOVA). При поочередном сопоставлении с группой сравнения статистически значимые различия отмечены в отношении второй группой ($p=0,005$, Mann–Whitney U-test). 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-27а ($r= 0,576$; $p<0,001$, 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 холестерин-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, более низкие значения миРНК-21, выявленные в 1 и 2 группе), были ассоциированы с декомпенсацией обмена углеводов и липидов (высокие значения $HbA1c$ и ХС). 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 статистически значимые различия сохранились лишь для миРНК-21, миРНК-26a. 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.

МиРНК-26a

Экспрессия миРНК-26a отличалась в исследуемых группах ($p = 0,003$, Kruskal–Wallis ANOVA). При анализе ассоциации экспрессии миРНК-26a с факторами роста получена отрицательная корреляционная связь миРНК-26a 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 холестерином-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- $\beta 1$ ($r= 0,550$; $p=0,008$, 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). 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).

МиРНК-26а 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.

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).

Экспрессия миРНК-27а была выше в группе пациентов с ИБС в сравнении с 2ой группой ($p=0,021$, Mann–Whitney U-test). Согласно данным исследований миРНК-27а может участвовать в регуляции синтеза рецептора холестерина-ЛПНП. 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 холестерина-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.

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-β1 ($r= 0,257$; $p=0,021$ и $r= 0,236$; $p=0,035$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

В первой группе миРНК-33а отрицательно коррелировала с ТФР-β1 ($r= - 0,462$; $p=0,035$, 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-β1 ($r= 0,479$; $p=0,024$, 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-133б ($r= 0,541$; $p=0,009$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). В третьей группе миРНК-33а и миРНК-33б 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-33б также отрицательно коррелировала со стенозом БЦА ($r= - 0,474$; $p=0,022$, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Исследование экспрессии МиРНК-33а и миРНК-33б может быть целесообразно у пациентов и с ожирение и СД, в связи с выявленной ассоциацией с ИМТ и HbA1c.

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), холестерина-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 холестерина-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 холестерина-ЛПНП ($r= 0,236$; $p<0,001$ и $r= 0,596$; $p=0,003$, соответственно, Коэффициент ранговой корреляции Спирмена). МиРНК-1, миРНК-133а/б 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.

Согласно полученным данным, факторы, указывающие на ремоделирование сердечной мышцы (толщина МЖП и/или толщина ЗСЛЖ) положительно коррелировали с ФРФ-21, миРНК-33б, миРНК-133а и миРНК-133б, отрицательно - ТФР- β 1, миРНК-21.

В настоящее время продолжается изучение роли миРНК в диагностике и лечении атеросклероза. 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. Большинство исследований показывают, что миРНК обычно уступают или равны и в редких случаях превосходят традиционные биомаркеры с точки зрения точности диагностики. Полученные результаты позволят персонализировать 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. 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 рассмотрено как прогностический фактор прогрессирования кардиоренального синдрома и требует дальнейшего изучения.
2. Статистически значимых корреляционных связей миРНК и сигнальных молекул жировой ткани не получено, найденные корреляции 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, таким образом уровень экспрессии миРНК-21 может быть подвержен изменениям под влиянием колебаний гликемии и требует дальнейшего изучения у пациентов с ИБС и 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-133a и миРНК-133b в плазме периферической крови ассоциирована с повышением атерогенных фракций липидного профиля, что может вносить вклад в прогрессирование коронарного атеросклероза и требовать ужесточения гиполипидемической терапии у 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-26a и миРНК-33a представляются наиболее значимыми для дальнейшего исследования.

4.

Список сокращений

БЦА – брахиоцефальные артерии

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КА – коронарные артерии

КАГ – коронароангиография

КИМ – комплекс интима-медиа

ЛКА – левая коронарная артерия

МАУ – микроальбуминурия

МЖП – межжелудочковая перегородка

миРНК – микроРНК

ММЛЖ – масса миокарда 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

ФРФ-21 – фактор роста фибробластов 21

Холестерин-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

Холестерин-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС – общий холестерин

ЭТ-1 – эндотелин-1

ЭХО-КГ – эхокардиография

НbA1c – гликированный гемоглобин

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации.

1. **Швангирадзе Т.А.**, Бондаренко И.З., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Карпухин А.В., Музаффарова Т.А., Кипкеева Ф.М., Гришина К.А., Кузеванова А.Ю. Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т.13. — №. 4 — С.32-36. doi: 10.14341/ОМЕТ2016432-36
2. **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.
3. **Швангирадзе Т.А.**, Бондаренко И.З., Трошина Е.А., Никанкина Л.В., Кухаренко С.С., Шестакова М.В. ТФР- β 1 и ФРФ-21: ассоциация с ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением // Ожирение и метаболизм. - 2017. - Т. 14. - №3. - С. 38-42. doi: 10.14341/omet2017338-42
4. **Швангирадзе Т.А.**, Бондаренко И.З., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Никанкина Л.В. Влияние ангиотензина II и трансформирующего фактора роста β на сердечно-сосудистые заболевания и поражение почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т.16. — №. 3 — С.32-36. doi: 10.14341/omet10346
5. **Швангирадзе Т. А.**, Трошина Е. А., Бондаренко И. З. Трансформирующий фактор роста β и фактор роста фибробластов-21 в прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением //Иновационные технологии в эндокринологии. – 2017. – С. 541-541.
6. **Швангирадзе Т. А.**, Бондаренко И. З., Трошина Е. А. МикроРНК в качестве возможных маркеров ишемической болезни сердца у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа //Иновационные технологии в эндокринологии. – 2017. – С. 539-540.
7. **Shvangiradze T.**, Troshina E., Bondarenko I., Shestakova M., Nikankina L. Transforming growth factor- β in cardiovascular prognosis in patients with obesity

- and diabetes mellitus type 2 // *Obes Facts.* – 2017. – T. 10. – № suppl 1. – C. 216.
Doi: 10.1159/000468958
8. **Shvangiradze T.**, Bondarenko I., Troshina E., Shestakova M. MicroRNAs, associated with coronary heart disease in patients with obesity and diabetes mellitus type 2 // *Endocrine Abstracts.* – 2017. – T. 49. doi: 10.1530/endoabs.49.EP659
 9. **Shvangiradze T.**, Troshina E., Bondarenko I., Shestakova M., Nikankina L. Association of Transforming growth factor b and Fibroblast growth factor 21 with cardiovascular diseases in obese patients // *Endocrine Abstracts.* – 2017. – T. 49. doi: 10.1530/endoabs.49.EP686
 10. **Shvangiradze T.**, Bondarenko I., Troshina E., Shestakova M. Transforming growth factor beta and fibroblast growth factor 21 in cardiovascular prognosis in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus // *European Heart Journal.* – 2017. – T. 38. – № suppl_1. doi:10.1093/eurheartj/ehx493.P5360
 11. **Shvangiradze T.**, Bondarenko I., Troshina E., Shestakova M. Cardiovascular-related microRNAs in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus // *European Heart Journal.* – 2017. – T. 38. – № suppl_1. doi:10.1093/eurheartj/ehx504.P4454
 12. **Shvangiradze T.**, Bondarenko I., Troshina E., Karpukhin A. MicroRNA-26a, microRNA-33a, and microRNA-33b in patients with obesity: association with coronary artery disease // *Endocrine Abstracts.* – 2019. – T. 63. doi: 10.1530/endoabs.63.P937.
 13. **Shvangiradze T.A.**, Bondarenko I.Z., Troshina E.A., Karpukhin, A.V. MicroRNAs profile in patients with obesity: association with coronary artery disease // *Obes Facts.* – 2019. – T. 12. – № suppl 1. – C. 64.
Doi: 10.1159/000497797