

© ОСТАНИНА Ю. О., ЯХОНТОВ Д. А., СЕМЯХИНА С. В., АГАРКОВА А. Д., ЛУКИНОВ В. Л.

УДК 616.132.2:577.213]:616.12-005.4

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-52-58

Поражение коронарного русла и уровень микро-РНК у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий

Ю. О. Останина¹, Д. А. Яхонтов¹, С. В. Семяхина¹, А. Д. Агаркова¹, В. Л. Лукинов²

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск 630091, Российская Федерация

² Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск 630090, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить и сопоставить характер поражения сосудистого русла и уровни Микро-РНК (миР) -21, -22 -126, -221 у больных ИБС с пограничными стенозами КА при различных клинических фенотипах.

Материал и методы. В сравнительное описательное исследование трех параллельных групп включено 258 больных стабильной стенокардией 1-3 ФК (51 - 19.8% женщин и 207 - 80.2% мужчин) с пограничными (40-70%) стенозами коронарных артерий (КА), и наличием в большинстве случаев артериальной гипертензии (АГ). Всем пациентам наряду с общеклиническим обследованием и УЗИ сердца была выполнена селективная коронароангиография (КАГ). Определение уровня миР проводилось методом ПЦР в реальном времени. Статистические расчёты проводились в программе RStudio (версия 2022.07.2+576, США) на языке R (версия 4.1.3 (2022-03-10), Австрия).

Результаты. Среди больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА при проведении случайной выборки преобладали лица с фенотипом ИБС без СД и ожирения (n=115 (44.6%)), с фенотипом СД 2 типа (n=55 (21.3%)) и с метаболически неблагоприятным фенотипом ожирения (МНФО) – (n=88 (34.1%)). К особенностям поражения коронарного русла можно отнести более частое стенозирование передней нисходящей артерии (ПНА) и огибающей артерии (ОА), особенно в дистальном отделе у больных с фенотипом стабильной ИБС и СД. Частота поражения правой коронарной артерии (ПКА) была выше в группе больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО также с более выраженным стенозированием дистальных отделов. Оценка показателей миР выявила повышение уровня миР – 221 у больных ИБС с наличием МНФО и повышение уровней миР - 22 и миР - 126 у больных ИБС с СД.

Заключение. Больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА представляют серьезный в прогностическом плане контингент вследствие длительного гипертонического анамнеза и выраженных кардиометаболических ассоциаций. Оценка содержания миР у больных ИБС с пограничными стенозами КА, как одной из наиболее частных форм поражения коронарного русла, представляет большой интерес и является перспективным направлением для дальнейшего использования в диагностических и лечебных целях.

Ключевые слова: фенотипы стабильной ИБС, микроРНК, пограничные стенозы коронарных артерий.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Останина ЮО, Яхонтов ДА, Семяхина СВ, Агаркова АД, Лукинов ВЛ. Поражение коронарного русла и уровень микро-РНК у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(5):52-58. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-52-58

Coronary vascular bed lesion and micro-RNA levels in stable coronary artery disease patients with borderline coronary artery stenosis

Yu. O. Ostanina¹, D. A. Yakhontov¹, S. V. Semyahina¹, A. D. Agarkova¹, V. L. Lukinov²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk 630091, Russian Federation

² Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk 630090, Russian Federation

The aim of the research. To study and compare the nature of coronary vascular bed lesion and microRNA (miRNA) levels-21, -22 -126, -221 in stable coronary artery disease (CAD) patients with borderline coronary artery (CA) stenosis with different clinical phenotypes.

Material and methods. A total of 258 patients with 1-3 class stable angina (51 - 19.8% women and 207 - 80.2% men) with borderline (40-70%) CA stenosis and presence of arterial hypertension in most cases were included into the comparative descriptive trial with three parallel groups. All patients along with clinical examination and ultrasound of the heart underwent selective coronary angiography. Determination of miRNA levels was carried using real-time PCR method. The statistical calculations were carried out through the RStudio program (version 2022.07.2+576, USA) using the R language (version 4.1.3 (2022-03-10), Austria).

Results. Subjects with the CAD phenotype without diabetes mellitus (DM) and obesity (n=115 (44.6%)), CAD phenotype with DM type 2 (n=55 (21.3%)), and CAD with metabolically unhealthy obesity (MUO) phenotype ((n=88 (34.1%)) prevailed among stable CAD patients with borderline CA stenosis when conducting random sampling. Coronary vascular bed lesion features is more frequent stenosis of anterior descending artery and circumflex artery, especially in the distal segments in CAD and DM patients. The right CA lesion frequency was higher in CAD with MUO phenotype together with more pronounced stenosis of distal segments. The miRNA concentration assessment revealed increased miRNA-221 levels in CAD patients with MUO and increased miRNA-22 and -126 levels in CAD and DM pts.

Conclusion. In prognostic terms, stable CAD patients with borderline CA stenosis represent a serious contingent due to long hypertension history and expressed cardiometabolic associations. The assessment of miRNA levels in such patients is of great interest and represents a promising direction for further application in diagnosis and treatment practice.

Key words: phenotypes of stable coronary artery disease, microRNA, borderline coronary artery stenoses.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ostanina YuO, Yakhontov DA, Semyahina SV, Agarkova AD, Lukinov VL. Coronary vascular bed lesion and micro-RNA levels in stable coronary artery disease patients with borderline coronary artery stenosis. *Siberian Medical Review.* 2023;(5):52-58. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-52-58

Введение

Пограничные стенозы коронарных артерий (КА) выявляются примерно у 40% больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) при проведении коронароангиографии (КАГ) и характеризуются сужением их диаметра до 40-70%. Ведение таких пациентов вызывает ряд сложностей у врачей кардиологов в связи с частым несовпадением тяжелой клинической картины ИБС вплоть до развития инфаркта миокарда (ИМ) с ангиографической картиной [1, 2, 3].

Больные ИБС с пограничными стенозами КА представляют собой неоднородную группу. Тяжесть течения заболевания определяется количеством и выраженностью кардиоваскулярных факторов риска - возраст, пол, артериальная гипертензия (АГ), метаболические нарушения, курение, а также особенностями ишемического анамнеза (возраст манифестации ИБС, перенесенные ранее острый коронарный синдром и ИМ) и характером поражения коронарного русла [4]. Несмотря на отсутствие обструктивных поражений КА, при ИБС с пограничными стенозами нередко выявляются неблагоприятные исходы, особенно при наличии сопутствующей патологии, в первую очередь - сахарного диабета (СД) и ожирения [5]. Сахарный диабет 2 типа является основным фактором кардиоваскулярного риска, увеличивающим частоту сердечно-сосудистых исходов, включая смертность, более чем вдвое [6, 7]. Однако ассоциация ИБС с четкими метаболическими фенотипами до конца не изучена, что, в частности, касается и пациентов с ИБС и наличием метаболически нездорового фенотипа ожирения (МНФО). Последнее проявляется компонентами метаболического синдрома включая ожирение с ИМТ > 30 кг/м² и в наибольшей степени ассоциировано с высоким риском ИБС и основных неблагоприятных кардиоваскулярных исходов (МАСЕ) [8].

Несмотря на значительный прогресс в диагностике, лечении и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний, по-прежнему существует острая потребность в новых диагностических биомаркерах и новых терапевтических вмешательствах. В последнее время появляется все больше доказательств того, что циркулирующие микроРНК (миР), то есть эндогенные, стабильные, одноцепочечные, короткие, некодирующие РНК, могут использоваться в качестве диагностических биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, миР представляют собой потенциальные новые терапевтические мишени для некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Несмотря на большое количество исследований, посвящённых роли миР в прогрессировании коронарного

атеросклероза, сведения о взаимосвязи миР со степенью тяжести и распространенностью атеросклероза КА противоречивы [10]. В ряде исследований было показано увеличение активности миР-21 при ИБС, что может быть связано с активными провоспалительными реакциями в эндотелии сосудов и окислительным стрессом. Влияние на миР-21 уменьшает площадь ИМ и защищает кардиомиоциты от дальнейших повреждений и гибели за счет уменьшения области ишемии миокарда и степени его повреждения. Кроме того, показано повышение активности миР-126 у больных ИБС, в том числе с СД. МикроРНК -126 отвечает за репарацию эндотелиальных клеток и неоваскулягенез [11, 12], что в свою очередь позволяет рассматривать использование препаратов на ее основе как новую возможную стратегию лечения ИБС [13]. Ингибирование миР-22 в стареющих кардиомиоцитах способствует активации аутофагии и торможению патологической гипертрофии [14, 15]. Уровни экспрессии циркулирующей миР-221/222 повышены у пациентов с ОКС и положительно коррелируют с тяжестью поражения коронарных артерий. Циркулирующие миР-221/222 могут быть рассмотрены как новые биомаркеры для диагностики стеноза коронарных артерий ≥50% и возникновения ОКС [15, 16, 17].

Цель исследования. Изучить и сопоставить характер поражения сосудистого русла и уровня миР -21, -22 -126, -221 у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА при различных клинических фенотипах.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ НСО «Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера». Обследовано 258 больных стабильной ИБС (1-3 функционального класса) с пограничными стенозами КА, в том числе 207 (80,2%) мужчин и 51 (19,8%) женщина. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирского государственного медицинского университета» Минздрава России (№129 от 30.11.2020 г), номер НИР № 121061700029-5. Всем пациентам проводились общеклиническое обследование, УЗИ сердца и коронароангиография (КАГ). Наличие ожирения определялось по критериям ВОЗ (ИМТ ≥30). Уровень миР определялся у 37 больных. Критерии включения в исследование: стабильная ИБС с пограничными (40-70%) стенозами КА; возраст до 60 лет; подписанное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: ИМ и ОКС давностью менее 6 месяцев; ранее перенесенные оперативные вмешательства на ко-

ронарных артериях; онкологические заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; острые инфекционные заболевания; психические заболевания; семейная гиперхолестеринемия.

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

Относительные уровни экспрессии миР измеряли с помощью ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием «stem-loop» праймеров и коммерческого набора RT-M-MuLV-RN (Биолаб-Микс, Россия). ПЦР в реальном времени проводили с использованием реакционной смеси БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (2x) (БиолабМикс, Россия). Для обнаружения продуктов ПЦР применяли систему обнаружения CFX96™ (Bio-Rad Laboratories, США). МиР-16 использовали для нормализации данных. Каждый образец анализировали в трех повторах. Относительный уровень экспрессии оценивали на основе значений порогового цикла (Ct) с учетом эффективности ПЦР (E) как для анализируемой, так и для эталонной миР.

Дизайн исследования – сравнительное нерандомизированное описательное исследование трех параллельных групп системы. Все статистические расчёты проводились в программе RS tudio (версия 2022.07.2+576, США) на языке R (версия 4.1.3 (2022-03-10), Австрия). Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3]) для непрерывных данных; количества событий и частоты [95% доверительного интервала частоты] (95% ДИ) для бинарных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Непрерывные показатели проверены на нормальность критерием Шапиро-Уилка и на гомоскедастичность F-критерием Фишера, в итоге, для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений непрерывных показателей в сравниваемых группах использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения бинарных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Коррекцию ошибок множественных сравнений групп проводили методом Бенджамини-Хохберга. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0.05$, т.е. различие считали статистически широко значимым, если $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Была проведена случайная выборка больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА, распределенных исходя из преобладающей клинико-анамнестической картины на 3 группы. Первую группу составили 115 (44.6%) пациентов с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без наличия СД и ожирения (102 (88.7%) мужчин и 13 (11.3%) женщин), 2-ю группу – 55

(21.3%) пациентов с фенотипом стабильной ИБС и СД 2 типа (36 (65.5%) мужчин установление и воздействие 19 (34.5%) женщин) и 3-ю группу – 88 (34.1%) пациентов с фенотипом стабильной ИБС и МНФО (69 (78.4%) мужчин и 19 (21.6%) женщин). Таким образом, преобладающими фенотипами больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА оказались фенотипы ИБС без СД и ожирения (1-я группа) и ИБС и МНФО (3-я группа); $p < 0.001$. Группы не отличались значимо по возрасту и по преобладанию пациентов мужского пола. У большинства обследованных имела место гипертоническая болезнь с АГ 1-й – 3-й степени, однако частота АГ была выше в группе пациентов с фенотипом стабильной ИБС без наличия СД и ожирения (99,9 % [79%; 91%]; $p_{1-3} = 0.014$), а возраст дебюта АГ был ниже в группе с фенотипом стабильной ИБС и СД 2 типа (42 [38; 49] года; $p_{1-2} = 0.018$). В группе больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД чаще отмечены наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям (16 % [9%; 22%]; $p_{1-2} = 0.037$) и курение (33,3% [22%; 39%]), что позволяет рассматривать данные факторы риска в качестве ведущих в развитии ИБС на фоне высокой частоты АГ и отсутствием ожирения и СД у данных пациентов. Высокая частота ожирения наблюдалась в группе больных ИБС и СД (42,76% [64%; 86%]). Частота ИМ в анамнезе по группам не отличалась, однако возраст развития ИМ был достоверно ниже в группе стабильной ИБС с МНФО (46.5 [43.25; 49.75]; $p_{1-3} = 0.001$), как и возраст манифестации ИБС (51 [45; 55]; $p_{1-3} = 0.006$; $p_{2-3} = 0.007$). Частота приема статинов была выше в группе больных с СД (50,9% [82%; 97%]; $p_{1-2} = 0.001$; $p_{1-3} = 0.424$; $p_{2-3} = 0.013$, $p_{1-2} = 0.036$; $p_{1-3} = 0.043$), но при этом средние значения ХС ЛПНП и частота их повышения по группам не различались (табл.1).

Оценка состояния коронарного русла выявила более редкое однососудистое поражение ($p_{1-2} < 0.001$, $p_{2-3} = 0.004$) и более частое трехсосудистое поражение ($p_{1-2} = 0.002$) у больных с фенотипом стабильной ИБС и СД. Многососудистое поражение КА у пациентов ИБС и СД вне зависимости от гемодинамической значимости стенозов подтверждается данными литературы [18]. Ствол ЛКА чаще поражался у больных стабильной ИБС и СД ($p_{2-3} < 0.001$). Больные 1-й и 2-й групп отличались наибольшей частотой поражения ПНА ($p_{1-3} < 0.001$; $p_{2-3} < 0.001$), ОА ($p_{1-2} = 0.002$; $p_{1-3} = 0.003$; $p_{2-3} < 0.001$, $p_{1-2} = 0.002$, $p_{2-3} < 0.001$) и ПКА ($p_{1-2} < 0.001$; $p_{1-3} = 0.006$; $p_{2-3} < 0.001$) (табл.2). Патогномичным для сочетания ИБС и СД при гемодинамически значимых стенозах является дистальное поражение коронарного русла [18], однако данные, касающиеся пациентов с пограничными стенозами КА в литературе ограничены. При сравнительной оценке топографии сосудистого поражения у наших пациентов оказалось, что наибольший процент стеноза ОА чаще обнаруживался при сочетании ИБС с СД

в дистальном отделе (55 [45; 60], $p_{1-2} = 0.028$, $p_{2-3} = 0.002$). Помимо этого, дистальный характер поражения ПКА чаще фиксировался в группах больных с фенотипами стабильной ИБС и СД (40 [40; 60], $p_{1-2} = 0.032$) и МНФО (45 [31.3; 61.3], $p_{1-3} = 0.043$). Практически важным является то, что большая частота и выраженность стенозирования КА у боль-

ных с фенотипом стабильной ИБС и СД регистрировалась несмотря на наибольшую частоту приема статинов в сравнении с пациентами других групп.

При определении уровня миР в плазме у больных с различными фенотипами ИБС с пограничными стенозами КА результаты нормировали либо к случаям этапом без МНФО и СД либо к случаям без СД.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий

Table 1

Clinical characteristics of stable CAD patients with borderline coronary artery stenosis

Показатели/Фенотипы	Стабильная ИБС без ОЖ и без СД (N=115)	Стабильная ИБС и СД (N=55)	Стабильная ИБС и МНФО без СД (N=88)	P
Возраст, лет МЕД [Q1; Q3]	56 [53; 59]	58 [54; 59]	57 [50; 59]	1-2: 0.643 1-3: 0.830 2-3: 0.643
ИМТ, кг/м ² МЕД [Q1; Q3]	26.6 [24.3; 28.6]	33.9 [30.2; 37.03]	33.2 [31.1; 36.1]	1-2: <0.001* 1-3: <0.001* 2-3: 0.974
Ожирение кол-во % [95%ДИ]	0 0% [0%; 3%]	42 8% [64%; 86%]	88 100% [96%; 100%]	1-2: <0.001* 1-3: <0.001* 2-3: <0.001*
ИМ в анамнезе кол-во % [95%ДИ]	38 33% [25%; 42%]	26 47% [35%; 60%]	30 34% [25%; 44%]	1-2: 0.273 1-3: 0.882 2-3: 0.317
Возраст ИМ, лет МЕД [Q1; Q3]	54 [48; 57]	54.5 [49.5; 56.8]	46.5 [43.3; 49.8]	1-2: >0.999 1-3: 0.001* 2-3: 0.004*
АГ кол-во % [95%ДИ]	99 86% [79%; 91%]	53 96% [88%; 99%]	85 97% [90%; 99%]	1-2: 0.119 1-3: 0.014* 2-3: >0.999
Возраст манифестации АГ, лет МЕД [Q1; Q3]	49 [42; 54]	42 [38; 49]	45 [39.5; 51]	1-2: 0.018* 1-3: 0.196 2-3: 0.408
Давность АГ, лет МЕД [Q1; Q3]	5 [2; 10]	11 [5; 15]	10 [5; 14]	1-2: 0.011* 1-3: 0.177 2-3: 0.204
Возраст манифестации ИБС, лет МЕД [Q1; Q3]	54 [49; 56.5]	54 [49.3; 57.8]	51 [45; 55]	1-2: 0.581 1-3: >0.006* 2-3: 0.007*
Отягощенная наследственность по ССЗ кол-во % [95%ДИ]	16 14% [9%; 22%]	2 4% [1%; 12%]	12 14% [8%; 22%]	1-2: 0.037* 1-3: >0.999 2-3: 0.080
Курение кол-во % [95%ДИ]	33 30% [22%; 39%]	8 15% [8%; 26%]	14 17% [10%; 26%]	1-2: 0.036* 1-3: 0.043* 2-3: 0.815
Прием статинов кол-во % [95%ДИ]	79 71% [62%; 78%]	50 93% [82%; 97%]	67 76% [66%; 84%]	1-2: 0.001* 1-3: 0.424 2-3: 0.013*
ЛПНП, ммоль/л МЕД [Q1; Q3]	2.9 [2.4; 3.58]	3.2 [2.5; 4.53]	3.09 [2.16; 3.72]	1-2: 0.050* 2-3: 0.107 1-3: 0.923
Частота повышения ЛПНП, % кол-во % [95%ДИ]	110 97% [92%; 99%]	52 95% [85%; 98%]	85 97% [90%; 99%]	1-2: 0.394 1-3: >0.999 2-3: 0.676

Примечание: *- статистически значимые различия.

Note: *- statistically significant differences.

Таблица 2

Поражение коронарного русла у больных стабильной ИБС с пограничным и стенозами коронарных артерий при различных клинических фенотипах

Table 2

Coronary bed lesion in stable CAD patients with borderline coronary artery stenosis in various clinical phenotypes

Показатели/Фенотипы	Стабильная ИБС без ОЖ без СД (N=115)	Стабильная ИБС и СД (N=55)	Стабильная ИБС и МНФО без СД (N=88)	Точный двусторонний критерий Фишера, P
	кол-во % [95%ДИ]	кол-во % [95%ДИ]	кол-во % [95%ДИ]	
Однососудистое поражение КА	52 48% [39%; 57%]	11 20% [12%; 32%]	38 44% [34%; 54%]	1-2: <0.001 1-3: 0.665 2-3: 0.004*
Двухсосудистое поражение КА	37 33% [25%; 43%]	19 35% [23%; 48%]	22 25% [17%; 35%]	1-2: >0.999 1-3: 0.774 2-3: 0.774
Многососудистое поражение	23 21% [14%; 30%]	25 45% [33%; 58%]	27 31% [22%; 41%]	1-2: 0.002* 1-3: 0.215 2-3: 0.215
Поражение ствола ЛКА	12 11% [6%; 18%]	12 22% [13%; 34%]	3 3% [1%; 10%]	1-2: 0.124 1-3: 0.124 2-3: 0.001*
Поражение ПНА	83 73% [65%; 81%]	45 82% [70%; 90%]	37 43% [33%; 53%]	1-2: 0.254 1-3: <0.001* 2-3: <0.001*
Поражение ОА	52 46% [37%; 55%]	40 73% [60%; 83%]	22 25% [17%; 35%]	1-2: 0.002* 1-3: 0.003* 2-3: <0.001*
Поражение ПКА	58 51% [42%; 60%]	43 78% [66%; 87%]	27 31% [22%; 41%]	1-2: <0.001* 1-3: 0.006* 2-3: <0.001*

Примечание: *- статистически значимые различия.

Note: *- statistically significant differences.

Таблица 3

Уровни miP в плазме больных с различными фенотипами стабильной ИБС

Table 3

miRNA plasma levels in конечный patients with different phenotypes of stable CAD

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

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

Note:* median differences in plasma miRNA levels in patients with and without comorbidities; results are normalized either to cases without MUO and diabetes or to cases without diabetes.

Анализ концентрации различных типов miP, выявил повышение уровня miP – 221 в 3-й группе (фенотип стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий с МНФО) по сравнению с фенотипом стабильной ИБС и СД (p = 0,042), что согласу-

ется с данными авторов [16, 17], обнаруживших повышение уровня экспрессии miP-221 и miP-221/222 у лиц с ожирением. T. R. Einarson et al. [5] показали, что повышение уровня экспрессии miP-221/222 в сосудах людей с ожирением, метаболическим синдромом, ин-

сулинорезистентностью, АГ и СД 2 типа увеличивало риск ССЗ и способствовало развитию атеросклероза за счет эндотелиальной дисфункции и неоинтимальной гиперплазии. Повышение концентрации миР - 22 и миР -126 обнаружено во 2-й группе больных (ИБС и СД), $p = 0,007$ и $p = 0,034$, соответственно. Наши данные, касающиеся повышения уровня миР-126 у больных с СД требуют уточнения, поскольку литературные сведения по данному вопросу весьма противоречивы и в ряде случаев свидетельствуют о снижении уровня миР-126 при СД [19].

Заключение

Больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА представляют собой серьезный в прогностическом плане контингент вследствие длительного гипертонического анамнеза и выраженных кардио-метаболических ассоциаций. На фоне того, что пограничные стенозы КА являются одной из наиболее частных форм поражения коронарного русла, преобладающими фенотипами больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА являются фенотипы ИБС без СД и ожирения и ИБС с МНФО. К неблагоприятным особенностям пациентов со стабильной ИБС и пограничными стенозами КА на фоне СД или МНФО следует отнести преобладание поражения дистальных отделов сосудистого русла. Оценка содержания миР у больных ИБС с пограничными стенозами КА, представляет большой интерес, содержит достаточно много неоднозначных и нерешенных проблем, но несомненно является перспективным направлением для дальнейшего использования в диагностических и лечебных целях.

Литература / References

1. Stefano GT, Bezerra HG, Attizzani G, Chamié D, Mehanna E, Yamamoto H, Costa MA. Utilization of frequency domain optical coherence tomography and fractional flow reserve to assess intermediate coronary artery stenoses: conciliating anatomic and physiologic information. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2011;27(2):299-308. DOI: 10.1007/s10554-011-9847-9
2. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J, Husum D, Dominguez H, Sehested T, Hermann T, Hansen KW, Simonsen L, Galatius S, Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *European Heart Journal*. 2019; 40(18): 1426–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy806
3. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;3(41):407–477. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
4. D'Andrea A, Severino S, Mita C, Riegler L, Cocchia R, Gravino R, Castaldo F, Scarafile R, Salerno G, Pirone S, Calabrò P, Bigazzi MC, Citro R, Cuomo S, Caso P, Calabrò R. Clinical Outcome in Patients with Intermediate Stenosis of Left Anterior Descending Coronary Artery after Deferral of Revascularization on the Basis of Noninvasive Coronary Flow Reserve Measurement. *Echocardiography*. 2009;26(4): 357-487. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2008.00807
5. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6
6. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Mamas MA, Sattar N, Ashcroft DM, Rutter MK. Cardiovascular risk and risk factor management in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139(24): 2742–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039100
7. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circulation Research*. 2020;22;126(11):1477-1500. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101. Epub 2020 May 21. Erratum in: *Circ Res*. 2020 Jul 17;127(3):e107. PMID: 32437302
8. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, Lavie CJ, Blair SN. A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. *Current Obesity Reports*. 2020;9(4):571-581. DOI: 10.1007/s13679-020-00403-z. PMID: 32870465
9. Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, Zhang ZG, Freedman JH, Zheng Y, Cai L. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacology Sinica*. 2018;39(7):1073-1084. DOI: 10.1038/aps.2018.30. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29877320; PMCID: PMC6289363
10. Полякова ЕА, Зарайский МИ, Беркович ОА, Баранова ЕИ, Шляхто ЕВ. Роль малых некодирующих рнк в патогенезе атеросклероза коронарных артерий. *Трансляционная медицина*. 2018;5(3):5-14. [Polyakova EA, Zaraiskii MI, Berkovich OA, Baranova EI, Shlyakhto EV. The role of small noncoding RNAs in the pathogenesis of coronary arteries atherosclerosis. *Translational Medicine*. 2018;5(3):5-14. (In Russian) DOI: 10.18705/2311-4495-2018-5-3-5-14
11. Zhang HN, Xu QQ, Thakur A, Alfred MO, Chakraborty M, Ghosh A, Yu XB. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: Role of microRNAs and long non-coding RNAs. *Life Science*. 2018; 15(213):258-268. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.028. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30342074
12. Zhou Q, Yu B, Anderson C, Huang ZP, Hanus J, Zhang W, Han Y, Bhattacharjee PS, Srinivasan S, Zhang K, Wang DZ, Wang S. LncEGFL7OS regulates human angiogenesis by interacting with MAX at the EGFL7/miR-126 locus. *Elife*. 2019; (11):8:e40470. DOI: 10.7554/eLife.40470. PMID: 30741632; PMCID: PMC6370342
13. Gao S, Gao H, Dai L, Han Y, Lei Z, Wang X, Chang H, Liu S, Wang Z, Tong H, Wu H. MiR-126 regulates angiogenesis in myocardial ischemia by targeting HIF-1 α . *Experimental Cell Research*. 2021;409(2):112925 DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112925. Epub 2021 Nov 14. PMID: 34785240
14. Abdallah HY, Hassan R, Fareed A, Abdelgawad M, Mostafa SA, Mohammed EA. Identification of a circulating microRNAs biomarker panel for non-invasive diagnosis of coronary artery disease: case-control study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(1):286. DOI: 10.1186/s12872-022-02711-9. PMID: 35751015; PMCID: PMC9233383

15. Дылева ЮА, Груздева ОВ. МикроРНК и ожирение. Современный взгляд на проблему. (Обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(7): 411-417 [Dyleva YU.A., Gruzdeva O.V. MicroRNA and obesity. Modern view of the problem. (Review). *Clinical laboratory diagnostics*. 2020;65(7):411-417. (In Russian)] DOI: dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-7-411-417

16. Ojeda-Rodríguez A, Assmann TS, Alonso-Pedrero L, Azcona-Sanjulian MC, Milagro FI, Marti A. Circulating miRNAs in girls with abdominal obesity: miR-221-3p as a biomarker of response to weight loss interventions. *Pediatric Obesity*. 2022;17(8):e12910. DOI: 10.1111/ijpo.12910. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35289984

17. Yu X, Xu JF, Song M, Zhang L, Li Yi, Han L, Tang MX, Zhang W, Zhong M, Wang ZH. Associations of Circulating microRNA-221 and 222 With the Severity of Coronary Artery Lesions in Acute Coronary Syndrome Patients. *Angiology*. 2022;73(6):579-587. DOI: 10.1177/00033197211034286. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34330158

18. Журавлева ЛВ, Кузнецов ИВ, Лопина НА. Особенности поражения коронарных артерий, проблемы рестенозирования после процедур реваскуляризации у больных с сахарным диабетом 2 типа. *Therapia*. 2015;9 (101): 8–13. [Zhuravleva LV, Kuznecov IV, Lopina NA. Features of coronary artery lesions, problems of restenosis after revascularization procedures in patients with type 2 diabetes mellitus. *Therapia*. 2015;9 (101): 8–13. (In Russian)]

19. Тофило МА, Егорова ЕН, Лясникова МБ, Белякова НА. Уровни экспрессии микроРНК-126, -143, -155 в жировой ткани и сыворотке крови и их корреляция с биохимическими показателями у женщин с ожирением и инсулинорезистентностью. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; 2. Ссылка активна на 04.10.2023. [Tofilo MA, Egorova EN, Lyasnikova MB, Belyakova NA. Expression levels of microRNA-126, -143, -155 in adipose tissue and blood serum and their correlation with biochemical parameters in women with obesity and insulin resistance. *Modern Problems of Science and Education*. 2020; 2 Accessed

October 04, 2023. (In Russian)] <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29595>

Сведения об авторах

Останина Юлия Олеговна, к.м.н., доцент, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52; тел.: 89139206196; e-mail: julia679@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4810-4795> – автор, ответственный за контакты с редакцией

Яхонтов Давид Александрович, д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52; e-mail: mich99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4735-5178>

Семяхина Софья Владиславовна, студентка 6 курса лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52; тел.: e-mail: sophieff@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2812-5310>

Агаркова Анна Денисовна, студентка 6 курса лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52; тел.: e-mail: agarkovaAD@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3416-085X>

Лукин Виталий Леонидович, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник, зав. лабораторией численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 6, тел.: +79137722344, e-mail: vitaliy.lukinov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3411-508X>

Author information

Yuliya O. Ostanina, Cand Med. Sci., Associate professor, Novosibirsk State Medical University; Address: Krasny AV, 52 Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: 89139206196; e-mail: julia679@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4810-4795>

Davyd A. Yakhontov, Dr.Med.Sci., Professor, Novosibirsk State Medical University; Address: Krasny AV, 52 Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: 89130165450; e-mail: mich99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4735-5178>

Sof'ya V. Semyahina, 6th year student of the Faculty of Medicine Novosibirsk State Medical University; Address: Krasny AV, 52 Novosibirsk, Russian Federation 630091; e-mail: sophieff@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2812-5310>

Anna D. Agarkova, 6th year student of the Faculty of Medicine Novosibirsk State Medical University; Address: Krasny AV, 52 Novosibirsk, Russian Federation 630091; e-mail: agarkovaAD@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-3416-085X>

Vitaliy L. Lukinov, Ph.D., Senior researcher, head of the laboratory of numerical analysis of stochastic differential equations, Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Address: 630090, Russia, Novosibirsk, prospect academica Lavrenteva 6, email vitaliy.lukinov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3411-508X>

Дата поступления: 16.01.2023

Дата рецензирования: 26.08.2023

Принято к публикации: 28.09.2023

Received 16 January 2023

Revision Received 26 August 2023

Accepted 28 September 2023