

Экспрессия микроРНК-27а в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

Драганова А. С.^{1,2}, Полякова Е. А.^{1,2}, Колодина Д. А.¹, Михеева К. Ю.¹, Беляева О. Д.^{1,2}, Зарайский М. И.¹, Беркович О. А.^{1,2}, Шляхто Е. В.^{1,2}

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является мультифакторным заболеванием. Установлены гены, полиморфные варианты которых ассоциированы с увеличением риска ИБС. Генетический контроль развития ИБС на посттранскрипционном уровне осуществляется с помощью поэтапной и многокомпонентной регуляции экспрессии генов с участием особых молекул, называемых микроРНК. В настоящее время многие авторы рассматривают данные молекулы, в частности микроРНК-27а, в качестве потенциальных чувствительных диагностических маркеров острого коронарного синдрома (ОКС).

Цель. Оценить уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу ОКС без подъема сегмента ST.

Материал и методы. Обследовано 40 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, перенесших стентирование коронарных артерий. Группы сравнения составили 80 пациентов со стабильным течением ИБС, перенесшие плановое коронарное шунтирование, и 20 пациентов без клинических признаков ИБС, оперированных по поводу клапанных пороков сердца, без атеросклеротического поражения коронарных артерий. Всем пациентам была выполнена коронароангиография. Уровень экспрессии микроРНК-27а определяли в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. У больных с ОКС без подъема сегмента ST, перенесших ЧКВ, уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови был выше, чем у обследованных без атеросклеротического поражения коронарных артерий ($6,99 \pm 1,69$ УЕЭ и $3,05 \pm 0,89$ УЕЭ, соответственно; $p < 0,05$). Более того, пациенты с многососудистым поражением коронарного русла (3 и более артерии) имели более высокий уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови, чем пациенты с одно- или двухсосудистым поражением ($8,00 \pm 2,19$ УЕЭ и $5,87 \pm 2,64$ УЕЭ, соответственно; $p < 0,05$). У больных с ОКС без подъема сегмента ST и пациентов со стабильным течением ИБС уровень экспрессии микроРНК-27а достоверно не различался ($6,99 \pm 1,69$ УЕЭ и $8,57 \pm 3,90$ УЕЭ, соответственно; $p > 0,05$).

Заключение. Высокий уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови может рассматриваться как маркер тяжести поражения коронарных артерий у больных ИБС, но не как маркер ОКС.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):70–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-70-75>

Ключевые слова: микро-РНК, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВПО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Драганова А. С.* — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9541-0947, Полякова Е. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, н.с. лаборатории артериальной гипертензии Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний; с.н.с. НИЛ метаболического синдрома, ORCID: 0000-0002-3231-6152, Колодина Д. А. — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-2889-0706, Михеева К. Ю. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-9450-7758, Беляева О. Д. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, зав. лабораторией артериальной гипертензии НИИ Сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, ORCID: 0000-0002-5349-2227, Зарайский М. И. — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-7605-4369, Беркович О. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, зав. лабораторией ИБС НИИ Сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, ORCID: 0000-0002-5358-5968, Шляхто Е. В. — академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, Президент Российского кардиологического общества, главный кардиолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anchous0_0@mail.ru

АО — абдоминальное ожирение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, микроРНК — микроРибонуклеиновая кислота, ОКС — острый коронарный синдром, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, УЕЭ — условные единицы экспрессии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 13.11.2018

Рецензия получена 24.01.2019

Принята к публикации 31.01.2019



Expression of miRNA-27a in the serum of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary intervention

Draganova A. S.^{1,2}, Polyakova E. A.^{1,2}, Kolodina D. A.¹, Mikhcheva K. Yu.¹, Belyaeva O. D.^{1,2}, Zaraysky M. I.¹, Berkovich O. A.^{1,2}, Shlyakhto E. V.^{1,2}

Coronary artery disease (CAD) is a multifactorial disorder. Previously have been identified genes whose polymorphic variants are associated with an increased risk of CAD. Genetic control of the development of CAD at the post-transcriptional level is carried out using step-wise and multicomponent regulation of gene expression with the participation of specific molecules called micro-ribonucleic acids (miRNAs). Currently, many authors consider these molecules, in particular miRNA-27a, as potential sensitive diagnostic markers for acute coronary syndrome (ACS).

Aim. To assess the level of miRNA-27a expression in the serum of patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI) after non-ST elevation ACS.

Material and methods. Forty patients with non-ST elevation ACS who underwent coronary artery stenting were examined. The comparison groups consisted of 80 patients with a stable CAD who underwent coronary artery bypass surgery, and 20 patients without clinical signs of CAD operated due to valvular disorders without atherosclerotic lesions. All patients underwent coronary angiography. The expression level of miRNA-27a was determined in serum by real-time polymerase chain reaction.

Results. In patients with non-ST elevation ACS, who underwent PCI, the expression level of miRNA-27a in serum was higher than in patients without atherosclerotic lesions ($6,99 \pm 1,69$ and $3,05 \pm 0,89$, respectively; $p < 0,05$). Moreover, patients with multivessel coronary lesions (3 or more arteries) had a higher level of miRNA-27a expression in serum than patients with a single or dual vascular lesion ($8,00 \pm 2,19$ and $5,87 \pm 2,64$, respectively; $p < 0,05$). In patients with non-ST elevation ACS and patients with a stable CAD, the expression level of miRNA-27a was not significantly different ($6,99 \pm 1,69$ and $8,57 \pm 3,90$, respectively; $p > 0,05$).

Conclusion. High levels of miRNA-27a expression can be considered as a marker of coronary lesion severity in patients with CAD, but not as a marker for ACS.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):70–75

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-70-75>

Key words: micro-RNA, coronary artery disease, acute coronary syndrome.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia.

Draganova A. S. ORCID: 0000-0002-9541-0947, Polyakova E. A. ORCID: 0000-0002-3231-6152, Kolodina D. A. ORCID: 0000-0003-2889-0706, Mikheeva K. Yu. ORCID: 0000-0001-9450-7758, Belyaeva O. D. ORCID: 0000-0002-5349-2227, Zaraysky M. I. ORCID: 0000-0002-7605-4369, Berkovich O. A. ORCID: 0000-0002-5358-5968, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

Received: 13.11.2018 **Revision Received:** 24.01.2019 **Accepted:** 31.01.2019

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности. Несмотря на успехи в области первичной профилактики и фармакотерапии, а также эффективное применение хирургических методов лечения ИБС, в частности, чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), на сегодняшний день ИБС занимает лидирующие позиции в причинах смерти во всем мире. Ежегодная заболеваемость острым коронарным синдромом (ОКС) в Европе остается высокой и варьирует в пределах от 1:80 до 1:170 жителей в год по данным различных регистров. В связи с этим, сохраняется необходимость поиска новых молекулярно-генетических маркеров тяжести ИБС, в том числе ОКС.

Объем литературных данных по этой проблеме постоянно расширяется, однако все еще мало известно о посттранскрипционном пути регулирования экспрессии генов-кандидатов для ИБС. Посттранскрипционная регуляция генома — это изменения структуры молекулы РНК до того момента, когда с нее начинает синтезироваться белок. Один из основных процессов посттранскрипционной регуляции генома — это интерференция РНК. Интерференция РНК — процесс, направляемый особыми регуляторными молекулами — некодирующимися малыми интерферирующими РНК — микроРибонуклеиновыми кислотами (миРНК) [1, 2].

Известно, что миРНК могут играть важную роль в развитии ССЗ, участвуя в различных биологических процессах, таких как эндотелиальная дисфункция, клеточная адгезия, формирование и разрыв атеросклеротических бляшек, ангиогенез [3, 4], процессах пролиферации, метаболизма и апоптоза [5].

Особое внимание в последние годы уделяется исследованию циркулирующих в крови миРНК, которые могут быть использованы в качестве маркеров для малоинвазивной диагностики ССЗ, и в том числе некоторых форм ИБС. Так, известно, что ряд миРНК могут рассматриваться как маркеры ОКС [6–8].

Имеются немногочисленные исследования, посвященные изучению ассоциированной с ОКС миРНК — миРНК-27a, результаты которых противоречивы [9–11].

В связи с этим, цель исследования — оценка уровня экспрессии миРНК-27a в сыворотке крови у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, перенесших ЧКВ.

Материал и методы

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование было включено 40 человек (28 мужчин и 12 женщин) с ИБС, перенесших ЧКВ по поводу ОКС. Всем пациентам была выполнена коронароангиография для определения характера поражения коронарных артерий и решения вопроса о тактике ведения пациентов. Пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 19 пациентов (48%) с диагностированной ИБС и одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла, вторая группа — 21 пациент (51%) с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла (3 артерии и более). Группу сравнения составили 20 (10 мужчин и 10 женщин) обследованных без ИБС, у которых по данным коронароангиографии не было выявлено атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Также, в качестве дополнительной группы сравнения, были обследованы 80 больных со стабильным течением ИБС (57 мужчин и 23 женщины) и с клинической картиной стенокардии напряжения, которым в дальнейшем было выполнено плановое коронарное шунтирование (КШ).

Критериями не включения в исследование были перенесенное ранее коронарное шунтирование, заболевания щитовидной железы, вторичный характер ожирения и артериальной гипертензии, злокачественное новообразование, острое повреждение почек и хроническая болезнь почек, системные забо-

левания соединительной ткани, инфекционный эндокардит, гипо/гипертиреоз, органические заболевания головного мозга, алкоголизм, наркомания.

Все пациенты с ОКС получали терапию в соответствии с рекомендациями по ведению больных с ОКС. У всех пациентов были собраны следующие анамнестические данные: стаж курения, отягощенная наследственность по ССЗ, наличие избыточной массы тела/ожирения. Проводили общий осмотр, измеряли рост, массу тела (с подсчетом индекса массы тела (ИМТ)), определяли окружность талии (ОТ). Все биохимические параметры определяли на автоматическом биохимическом анализаторе (COBAS INTEGRA 400/700/800) стандартными наборами фирмы Roche (Германия). Выполняли количественное определение глюкозы в плазме венозной крови энзиматическим гексокиназным методом. Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли энзиматическим методом.

Забор крови был осуществлен не более чем через 48 часов от начала клиники ОКС и до КШ у больных со стабильной стенокардией. Молекулярно-генетические исследования проводили в клинической лаборатории на базе кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова». Для выделения миРНК использовали сыворотку крови. миРНК выделяли с использованием набора miRNeasy Mini Kit (QIAGEN, США). Концентрацию водного раствора микроРНК определяли на спектрофотометре Nanodrop 1000 (Thermo Scientific, США). Обратная транскрипция проводилась с использованием набора реагентов для обратной транскрипции миРНК TaqMan. Полимеразную цепную реакцию в реальном времени проводили с использованием набора для определения экспрессии миРНК-27а производства Applied Biosystems (США) TaqMan® Gene Expression Assays.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Уровень микро-РНК-27а имел нормальное распределение, результаты определения миРНК логарифмировали для стабилизации дисперсии и симметризации закона распределения. Данные представлены в виде оценки среднего арифметического (M) и ошибки среднего (m). Для оценки межгрупповых различий использовался ранговый U -критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. При сравнении частотных величин пользовались χ^2 -критерием Пирсона и точным методом Фишера. Для установления связи миРНК с совокупностью различных потенциально влияющих на нее показателей был проведен многофакторный регрес-

сионный анализ. В качестве зависимой переменной была использована логарифмированная миРНК. В качестве независимых объясняющих переменных выступали те или иные комбинации анамнестических, клинико-лабораторных и функциональных показателей. Для диагностики мультиколлинеарности рассчитывали показатель VIF (variance inflation factor) и считали его достоверным, если он был меньше двух. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программы SPSS 20.0 для Windows. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным $<0,05$.

Результаты

Пациенты с ОКС без подъема сегмента ST, перенесшие ЧКВ, 1А (с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла) и 1Б групп (с многососудистым поражением коронарного русла), пациенты без атеросклеротического поражения коронарных артерий (группа сравнения 1) и пациенты со стабильным течением ИБС (группы сравнения 2А и 2Б) были сопоставимы по возрасту (табл. 1).

Среди модифицируемых факторов риска ССЗ наиболее распространенным в группе пациентов с ОКС было курение. Среди пациентов с ОКС 62,5% курили, что значимо больше, чем среди пациентов без ИБС ($p<0,05$). Уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови у курящих и некурящих пациентов с ОКС не различался ($p>0,05$).

Отягощенную наследственность по ССЗ имели 12,5% больных ОКС, уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови у пациентов с наличием/отсутствием данного фактора риска также не отличался ($p>0,05$).

Были проанализированы антропометрические показатели у пациентов с ОКС и обследованных групп сравнения. Абдоминальное ожирение (АО) верифицировалось согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2005). АО согласно этим критериям имели 46% мужчин ($n=13$) и 42% женщин ($n=5$). Средние значения ОТ у пациентов ОКС 1А и 1Б групп не различались, но у мужчин с ОКС и со стабильным течением ИБС ОТ была больше, чем у мужчин без ИБС ($p<0,01$) (табл. 1). У женщин подобных различий выявлено не было ИБС ($p>0,05$) (табл. 1).

При оценке уровня миРНК-27а в зависимости от наличия/отсутствия АО у мужчин и женщин проводился перерасчет ОТ из количественного признака в качественные градации с учетом различных норм для мужчин и женщин. Достоверных различий в уровне миРНК-27а у пациентов с АО и без АО выявлено не было ($p>0,05$).

При оценке уровня миРНК-27а у больных ОКС в группах с нормальной массой тела, избыточной

Таблица 1

Общая характеристика обследованных и уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови в обследованных группах

Параметр	Основная Группа 1А Пациенты с ОКС без подъема сегмента ST (одно- или двухсосудистое поражение) n=19 (48%)	Основная Группа 1Б Пациенты с ОКС без подъема сегмента ST (многососудистое поражение) n=21 (52%)	Группа сравнения 1 Пациенты без ИБС n=20	Группа сравнения 2А Пациенты со стабильным течением ИБС (одно- или двухсосудистое поражение) n=29 (36%)	Группа сравнения 2Б Пациенты со стабильным течением ИБС (многососудистое поражение) n=51 (64%)	p
МиРНК-27а, УЕЭ	5,87±2,64	8,00±2,19	3,05±0,89	4,82±1,82	11,41±4,45	$p_{1-1A;1-1B;1-2A;1-2B}<0,05$ $p_{1A-1B}<0,01$ $p_{2A-2B}<0,01$
Возраст, годы	63,05±2,66	64,86±1,80	59,13±3,47	61,50±2,30	62,50±2,40	Н.Д.
Окружность талии у мужчин, см	105,53±3,57	104,58±4,44	95,32±4,37	99,80±3,90	100,80±4,20	$p_{1-1A;1-1B;1-2A;1-2B}<0,01$
Окружность талии у женщин, см	89,60±5,77	88,30±4,81	81,86±5,84	88,50±4,20	89,20±4,40	Н.Д.
Индекс массы тела, кг/м ²	28,02±1,17	28,70±1,27	25,44±1,08	28,40±1,90	28,30±1,80	Н.Д.
Общий холестерин, ммоль/л	4,37±0,15	4,23±0,13	5,18±0,19	4,70±0,20	4,30±0,20	$p_{1-1A;1-1B;1-2A;1-2B}<0,001$
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	1,51±0,15	1,18±0,12	3,08±0,14	2,40±0,30	2,10±0,20	$p_{1-1A;1-1B;1-2A;1-2B}<0,001$
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,27±0,09	1,28±0,06	1,26±0,14	1,10±0,10	1,10±0,10	Н.Д.
Триглицериды, ммоль/л	1,78±0,16	1,65±0,13	1,20±0,16	1,80±0,20	1,90±0,10	$p_{1-1A;1-1B;1-2A;1-2B}<0,05$
Глюкоза плазмы крови, ммоль/л	5,89±0,18	6,47±0,32	5,41±0,34	5,80±0,20	5,90±0,20	$p_{1-1A;1-1B;1-2A;1-2B}<0,001$

Примечание: n — количество больных, p — уровень достоверности, Н.Д. — не достоверно.

массой тела, ожирением 1-3 степени достоверных различий в уровне миРНК27а выявлено не было ($p>0,05$).

При оценке показателей липидного спектра было установлено, что уровни ОХС и ХС ЛПНП у пациентов с ОКС и пациентов со стабильным течением ИБС не различались, но были ниже, чем у пациентов без ИБС (табл. 1). Наиболее вероятно, данные различия обусловлены регулярным приемом ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы пациентами с ИБС.

Уровень экспрессии миРНК-27а у мужчин и женщин 1А и 1Б групп не различался ($p>0,05$).

У 20% больных ОКС был сахарный диабет 2 типа. Было установлено, что уровень экспрессии миРНК-27а у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета 2 типа достоверно не различался ($p>0,05$).

Установлено, что у пациентов с ИБС, перенесших ОКС без подъема сегмента ST, и у больных со стабильным течением ИБС уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови был выше, чем у пациентов без ИБС ($6,99\pm1,69$ УЕЭ, $7,82\pm1,79$ УЕЭ и $3,05\pm0,89$ УЕЭ, соответственно; $p<0,05$). Более того, как пациенты с ОКС, так и пациенты со ста-

бильным течением ИБС с многососудистым поражением коронарного русла имели более высокий уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови, чем пациенты с одно- или двухсосудистым поражением ($p<0,01$) (табл. 1).

Вместе с тем, уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (группы 1А и 1Б) и у пациентов со стабильным течением ИБС (группы 2А и 2Б) не различался ($6,99\pm1,69$ УЕЭ и $8,57\pm3,90$ УЕЭ, соответственно; $p>0,05$).

При проведении сравнительного анализа уровня экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови у больных ОКС было установлено следующее: у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами диагональной ветви левой коронарной артерии и заднебоковой ветви правой коронарной артерии выявлены более высокие уровни экспрессии миРНК-27а ($5,2\pm1,44$ УЕЭ и $9,33\pm3,10$ УЕЭ, соответственно; $p<0,04$; $1,58\pm0,51$ УЕЭ и $7,76\pm1,90$ УЕЭ, соответственно; $p<0,05$), чем у пациентов со стенозами коронарных артерий менее 70%.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с ОКС была выявлена положи-

тельная корреляционная связь между уровнем экспрессии миРНК-27а и общим количеством имплантированных стентов ($r=0,327$, $p=0,04$). Более того, при проведении многофакторного регрессионного анализа потенциально влияющим на уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови фактором было именно число имплантированных стентов ($p=0,001$, $VIF=1,03$, $r=0,42$).

Обсуждение

В последние десятилетия наиболее актуальным является комплексный подход к диагностике и лечению различных ССЗ. ИБС как многофакторное заболевание — не исключение. По современным представлениям, к важнейшим факторам развития и прогрессирования ИБС относят не только хорошо известные клеточные и биохимические маркеры, но и активно изучаемые генетические и эпигенетические факторы. Особую роль среди эпигенетических факторов отводят миРНК, регулирующим экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. К настоящему времени известно более 1800 миРНК человека и этот список постоянно расширяется.

На сегодняшний день ряд миРНК стали рассматриваться как новые диагностические и прогностические маркеры у больных с различными ССЗ. Использование таких маркеров может стать актуальным и целесообразным в рутинной клинической практике с учетом относительной простоты и доступности определения их уровня экспрессии, в частности, в сыворотке крови [12].

Несмотря на достаточно большое количество работ, изучавших роль миРНК-27а при атеросклерозе коронарных артерий и стабильном течении ИБС, существуют единичные исследования, в которых оценивался уровень миРНК-27а при ОКС. В исследовании Швангирадзе Т.А., и др. (2016) [9], в которое были включены только пациенты со стабильным течением ИБС и сахарным диабетом 2 типа, было установлено, что уровень экспрессии миРНК-27а был выше в группе больных сахарным диабетом 2 типа и ИБС, чем у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, но без ИБС. В проведенном нами исследовании было установлено, что уровень экспрессии миРНК-27а в сыворотке крови был выше у пациентов как со стабильным течением ИБС, так и с ОКС, чем у обследованных без атеросклеротического поражения коронарных артерий, что согласуется с результатами исследования Alvarez M, et al. [12] и других недавних исследований Aranda JF, et al. [13] и Chen W-J, et al. [14].

Более того, в проведенном нами исследовании было установлено, что при многососудистом поражении коронарных артерий у пациентов с ИБС уровень экспрессии миРНК-27а выше, чем при поражении

1-2 коронарных артерий. В исследовании, проведенном Devaux Y, et al. [10], оценивалась прогностическая значимость миРНК-27а у пациентов, перенесших ОКС. Было показано, что повышенный уровень экспрессии миРНК-27а ассоциировался с неблагоприятными клиническими исходами после перенесенного инфаркта миокарда, что, как считают авторы, может быть обусловлено более тяжелым поражением коронарного русла у этой категории больных. Однако опубликованных работ, посвященных изучению уровня экспрессии миРНК-27а при многососудистом и одно-двухсосудистом поражении коронарного русла, нет.

В нашей работе не получено данных, свидетельствующих о том, что миРНК-27а может быть маркером ОКС. Это согласуется с данными исследования Kukreja R, et al. [11].

При проведении корреляционного анализа нами была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем миРНК-27а и общим количеством имплантированных стентов. Более того, многофакторный регрессионный анализ показал, что общее число имплантированных стентов может быть фактором, потенциально влияющим на уровень миРНК-27а в сыворотке крови. Это свидетельствует о том, что миРНК-27а может принимать участие в процессах неоваскуляризации и эндотелиальной дисфункции, в том числе, ассоциированных с имплантацией стентов. Это важный механизм, который также обсуждается при изучении роли миРНК-27а при ИБС у пациентов, перенесших ЧКВ. Так, Veliceasa D, et al. [15], изучали роль миРНК-27b, родственной к миРНК-27а, на экспериментальной модели ишемии у мышей, и продемонстрировали, что миРНК-27b оказывает влияние при критической ишемии в виде повышенной васкуляризации, снижения фиброза, активации повторной васкуляризации тканей и перфузии. Авторы данной работы предполагают, что данные влияния, возможно, обусловлены уменьшением экспрессии дельта-подобного белка-4, интерлейкина-10 и рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом.

Заключение

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что более высокий уровень экспрессии миРНК-27а ассоциируется с распространенным, клинически значимым атеросклерозом коронарных артерий у пациентов как с ОКС без подъема сегмента ST, так и у пациентов со стабильным течением ИБС, но при этом не является маркером ОКС.

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

Литература/References

1. Sárközy M, Káhn Z, Csont T, et al. A myriad of roles of miR-25 in health and disease. *Oncotarget*. 2018;9:21580-612. doi:10.18632/oncotarget.24662.
2. Macgregor-Das A, Das S. A microRNA's Journey to the Center of the Mitochondria. *American journal of physiology*. 2018;315(2):H206-H215. doi:10.1152/ajpheart.00714.2017.
3. Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Bartoszewska S, et al. eNOS expression and NO release during hypoxia is inhibited by miR-200b in human endothelial cells. *Angiogenesis*. 2018;21(4):711-24. doi:10.1007/s10456-018-9620-y.
4. Lino M, Simões S, Vilaça A, et al. Modulation of Angiogenic Activity by Light-Activatable miRNA-Loaded Nanocarriers. *ACS Nano*. 2018. doi:10.1021/acsnano.7b07538. [Epub ahead of print].
5. Tsoporis J, Fazio A, Rizos IK, et al. Increased right atrial appendage apoptosis is associated with differential regulation of candidate MicroRNAs 1 and 133A in patients who developed atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Mol Cell Cardiol*. 2018. doi:10.1016/j.yjmcc.2018.06.005. [Epub ahead of print].
6. Gacoń J, Kablak-Ziemicka A, Stępień E, et al. Decision-making microRNAs (miR-124, -133a/b, -34a and -134) in patients with occluded target vessel in acute coronary syndrome. *Kardiologia Polska*. 2016;74(3):280-8. doi:10.5603/KP.a2015.0174.
7. Gacoń J, Badacz R, Stępień E, et al. Diagnostic and prognostic micro-RNAs in ischaemic stroke due to carotid artery stenosis and in acute coronary syndrome: a four-year prospective study. *Kardiologia Polska*. 2018;76(2):362-9. doi:10.5603/KP.a2017.0243.
8. Li S, Fan Q, He S, et al. MicroRNA-21 negatively regulates Treg cells through a TGF- β 1/Smad-independent pathway in patients with coronary heart disease. *Cell Physiology Biochem*. 2015;37(3):866-78. doi:10.1159/000430214.
9. Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, et al. Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Obesity and metabolism*. 2016;13(4):34-8. (In Russ.) Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., и др. Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(4):34-8. doi:10.14341/OMET2016434-38.
10. Devaux Y, Vausort M, McCann GP, et al. A panel of 4 microRNAs facilitates the prediction of left ventricular contractility after acute myocardial infarction. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e70644. doi:10.1371/journal.pone.0070644.e70644.
11. Kukreja R, Yin C, Salloum FN, et al. MicroRNAs: New Players in Cardiac Injury and Protection. *Mol Pharmacol*. 2011 Oct;80(4):558-64. doi:10.1124/mol.111.073528.
12. Alvarez M, Khosroheidari M, Eddy E, et al. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):595-604. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.023.
13. Aranda J, Madrigal-Matute J, Rotllan N, et al. MicroRNA modulation of lipid metabolism and oxidative stress in cardiometabolic diseases. *Free Radic Biol Med*. 2013;64:31-9. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.014.
14. Chen W, Yin K, Zhao GJ, et al. The magic and mystery of MicroRNA-27 in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):314-23. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020.
15. Veliceasa D, Biyashev D, Qin G, et al. Therapeutic manipulation of angiogenesis with miR-27b. *Vasc Cell*. 2015;7:6. doi:10.1186/s13221-015-0031-1.