

Юсупова А. О., Слепова О. А., Пахтусов Н. Н., Калинина М. И., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»
 Минздрава РФ, Москва, Россия

ФАКТОР- α НЕКРОЗА ОПУХОЛИ, ФАКТОР РОСТА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И ЭКСПРЕССИЯ МИКРОРНК-145 У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Цель	Оценка уровня экспрессии miR-145, фактора- α некроза опухоли (TNF- α) и фактора роста сосуда эндотелия (VEGF) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и различными фенотипами поражения коронарных артерий (КА): обструктивным и необструктивным.
Материал и методы	В поперечное обсервационное исследование были включены 107 пациентов в возрасте 45–75 лет с верифицированным диагнозом стабильной ИБС, которые, в зависимости от результатов коронарографии или мультиспиральной компьютерной томографии КА, были разделены на 2 группы: с необструктивным (ИНОКА, 51 пациент) и обструктивным (оИБС, 56 пациентов) поражением КА. В группе ИНОКА преобладали женщины (62,5%), тогда как среди больных оИБС – мужчины (67,9%). Пациентам обеих групп проводилась оценка уровней VEGF и TNF- α , а также экспрессии miRNA-145.
Результаты	В группе ИНОКА наблюдались статистически значимо более высокие концентрации VEGF ($p=0,004$) и TNF- α ($p=0,002$) и экспрессия miRNA-145 ($p=0,014$). В данной группе были выявлены корреляции уровня miRNA-145 с уровнем VEGF ($p=0,442$; $p=0,013$) и TNF- α ($p=-0,386$; $p=0,032$). В группе оИБС обнаружена связь между уровнями TNF- α и VEGF ($p=0,645$; $p<0,001$), а также между уровнями miRNA-145 и VEGF ($p=0,584$; $p<0,001$) и miRNA-145 с TNF- α ($p=0,421$; $p<0,001$). Статистически значимыми факторами типа поражения КА по данным однофакторного логистического регрессионного анализа были экспрессия miRNA-145 и женский пол. Для оценки диагностических возможностей miRNA-145 построена статистически значимая ROC-кривая.
Заключение	Согласно полученным данным, наибольший уровень экспрессии miRNA-145 обнаружен в группе пациентов с ИНОКА. По результатам ROC-анализа, уровень экспрессии miRNA-145 выше 1,084 REU может служить фактором наличия у больных стабильной ИБС необструктивного фенотипа поражения КА. Более низкий уровень экспрессии miRNA-145 может быть ассоциирован с более тяжелым атеросклеротическим поражением КА.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; микроРНК-145; фактор-альфа некроза опухолей; фактор роста сосуда эндотелия; ишемия без обструкции коронарных артерий
Для цитирования	Yusupova A.O., Slepova O.A., Pakhtusov N.N., Kalinina M.I., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. Tumor Necrosis Factor- α , Vascular Endothelial Growth Factor and miRNA-145 Expression in Patients With Different Phenotypes of Stable Coronary Artery Disease. <i>Kardiologiya</i> . 2025;65(2):26–33. [Russian: Юсупова А.О., Слепова О.А., Пахтусов Н.Н., Калинина М.И., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Фактор- α некроза опухоли, фактор роста сосуда эндотелия и экспрессия микроРНК-145 у больных с различными фенотипами стабильной ишемической болезни сердца. <i>Кардиология</i> . 2025;65(2):26–33].
Автор для переписки	Юсупова Альфия Оскаровна. E-mail: yusalys28@gmail.com

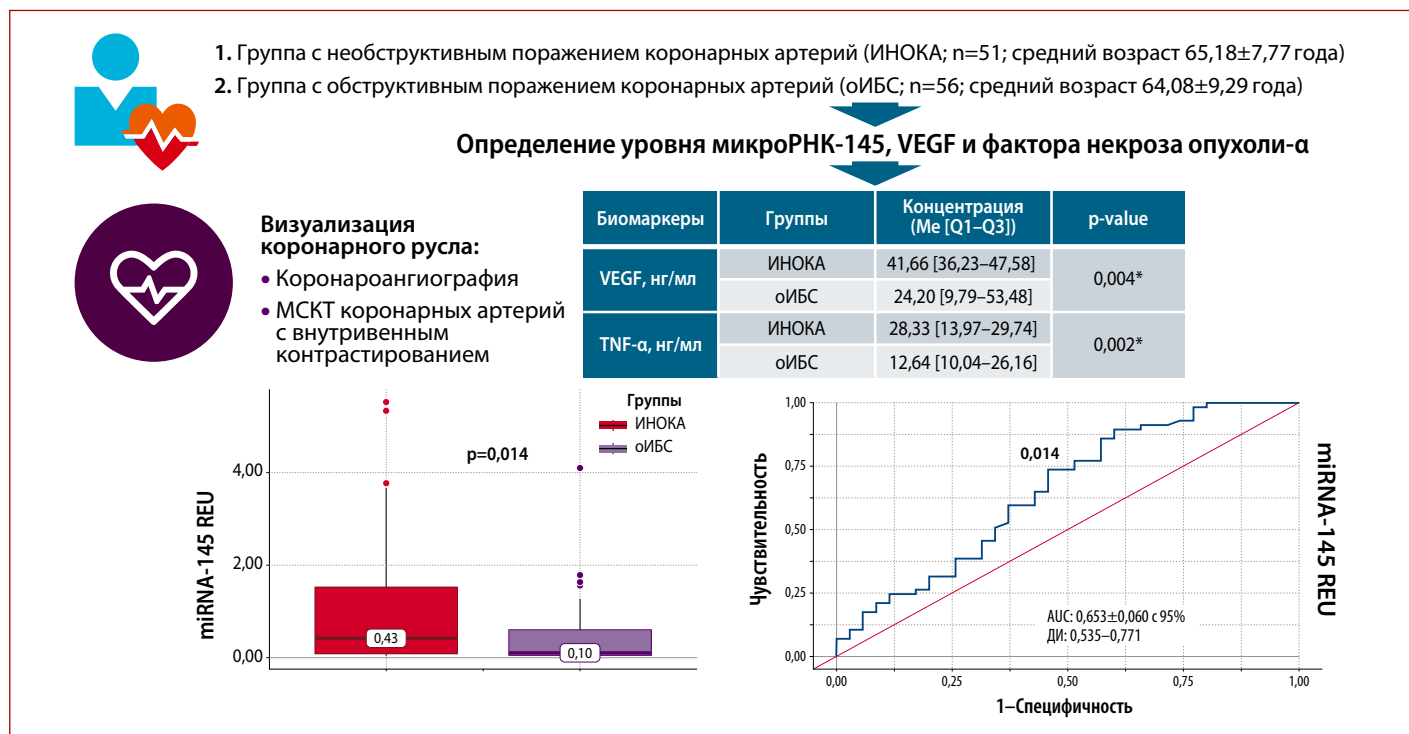
Введение

Широкое распространение факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и старение населения способствуют сохранению высокого уровня смертности от неинфекционных заболеваний, в частности, от ишемической болезни сердца (ИБС), в общемировой популяции [1]. Так, согласно данным Росстата, смертность от болезней системы кровообращения в России в 2022 г. достигала 831,6 тыс. человек, из них 451 тыс. – умершие от ИБС [2]. Среди пациентов с ИБС

особое место занимает группа с необструктивным поражением коронарных артерий (КА), распространенность которого, по данным некоторых исследований, достигает 13% [3]. При этом необструктивное поражение КА значительно чаще затрагивает женщин (61%, по другим данным – до 65%), чем мужчин [4–7].

Развитие различных фенотипов поражения коронарного русла регулируется множеством факторов, среди которых заметную роль играют провоспалительные агенты. Провоспалительные цитокины – интерлейкины (IL),

Центральная иллюстрация. Фактор-α некроза опухоли, фактор роста сосудистого эндотелия и экспрессия микроРНК-145 у больных с различными фенотипами стабильной ИБС



фактор-α некроза опухоли (TNF-α), активные формы кислорода, дисбаланс медиаторов вазодилатации (оксид азота) и вазоконстрикции, ряд матриксных металлопротеиназ, ростовые факторы (фактор роста сосудистого эндотелия – VEGF) оказывают влияние на процессы прогрессирования атеросклероза КА.

TNF-α в основном вырабатывается активированными макрофагами и клетками многих других типов. В работе С. Beatty и соавт. [8] установлено, что TNF-α при атеросклерозе вызывает активацию макрофагов, лимфоцитов Т-хелперов 1-го типа, эндотелиальных клеток. Активированные клетки эндотелия продуцируют рецепторы и молекулы адгезии, которые способствуют аномальной миграции лейкоцитов в сосудистую стенку, что приводит к нарушению секреции провоспалительных цитокинов. Таким образом, авторы пришли к выводу о значительной роли TNF-α и IL-6 в патогенезе ИБС [8]. В исследовании Т. К. Fard и соавт. [9] у пациентов с атеросклерозом уровни TNF-α были выше, чем в группе контроля. Примечательно, что, по данным клинического исследования, у здоровых мужчин уровень TNF-α был ассоциирован с ранним развитием атеросклеротических поражений и ФР развития ССЗ [10].

Имеются немногочисленные противоречивые данные, касающиеся потенциального воздействия VEGF на течение ИБС. У больных при многососудистом обструктивном поражении КА (стеноз >75%) [11] и при инфаркте миокарда (ИМ) [12] отмечалось повышение уровня VEGF. Однако в ряде других исследований не выявлено

различий уровня данного показателя между пациентами с ИБС и здоровыми добровольцами [13, 14]. Следует отметить, что указанные исследования выполнялись с участием пациентов с обструктивным поражением КА, а сравнительные исследования уровня VEGF у пациентов с обструктивным и необструктивным поражением КА не проводились.

Значительный интерес представляет изучение роли циркулирующих микроРНК (miRNA) в эпигенетической регуляции процессов развития и прогрессирования атеросклероза. MiRNA являются короткими некодирующими молекулами РНК, регулирующими экспрессию генов посредством ингибирования трансляции или усиления деградации.

Результаты современных исследований подчеркивают важность miRNA как перспективных диагностических биомаркеров для оценки степени обструкции коронарного русла и развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Например, отдельные miRNA (miRNA-132, miRNA-140-3p и miRNA-210), полученные из периферической крови, продемонстрировали свою ценность в качестве биомаркеров для оценки риска смерти от ССО при ИБС [15]. По данным исследования А. Goldschmied и соавт. [16], экспрессия miRNA-103a-3p и miRNA-155-5p в тромбоцитах пациентов с острым ИМ ниже, чем у больных со стабильной ИБС. При остром коронарном синдроме (ОКС) снижается экспрессия miRNA-145, что позволяет рассматривать данную miRNA в качестве потенциального диагностического биомаркера. Ранее

обнаружена негативная корреляция уровня miRNA-145 с маркерами повреждения эндотелия (фактором Виллебранда и кардиальным белком, связывающим жирные кислоты) и провоспалительными цитокинами (IL-6 и TNF- α) [17].

Согласно данным изученной литературы, имеются единичные сведения об экспрессии miRNA-145 у пациентов с ИБС, в том числе с ишемией без обструкции КА (ИНОКА). Следует отметить, что у пациентов с ИБС (в том числе, необструктивной) не проводился анализ возможной связи экспрессии указанных miRNA с провоспалительными цитокинами (TNF- α) и ростовыми факторами (VEGF). Изучение уровней экспрессии miRNA у таких пациентов позволит пролить свет на некоторые аспекты патогенеза атеросклеротического поражения КА и иметь важное значение для определения их потенциала как возможных диагностических биомаркеров, так и для разработки новых методов терапии с использованием антагомиров.

Цель

Оценка уровня экспрессии miR-145, TNF- α и VEGF у пациентов с ИБС и различными фенотипами поражения КА (обструктивным и необструктивным).

Материал и методы

В поперечное обсервационное исследование были включены 107 пациентов в возрасте 45–75 лет с верифицированным диагнозом стабильной ИБС (согласно клиническим рекомендациям по ИБС МЗ РФ, 2020), которые подписали информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено этическим комитетом Сеченовского Университета (номер: 01–21, 22 января 2021 г.).

Критерии исключения: сахарный диабет, ОКС, ИМ, инсульт, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA, аутоиммунные и онкологические заболевания, тяжелые нарушения функции печени и почек.

Наличие ишемии миокарда у госпитализированных пациентов с клинической картиной стабильной стенокардии либо ее эквивалентов было доказано с помощью инструментальных методов диагностики: стресс-эхокардиографии или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (сцинтиграфия миокарда) на фоне пробы с физической нагрузкой.

В зависимости от результатов коронарографии (КГ) или мультиспиральной компьютерной томографии КА пациенты были разделены на 2 группы: 51 пациент с необструктивным поражением КА (стенозы <50% либо неизмененные КА); 56 пациентов с обструктивной ИБС (наличие гемодинамически значимых стенозов КА).

Всем пациентам выполнены стандартные клинические анализы крови и мочи, биохимические тесты, включающие показатели липидного состава крови, глюкозы, мочевой кислоты.

Сбор образцов крови и проведение иммуноферментного анализа

Образцы плазмы крови после центрифугирования были заморожены в криобирках при температуре -80°C . Центрифугирование образцов осуществляли в течение 20 мин с ЭДТА КЗ в качестве антикоагулянта. Для оценки концентрации VEGF использовали иммуноферментный анализ (ИФА) на ИФА-анализаторе Adaltis Personal Lab (Италия) с помощью наборов Cloud-Clone Corp. (США). Коэффициент вариации (CV) у наборов составил 10 и 12% соответственно.

Экстракция РНК и полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

Тотальную РНК, включая нкРНК, выделяли из образцов с использованием Qiazol (Qiagen) в соответствии с протоколом производителей. Концентрацию и чистоту полученной РНК оценивали на микрообъемном спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific). Процесс выделения повторяли для каждого образца до тех пор, пока не было получено достаточное количество РНК для следующих этапов.

Получение кДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией осуществляли с использованием набора MiScript II RT Kit (Qiagen) по протоколу производителей. Для получения кДНК использовали 300 нг суммарной РНК, выделенной из каждого образца.

Для количественной оценки уровня экспрессии в тканях и плазме методом ПЦР в реальном времени использовали прибор CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad). Оценку уровня экспрессии проводили в тройной повторности для анализируемой miRNA, а также экзогенного контроля cel-miR-39-3p с использованием набора MiScript SYBR Green PCR Kit (Qiagen), пресинтезированного праймера miScript Primer Assay (Qiagen) для контроля и подобранных в лаборатории праймеров для miRNA (табл. 1). Полученные значения Ct были нормализованы относительно экзогенного контроля cel-miR-39-3p и проанализированы с использованием метода $2^{-\Delta\text{Ct}}$. Результаты представлены в виде REU (relative units of expression) [11].

Таблица 1. Последовательность праймера для ПЦР в реальном времени

Праймер	Последовательность
miR-145	5'-TCCAGTTTCCCAGGAATCCCT-3'

Таблица 2. Основные клинико-демографические данные пациентов

Показатель	ИНОКА (n=51)	оИБС (n=56)	p
Мужчины, n (%)	21 (37,5)	36 (67,9)	0,001
Женщины, n (%)	35 (62,5)	17 (32,1)	
Возраст, годы (M±SD)	65,18±7,77	64,08±9,29	0,554
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	27,61±3,69	27,21±4,18	0,639
Фракция выброса левого желудочка, %	60 [58; 65]	59 [56; 62]	0,08
ФК ИБС, n	ФК I – 24; ФК II – 27	ФК I – 18; ФК II – 37; ФК III – 1	0,203
Курение, n (%)	4 (12,9)	6 (13,3)	0,620
Гемоглобин, г/л	142 [136; 151]	144 [136; 155]	0,548
Глюкоза, ммоль/л	5,32 [5; 5,78]	5,5 [5,13; 5,73]	0,589
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	87,13±18,36	92,41±14,92	0,136
Общий холестерин, ммоль/л	4,45 [3,49; 5,36]	3,79 [3,25; 4,36]	0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	2,73 [2,09; 3,4]	2,3 [1,79; 2,59]	0,010
ХС ЛНП, ммоль/л (M±SD)	1,34±0,34	1,16±0,30	0,010

Данные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей – Me [Q1; Q3], если не указано иное. ИНОКА – ишемия и необструктивное поражение коронарных артерий; оИБС – ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий; ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы StatTech v. v.3.1.10 («Стат-тех», Россия) и с использованием свободной программной среды вычислений Python (v.3.11). Нормальное распределение качественных параметров оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка (n<50) или Колмогорова–Смирнова (n>50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Две группы сравнивали по количественному показателю с распределением, отличным от нормального, с помощью критерия U Манна–Уитни.

Направление и тесноту корреляций между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполняли при помощи метода логистического регрессионного анализа.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке отсечения (cut-off) определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Общая клинико-демографическая характеристика участников исследования представлена в таблице 2. Исследуемые группы были сопоставимы по основным клини-

ческим и демографическим показателям (возраст, индекс массы тела). Женщины преобладали в группе ИНОКА (62,5%), тогда как среди больных с обструктивным поражением КА наблюдалась противоположная тенденция (67,9% мужчин, 32,1% женщин). Все пациенты принимали рекомендованную терапию в соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями.

Различия уровней общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) между группами, вероятнее всего, обусловлены тем, что больным с обструктивной ИБС назначались более высокие дозы статинов, что позволило достичь более низких уровней общего ХС и ХС ЛНП. При анализе показателя суточной дозы статинов были выявлены статистически значимые различия (p=0,02) между группами в зависимости от типа поражения КА. Принимаемая медикаментозная терапия не различалась между группами (табл. 3).

Согласно результатам проведенного исследования, уровни VEGF и TNF-α в группе ИНОКА были статисти-

Таблица 3. Медикаментозная терапия пациентов с ишемической болезнью сердца

Показатель	ИНОКА (n=51)	оИБС (n=56)	p
Ингибитор АПФ/БРА II, n (%)	51 (100)	56 (100)	–
Бета-адреноблокаторы, n (%)	35 (68,6)	40 (71,4)	0,404
БКК, n (%)	21 (41,1)	19 (33,9)	0,169
Антиагреганты, n (%)	34 (66,6)	49 (87,5)	0,042
Статины, n (%)	37 (72,5)	48 (85,7)	0,322
Доза статинов, мг, Me [Q1; Q3]	20 [20; 25]	30 [20; 40]	0,030
Антикоагулянты, n (%)	5 (9,8)	6 (10,7)	1,000

ИНОКА – ишемия и необструктивное поражение коронарных артерий; оИБС – ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий; АПФ/БРА II – ангиотензин-превращающий фермент/блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Таблица 4. Концентрации VEGF и TNF-α в плазме крови

Биомаркер	Группа	Концентрация Ме [Q1; Q3]	p
VEGF, нг/мл	ИНОКА	41,66 [36,23; 47,58]	0,004
	оИБС	24,20 [9,79; 53,48]	
TNF-α, нг/мл	ИНОКА	28,33 [13,97; 29,74]	0,002
	оИБС	12,64 [10,04; 26,16]	

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; TNF-α – фактор-α некроза опухоли; ИНОКА – ишемия без обструкции коронарных артерий; оИБС – ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий.

Таблица 5. Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа

Фактор	B	Exp (B) (95% ДИ) ОШ (95% ДИ)	P	Pseudo R-squ
Пол	-1,409	0,244 (0,094–0,636)	0,004	0,080
Курение	0,063	1,064 (0,244–4,641)	0,933	0,000
Артериальная гипертензия	0,138	1,147 (0,210–6,28)	0,874	0,000
Дислипидемия	0,323	1,381 (0,138–13,85)	0,784	0,001
Ангиозные боли	0,642	1,899 (0,629–5,736)	0,255	0,012
Инфаркт миокарда	-1,488	0,226 (0,077–0,662)	0,007	0,073
иАПФ	-1,082	0,339 (0,138–0,831)	0,018	0,049
БРАП	0,799	2,222 (0,876–5,637)	0,093	0,024
Бета-адрено-блокаторы	0,386	1,471 (0,432–5,01)	0,536	0,003
БМК	0,669	1,952 (0,813–4,691)	0,135	0,019
Антиагреганты	-1,157	0,314 (0,066–1,505)	0,148	0,018
Статины	-0,776	0,460 (0,028–7,619)	0,588	0,002
Общий холестерин	0,93	2,535 (1,418–4,534)	0,002	0,179
ХС ЛНП	1,216	3,374 (1,551–7,338)	0,002	0,197
Возраст	0,004	1,004 (0,953–1,058)	0,871	0,000
ИМТ	0,007	1,006 (0,903–1,122)	0,905	0,000
VEGF	0,000	1,000 (0,998–1,001)	0,691	0,001
TNF-α	-0,002	0,998 (0,992–1,004)	0,433	0,006
miRNA-145 REU	0,444	1,558 (1,066–2,277)	0,022	0,042

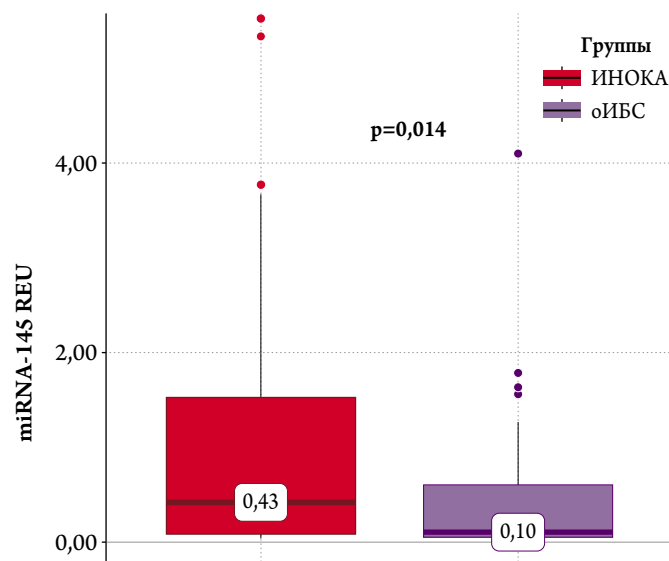
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРАП – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БМК – блокаторы кальциевых каналов; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ИМТ – индекс массы тела; VEGF – фактор роста сосудистого эндотелия; TNF-α – фактор-α некроза опухоли.

чески значимо выше, чем в группе пациентов с обструктивным поражением КА (табл. 4).

При сопоставлении уровней экспрессии miRNA-145 REU в зависимости от группы выявлены статистически значимые различия ($p=0,014$). Наибольшая экспрессия miRNA-145 наблюдалась в группе ИНОКА (рис. 1).

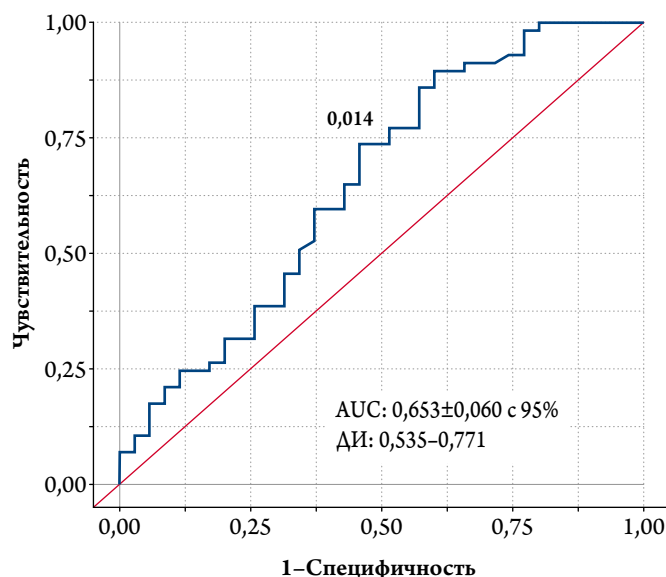
В группе ИНОКА отмечены умеренные взаимосвязи уровня miRNA-145 с уровнями VEGF ($p=0,442$; $p=0,013$), TNF-α ($p=-0,386$; $p=0,032$) и ЛНП ($p=-0,478$; $p=0,013$). При оценке в группе обструктивной ИБС выявлена заметная прямая связь между уровнем TNF-α и VEGF ($p=0,645$; $p<0,001$), а также заметная взаимосвязь уровней miRNA-145 и VEGF ($p=0,584$; $p<0,001$) и умеренная – с TNF-α ($p=0,421$; $p<0,001$).

Рисунок 1. Уровни экспрессии miRNA-145 REU в исследуемых группах



ИНОКА – ишемия без обструкции коронарных артерий; оИБС – обструктивная ишемическая болезнь сердца.

Рисунок 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость типа поражения коронарных артерий у больных ИБС от экспрессии miRNA-145 REU



По результатам исследования оказалось, что такие ФР развития ИБС, как повышенный индекс массы тела, возраст, курение, дислипидемия, наличие гипертонической болезни существенно не влияли на тип поражения КА. По данным однофакторного логистического регрессионного анализа, прогностически значимыми факторами типа поражения КА являются экспрессия miRNA-145 и женский пол. Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа представлены в таблице 5.

Для оценки диагностической значимости экспрессии miRNA-145 была построена ROC-кривая (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой составила $0,653 \pm 0,060$ (95% ДИ $0,535-0,771$). Полученная модель была статистически значимой ($p=0,014$). Пороговое значение miRNA-145 REU в точке отсечения, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 1,084. Необструктивное поражение коронарного русла диагностировалось при miRNA-145 REU выше данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 89,5 и 40,0% соответственно.

Обсуждение

Развитие и прогрессирование атеросклеротических изменений КА подвержено влиянию множества независимых факторов, играющих ключевую роль в формировании различных вариантов поражения коронарного русла. Одним из таких факторов является ангиогенез, в регуляции которого активно участвует VEGF. По данным недавних исследований, уровень VEGF может иметь прогностическое значение у пациентов с ССЗ [18]. Существует 6 вариантов VEGF, каждый из которых имеет структурно схожие белки, участвующие в регуляции и дифференцировке сосудистой системы. В то же время влияние VEGF на состояние сосудистого русла неоднозначно. Обнаружено, что существует определенная взаимосвязь между более высокими уровнями VEGF и летальностью пациентов с ИБС. В работе A. Bonanni и соавт. [19] более низкая экспрессия VEGF отмечалась в группе ИНОКА в отличие от группы с гемодинамически значимыми стенозами КА, что может подтверждать участие VEGF в процессах атерогенеза.

В то же время активное участие VEGF в ангиогенезе способствует расширению коллатерального русла [20], что может влиять на степень обструкции коронарного русла. Так, в нашей работе наименьшие уровни VEGF зарегистрированы у больных с обструктивной ИБС. По результатам S.R. Mirhafez и соавт. [21], концентрация VEGF снижалась по мере нарастания степени тяжести поражения КА.

VEGF не только участвует в ангиогенезе, стимулируя пролиферацию и рост эндотелиальных клеток, но также воздействует на провоспалительные цитокины и клетки: повышает уровни TNF- α и IL-1 в моноцитах и снижает выработку IL-6 [22]. Вероятно, этим можно объяснить и наши результаты, в которых более высокий уровень TNF- α зафиксирован у больных с необструктивным поражением КА.

Установлено, что miRNA участвуют в регуляции различных процессов, среди которых наиболее важными при атерогенезе являются повреждение эндотелия, развитие воспаления, активация макрофагов, образование пенистых клеток в стенке сосудов, пролиферация, миграция и апоптоз ГМК, и, как следствие, ремоделирование сосудов [23, 24]. В проведенном исследовании уровень

экспрессии miRNA-145 в группах достоверно различался и достигал наибольших значений у пациентов с необструктивным поражением КА. Согласно имеющимся научным данным, miRNA-145-5p может выступать в качестве «кардиопротекторной» молекулы у пациентов с ишемией миокарда и посредством отрицательной регуляции CD40 участвует в снижении активности воспалительного ответа и апоптоза, вызванных гипоксией [25]. Повышение экспрессии miR-145 может устранять повреждения эндотелия и снижать активность аномального воспаления, что позволяет рассматривать данную miRNA как потенциального кандидата для таргетной терапии ОКС [17].

В исследовании S. Wu и соавт. [17] продемонстрирована отрицательная взаимосвязь между экспрессией miRNA-145 и уровнями фактора Виллебранда, кардиального белка, связывающего жирные кислоты, IL-6 и TNF- α . Таким образом, авторами сделан вывод, что сниженная экспрессия miRNA-145 в сыворотке может служить потенциальным диагностическим биомаркером ОКС [17]. В нашей работе получены сходные результаты при необструктивном поражении КА: выявлена отрицательная корреляция умеренной силы между уровнями miRNA-145 и TNF- α . По данным X. Zhang и соавт. [26] экспрессия miR-145-5p была снижена в образцах крови и стенках артерий пациентов со стенозирующим атеросклерозом КА. В исследовании A. Kumar и соавт. [27] оказалось, что более низкие уровни miRNA-145 и miRNA-155 наряду с дисфункцией эндотелия были ассоциированы со степенью тяжести хронической болезни почек и сопряжены с более высоким риском развития ССЗ [27]. Таким образом, наши данные подтверждают предположение о том, что более низкий уровень экспрессии miRNA-145 при обструктивной форме ИБС, в отличие от ИНОКА, может быть ассоциирован с более тяжелым атеросклеротическим поражением КА.

Согласно результатам проведенного нами исследования, miRNA-145 может рассматриваться в качестве фактора необструктивного поражения КА. Одним из ограничений настоящего исследования является относительно низкий уровень специфичности (40%), выявленный при проведении ROC-анализа. Это может быть связано с рядом факторов, включая возможное пересечение характеристик изучаемой группы и группы сравнения, что затрудняет точное разграничение между состояниями. Низкая специфичность может ограничивать применение в клинической практике, особенно в ситуациях, когда важна минимизация ложноположительных результатов. Для преодоления этого ограничения в будущем рекомендуется проведение дополнительных исследований с использованием более крупных и разнообразных выборок. Данные H. Gao и соавт. [28] также свидетельствуют, что более низкие уровни miRNA-145 в плазме были достоверно связаны с наличием и тяжестью ИБС.

Результаты проведенных исследований также свидетельствуют о возможной ценности различных miRNA в качестве потенциальных биомаркеров ИБС. Такие miRNA, как miRNA-155, miRNA-15a-5p, miRNA-146a-5p, miRNA-16-5p и miRNA-93-5p продемонстрировали свою значимость в качестве потенциальных биомаркеров ИБС. В исследовании Т. Chen и соавт. [29] выявлено, что экспрессия miRNA-22 у пациентов с феноменом замедления коронарного кровотока значительно выше, чем в контрольной группе. Повышенные уровни miR-6821-5p обнаружены в плазме пациентов с бессимптомными семейной гиперхолестеринемией и кальцинированными бляшками в КА, что подчеркивает влияние эпигенетической регуляции на развитие субклинического атеросклероза [30]. А. Gholipour и соавт. [31] установили, что miR-6721-5p также может использоваться в качестве потенциального биомаркера ИБС. Эти и другие miRNA (miRNA-29a-3p, miRNA-574-3p, miRNA-574-5p) [32] имеют определенную ценность в диагностике ИБС, а ряд miRNA (miRNA-23b и miRNA-143) могут выступать маркерами такого состояния, как рестеноз стента [33].

Многообещающим выглядят изучение патофизиологических механизмов и разработка новых методов диагностики ИБС на основе выявления биомаркеров различных фенотипов поражения коронарного русла. Таким образом, требуются дальнейшие исследования в данном направлении.

Заключение

Целью данного исследования была оценка уровня экспрессии циркулирующих микроРНК (miR-145),

фактора-α некроза опухоли и фактора роста сосудистого эндотелия для поиска возможных диагностических маркеров различных фенотипов ишемической болезни сердца. В нашем исследовании максимальный уровень фактора-α некроза опухоли и фактора роста сосудистого эндотелия был отмечен у больных с необструктивным поражением коронарных артерий.

Наибольший уровень экспрессии miRNA-145 наблюдался в группе больных с необструктивным поражением коронарных артерий. Для оценки диагностических возможностей данной miRNA была построена ROC-кривая (точка отсечения 1,084), чувствительность и специфичность модели составили 89,5 и 40,0% соответственно. Таким образом, miRNA-145 может быть использована в качестве возможного диагностического биомаркера необструктивного типа поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ) в рамках гранта «Роль активации сигнального каскада WNT, процессов его эпигенетической регуляции и иммуноопосредованного воспаления в прогрессировании атеросклероза и возможности влияния на него методом терапевтического неоангиогенеза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца» № 22-15-00424.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.12.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review: Journal of Epidemiology and Global Health. 2021;11(2):169–77. DOI: 10.2991/jege.k.201217.001
2. Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2019. Statistical book. -М.: Rosstat, 2019. - 170p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. - М.: Росстат, 2019. - 170с. Доступно на: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>]. ISBN 978-5-89476-470-2
3. Reynolds HR, Diaz A, Cyr DD, Shaw LJ, Mancini GBJ, Leipsic J et al. Ischemia With Nonobstructive Coronary Arteries: Insights From the ISCHEMIA Trial. JACC: Cardiovascular Imaging. 2023;16(1):63–74. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.06.015
4. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M et al. Emergence of Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Woman's Problem and Need for Change in Definition on Angiography. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(17):1918–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.876
5. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. European Heart Journal. 2012;33(6):734–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr331
6. Chang A, Kang N, Chung J, Gupta AR, Parwani P. Evaluation of Ischemia with No Obstructive Coronary Arteries (INOCA) and Contemporary Applications of Cardiac Magnetic Resonance (CMR). Medicina. 2023;59(9):1570. DOI: 10.3390/medicina59091570
7. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, Sonck J, Berry C, Gallinoro E et al. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association. 2022;11(7):e023207. DOI: 10.1161/JAHA.121.023207
8. Beatty C, Richardson KP, Tran PMH, Satter KB, Hopkins D, Gardiner M et al. Multiplex analysis of inflammatory proteins associated with risk of coronary artery disease in type-1 diabetes patients. Clinical Cardiology. 2024;47(1):e24143. DOI: 10.1002/clc.24143
9. Kazemi Fard T, Ahmadi R, Akbari T, Moradi N, Fadaei R, Kazemi Fard M et al. Klotho, FOXO1 and cytokines associations in patients with coronary artery disease. Cytokine. 2021;141:155443. DOI: 10.1016/j.cyt.2021.155443
10. Skoog T, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Andersson C, Karpe F, Tang R et al. Plasma tumour necrosis factor-α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. European Heart Journal. 2002;23(5):376–83. DOI: 10.1053/euhj.2001.2805
11. Nakajima K, Tabata S, Yamashita T, Kusuwhara M, Arakawa K, Ohmori R et al. Plasma vascular endothelial growth factor level is elevated in

- patients with multivessel coronary artery disease. *Clinical Cardiology*. 2004;27(5):281–6. DOI: 10.1002/clc.4960270509
12. Ogawa H, Suefuji H, Soejima H, Nishiyama K, Misumi K, Takazoe K et al. Increased Blood Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Cardiology*. 2000;93(1–2):93–9. DOI: 10.1159/00007008
13. Sergienko I.V., Semenova A.E., Masenko V.P., Habibullina L.I., Gabrusenko S.A., Kukharchuk V.V. et al. Myocardial revascularization effects on vascular endothelial growth factor and transforming growth factor β -1 in coronary heart disease patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(5):12–7. [Russian: Сергиенко И.В., Семёнова А.Е., Масенко В.П., Хабибуллина Л.И., Габрусенко С.А., Кухарчук В.В. и др. Влияние реваскуляризации миокарда на динамику сосудистого эндотелиального и трансформирующего факторов роста у больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(5):12–7]
14. Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G., Fomina V.S., Kim K.F. Vascular endothelial growth factor in tissues of patients with IHD, before and after coronary bypass surgery. *Genes & Cells*. 2019;14(1):68–71. [Russian: Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Фомина В.С., Ким К.Ф. Исследование фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ИБС, которым выполняется операция коронарного шунтирования. Гены и Клетки. 2019;14(1):68–71]. DOI: 10.23868/201903009
15. Karakas M, Schulte C, Appelbaum S, Ojeda F, Lackner KJ, Münzel T et al. Circulating microRNAs strongly predict cardiovascular death in patients with coronary artery disease – results from the large Athero-Genes study. *European Heart Journal*. 2017;38(7):516–23. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw250
16. Goldschmied A, Drotleff B, Winter S, Schaeffeler E, Schwab M, Gawaz M et al. Platelet miRNAs: differential expression in coronary artery disease and associations with course of left ventricular systolic function. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2023;23(1):348. DOI: 10.1186/s12872-023-03362-0
17. Wu S, Sun H, Sun B. MicroRNA-145 is involved in endothelial cell dysfunction and acts as a promising biomarker of acute coronary syndrome. *European Journal of Medical Research*. 2020;25(1):2. DOI: 10.1186/s40001-020-00403-8
18. Palmer BR, Paterson MA, Frampton ChrisM, Pilbrow AP, Skelton L, Pemberton CJ et al. Vascular endothelial growth factor-A promoter polymorphisms, circulating VEGF-A and survival in acute coronary syndromes. *PLOS ONE*. 2021;16(7):e0254206. DOI: 10.1371/journal.pone.0254206
19. Bonanni A, d'Aiello A, Pedicino D, Di Sario M, Vinci R, Ponzo M et al. Molecular Hallmarks of Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries: The “INOCA versus Obstructive CCS” Challenge. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(6):1711. DOI: 10.3390/jcm11061711
20. Ylä-Herttuala S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J. Vascular Endothelial Growth Factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(10):1015–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.09.053
21. Mirhafez SR, Zarifian A, Ebrahimi M, Ali RFA, Avan A, Tajfard M et al. Relationship between serum cytokine and growth factor concentrations and coronary artery disease. *Clinical Biochemistry*. 2015;48(9):575–80. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.02.002
22. Zhao Q, Egashira K, Inoue S, Usui M, Kitamoto S, Ni W et al. Vascular Endothelial Growth Factor Is Necessary in the Development of Arteriosclerosis by Recruiting/Activating Monocytes in a Rat Model of Long-Term Inhibition of Nitric Oxide Synthesis. *Circulation*. 2002;105(9):1110–5. DOI: 10.1161/hc0902.104718
23. Lu Y, Thavarajah T, Gu W, Cai J, Xu Q. Impact of miRNA in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(9):e159–70. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310227
24. Maitrias P, Metzinger-Le Meuth V, Nader J, Reix T, Caus T, Metzinger L. The Involvement of miRNA in Carotid-Related Stroke. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(9):1608–17. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309233
25. Yuan M, Zhang L, You F, Zhou J, Ma Y, Yang F et al. MiR-145-5p regulates hypoxia-induced inflammatory response and apoptosis in cardiomyocytes by targeting CD40. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2017;431(1–2):123–31. DOI: 10.1007/s11010-017-2982-4
26. Zhang X, Zai L, Tao Z, Wu D, Lin M, Wan J. miR-145-5p affects autophagy by targeting CaMKII δ in atherosclerosis. *International Journal of Cardiology*. 2022;360:68–75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.05.039
27. Kumar A, Priyadarshini G, Parameswaran S, Ramesh A, Rajappa M. Evaluation of MicroRNA 145 and MicroRNA 155 as Markers of Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease. *Cureus*. 2024;16(8):e66494. DOI: 10.7759/cureus.66494
28. Gao H, Guddeti RR, Matsuzawa Y, Liu L-P, Su L-X, Guo D et al. Plasma Levels of microRNA-145 Are Associated with Severity of Coronary Artery Disease. *PLOS ONE*. 2015;10(5):e0123477. DOI: 10.1371/journal.pone.0123477
29. Chen T, Wang Z-Y, Li C-C. miRNA-22 as a Candidate Diagnostic Biomarker for Coronary Slow Flow. *Cardiology Research and Practice*. 2020;2020:1–7. DOI: 10.1155/2020/7490942
30. Escate R, Padró T, Pérez De Isla L, Fuentes F, Alonso R, Mata P et al. Circulating miR-6821-5p levels and coronary calcification in asymptomatic familial hypercholesterolemia patients. *Atherosclerosis*. 2024;392:117502. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117502
31. Gholipour A, Zahedmehr A, Arabian M, Shakerian F, Maleki M, Oveisee M et al. MiR-6721-5p as a natural regulator of Meta-VCL is upregulated in the serum of patients with coronary artery disease. *Non-coding RNA Research*. 2025;10:25–34. DOI: 10.1016/j.ncrna.2024.08.006
32. Zhang L, Zhang Y, Xue S, Ding H, Wang Y, Qi H et al. Clinical significance of circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for coronary artery disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020;24(1):1146–50. DOI: 10.1111/jcmm.14802
33. Saavedra N, Rojas G, Herrera J, Rebollo C, Ruedlinger J, Bustos L et al. Circulating miRNA-23b and miRNA-143 Are Potential Biomarkers for In-Stent Restenosis. *BioMed Research International*. 2020;2020(1):2509039. DOI: 10.1155/2020/2509039