

Article

Комплексная оценка воспалительных, эпигенетических и кардиовизуализирующих биомаркеров при прогрессирующем течении ишемической болезни сердца

Ф.Б. Абдумаликова *¹ , Н.М. Нуриллаева ¹ , Б.Г. Курбанова ² 

¹ Кафедра Внутренних болезней в семейной медицине №1 с основами превентивной медицины, Ташкентская медицинская академия, Ташкент, 100109, Узбекистан

² Рентгенодиагностическое отделение с компьютерной мультиспиральной томографией, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, 100109, Узбекистан
abdumalikova.feruza@gmail.com (Ф.А.), nargizanur@yandex.ru (Н.Н.), bernara@mail.ru (Б.К.)

* Correspondence: abdumalikova.feruza@gmail.com ; Tel.: +998 93 5467351 (Ф.А.)

Аннотация:

Цель. В данном исследовании оценена прогностическая значимость мультибиомаркерной модели, включающей эпигенетические маркеры (miR-155), воспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β) и неинвазивные кардиовизуализирующие паттерны, для оценки риска прогрессирующего течения ишемической болезни сердца (ИБС).

Материалы и методы. Проведена комплексная оценка корреляций между параметрами коронарного атеросклероза по данным контрастной МСКТ-ангиографии (коронарный кальциевый индекс, степень стеноза, индекс ремоделирования, показатель вовлеченности-SIS, плотность, объем и масса бляшек) и уровнями биомаркеров у 152 пациентов со стабильной и нестабильной формами ИБС. Экспрессию miR-155 определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе Rotor-Gene Q, а концентрации провоспалительных цитокинов – методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Подтверждена прогностическая значимость гиперэкспрессии микроРНК-155 наряду с повышением концентрации провоспалительных цитокинов у больных ИБС. Наблюдались достаточно тесные положительные корреляции miR-155 с IL-1 ($r=0,71$; $p<0,01$) и TNF- α ($r=0,78$; $p<0,01$). Установлена значительная корреляция экспрессии микроРНК-155 с объемом, количеством, а также менее плотными и более уязвимыми атеросклеротическими бляшками.

Заключение. Полученные данные подтверждают, что данная мультибиомаркерная панель является перспективным инструментом для раннего выявления, оценки риска и разработки индивидуальных стратегий ведения пациентов с ИБС. Комбинированная оценка эпигенетических, воспалительных и кардиовизуализирующих биомаркеров может улучшить стратификацию риска и помочь в принятии клинических решений.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, эпигенетические маркеры, микроРНК-155, воспалительные цитокины, TNF- α , IL-1 β , визуализационные биомаркеры, МСКТ -АГ коронарных сосудов, диагностика, прогноз.

Цитирование: Ф.Б. Абдумаликова, Н.М. Нуриллаева, Б.Г. Курбанова.

Комплексная оценка воспалительных, эпигенетических и кардиовизуализирующих биомаркеров при прогрессирующем течении ишемической болезни сердца . 2025, 2, 2, 4. <https://doi.org/10.70626/cardiouz-2025-2-00045>

Полученный: 10.04.2025

Исправленный: 18.04.2025

Принято: 25.06.2025

Опубликованный: 30.06.2025

Copyright: © 2025 by the authors. Submitted to for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Comprehensive assessment of inflammatory, epigenetic, and cardioimaging biomarkers in the progressive course of coronary heart disease

Feruza B.Abdumalikova *¹ , Nargiza M.Nurillaeva ¹ , Bernara G.Kurbanova ² 

¹ Department of Internal Diseases in Family Medicine No. 1 with the Basics of Preventive Medicine, Tashkent Medical Academy, Tashkent, 100109, Uzbekistan

² Department of X-ray Diagnostics with Multislice Computed Tomography, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, 100109, Uzbekistan

abdumalikova.feruza@gmail.com (F.A.), nargizanur@yandex.ru (N.N.), bernara@mail.ru (B.K.)

Abstract:

Aim. In this study, the prognostic significance of a multibiomarker model, including epigenetic markers (miR-155), inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β) and noninvasive cardiovisualizing patterns, was evaluated for assessing the risk of progressive coronary heart disease (CHD).

Materials and methods. A comprehensive assessment of correlations between the parameters of coronary atherosclerosis according to contrast MSCT angiography (coronary calcium index, degree of stenosis, remodeling index, index of involvement-SIS, density, volume and mass of plaques) and biomarker levels was carried out in 152 patients with stable and unstable forms of coronary artery disease. miR-155 expression was determined by real-time polymerase chain reaction on a Rotor-Gene Q device, and concentrations of proinflammatory cytokines were determined by enzyme immunoassay.

Results. A comprehensive assessment of correlations between the parameters of coronary atherosclerosis according to contrast MSCT angiography (coronary calcium index, degree of stenosis, remodeling index, index of involvement-SIS, density, volume and mass of plaques) and biomarker levels was carried out in 152 patients with stable and unstable forms of coronary artery disease. miR-155 expression was determined by real-time polymerase chain reaction on a Rotor-Gene Q device, and concentrations of proinflammatory cytokines were determined by enzyme immunoassay.

Conclusion. The data obtained confirm that this multibiomarker panel is a promising tool for early detection, risk assessment, and the development of individual management strategies for patients with coronary heart disease. Combined assessment of epigenetic, inflammatory, and cardiovisual biomarkers can improve risk stratification and aid in clinical decision-making.

Keywords: cardiovascular diseases, coronary heart disease, epigenetic markers, microRNA 155, inflammatory cytokines, TNF- α , IL-1 β , imaging biomarkers, MSCT- angiography of coronary vessels, diagnosis, prognosis.

Введение

В современной практической кардиологии одной из наиболее важных и сложных задач является раннее выявление и прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Стремление к персонализированному подходу в медицине обуславливает необходимость поиска новых, высокочувствительных и специфичных биомаркеров и ФР для прогнозирования неблагоприятного течения ИБС. Следует учитывать, что ИБС — это многофакторное заболевание, развитие которого обусловлено сложным взаимодействием факторов окружающей среды с генетическими и эпигенетическими факторами. В процессе атерогенеза и прогрессирования ИБС важнейшую роль играют изменения в экспрессии тканеспецифичных генов, цитокинов, факторов роста, генов, конститутивно и индуцибельно экспрессирующихся в макрофагах, эндотелиальных клетках и кардиомиоцитах, а также репрессия и активация транскрипционных факторов и клеточных рецепторов [1].

Современные исследования подтверждают важную роль воспаления в развитии атеросклероза, особенно в контексте взаимодействия модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с сосудистой стенкой. Иницирующим фактором воспаления при атеросклерозе чаще называют модифицированные липопротеины, в избытке накапливающиеся в стенке артерии и способные приобретать свойства аутоантигенов. [2,3]. Это взаимодействие активирует воспалительные процессы, способствуя возникновению, развитию и осложнениям атеросклероза. [4].

Цитокины играют ключевую роль в патогенезе коронарного атеросклероза, влияя как на формирование, так и на дестабилизацию атеросклеротических бляшек. Продукция провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-18, значительно повышена в бляшках, подверженных разрыву и тромбозу [5]. Эти цитокины способствуют рекрутированию воспалительных клеток, например, моноцитов и макрофагов, в интиму сосудов, стимулируя образование нестабильных бляшек, богатых липидами и мало коллагеном [6]. Уровень

циркулирующих цитокинов может служить маркером воспалительного процесса и прогнозировать риск сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда [7]. Более того, баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами (например, IL-10) может определять степень дестабилизации бляшки и вероятность клинических проявлений атеросклероза.

Диагностическая ценность определения цитокинов в плазме крови и в ткани бляшки остается предметом активных исследований. Несмотря на многообещающие результаты предварительных исследований, практическое применение цитокинового профилирования для диагностики и прогнозирования прогрессирования атеросклероза ограничено из-за отсутствия стандартизированных методов измерения и интерпретации результатов [8]. Дальнейшие исследования, направленные на идентификацию панелей цитокинов с высокой чувствительностью и специфичностью, необходимы для разработки эффективных диагностических и прогностических инструментов в клинической практике. Выявление биомаркеров, предсказывающих риск дестабилизации бляшки, может позволить раннюю идентификацию пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий и своевременное назначение целевого лечения.

Повышенная выработка цитокинов при разных формах ИБС указывает на важную роль иммунного воспаления в развитии этого заболевания. Несмотря на обширные исследования роли цитокинов как маркеров воспаления при коронарном атеросклерозе, их прогностическая и диагностическая ценность, а также значение в иммунопатогенезе этого заболевания остаются противоречивыми.

Нарастающее количество данных свидетельствует о сложной взаимосвязи между цитокинами и эпигенетическими модификациями, такими как экспрессия микроРНК (миРНК), в патогенезе коронарного атеросклероза. Провоспалительные цитокины, например, TNF- α и IL-6, могут регулировать экспрессию различных миРНК, участвующих в процессах воспаления, пролиферации гладкомышечных клеток и формирования атеросклеротических бляшек [5,9]. В свою очередь, изменения экспрессии специфических миРНК, таких как miR-155 и miR-146a, могут модулировать продукцию цитокинов и влиять на стабильность атеросклеротических бляшек [10]. Таким образом, совместное действие цитокинов и миРНК создает петлю обратной связи, способствующую прогрессированию коронарного атеросклероза и повышению риска дестабилизации атеросклеротических бляшек, что в конечном итоге приводит к сердечно-сосудистым событиям.

МикроРНК (миРНК) представляют собой перспективные эпигенетические маркеры для диагностики и прогнозирования прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и дестабилизации атеросклеротических бляшек. Изменение экспрессии различных миРНК в крови и тканях сердца тесно связано с патофизиологическими процессами, лежащими в основе атеросклероза, такими как воспаление, пролиферация гладкомышечных клеток и формирование тромбов [11]. В частности, повышенный уровень циркулирующей miR-155, участвующей в регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов, был ассоциирован с нестабильной стенокардией, острым коронарным синдромом и повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [10]. Более того, исследования показали, что уровень miR-155 может служить предиктором ответа на лечение и прогнозировать риск повторных событий у пациентов с ИБС [10].

Однако, несмотря на многообещающие результаты, необходимо дальнейшее изучение диагностической и прогностической ценности miR-155, а также других миРНК, для определения их клинической значимости. Необходимы масштабные проспективные исследования с большим числом участников, чтобы подтвердить результаты предварительных наблюдений и разработать клинические алгоритмы, включающие анализ миРНК в качестве рутинного метода для оценки риска прогрессирования ИБС и дестабилизации атеросклеротических бляшек. Важно также изучить взаимодействие miR-155 с другими биомаркерами, чтобы улучшить точность прогнозирования и разработать более персонализированные подходы к лечению пациентов с ИБС [12].

Неинвазивные методы кардиовизуализации занимают центральное место в современной диагностике и стратификации риска при ИБС. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (МСКТ -АГ) является одним из наиболее информативных подходов,

позволяющих детально визуализировать просвет сосудов и оценить степень стеноза, а также получить критически важные данные о состоянии сосудистой стенки. С помощью МСКТ-АГ возможно количественное определение объема и плотности коронарного кальция (по индексу Agatston), оценка морфологических характеристик атеросклеротических бляшек по их плотности, в частности выявление низкоплотных бляшек, ассоциированных с повышенным риском, а также расчет индекса ремоделирования коронарных сосудов, указывающего на адаптивные изменения стенки артерии в ответ на развитие бляшки. Эти параметры являются ценными предикторами наличия, распространенности и потенциала прогрессирования коронарного атеросклероза [13,14].

Несмотря на значительные достижения в области кардиовизуализации, ранняя доклиническая диагностика манифестации коронарного атеросклероза и точное прогнозирование прогрессирующего течения ИБС остаются актуальными задачами, требующими комплексного подхода. В связи с этим все большее значение приобретает использование мультимаркерных стратегий. Комплексная оценка воспалительных цитокинов, играющих ключевую роль в патогенезе атеросклероза, эпигенетических маркеров, таких как количественная экспрессия микроРНК, в частности miRNA-155, вовлеченного в регуляции молекулярно-клеточных механизмов прогрессирования атеросклероза, и ключевых кардиовизуализирующих биомаркеров, полученных методом МСКТ-АГ, позволяет получить синергетический эффект. В рамках кардиовизуализации, особый интерес представляют ключевые показатели (индикаторы) уязвимости и нестабильности атеросклеротической бляшки, выявляемые при МСКТ-АГ коронарных сосудов. Интеграция этих разнородных данных в единую мультимаркерную модель открывает новые возможности для раннего выявления пациентов высокого риска и более точного прогнозирования течения ИБС.

Материалы и методы

Для выявления значимости воспалительных и эпигенетических маркеров, связанных с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС), было обследовано в общей сложности 152 пациента обоего пола, проходящих лечение в 1-м и 2-м кардиологических отделениях многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Средний возраст участников составил $60,9 \pm 1,46$ года. Основную группу составили 73 пациента с диагнозом нестабильная стенокардия (НС), в то время как в группу сравнения вошли 79 больных со стабильной стенокардией напряжения (ССН) III функционального класса. На момент регистрации не было обнаружено статистически значимых различий между группами в отношении возраста, пола, длительности ИБС или распространенности сопутствующих заболеваний. Кроме того, для сравнения исходного уровня была включена контрольная группа из 32 клинически здоровых людей.

На основе анализа клинико-диагностической и прогностической значимости уровня экспрессии микроРНК в качестве эпигенетических биомаркеров в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца, а также разработки альтернативных диагностических и прогностических методов на основе комплексной оценки в сочетании с высокочувствительными микроРНК-панелями и другими традиционными биомаркерами.

С целью изучения эпигенетических аспектов развития и прогрессирования ИБС, направленных на раннюю диагностическую и прогностическую оценку дестабилизации коронарного атеросклероза с позиций специфических и достоверных методов исследования, впервые в нашей стране проведено исследование количественного определения miRNA-155 в плазме крови. Количественное определение экспрессии всех изученных микроРНК проводилось в молекулярно-генетической лаборатории Биомолекулярного медицинского центра (БМЦ) Ташкентской медицинской академии (ТМА) с помощью прибора Rotor-Gene Q методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PSR). Выделение микроРНК проводилось с использованием набора miRNeasy Mini Kit (QIAGEN, США). Выделение производили согласно рекомендованной производителем инструкции. Следует отметить, что впервые в молекулярно-генетической лаборатории ЦДЦ ТМА внедрены в лабораторную практику методы количественного исследования микроРНК, осуществляющие эпигенетическую регуляцию генов в плазме крови больных ИБС. Наличие пика молекулярного иона miRNA-155 ($[M+H]^+=281.171$) дополнительно свидетельствует о его стабильности в условиях анализа,

что указывает на принципиальную возможность разработки метода его количественного определения методом RT-PCR, а также на высокую чувствительность анализа, учитывая объем анализируемого образца 0,5 мкл и наномолярные концентрации miRNA-155 в плазме крови.

Определение про- и противовоспалительных цитокинов IL-1, IL-4, TNF- α в сыворотке периферической крови проводилось с использованием иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) при помощи стандартных наборов фирм. Измерения проводили по стандартным методикам с использованием реагентов производителя, референсные значения приведены в прилагаемых к наборам инструкциях. Исследование выполнено на базе ТТА БМЦ молекулярно-генетической лаборатории БМЦ ТМА.

С целью оценки кардиовизуальных аспектов прогрессирования ИБС был проведен анализ значений визуализационных биомаркеров, определенных с помощью МСКТ-АГ коронарных артерий - неинвазивного метода диагностики степени и характеристики повреждения коронарных артерий и дестабилизации коронарного атеросклероза. Исследования проводилось на базе Рентгенодиагностического отдела с компьютерной мультиспиральной томографией Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии.

Анализ данных проводился с использованием STATISTICA 6.0 и SAS 6.3. Электронная база данных была создана в Microsoft Excel (Office 2020). Электронная база данных была создана с использованием Excel Microsoft Office 2020. Для статистического анализа было рассчитано р-значение (критерий Вальда). Уровень статистической значимости считался равным $p < 0,05$. Использовался корреляционный анализ Спирмена.

Результаты

В ходе количественного исследования эпигенетического маркера, выявлены возрастные и половые различия по среднему уровню miRNA-155 в плазме крови. Выявлено, что у пожилых лиц по сравнению с исследуемыми среднего возраста средние значения miRNA-155 в крови достоверно выше в 1,2 раза, что составило в среднем $33,81 \pm 0,132$ и $31,12 \pm 0,125$, соответственно ($p < 0,001$). По полученным данным средняя концентрация miRNA-155 в крови у мужчин составила $34,15 \pm 0,187$, что статистически значимо превышала средние значения количественной экспрессии miRNA-155 в крови у женщин, $30,9 \pm 0,239$ мкмоль/л. Таким образом, у мужчин пожилого возраста чаще всех отмечается высокий уровень miRNA-155 в крови, что свидетельствует о влиянии возраста и мужского пола на активацию эпигенетической регуляции у пациентов ИБС.

При сравнительном анализе средней концентрации miRNA-155 в плазме крови выявлены статистически значимые различия среди исследуемых групп в зависимости от манифестации состояния пациентов с ИБС. Так, у пациентов ИБС I группы пациентов с НС среднее значение miRNA-155 составило 35,16 [33.893;36.427], что достоверно превышало средние показатели концентрации miRNA-155 во II группе пациентов с ССН – 30,51 [28.891;32.133] ($p < 0,05$). Выявленные различия между группами свидетельствует о предрасположенности пациентов ИБС к прогрессированию ишемического процесса при повышенной экспрессии эпигенетического маркера miRNA-155.

Немаловажен тот факт, что статистически значимое преобладание по среднему значению miRNA-155 было не только у основной группы пациентов НС по сравнению с контрольной группой, у которой среднее количество экспрессии miRNA-155 в крови составило 22,29 [15.025; 29,571.427], но и у группы сравнения пациентов с ССН количественный уровень экспрессии miRNA-155 в крови также достоверно была выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$). Основываясь на этих данных, можно предположить, что активация эпигенетической регуляции является связывающим патогенетическим звеном ССЗ и прогрессировании атерогенеза. Так, многофункциональная циркулирующая miRNA-155 может служить в качестве предиктора не только прогрессирования ИБС, но и развития ИБС, в частности стенокардии напряжения.

По данным нескольких крупных проспективных исследований эпигенетическая регуляция miRNA вероятно может рассматривается как связывающее патогенетическое звено развития и прогрессировании ИБС. Для определения роли эпигенетического маркера miRNA-155 в прогрессировании течения ИБС были изучены клинические показатели в зависимости от количественного уровня экспрессии miRNA-155 в крови по методу RT-PCR (табл. 1).

Таблица 1. Корреляционная оценка miRNA-155 в отношении клинических и гемодинамических параметров пациентов ИБС**Table 1.** Correlation assessment of miRNA-155 with clinical and hemodynamic parameters in patients with IHD

Характеристика больных (n=152)	Уровень экспрессии miRNA -155	
	r	p
Предтестовая вероятность ИБС, %	0,74	<0,01
Тяжесть клинического состояния:		
Интенсивность болей по шкале ВАШ, балл	0,72	<0,01
Количество ангинозных приступов, неделю	0,84	<0,01
Длительность ангинозных приступов, мин	0,73	<0,01
Расстояния без ангинозного приступа, м	-0,23	>0,05
ЧСС (уд. в мин.)	0,69	<0,05
САД (мм.рт.ст.)	0,71	<0,01
ДАД (мм.рт.ст.)	0,68	<0,05

Рекомендации Европейского общества кардиологов предписывают расчет предтестовой вероятности (ПТВ) ИБС у пациентов с ангинозными болями для выбора оптимальной диагностической стратегии. Так, Корреляционный анализ выявил статистически значимую высокую положительную взаимосвязь рассчитанной по рекомендациям ESC 2019 ПТВ с уровнем экспрессии miRNA -155 в крови ($r=0,74$; $p<0,01$), что показывает потенциальную прогностическую ценность в первичной оценке развития ИБС.

В ходе исследования была оценена корреляционная взаимосвязь тяжести клинического течения ИБС с маркерами эпигенетической регуляции, в частности уровень выраженности экспрессии miRNA -155 имел достоверно сильную положительную связь с интенсивностью болей по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ($r=0,72$; $p<0,01$), с частотой ангинозных приступов в неделю ($r=0,84$; $p<0,01$) и с длительностью ангинозных приступов ($r=0,73$; $p<0,01$), но также и слабую отрицательную корреляционную связь с объемом расстоянием ходьбы без ангинозного приступа ($r=-0,23$; $p>0,05$), что доказывает влияния повышенной экспрессии эпигенетического биомаркера в крови на более тяжелое течение ИБС, посредством патофизиологических механизмов.

С целью комплексной оценки взаимосвязи концентрации miRNA -155 в крови с биохимическими и гемобиологическими показателями пациентов ИБС был проведен корреляционный анализ данных параметров. Липидный профиль играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ИБС [15]. Оценка корреляционной взаимосвязи уровня экспрессии miRNA -155 с показателями липидного спектра исследуемых больных выявила статистически значимую связь повышенного уровня эпигенетического маркера в крови с дислипидемией у больных ИБС (табл. 2). В частности, заметная положительная корреляция отмечена между уровнем miRNA -155 и значениями ОХ ($r=0,69$), ТГ ($r=0,68$), ХС-ЛПВП ($r=0,60$) и КА ($r=0,61$), а также сильная отрицательная корреляционная связь выявлена с концентрацией ХС-ЛПВП ($r=-0,73$).

Таблица 2. Корреляционная взаимосвязь показателей липидного обмена с уровнем miRNA -155 в крови у больных ИБС**Table 2.** Correlation between lipid metabolism indicators and blood levels of miRNA-155 in patients with ischemic heart disease IHD

Показатели липидного спектра	Уровень miRNA -155	
	r	p
Общий холестерин (ОХ, ммоль/л)	0,69	<0,05
Триглицериды (ТГ, ммоль/л)	0,68	<0,05
ЛП высокой плотности (ХС-ЛПВП, ммоль/л)	-0,73	<0,05
ЛП низкой плотности (ХС-ЛПНП, ммоль/л)	0,60	<0,05
ЛП очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП, ммоль/л)	0,64	>0,05
Коэффициент атерогенности (КА)	0,61	<0,05

Анализ корреляционной связи между количественным значением экспрессии miRNA-155 в крови и уровнем показателей коагулограммы больных ИБС представлен в табл. 3. В ходе исследования установлена, положительная взаимосвязь количественного уровня маркера эпигенетической регуляции с количеством фибриногена сильной степени ($r=0,76$; $p<0,01$) и заметной силы со степенью ПТИ ($r=0,69$; $p<0,05$), а также отрицательная корреляция сильной степени со значением ПВ ($r=-0,70$; $p<0,05$) и заметной степени с показателем ТВ ($r=-0,64$; $p<0,05$), что указывает на достоверную ассоциативную связь уровня miRNA -155 в крови с ключевыми факторами системы гемостаза.

Таблица 3. Корреляционный анализ показателей коагулограммы и концентрации miRNA -155 в крови у пациентов с ИБС

Table 3. Correlation analysis of coagulation profile indicators and blood concentration of miRNA-155 in patients with ischemic heart disease IHD

Показатели коагулограммы	Уровень miRNA -155	
	r	p
Гематокрит (Ht, %)	-0,28	>0,05
Тромбиновое время (ТВ, сек)	-0,64	<0,05
Фибриноген (FIB, мг/dl)	0,76	<0,01
Протромбиновое время (ПВ, сек)	-0,70	<0,01
Протромбиновый индекс (ПТИ, %)	0,69	<0,05
Международное нормализованное отношение (МНО)	-0,65	<0,05
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек)	-0,71	<0,05

Тромбоцитарные нарушения и их влияние на систему гемостаза имеют прогностическое значение при ИБС, позволяя оценивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений [15]. При оценке корреляционной взаимосвязи маркера эпигенетической регуляции с гемобиологическими показателями тромбопрофиля, выявлена ассоциативная связь miRNA-155 с морфологической характеристикой тромбоцитов отражающей их агрегационную активность (см. табл. 4). Так, положительно корреляции заметной силы отмечалась между уровнем miRNA -155 в крови и количеством тромбоцитов ($r=0,57$; $p<0,01$), а также значением PDW ($r=0,51$; $p<0,05$). Положительная корреляционная связь средней силы выявлена между количеством эпигенетического маркера в крови и концентрации MPV ($r=0,36$; $p<0,05$), тогда как ассоциативная связь повышенного значения miRNA-155 с другими морфологическими показателями тромбоцитов не оказалась достоверной.

Таблица 4. Корреляционная взаимосвязь концентрационного уровня miRNA -155 в крови с фенотипической картиной тромбоцитов

Table 4. Correlation between blood concentration levels of miRNA-155 and the phenotypic profile of platelets

Показатели тромбоцитарного профиля	Уровень miRNA -155	
	r	p
Количество тромбоцитов (PLT, 10^9 /л)	0,57	<0,05
Ширина распределения тромбоцитов (PDW, fL)	0,51	<0,05
Средний объем тромбоцитов (MPV, fL)	0,36	<0,05
Крупные тромбоциты (P-LCR, %)	0,26	>0,05
Незрелые тромбоциты (IPF, %)	0,2	>0,05
Тромбокрит (PCT, %)	-0,05	>0,05

Таким образом, учитывая данные корреляционной взаимосвязи уровня маркера эпигенетической экспрессии с клинико-гемодинамическими, биохимическими и гемобиологическими показателями, можно полагать что количественная и качественная оценка miRNA-155 в крови методом RT-PCR имеет прогностическое значения в отношении неблагоприятного клинического течения ИБС, а также склонности к нарушению липидного обмена и свертывающей системы, в особенности в тромбоцитарном звене гемостаза.

В современной практической кардиологии “Мультибиомаркерная модель” подразумевает использование нескольких биомаркеров, таких как эпигенетических и воспалительных маркеров одновременно для оценки тяжести ИБС, диагностики или прогнозирования прогрессирования его течения. Вместо того, чтобы полагаться на один показатель, мультибиомаркерный подход комбинирует информацию от разных биомаркеров, что позволяет получить более полную и точную картину. Сочетание нескольких биомаркеров увеличивает чувствительность и специфичность диагностики, снижая вероятность ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Это особенно важно для полиэтиологических заболеваний, такие как ИБС, где один биомаркер может быть недостаточно информативным.

С целью мультибиомаркерного подхода по выявлению высокочувствительных биомаркеров был проведен комплексный анализ эпигенетических и воспалительных маркеров у пациентов ИБС. Прогностическое значение гиперэкспрессии miRNA-155 в крови на фоне повышенной концентрации провоспалительных цитокинов у пациентов ИБС подтверждает оценка корреляционной взаимосвязи между данными показателями. В ходе исследования отмечена положительно высокая степень корреляция между значением количественной оценки экспрессии miRNA-155 и показателями концентрации IL-1 ($r=0,71$; $p<0,01$) и в особенности с количественным уровнем TNF- α ($r=0,78$; $p<0,01$). Так как, чем сильнее связь, тем более вытянуто облако наблюдений вдоль линии тренда в соответствии с диаграммой разброса (рис.1).

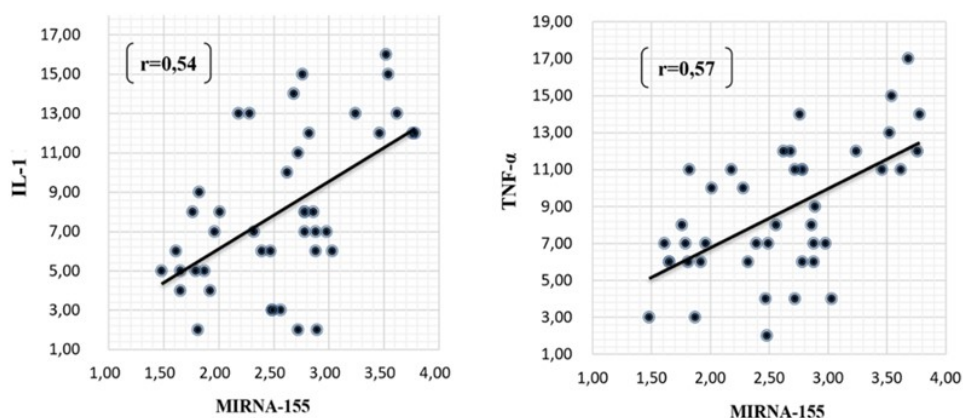


Рис. 1. Оценка корреляционной зависимости концентрации miRNA-155 с уровнем провоспалительных цитокинов

Fig. 1. Assessment of the correlation between miRNA-155 concentration and the levels of pro-inflammatory cytokines

Неинвазивная кардиовизуализация играет важную роль в диагностике и оценке риска у пациентов с ишемической болезнью сердца, позволяя визуализировать коронарные артерии и выявлять признаки атеросклероза. В частности, МСКТ-ангиография (МСКТ-АГ) коронарных артерий является эффективным методом оценки степени стеноза и характеристики атеросклеротических бляшек [17]. В ходе исследования диагностические данные о состоянии коронарных артерий по данным МСКТ-АГ были получены в 93% случаев – у 141 пациента из 152; в 11 случаях невозможно было определить степень стеноза из-за артефактов или высокого содержания кальция. По данным МСКТ-АГ у пациентов основной группы с верифицированным диагнозом НС отсутствие стенозов было выявлено у 14 пациентов (19,2% случаев), гемодинамически незначимые стенозы – у 37 пациентов (50,7% случаев), гемодинамически значимые стенозы – у 20 пациентов (27,4% случаев) и у 2 (2,7%) – критический стеноз. Тогда как у пациентов группы сравнения с ССН неизмененные коронарные артерии были выявлены у 13 пациентов (19,1% случаев), гемодинамически незначимые стенозы – у 46 пациентов (70,6% случаев), гемодинамически значимые стенозы – у 8 пациентов (11,8% случаев) и критический стеноз – у 1 (1,5%). Эти данные подчеркивают важность своевременной диагностики и адекватной оценки состояния коронарного русла у пациентов с НС, поскольку наличие

гемодинамически значимых стенозов может привести к ухудшению прогноза и необходимости более интенсивного наблюдения и вмешательства.

Таблица 5. Корреляционная взаимосвязь визуализационных паттернов по МСКТ-АГ с уровнем miRNA-155 в крови у больных ИБС

Table 5. Correlation between MSCT-angiography imaging patterns and blood levels of miRNA-155 in patients with ischemic heart disease IHD

Показатели МСКТ-АГ	Уровень miRNA -155	
	r	p
Количество атеросклеротических бляшек	0,35	<0,05
Объем атеросклеротических бляшек (мм3)	0,52	<0,05
Масса атеросклеротических бляшек (мг)	0,50	<0,05
Плотность атеросклеротических бляшек (HU)	-0,70	<0,01
Показатель вовлеченности SIS	0,61	<0,05
Ca scoring (по шкале Agatston)	0,28	>0,05
Степень стеноза коронарных артерий (%)	0,45	<0,05

Анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем miR-155 и паттернами МСКТ-АГ коронарных артерий показал значимые результаты (см. табл. 5). В частности, была установлена заметная положительная корреляция между уровнем miR-155 и объемом атеросклеротических бляшек, где корреляционный коэффициент составил $r=0,52$. Это свидетельствует о том, что повышенная экспрессия miR-155 может быть связана с увеличением как объема, так и массы бляшек ($r=0,50$). Кроме того, мы наблюдали положительную корреляцию между miR-155 и количеством атеросклеротических бляшек ($r=0,35$), что подтверждает его роль в процессе формирования атеросклероза.

Вместе с тем, наш анализ также показал сильную отрицательную корреляционную связь между уровнем miR-155 и плотностью атеросклеротических бляшек (в единицах HU) ($r=-0,70$), что может указывать на то, что более высокие уровни этого биомаркера ассоциируются с менее плотными, и, возможно, более уязвимыми бляшками. В дополнение, показатель вовлеченности SIS продемонстрировал заметную положительную корреляционную связь ($r=0,61$), подчеркивая, что повышенная экспрессия miR-155 ассоциирована с распространенным атеросклерозом. Наконец, слабая положительная корреляция между уровнем miR-155 и шкалой кальцификации по Agatston ($r=0,28$) и средняя положительная корреляция с степенью стеноза коронарных артерий ($r=0,45$) подчеркивают сложную взаимосвязь между эпигенетическими изменениями и анатомическими параметрами, что в целом указывает на необходимость комплексной оценки биомаркеров в контексте ИБС.

Обсуждение:

Проведенное исследование выявило значимую корреляцию между прогрессирующим течением ишемической болезни сердца (ИБС) и повышенной экспрессией эпигенетического маркера miRNA-155 в сочетании с активацией провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF- α в периферической крови пациентов. Данные результаты свидетельствуют о предикторной роли этих биомаркеров в отношении ухудшения клинического статуса пациентов с ИБС. Результаты исследования также подчеркивают значение анализа данных, полученных с помощью МСКТ-АГ. Ключевыми показателями, указывающими на прогрессирующее течение атеросклероза, являются количество и объем атеросклеротических бляшек, степень стеноза, а также их плотность и масса. Многие из этих показателей показывают положительную корреляцию с уровнем miRNA-155 и провоспалительными цитокинами, что указывает на их интеграционную роль в процессе воспаления и дестабилизации атеросклеротических бляшек. В частности, увеличение числа гемодинамически значимых стенозов и снижение плотности бляшек могут сигнализировать о высокой активности воспалительного процесса, что связано с повышенным уровнем miRNA-155 и провоспалительных цитокинов.

Таким образом, мультибиомаркерный подход, основанный на количественной оценке воспалительных, эпигенетических и кардиовизуализационных маркеров, представляет собой перспективный инструмент для прогнозирования прогрессирования ИБС и выявлению

пациентов с высоким риском дестабилизации атеросклероза. Это открывает перспективу для разработки новых стратегий терапевтического вмешательства и мониторинга состояния пациентов с ИБС, позволяя применять более индивидуализированные подходы к лечению на основе интеграции данных о воспалительных, эпигенетических и кардиовизуализирующих биомаркерах. Внедрение мультибиомаркерного анализа в клиническую практику может существенно повысить эффективность профилактики и лечения ИБС, способствуя снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшению качества жизни пациентов. Дальнейшие исследования направлены на определение оптимальных пороговых значений биомаркеров и разработку алгоритмов их клинического применения для более точной и персонализированной стратификации риска у пациентов с ИБС.

Вклад авторов

Концептуализация, Ф.А., Н.Н.; методология, Б.К.; программное обеспечение, Б.К.; валидация, Ф.А. и Н.Н.; формальный анализ, Ф.А.; исследование, Ф.А.; ресурсы, Б.К.; кураторство данных, Н.Н.; написание оригинального текста, Ф.А.; написание и редактирование, Н.Н.; визуализация, Б.К.; руководство, Н.Н.; администрирование проекта, Н.Н.; привлечение финансирования, Ф.А.. Все авторы ознакомлены с опубликованной версией рукописи и согласны с ней.

Authors' contribution

Conceptualization, F.A., N.N.; methodology, B.K.; software, B.K.; validation, F.A. and N.N.; formal analysis, F.A.; research, F.A.; resources, B.K.; data curation, N.N.; writing the original text, F.A.; writing and editing, N.N.; visualization, B.K.; management, N.N.; project administration, N.N.; attracting financing, F.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Источник финансирования

Это исследование было профинансировано в рамках проекта "Разработка критериев ранней диагностики прогрессирования коронарного атеросклероза с помощью неинвазивных методов кардиовизуализации номер АК-6 по программе "Академическая мобильность" Агентства инновационного развития при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан.

Funding source

This study was funded within the framework of the project "Development of criteria for early diagnosis of coronary atherosclerosis progression using noninvasive cardiovisualization methods number AK-6 under the Academic Mobility program of the Agency for Innovative Development under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan.

Соответствие принципам этики

Перед включением в исследование от всех пациентов было получено добровольное письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, и были приняты все меры для защиты конфиденциальности пациентов.

Ethics approval

Prior to inclusion in the study, voluntary written informed consent was obtained from all patients. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration, and all measures were taken to protect patient confidentiality.

Информированное согласие на публикацию

Письменное информированное согласие было получено от пациентов, участвовавших в исследовании для публикации данной статьи.

Consent for publication

Written informed consent was obtained from the patients who participated in the study for the publication of this article.

Благодарности

Авторы выражают благодарность коллегам, которые не принимали непосредственного участия в подготовке статьи, но предоставили научно-методические рекомендации и техническую помощь.

Acknowledgments

The authors would like to thank their colleagues for providing scientific and methodological advice and technical support, even though they were not directly involved in the preparation of this manuscript.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что в данном исследовании нет никакого конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest regarding this study.

Сокращения

В данной рукописи используются следующие сокращения:

ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ССО	Сердечно-сосудистые осложнения
МСКТ -АГ	Мультиспиральная компьютерная томография - ангиография
НС	Нестабильная стенокардия
ССН	Стабильной стенокардией напряжения
ПТВ	Предтестовая вероятность
ВАШ	Визуально аналоговая шкала

Литература

- [1] R. McPherson and A. Tybjaerg-Hansen, "Genetics of Coronary Artery Disease," *Circulation Research*, vol. 118, no. 4, pp. 564–578, 2016.
- [2] S. A. Choteau, L. F. Cuesta Torres, J. Y. Barraclough, A. M. Elder, G. J. Martínez, W. Y. Chen Fan, and S. Shrestha, "Transcoronary gradients of HDL-associated MicroRNAs in unstable coronary artery disease," *International Journal of Cardiology*, vol. 253, pp. 138–144, 2018.
- [3] S. De Rosa, S. Fichtlscherer, R. Lehmann, B. Assmus, S. Dimmeler, and A. M. Zeiher, "Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs," *Circulation*, vol. 124, pp. 1936–1944, 2011.
- [4] R. R. Packard and P. Libby, "Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction," *Clinical Chemistry*, vol. 54, pp. 24–38, 2008.
- [5] S. Taurone, M. T. Santarelli, E. De Santis, C. Di Gioia, E. Pompili, F. Pellegrino, P. Familiari, V. Papa, C. Zanza, L. Coppola, G. Familiari, and M. Artico, "Porcine coronary arteries: immunohistochemical profile of TNF- α , IL-1 β , TGF- β 1 and ICAM-1," *Folia Morphologica*, vol. 82, no. 1, pp. 119–126, 2023.
- [6] P. Tsioufis, P. Theofilis, K. Tsioufis, and D. Tousoulis, "The Impact of Cytokines in Coronary Atherosclerotic Plaque: Current Therapeutic Approaches," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 24, pp. 15937, 2022.
- [7] H. Zhang and N. S. Dhalla, "The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 2, pp. 1082, 2024.
- [8] D. Potashnikova, E. Maryukhnich, D. Vorobyeva, G. Rusakovich, A. Komissarov, A. Tvorogova, and V. Gontarenko, "Cytokine Profiling of Plasma and Atherosclerotic Plaques in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 2, pp. 1030, 2024.
- [9] S. Wassaifi, B. Kaeffer, and S. Zarrouk, "Cellular Phenotypic Transformation During Atherosclerosis: The Potential Role of miRNAs as Biomarkers," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 26, no. 5, pp. 2083, 2025.
- [10] R. Zhang, W. Wang, J. Li, R. Li, "The Role of miR-155 in Cardiovascular Diseases: Potential Diagnostic and Therapeutic Targets," *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention*, vol. 24, pp. 200355, 2025.
- [11] S. S. Zhou, J. P. Jin, J. Q. Wang, Z. G. Zhang, J. H. Freedman, and Y. Zheng, "miRNAs in Cardiovascular Diseases: Potential Biomarkers, Therapeutic Targets and Challenges," *Acta Pharmacologica Sinica*, vol. 39, no. 7, pp. 1073–1084, July 2018.
- [12] M. Guruswamy and B. Roopa, "MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation," *Journal of Interferon Cytokine Research*, vol. 39, no. 6, pp. 321–330, 2019.

- [13] F.B. Abdumalikova A Model for the Multifactorial Assessment of the Risk Index for the Progression of Coronary Heart Disease. American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024; 14(8): 2099-2103.
- [14] F.B. Abdumalikova, Nurillaeva N.M. Prognostic value of clinical, laboratory and cardio – imaging markers of progression of coronary artery disease. Central Asian Journal of Medicine. 2024;1:137-146.
- [15] R.B. Alieva, B.G. Kurbanova et al. Relationship of blood lipid spectrum indicators with coronary calcinosis due to statin treatment in patients with high cardiovascular risk Atherosclerosis, 2024-08, Vol.395, p.117720.
- [16] Abdumalikova F.B., Nurillaeva N.M. Prognostic value of psycho-emotional status in patients with ischemic heart disease in relation to disorders of the platelet component of the hemostasis system. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(2):5–11. In Russian: Ф.Б. Абдумаликова, Н.М. Нуриллаева. Прогностическое значение психоэмоционального статуса у больных ишемической болезнью сердца в отношении нарушений тромбоцитарного звена системы гемостаза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2020; 19 (2): 5-11.
- [17] В Kurbanova, F Abdumalikova, S Jurayeva. Yuqori texnologik noinvaziv kardiovizualizatsiya usullarini yurak ishemik kasalligi avj olishini erta tashxislash va prognozlashdagi orni. O‘zbekiston kardiologiyasi. 2025; 2 (1), 71-78.

Отказ от ответственности/Примечание издателя: Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам. Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в контенте.

Disclaimer of liability/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals. The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.