

Взаємозв'язок циркулюючих мікроРНК із ліpidними показниками при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу

С. А. Серик  *A,C,D,E,F, Е. М. Сердобінська-Канівець  B,C,D, Т. М. Бондар  B,C,E

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», м. Харків

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчити рівні циркулюючих мікроРНК-27a, -221 та їхні взаємозв'язки з ліpidними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та цукровий діабет 2 типу.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 58 пацієнтів з ІХС і цукровим діабетом 2 типу, 22 хворих на ІХС без діабету і 19 здорових осіб контрольної групи. МікроРНК-27a-3p і -221-3p визначали у плазмі крові методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Для нормалізації використовували малу ядерну РНК U6.

Результати. Найнижчі рівні циркулюючих мікроРНК-27a і -221 виявили у хворих на ІХС та діабет. Зменшення обох мікроРНК у пацієнтів із діабетом виявилось значущим порівняно не тільки з контролем ($p = 0,024$, $p = 0,006$), але і з хворими на ІХС без діабету ($p = 0,011$, $p = 0,001$). У пацієнтів з ІХС без діабету рівні мікроРНК-27a і -221 змінювалися несуттєво.

У хворих на ІХС із діабетом рівень мікроРНК-221 вірогідно позитивно корелював із холестерином ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ($R = 0,382$, $p = 0,003$), а мікроРНК-27a з пограничною статистичною значущістю негативно корелювала з тригліцеридами (ТГ) ($R = -0,284$, $p = 0,051$), позитивно – з ХС ЛПВЩ ($R = 0,257$, $p = 0,078$). Нижчий рівень мікроРНК-27a (перша тертиль) асоціювався зі значущим збільшенням ТГ порівняно з третьою тертиллю ($p = 0,004$) та значущим зменшенням ХС ЛПВЩ порівняно з другою ($p = 0,001$) та третьою ($p = 0,023$) тертилями. Пацієнти з найнижчим рівнем мікроРНК-221 (перша тертиль) мали суттєво знижений рівень ХС ЛПВЩ щодо третьої тертилі ($p = 0,007$).

Висновки. Результати показали значуще зниження рівнів циркулюючих мікроРНК-27a та -221 у хворих на ІХС із цукровим діабетом 2 типу та відсутність змін обох мікроРНК у пацієнтів без діабету. У хворих на ІХС із діабетом нижча експресія мікроРНК-27a асоціювалася зі значущим підвищенням ТГ та суттєвим зниженням рівня ХС ЛПВЩ, а нижчий рівень мікроРНК-221 асоціювався тільки зі зменшенням ХС ЛПВЩ.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, мікроРНК, холестерин, тригліцериди.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 1(130). С. 5-12

*E-mail: serik123@ukr.net

Correlation between circulating microRNA and lipid indices in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus

S. A. Serik, E. M. Serdobinska-Kanivets, T. M. Bondar

The aim of the study was to investigate circulating miRNAs-27a, -221 levels and their correlations with lipid indices in patients with ischemic heart disease (IHD) and type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. The study included 58 patients with stable IHD and type 2 diabetes mellitus, 22 IHD patients without diabetes and 19 healthy controls. MicroRNAs-27a-3p and 221-3p were determined in blood plasma by real time polymerase chain reaction. U6 small nuclear RNA was used for normalization.

Results. The lowest levels of circulating miRNAs-27a and -221 were in IHD patients with diabetes. The decrease in the levels of both microRNAs in patients with diabetes was significant not only in comparison with the control group ($P = 0.024$, $P = 0.006$), but also with patients without diabetes ($P = 0.011$, $P = 0.001$). In IHD patients without diabetes, microRNAs-27a and -221 levels did not change significantly. In IHD patients with diabetes, microRNA-221 showed a significant positive correlation with high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($R = 0.382$, $P = 0.003$). MicroRNA-27a was correlated negatively with triglycerides (TG) ($R = -0.284$, $P = 0.051$) and positively – with HDL-C ($R = 0.257$, $P = 0.078$) at a borderline significance level. The lower level of microRNA-27a (the 1st tertile) was associated with significantly increased TG level in comparison with the 3rd tertile ($P = 0.004$), and significantly decreased HDL-C level in comparison with the 2nd ($P = 0.001$) and the 3rd ($P = 0.023$) tertiles. Patients with lower microRNA-221 level (the 1st tertile) had significantly reduced HDL-C level in comparison with the 3rd tertile ($P = 0.007$).

Conclusions. The results have demonstrated the significant decrease in circulating microRNAs-27a and -221 levels in IHD patients with type 2 diabetes mellitus and no change in both microRNAs in patients without diabetes. In IHD patients with diabetes, the lower expression of microRNA-27a was associated with the significant elevation of TG and the significant decrease in HDL-C. The lower microRNA-221 level was associated only with the significant decrease in HDL-C.

Key words:

coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, microRNA, cholesterol, triglycerides.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (1), 5-12

Взаимосвязь циркулирующих микроРНК с липидными показателями при сочетании ишемической болезни сердца с сахарным диабетом 2 типа

С. А. Серик, Э. Н. Сердобинская-Канивец, Т. Н. Бондарь

Цель работы – изучить уровни циркулирующих микроРНК-27a, -221 и их взаимосвязи с липидными показателями у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова:

ишемическая
болезнь сердца,
сахарный диабет
2 типа, микроРНК,
холестерин,
триглицериды.

Запорожский
медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 5-12

Материалы и методы. В исследование включили 58 пациентов со стабильной ИБС и сахарным диабетом 2 типа, 22 больных ИБС без диабета и 19 здоровых лиц контрольной группы. МикроРНК-27а-3р и -221-3р определяли в плазме крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для нормализации использовали малую ядерную РНК U6.

Результаты. Самые низкие уровни циркулирующих микроРНК-27а и -221 установлены у больных ИБС и диабетом. Уменьшение обеих микроРНК у пациентов с диабетом оказалось значимым по сравнению не только с контролем ($p = 0,024$, $p = 0,006$), но и с больным ИБС без диабета ($p = 0,011$, $p = 0,001$). У пациентов с ИБС без диабета уровни микроРНК-27а и -221 изменялись незначительно. У больных ИБС с диабетом уровень микроРНК-221 достоверно положительно коррелировал с холестерином липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($R = 0,382$, $p = 0,003$), а микроРНК-27а с пограничной статистической значимостью негативно коррелировала с триглицеридами (ТГ) ($R = -0,284$, $p = 0,051$), положительно – с ХС ЛПВП ($R = 0,257$, $p = 0,078$). Более низкий уровень микроРНК-27а (первая тертиль) ассоциировался со значимым увеличением ТГ по сравнению с третьей тертилью ($p = 0,004$) и значимым снижением ХС ЛПВП по сравнению со второй ($p = 0,001$) и третьей ($p = 0,023$) тертилями. Пациенты с более низким уровнем микроРНК-221 (первая тертиль) имели значительно сниженный уровень ХС ЛПВП относительно третьей тертили ($p = 0,007$).

Выводы. Результаты показали значительное снижение уровней циркулирующих микроРНК-27а и -221 у больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа и отсутствие изменений обеих микроРНК у пациентов без диабета. У больных ИБС с диабетом более низкая экспрессия микроРНК-27а ассоциировалась со значимым повышением ТГ и значимым снижением уровня ХС ЛПВП, а низкий уровень микроРНК-221 ассоциировался только с уменьшением ХС ЛПВП.

Цукровий діабет 2 типу асоціюється з широким спектром макро- і мікросудинних ускладнень, що зумовлюють основну частину медико-соціального тягаря діабету і призводять до скорочення тривалості життя пацієнтів, зниження його якості [1]. Хоча важливі всі судинні ускладнення діабету, провідною причиною госпіталізації і смерті хворих на цукровий діабет 2 типу є ішемічна хвороба серця (ІХС) [2]. За даними реєстру CLARIFY, в пацієнтів із хронічними коронарними синдромами цукровий діабет асоціюється зі збільшенням ризику серцево-судинної (на 39 %) та загальної (на 38 %) смертності незалежно від демографічних даних, анамнезу, фракції викиду лівого шлуночка або застосування препаратів вторинної профілактики (зокрема антитромбоцитарних препаратів і статинів) [3]. Ці дані визначають необхідність пошуку нових агресивних профілактичних і терапевтичних стратегій зменшення серцево-судинного ризику. Найважливіше значення під час розроблення цих заходів має з'ясування молекулярних механізмів розвитку та прогресування атеросклерозу при діабеті.

У патогенезі серцево-судинних захворювань важливе значення мають некодуючі РНК, найбільш вивченими є мікроРНК – малі некодуючі РНК завдовжки 17–22 нуклеотидів [4]. Остання версія онлайн-бази miRBase-22 включає 1917 попередників і 2654 зрілих мікроРНК людини. МікроРНК пригнічують експресію цільових генів на посттранскрипційному рівні. Одна мікроРНК може впливати на сотні генів-мішеней, і будь-який окремий ген може бути мішенню для множинних мікроРНК.

Результати численних експериментальних досліджень дають підстави вважати, що мікроРНК – ключові регулятори молекулярних мереж у розвитку та функціонуванні багатьох типів клітин, а також у патогенезі серцево-судинних (зокрема атеросклерозу й ІХС), кардіометаболічних (включаючи дисліпідемії, діабет) захворювань [4,5]. У біологічних рідинах виявляють позаклітинні, циркулюючі мікроРНК, їх активно досліджують як потенційні біомаркери для стратифікації пацієнтів або моніторингу перебігу захворювань. Нещодавно встановили, що циркулюючі мікроРНК як регулятори органного гомеостазу можуть забезпечувати міжклітинну гормоноподібну комунікацію між клітинами різних типів [4]. Однак досі не з'ясована функціональна значущість взаємозв'язків мікроРНК та їхніх мішеней на організмі-

вому рівні, вплив ефектів мікроРНК у конкретних типах клітин на організм загалом [5].

Важлива проблема при діабетичних серцево-судинних захворюваннях – зв'язок між ліпідним обміном і мікроРНК [6]. Дослідження останніх десятиліть показали важливі функції мікроРНК у регуляції ліпідного обміну та гіперліпідемії [7]. Визначили чимало мікроРНК із підтвердженими генами-мішенями, що контролюють метаболізм ліпідів і ліпопротеїнів [8]. Одна з мікроРНК, що контролюють багато генів ліпідного гомеостазу, – мікроРНК-27а [8,9]. З іншого боку, гіперліпідемія може впливати на експресію специфічних мікроРНК, які регулюють експресію генів, що відіграють важливу роль в ініціації та прогресуванні атеросклеротичних уражень [10]. До мікроРНК, експресія яких суттєво змінюється при високих концентраціях холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), належить мікроРНК-221 [10]. МікроРНК-27а та -221 залучені в регуляцію багатьох патофізіологічних процесів, асоційованих з патогенезом атеросклерозу та цукрового діабету 2 типу [11–15]. Зміни рівнів цих мікроРНК виявили в циркуляції пацієнтів із ІХС, і з діабетом [16–18].

Мета роботи

Вивчити рівні циркулюючих мікроРНК-27а, -221 та їхні взаємозв'язки з ліпідними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи здійснення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі учасники дослідження підписали інформовану згоду на участь.

У дослідження залучили 58 пацієнтів з ІХС та супутнім цукровим діабетом 2 типу, 22 хворих на стабільну ІХС без діабету; група контролю – 19 практично здорових осіб. Діагноз ІХС верифікували за наявністю в анамнезі інфаркту міокарда чи коронарного атеросклерозу (за да-

ними інвазивної коронароангіографії або комп'ютерної ангіографічної томографії). Також усі хворі пройшли тест із дозованим фізичним навантаженням (третімил-тест). Діагноз цукрового діабету верифікували за критеріями ВООЗ (1999, 2019 р.) і згідно з наказом МОЗ України № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті типу 2» від 21.12.2012 р. (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 310 від 08.05.2014 р.). Ступінь компенсації вуглеводного обміну у хворих на діабет оцінювали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Критерії виключення – гострий інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія <30 днів до залучення в дослідження, хронічна серцева недостатність III–IV функціональних класів, гемодинамічно значущі вади серця, резистентна артеріальна гіпертензія, інсулінозалежний цукровий діабет, порушення гормонопродукувальної функції щитовидної залози, ревматизм та інші системні захворювання, гострі та хронічні у стадії загострення захворювання внутрішніх органів, тяжка ниркова й печінкова недостатність, обструктивні захворювання легень, онкологічні захворювання, алкоголізм, наркоманія. Усі хворі на ІХС отримували не менше ніж 3 місяці стандартну терапію: ацетилсаліцилову кислоту 75–100 мг або комбінацію ацетилсаліцилової кислоти з клопидогрелем 75 мг, статини (аторвастатин 20–40 мг або розувастатин 10–20 мг), бета-адреноблокатор (бісопролол 2,5–10,0 мг), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II. Пацієнти з діабетом отримували метформін 500–2000 мг або його комбінацію з препаратами сульфонілсечовини (гліметірид 1–4 мг або гліклазид 30–60 мг).

Лабораторні дослідження виконали в лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень, клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України». МікроРНК-27а (27а-3р) і -221 (221-3р) визначали у плазмі крові методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Кров для дослідження мікроРНК у пацієнтів брали вранці натще з ліктьової вени з мінімальною перетяжкою джгутом у вакутайнери VACUTEST із K₂EDTA (антикоагулянт). Плазму крові зберігали до аналізу при -20 °С не більше ніж 1 місяць. МікроРНК виділяли з плазми, використовуючи набір «NucleoSpin miRNA Plasma» (Macherey-Nagel, ФРН), їхню концентрацію визначали на флуорометрі «Qubit 3» (Life Technologies, США) із застосуванням набору реагентів «Qubit™ microRNA» (Thermo Fisher Scientific, США). Зворотну транскрипцію здійснили, використавши набори «TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit» (Applied Biosystems, США), специфічні петльові праймери Hsa-miR-27a (assay ID 000408, Applied Biosystems, США) і Hsa-miR-221 (assay ID 000524, Applied Biosystems, США). Аналіз експресії мікроРНК здійснили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу за допомогою апарата «Система детекції «CFX96 Touch» (BioRad, США), застосувавши набори реагентів для контролю та аналізу експресії мікроРНК «TaqMan microRNA Assay» (Thermo Fisher Scientific, США) і «TaqMan® Universal PCR Master Mix» (Thermo Fisher Scientific, США) відповідно до інструкції

виробника. Як ендогенний контроль для зворотної транскрипції та ампліфікації використовували малу ядерну РНК U6 (U6 snRNA assay ID 001973, Applied Biosystems, США). Аналіз і розрахунок нормалізованої експресії мікроРНК виконали за допомогою програмного забезпечення CFX Manager Software (BioRad). Для нормалізації використовували малу ядерну РНК U6. Результати виражали у відносних одиницях (в. о.) щодо референтної РНК U6.

Рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у крові визначали ферментативним методом, використовуючи набори реактивів Cormay (Польща). Вміст ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Friedewald: ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ХС ЛПВЩ + ТГ / 5). Рівень HbA1c (%) у крові визначали фотометричним іонообмінним методом, застосовуючи тест-систему фірми Human GmbH (ФРН). Для визначення вмісту інсуліну в сироватці крові використовували імуноферментний метод і набір реактивів «Insulin ELISA» (DRG Instruments GmbH, ФРН). Показники глюкози крові натще визначали глюкозооксидазним методом, застосовували біохімічний аналізатор «Humalyzer 2000» № 18300 (ФРН).

Статистичне опрацювання даних виконали у програмі Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA, free version). Для перевірки відповідності розподілу кількісних показників нормальному закону використовували критерій Шапіро–Вілкі. Дані наведено як середнє значення ± середньоквадратичне відхилення в разі нормального розподілу, як медіана (Me) з квартильним розмахом (25 і 75 квартилі [Q1–Q3]) при розподілі, відмінному від нормального. Для парного порівняння двох груп використовували t критерій Стьюдента (в разі нормального розподілу) і U-тест Манна–Вітні з корекцією безперервності. Для множинного міжгрупового порівняння застосовували тест Краскела–Волліса. Кореляційний аналіз виконали з визначенням коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона, рангової кореляції Спірмена. Критичний рівень вірогідності нульової статистичної гіпотези (про відсутність відмінностей і впливів) становив <0,05.

Результати

Усі групи зіставні за статтю хворих (табл. 1). Пацієнти з ІХС та ІХС із діабетом не відрізнялися за віком, але були старші, ніж у групі контролю. Індекс маси тіла (ІМТ) у хворих на ІХС та діабет більший щодо показника хворих без діабету, але кількість пацієнтів з ожирінням у цих групах значущо не відрізнялась. ІМТ у контрольній групі нижчий, ніж в обох групах хворих. Між групами хворих на ІХС із діабетом і без нього не виявили відмінностей за наявністю гіпертонічної хвороби та курінням зараз чи в минулому, перенесеного інфаркту міокарда, фракцією викиду лівого шлуночка, систолічним і діастолічним артеріальним тиском (АТ), швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Рівні глюкози натще, HbA1c і індекс HOMA-IR у хворих на ІХС та діабет вищі, ніж у контрольній групі та у пацієнтів з ІХС без діабету. За рівнем HbA1c у 28 (48,28 %) хворих діабет був у фазі компенсації (≤7,0 %), в 11 (18,97 %) – субкомпенсації (7,1–7,5 %), у 19 (32,75 %) – декомпенсації (>7,5 %). У хворих на ІХС без діабету рівень глюкози натще значущо перевищував показник

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених

Показники, одиниці вимірювання	Контроль, n = 19	ІХС, n = 22	ІХС із діабетом, n = 58
Чоловіки, n (%)	12 (63,15)	18 (81,81)	46 (79,31)
Вік, роки (M ± σ)	41,18 ± 9,79	58,71 ± 7,53 p _{1,2} < 0,001	60,82 ± 7,55 p _{1,3} < 0,001
ІМТ, кг/м ² (M ± σ)	24,31 ± 3,51	29,70 ± 4,62 p _{1,2} < 0,001	32,92 ± 4,50 p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} = 0,003
Ожиріння, n (%)	0 (0,00)	10 (45,45) p _{1,2} < 0,001	36 (62,06) p _{1,3} < 0,001
Перенесений інфаркт міокарда, n (%)	–	18 (81,81)	42 (72,41)
Гіпертонічна хвороба, n (%)	–	20 (90,91)	56 (96,55)
Куріння, n (%)	8 (42,10)	12 (54,55)	32 (55,41)
Фракція викиду лівого шлуночка, % (M ± σ)	61,20 ± 4,92	54,24 ± 4,67 p _{1,2} < 0,001	55,81 ± 4,79 p _{1,3} = 0,002
Систолічний АТ, мм рт. ст. (M ± σ)	118,67 ± 5,95	133,37 ± 10,45 p _{1,2} < 0,001	134,97 ± 12,69 p _{1,3} < 0,001
Діастолічний АТ, мм рт. ст. (M ± σ)	75,25 ± 6,07	82,58 ± 7,01 p _{1,2} < 0,001	81,82 ± 8,14 p _{1,3} < 0,001
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73 м ² (M ± σ)	84,05 ± 18,54	70,94 ± 16,10 p _{1,2} = 0,005	69,79 ± 16,80 p _{1,3} = 0,002
Глюкоза, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	4,98 [3,85; 5,74]	5,47 [5,08; 5,89] p _{1,2} < 0,001	8,08 [6,64; 10,50] p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} < 0,001
Інсулін, мкМЕ/мл (Ме [Q1; Q3])	20,86 [10,17; 26,41]	20,89 [13,58; 26,85]	23,95 [16,68; 33,72]
НОМА-ІR (Ме [Q1; Q3])	4,35 [2,18; 5,86]	5,26 [3,11; 6,42]	9,77 [6,08; 13,45] p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} < 0,001
НbA1c, % (Ме [Q1; Q3])	5,18 [4,95; 5,54]	5,56 [5,11; 6,10]	6,90 [6,07; 8,05] p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} < 0,001

Таблиця 2. Циркулюючі мікроРНК-27а, -221 і ліпіди у хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу і без нього

Показники, одиниці вимірювання	Контроль, n = 19	ІХС, n = 22	ІХС із діабетом, n = 58
мікроРНК-27а, в. о. (Ме [Q1; Q3])	0,90 [0,61; 2,62]	1,37 [0,63; 2,86] p _{1,2} = 0,832	0,69 [0,32; 1,40] p _{1,3} = 0,024 p _{2,3} = 0,011
мікроРНК-221, в. о. (Ме [Q1; Q3])	1,05 [0,53; 1,77]	1,07 [0,62; 2,70] p _{1,2} = 0,667	0,54 [0,33; 0,91] p _{1,3} = 0,006 p _{2,3} = 0,001
ЗХС, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	5,14 [4,21; 5,91]	4,65 [3,91; 5,76] p _{1,2} = 0,219	4,52 [3,72; 5,78] p _{1,3} = 0,130 p _{2,3} = 0,810
ХС ЛПВЩ, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	1,40 [1,18; 1,74]	1,25 [1,07; 1,45] p _{1,2} = 0,134	1,05 [0,85; 1,21] p _{1,3} = 0,0001 p _{2,3} = 0,003
ТГ, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	0,99 [0,67; 1,51]	1,35 [0,85; 1,84] p _{1,2} = 0,048	1,73 [1,26; 2,73] p _{1,3} = 0,00001 p _{2,3} = 0,015
ХС ЛПНЩ, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	3,45 [2,21; 3,98]	2,78 [2,19; 3,44] p _{1,2} = 0,317	2,38 [1,71; 3,42] p _{1,3} = 0,073 p _{2,3} = 0,382

контролю. У групах дослідження не виявили вірогідні відмінності за рівнем інсуліну.

Найнижчі рівні циркулюючих мікроРНК-27а і -221 виявили у хворих на ІХС та діабет: вірогідно нижчі, ніж у групі контролю та нижчі, ніж у пацієнтів з ІХС без діабету (табл. 2). У хворих на ІХС без діабету показники обох мікроРНК перевищували контрольні значення, але різниця не вірогідна. Розбіжності між групами підтверджено під час множинного міжгрупового порівняння з використанням тесту Краскела–Волліса: для мікроРНК-27а – p = 0,011, для мікроРНК-221 – p = 0,0007.

Групи пацієнтів, яких обстежили, не відрізнялися за рівнями ЗХС і ХС ЛПНЩ (табл. 2). ХС ЛПВЩ у хворих на ІХС та діабет вірогідно нижчий, ніж у контрольній групі та в пацієнтів з ІХС без діабету. В обох групах хворих рівень ТГ перевищував показник контрольної групи; в пацієнтів з ІХС і діабетом рівень ТГ значущо вищий, ніж в осіб з ІХС без діабету.

Аналізуючи кореляційні взаємозв'язки мікроРНК з ліпідними показниками, встановили: в контрольній групі не виявили достовірних кореляцій, але на межі статистичної значущості рівень мікроРНК-27а позитивно корелював із ТГ (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена – R = 0,418, p = 0,059), негативно – з ХС ЛПНЩ (R = -0,377, p = 0,092). У хворих на ІХС без діабету не було значущих кореляцій. У пацієнтів з ІХС і діабетом рівень мікроРНК-221 вірогідно позитивно корелював із ХС ЛПВЩ (R = 0,382, p = 0,003). У хворих на ІХС та діабет мікроРНК-27а з пограничною статистичною значущістю негативно корелювала з ТГ (R = -0,284, p = 0,051), позитивно – з ХС ЛПВЩ (R = 0,257, p = 0,078).

Для детальнішого вивчення виявлених взаємозв'язків проаналізували ліпідні показники у хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу, розподіливши їх на тертилі залежно від рівнів циркулюючих мікроРНК-27а і -221. Тертилі за мікроРНК-27а становили: 1 тертиль – <0,43 в. о. (n = 19); 2 тертиль – від 0,43 до ≤1,10 в. о. (n = 19); 3 тертиль – >1,10 в. о. (n = 20). Тертилі за мікроРНК-221: 1 тертиль – <0,39 в. о. (n = 19); 2 тертиль – від 0,39 до ≤0,85 в. о. (n = 19); 3 тертиль – >0,85 в. о. (n = 20).

Порівнюючи рівні ЗХС і ХС ЛПНЩ у тертилях за мікроРНК-27а, чітких закономірностей не виявили: рівні і ЗХС, і ХС ЛПНЩ незначущо підвищувалися від першої до другої тертилі, а в третій вірогідно менші, ніж у другій (табл. 3). У результаті множинного порівняння за результатами тесту Краскела–Волліса встановили: відмінності між тертилями в рівнях ХС ЛПНЩ незначущі, а в рівнях ЗХС – на межі статистичної значущості. Рівень ХС ЛПВЩ в першій (нижній) тертилі вірогідно нижчий, ніж у другій і третій тертилях. Ці міжтертильні розбіжності виявилися значущими й за результатами тесту Краскела–Волліса. Рівень ТГ найвищий у першій тертилі, послідовно знижувався до найменших значень у третій тертилі. Різниця між першою і третьою тертилями вірогідна, а між першою та другою – в межах пограничної статистичної значущості. Ці розбіжності підтверджено за результатами множинного міжтертильного порівняння.

Аналіз ліпідних показників залежно від мікроРНК-221 не показав вірогідні зміни ЗХС, ТГ і ХС ЛПНЩ (табл. 4). Рівень ХС ЛПВЩ найменший у першій тертилі, зростав до максимального значення в третій тертилі; відмінності статистично значущі. Тест Краскела–Волліса також показав значущість розбіжностей за рівнями ХС ЛПВЩ між тертилями, що визначені за мікроРНК-221.

Обговорення

Результати дослідження свідчать про зниження рівнів циркулюючих мікроРНК-27а і -221 у хворих на ІХС і цукровий діабет 2 типу порівняно з контролем і пацієнтами з ІХС без діабету. Зменшення мікроРНК-27а асоціювалося зі зниженням ХС ЛПВЩ і підвищенням ТГ, а низькі показники мікроРНК-221 пов'язані зі зни-

Таблиця 3. Ліпідні показники в тертилях за мікроРНК-27а у хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу

Тертиль мікроРНК-27а	ЗХС (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	ХС ЛПВЩ (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	ТГ (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	ХС ЛПНЩ (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]
1	4,88 [3,46; 6,19]	0,80 [0,76; 0,98]	2,71 [1,44; 4,38]	2,43 [1,24; 3,31]
2	5,22 [4,06; 5,68]	1,15 [0,99; 1,36]	1,61 [1,31; 2,59]	3,02 [2,20; 3,79]
3	3,98 [3,39; 4,42]	1,07 [0,89; 1,21]	1,40 [0,99; 1,95]	2,22 [1,67; 2,61]
Тест Краскела–Волліса	$p = 0,062$	$p = 0,005$	$p = 0,014$	$p = 0,152$
Значущість відмінностей при парному порівнянні	$p_{1-3} = 0,128$ $p_{1-2} = 0,985$ $p_{2-3} = 0,012$	$p_{1-3} = 0,023$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,322$	$p_{1-3} = 0,004$ $p_{1-2} = 0,086$ $p_{2-3} = 0,138$	$p_{1-3} = 0,780$ $p_{1-2} = 0,239$ $p_{2-3} = 0,043$

Таблиця 4. Ліпідні показники в тертилях за мікроРНК-221 у хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу

Тертиль мікроРНК-221	ЗХС (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	ХС ЛПВЩ (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	ТГ (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	ХС ЛПНЩ (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]
1	5,30 [3,63; 6,05]	0,94 [0,73; 1,12]	2,46 [1,41; 3,16]	3,09 [1,53; 3,61]
2	4,14 [3,71; 5,55]	1,10 [0,80; 1,22]	1,44 [1,16; 2,60]	2,39 [1,45; 3,11]
3	4,79 [3,54; 6,47]	1,21 [0,97; 1,40]	1,80 [1,26; 2,84]	2,80 [1,80; 4,58]
Тест Краскела–Волліса	$p = 0,367$	$p = 0,029$	$p = 0,252$	$p = 0,3522$
Значущість відмінностей при парному порівнянні	$p_{1-3} = 0,908$ $p_{1-2} = 0,223$ $p_{2-3} = 0,234$	$p_{1-3} = 0,007$ $p_{1-2} = 0,201$ $p_{2-3} = 0,191$	$p_{1-3} = 0,325$ $p_{1-2} = 0,123$ $p_{2-3} = 0,435$	$p_{1-3} = 0,665$ $p_{1-2} = 0,223$ $p_{2-3} = 0,234$

женням ХС ЛПВЩ. У пацієнтів із діабетом рівні ТГ були вірогідно вищі, а ХС ЛПВЩ – нижчі, ніж у контрольній групі та хворих на ІХС без діабету. У хворих на ІХС без діабету не виявили зміни рівнів мікроРНК порівняно з контролем, не визначили взаємозв'язки з ліпідними показниками.

Результати сучасних досліджень циркулюючих мікроРНК-27а і -221 у хворих і на ІХС, і на діабет суперечливі. Є дані як про зниження рівнів мікроРНК-27а, так і про їхнє підвищення в пацієнтів із документованим атеросклеротичним ураженням коронарних артерій [16, 19]. У дослідженнях мікроРНК-221 визначили зменшення її рівнів у циркуляції пацієнтів з ІХС пропорційно тяжкості коронарного атеросклерозу або відсутність змін у хворих зі значущим стенозом коронарних артерій [16, 20, 21]. При цукровому діабеті 2 типу, за результатами одних досліджень, рівні мікроРНК-27а, -221 перевищували показники здорового контролю, а за іншими даними, значущих відхилень цих циркулюючих мікроРНК у пацієнтів із діабетом не було [17, 18, 22, 23]. Втім є відомості про вищу експресію мікроРНК-27а у крові хворих на цукровий діабет 2 типу з ІХС порівняно з пацієнтами з діабетом без ІХС [24].

У нашому дослідженні вперше оцінювали рівні мікроРНК-27а, -221 у пацієнтів із поєднанням ІХС і діабету порівняно зі здоровим контролем і нормоглікемічними хворими на ІХС. У результаті виявили вірогідне зниження обох мікроРНК, суттєвих відхилень рівнів мікроРНК-27а, -221 у хворих на ІХС без діабету не визначили.

Суперечливість відомих даних про зміни рівнів циркулюючих мікроРНК-27а, -221 у хворих на ІХС і на діабет можна пояснити впливом низки чинників, як-от різний біологічний матеріал (цільна кров, плазма, сироватка), гемоліз, умови центрифугування, об'єм аліквот, умови зберігання, обробка зразків, методи екстракції, використання різних методів кількісного визначення (полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу, мікрочіпи, секвенування), різні способи нормалізації результатів і вибір референтних мікроРНК, приймання пацієнтами деяких лікарських препаратів, наявність супутньої патології, фізична активність хворих [25].

Вищі значення тригліцеридів і знижені рівні ХС ЛПВЩ, визначені в залучених у наше дослідження хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, – найпоширеніші кількісні зміни ліпідів при діабеті, для якого характерні також якісні зміни ЛПНЩ із переважанням дрібних, щільних частинок. Патолофізіологія діабетичної дисліпідемії складна й залишається не до кінця зрозумілою [26].

Виявлене зниження циркулюючої мікроРНК-27а у хворих на ІХС і діабет, що асоціюється з характерними для діабету гіпертригліцеридемією та зменшенням ХС ЛПВЩ, може бути свідченням потенційної участі мікроРНК-27а у формуванні ліпідних порушень саме при діабеті, оскільки у хворих на ІХС без діабету не визначили зміни і будь-які зв'язки мікроРНК із ліпідними фракціями.

Вважають, що циркулюючі мікроРНК функціонально активні й можуть регулювати цільові РНК у клітинах-реципієнтах, полегшуючи міжклітинну гормоноподібну передачу епігенетичної інформації між різними типами клітин [4]. Для мікроРНК-27а валідовано багато генів-мішеней, що контролюють ліпідний гомеостаз: ABCA1, OSBPL6, ACAT1, SR-BI, LDLR, LDLRAP1, RXR α , PPAR γ , HMGCR, GPAM, NDST1, ANGPTL3, LPL, FASN. Ці гени залучені в регуляцію транспорту та відтоку холестерину (зворотного транспорту холестерину), внутрішньоклітинного гомеостазу холестерину, поглинання ХС ЛПВЩ, кліренсу ApoB100-вмісних ліпопротеїнів (ЛПДНЩ, ЛППЩ, ЛПНЩ), транскрипційну регуляцію генів ліпідного обміну, біосинтезу холестерину, метаболізму тригліцерид-багатих ліпопротеїнів [8, 9]. Але остаточно не з'ясовано, наскільки значущий кожен із цих ефектів для системного гомеостазу ліпідів і при різних патологічних станах.

У дослідженнях *in vivo* з селективною модуляцією мікроРНК-27а встановлено: збільшення експресії мікроРНК-27а в печінці мишей за допомогою внутрішньовенного введення міміка або аденовірусу, що кодує мікроРНК-27а, призводило до зниження плазматичних рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ і підвищення ХС ЛПВЩ [9, 27]. В експериментальних моделях діабету в мишей встановлено істотне зниження експресії мікроРНК-27а в печінці [28].

Клінічні дослідження також свідчать про зв'язок циркулюючої мікроРНК-27а з ліпідним обміном. Так, P. de Candia et al. під час обстеження пацієнтів із переддіабетом і діабетом встановили значущу негативну кореляцію циркулюючої мікроРНК-27а з ТГ [22]. Ба більше, мікроРНК-27а негативно корелювала з ХС, ХС ЛПНЩ, позитивно – з ХС ЛПВЩ, але невірогідно. Цим даним відповідають результати нашого дослідження.

Відзначимо, що зниження циркулюючої мікроРНК-27а у хворих на ІХС та діабет супроводжується не тільки ліпідними зрушеннями, але і прогресуванням глюкометаболічного дисбалансу. Згідно з даними раніше опублікованого аналізу, зменшення експресії мікроРНК-27а в таких пацієнтів асоціювалося зі збільшенням глікемії [29], а знижені рівні мікроРНК-221 негативно корелювали з індексом інсулінорезистентності.

Немає відомостей про здатність мікроРНК-221 контролювати гени, що регулюють метаболізм ліпідів, і серед мікроРНК, що регулюють ліпідний метаболізм, мікроРНК-221 не розглядають [8]. Проте експериментальні дані свідчать: ліпіди та ліпопротеїни можуть впливати на експресію мікроРНК-221. Так, порівнюючи експресію понад 500 мікроРНК у парах напівсисбів бабуїнів з вираженими відмінностями за рівнем ХС ЛПНЩ, G. M. Karere et al. встановили значуще зниження експресії мікроРНК-221 і в печінці, і в мононуклеарах периферичної крові при високих концентраціях ХС ЛПНЩ [10,30]. У цих дослідженнях експресія мікроРНК-27а при підвищенні ХС ЛПНЩ не змінювалась. Kothapalli D. et al. в експериментах *in vitro* та *in vivo* виявили зменшення експресії мікроРНК-221 у гладеньком'язових клітинах судин і стінці аорти мишей під впливом апоЕ-вмісних ЛПВЩ, а апоЕ-збіднені ЛПВЩ не впливали на експресію мікроРНК-221 [31]. У клінічних дослідженнях визначили позитивну кореляцію циркулюючої мікроРНК-221 із ТГ у хворих на діабет [18], негативну кореляцію з ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ІХС [20]. Зважаючи на результати нашого дослідження, привертає увагу встановлене Y. Zhou et al. зниження плазмових рівнів мікроРНК-221 у безсимптомних пацієнтів з ізольованим зниженням ХС ЛПВЩ [32]. Отже, можна передбачати, що виявлена нами асоціація знижених рівнів мікроРНК-221 зі зменшенням ХС ЛПВЩ може бути проявом негативного впливу на експресію цієї мікроРНК порушеного метаболізму ЛПВЩ, характерного для діабету.

Наше дослідження показало зменшення вивільнення мікроРНК-27а, -221 у системну циркуляцію при поєднанні ІХС із цукровим діабетом 2 типу. У хворих на ІХС без діабету дисрегуляцію цих мікроРНК не визначили. Зважаючи на визнану функціональну біоактивність циркулюючих мікроРНК, доведено залучення мікроРНК-27а та -221 у патогенез і діабету, й атеросклерозу, встановлена аберантна експресія цих мікроРНК при поєднаній патології може бути одним зі специфічних чинників атерогенезу при діабеті. За результатами аналізу, тільки при поєднанні ІХС із діабетом визначали зв'язки між мікроРНК-27а, -221 та показниками ліпідного метаболізму. Особливо важливими в контексті діабетичної дисліпідемії, вочевидь, є ліпідні взаємозв'язки мікроРНК-27а. Асоціації зменшення рівнів циркулюючої мікроРНК-27а з властивими діабету гіпертригліцеридемією, зниженням ХС ЛПВЩ, з одного боку, та відомі ефекти мікроРНК-27а

щодо контролю механізмів гомеостазу холестерину та ліпопротеїнів, з іншого, дають підстави вважати: серед численних процесів ліпідного метаболізму, що контролюються мікроРНК-27а, для системного гомеостазу ліпідів найважливішим наслідком редукованого вивільнення цієї мікроРНК у циркуляцію при діабеті є пертурбація метаболізму ЛПВЩ і тригліцерид-багатих ліпопротеїнів. Результати дослідження дають підстави вважати мікроРНК-27а можливим предиктором кардіометаболічних розладів і потенційною терапевтичною мішенню. Але для підтвердження прогностичної, діагностичної, терапевтичної значущості циркулюючої мікроРНК-27а необхідні детальніші дослідження в більших когортах пацієнтів із діабетом і не тільки з серцево-судинними захворюваннями.

Висновки

1. У результаті дослідження циркулюючих мікроРНК-27а та -221 у хворих на ІХС та на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу тільки в пацієнтів із діабетом виявили значущі пертурбації: рівні мікроРНК-27а і мікроРНК-221 вірогідно знижувалися та корелювали з ліпідними показниками.

2. Зниження рівнів мікроРНК-27а у хворих на ІХС із цукровим діабетом 2 типу асоціювалося зі зростанням рівнів тригліцеридів і зменшенням ХС ЛПВЩ, а низькі показники мікроРНК-221 пов'язані зі зменшенням ХС ЛПВЩ.

3. Результати дослідження можуть вказувати на залучення циркулюючої мікроРНК-27а в механізми формування діабетичної дисліпідемії, свідчать про можливість її використання як додаткового прогностичного, діагностичного біомаркера та обґрунтовують доцільність наступних досліджень цієї мікроРНК як потенційної терапевтичної мішені при кардіометаболічних розладах.

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження дають підстави вважати доцільним продовження вивчення мікроРНК-27а як можливого предиктора ліпідних порушень при кардіометаболічних захворюваннях, визначення терапевтичних можливостей впливу на експресію цієї мікроРНК, оцінювання патогенетичної, клінічної значущості мікроРНК-модифікувальних підходів до профілактики і лікування серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті.

Фінансування

Дослідження є фрагментом НДР ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»: «Вивчити роль циркулюючих мікрорибонуклеїнових кислот у контролі метаболічних та імунозапальних чинників атерогенезу при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу», № держреєстрації 0117U003027.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 20.09.2021

Після доопрацювання / Revised: 04.10.2021

Прийнято до друку / Accepted: 11.10.2021

Відомості про авторів:

Серік С. А., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, зав. відділу ішемічної хвороби серця і метаболічних порушень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-6257-3566](https://orcid.org/0000-0001-6257-3566)

Сердобінська-Канівець Е. М., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу ішемічної хвороби серця і метаболічних порушень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-3888-8215](https://orcid.org/0000-0002-3888-8215)

Бондар Т. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-2501-317X](https://orcid.org/0000-0002-2501-317X)

Information about authors:

Serik S. A., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Ischemic Heart Disease and Metabolic Disorders, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv. Serdobinska-Kanivets E. M., MD, PhD, Researcher, Department of Ischemic Heart Disease and Metabolic Disorders, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Bondar T. M., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular-Genetic Research, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Сведения об авторах:

Серик С. А., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, зав. отделом ишемической болезни сердца и метаболіческих нарушений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Сердобинская-Канивець Э. Н., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ишемической болезни сердца и метаболіческих нарушений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков. Бондарь Т. Н., канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунобиохимических и молекулярно-генетических исследований, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Список літератури

- [1] Global trends in diabetes complications: a review of current evidence / J. L. Harding et al. *Diabetologia*. 2019. Vol. 62. Issue 1. P. 3-16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
- [2] Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 / T. R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, U. H. Panton. *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 17. Issue 1. P. 83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- [3] Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities / K.-H. Mak et al. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021. P. zwab011, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab011>
- [4] Noncoding RNAs in Cardiovascular Disease: Current Knowledge, Tools and Technologies for Investigation, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association / S. Das et al. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2020. Vol. 13. Issue 4. P. e000062. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000062>
- [5] Dexeimer P. J., Cochella L. MicroRNAs: From Mechanism to Organism. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020. Vol. 8. P. 409. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00409>
- [6] Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links / S. De Rosa et al. *Frontiers in Endocrinology*. 2018. Vol. 9. P. 2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002>
- [7] MicroRNA in cardio-metabolic disorders / X. Su, M. Nie, G. Zhang, B. Wang. *Clinica Chimica Acta*. 2021. Vol. 518. P. 134-141. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.03.024>
- [8] Desgagné V., Bouchard L., Guérin R. microRNAs in lipoprotein and lipid metabolism: from biological function to clinical application. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017. Vol. 55. Issue 5. P. 667-686. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0575>
- [9] MicroRNA 27a Is a Key Modulator of Cholesterol Biosynthesis / A. A. Khan et al. *Molecular and Cellular Biology*. 2020. Vol. 40. Issue 9. P. e00470-19. <https://doi.org/10.1128/MCB.00470-19>
- [10] Identification of coordinately regulated microRNA-gene networks that differ in baboons discordant for LDL-cholesterol / G. M. Karere et al. *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14. Issue 3. P. e0213494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213494>
- [11] Çakmak H. A., Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan Medical Journal*. 2020. Vol. 37. Issue 2. P. 60-71. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94>
- [12] The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis / W. J. Chen et al. *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 222. Issue 2. P. 314-23. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020>
- [13] Human miR-221/222 in Physiological and Atherosclerotic Vascular Remodeling / D. A. Chistiakov, I. A. Sobenin, A. N. Orekhov, Y. V. Bobryshev. *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 354517. <https://doi.org/10.1155/2015/354517>
- [14] MiR-27a promotes insulin resistance and mediates glucose metabolism by targeting PPAR-γ-mediated PI3K/AKT signaling / T. Chen et al. *Aging*. 2019. Vol. 11. Issue 18. P. 7510-7524. <https://doi.org/10.18632/aging.102263>
- [15] Palmitic Acid Induces MicroRNA-221 Expression to Decrease Glucose Uptake in HepG2 Cells via the PI3K/AKT/GLUT4 Pathway / F. Huang et al. *BioMed Research International*. 2019. Vol. 2019. P. 8171989. <https://doi.org/10.1155/2019/8171989>
- [16] Circulating MicroRNAs in Patients With Coronary Artery Disease / S. Fichtlscherer et al. *Circulation Research*. 2010. Vol. 107. Issue 5. P. 677-684. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.215566>
- [17] Circulating miRNA Profiles in Patients with Metabolic Syndrome / D. S. Karolina et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. Vol. 97. Issue 12. P. E2271-E2276. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1996>
- [18] Li M. Y., Pan S. R., Qiu A. Y. Roles of microRNA-221/222 in type 2 diabetic patients with post-menopausal breast cancer. *Genetics and Molecular Research*. 2016. Vol. 15. Issue 2. P. gmr.15027259. <https://doi.org/10.4238/gmr.15027259>
- [19] Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: A cross-sectional study / E. A. Polyakova et al. *International Journal of Cardiology*. 2021. Vol. 322. P. 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.043>
- [20] Predictive Effects of Circulating miR-221, miR-130a and miR-155 for Coronary Heart Disease: A Multi-Ethnic Study in China / Q. W. Jia et al. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017. Vol. 42. Issue 2. P. 808-823. <https://doi.org/10.1159/000478071>
- [21] Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease / X. Q. Ding et al. *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. P. 14925. <https://doi.org/10.1038/srep14925>
- [22] A unique plasma microRNA profile defines type 2 diabetes progression / P. de Candia et al. *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. Issue 12. P. e0188980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188980>
- [23] Whole blood microRNA levels associate with glycemic status and correlate with target mRNAs in pathways important to type 2 diabetes / N. Mononen et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. Issue 1. P. 8887. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43793-4>
- [24] Профіль мікроРНК, асоційованих з ІБС, у пацієнтів з сахарним діабетом 2 типу / Т. А. Швангірадзє і др. *Ожирение и метаболизм*. 2016. Т. 13. № 4. С. 34-38. <https://doi.org/10.14341/omet2016434-38>
- [25] Felekis K., Papanephytou C. Challenges in Using Circulating Micro-RNAs as Biomarkers for Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. Issue 2. P. 561. <https://doi.org/10.3390/ijms21020561>
- [26] Gonna H., Ray K. K. The importance of dyslipidaemia in the pathogenesis of cardiovascular disease in people with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019. Vol. 21. Issue S1. P. 6-16. <https://doi.org/10.1111/dom.13691>
- [27] MicroRNA-27a regulates hepatic lipid metabolism and alleviates NAFLD via repressing FAS and SCD1 / M. Zhang, W. Sun, M. Zhou, Y. Tang. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 14493. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15141-x>
- [28] Micro-RNA-27a/b negatively regulates hepatic gluconeogenesis by targeting FOXO1 / S. Wang et al. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2019. Vol. 317. Issue 5. P. E911-E924. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00190.2019>
- [29] Серік С. А., Сердобинська-Канівець Э. Н., Бондарь Т. Н. Циркулюючі мікроРНК у больових ішемічної хвороби серця і сахарним діабетом 2 типу. *Патологія*. 2020. Т. 17. № 3. С. 295-305. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221727>
- [30] Differential microRNA response to a high-cholesterol, high-fat diet in livers of low and high LDL-C baboons / G. M. Karere, J. P. Glenn, J. L. VandeBerg, L. A. Cox. *BMC Genomics*. 2012. Vol. 13. P. 320. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-320>

- [31] Apolipoprotein E-mediated cell cycle arrest linked to p27 and the Cox2-dependent repression of miR221/222 / D. Kothapalli et al. *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 227. Issue 1. P. 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.003>
- [32] The inverted pattern of circulating miR-221-3p and miR-222-3p associated with isolated low HDL-C phenotype / Y. Zhou et al. *Lipids in Health and Disease*. 2018. Vol. 17. Issue 1. P. 188. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0842-1>
- ### References
- [1] Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E., & Gregg, E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*, 62(1), 3-16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
- [2] Einarson, T. R., Acs, A., Ludwig, C., & Panton, U. H. (2018). Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), Article 83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- [3] Mak, K. -H., Vidal-Petiot, E., Young, R., Sorbets, E., Greenlaw, N., Ford, I., Tenders, M., Ferrari, R., Tardif, J. -C., A Udell, J., Escobedo, J., M Fox, K., Steg, P. G., & CLARIFY Investigators. (2021). Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. *European Journal of Preventive Cardiology*, Article zwab011. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab011>
- [4] Das, S., Shah, R., Dimmeler, S., Freedman, J. E., Holley, C., Lee, J. M., Moore, K., Musunuru, K., Wang, D. Z., Xiao, J., Yin, K. J., & American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Clinical Cardiology. (2020). Noncoding RNAs in Cardiovascular Disease: Current Knowledge, Tools and Technologies for Investigation, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, 13(4), Article e000062. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000062>
- [5] Dexheimer, P. J., & Cochella, L. (2020). MicroRNAs: From Mechanism to Organism. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, Article 409. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00409>
- [6] De Rosa, S., Arcidiacono, B., Chiefari, E., Brunetti, A., Indolfi, C., & Foti, D. P. (2018). Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Frontiers in Endocrinology*, 9, Article 2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002>
- [7] Su, X., Nie, M., Zhang, G., & Wang, B. (2021). MicroRNA in cardio-metabolic disorders. *Clinica Chimica Acta*, 518, 134-141. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.03.024>
- [8] Desgagné, V., Bouchard, L., & Guérin, R. (2017). microRNAs in lipoprotein and lipid metabolism: from biological function to clinical application. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 55(5), 667-686. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2016-0575>
- [9] Khan, A. A., Agarwal, H., Reddy, S. S., Arige, V., Natarajan, B., Gupta, V., Kalyani, A., Barthwal, M. K., & Mahapatra, N. R. (2020). MicroRNA 27a Is a Key Modulator of Cholesterol Biosynthesis. *Molecular and Cellular Biology*, 40(9), Article e00470-19. <https://doi.org/10.1128/MCB.00470-19>
- [10] Karere, G. M., Glenn, J. P., Birnbaum, S., Garcia, R., VandeBerg, J. L., & Cox, L. A. (2019). Identification of coordinately regulated microRNA-gene networks that differ in baboons discordant for LDL-cholesterol. *PLOS ONE*, 14(3), Article e0213494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213494>
- [11] Çakmak, H. A., & Demir, M. (2020). MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan Medical Journal*, 37(2), 60-71. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94>
- [12] Chen, W. J., Yin, K., Zhao, G. J., Fu, Y. C., & Tang, C. K. (2012). The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 222(2), 314-323. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020>
- [13] Chistiakov, D. A., Sobenin, I. A., Orekhov, A. N., & Bobryshev, Y. V. (2015). Human miR-221/222 in Physiological and Atherosclerotic Vascular Remodeling. *BioMed Research International*, 2015, Article 354517. <https://doi.org/10.1155/2015/354517>
- [14] Chen, T., Zhang, Y., Liu, Y., Zhu, D., Yu, J., Li, G., Sun, Z., Wang, W., Jiang, H., & Hong, Z. (2019). MiR-27a promotes insulin resistance and mediates glucose metabolism by targeting PPAR-γ-mediated PI3K/AKT signaling. *Aging*, 11(18), 7510-7524. <https://doi.org/10.18632/aging.102263>
- [15] Huang, F., Chen, J., Wang, J., Zhu, P., & Lin, W. (2019). Palmitic Acid Induces MicroRNA-221 Expression to Decrease Glucose Uptake in HepG2 Cells via the PI3K/AKT/GLUT4 Pathway. *BioMed Research International*, 2019, Article 8171989. <https://doi.org/10.1155/2019/8171989>
- [16] Fichtlscherer, S., De Rosa, S., Fox, H., Schwietz, T., Fischer, A., Liebetrau, C., Weber, M., Hamm, C. W., Röxe, T., Müller-Ardogan, M., Bonauer, A., Zeiher, A. M., & Dimmeler, S. (2010). Circulating MicroRNAs in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation Research*, 107(5), 677-684. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.215566>
- [17] Karolina, D. S., Tavintharan, S., Armugam, A., Sepramaniam, S., Pek, S. L. T., Wong, M. K., Lim, S. C., Sum, C. F., & Jayaseelan, K. (2012). Circulating miRNA Profiles in Patients with Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(12), E2271-E2276. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1996>
- [18] Li, M. Y., Pan, S. R., & Qiu, A. Y. (2016). Roles of microRNA-221/222 in type 2 diabetic patients with post-menopausal breast cancer. *Genetics and Molecular Research*, 15(2), Article gmr.15027259. <https://doi.org/10.4238/gmr.15027259>
- [19] Polyakova, E. A., Zaraiskii, M. I., Mikhaylov, E. N., Baranova, E. I., Galagudza, M. M., & Shlyakhto, E. V. (2021). Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: A cross-sectional study. *International Journal of Cardiology*, 322, 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.043>
- [20] Jia, Q. -W., Chen, Z. -H., Ding, X. -Q., Liu, J. -Y., Ge, P. -C., An, F. -H., Li, L. -H., Wang, L. -S., Ma, W. -Z., Yang, Z. -J., & Jia, E. -Z. (2017). Predictive Effects of Circulating miR-221, miR-130a and miR-155 for Coronary Heart Disease: A Multi-Ethnic Study in China. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 42(2), 808-823. <https://doi.org/10.1159/000478071>
- [21] Ding, X. Q., Ge, P. C., Liu, Z., Jia, H., Chen, X., An, F. H., Li, L. H., Chen, Z. H., Mao, H. W., Li, Z. Y., Gu, Y., Zhu, T. B., Li, C. J., Wang, L. S., Ma, W. Z., Yang, Z. J., & Jia, E. Z. (2015). Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease. *Scientific Reports*, 5, Article 14925. <https://doi.org/10.1038/srep14925>
- [22] de Candia, P., Spinetti, G., Specchia, C., Sangalli, E., La Sala, L., Uccellatore, A., Lupini, S., Genovese, S., Matarese, G., & Ceriello, A. (2017). A unique plasma microRNA profile defines type 2 diabetes progression. *PLOS ONE*, 12(12), Article e0188980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188980>
- [23] Mononen, N., Lyytikäinen, L. P., Seppälä, I., Mishra, P. P., Juonala, M., Waldenberger, M., Klopp, N., Illig, T., Leiviskä, J., Loo, B. M., Laaksonen, R., Oksala, N., Kähönen, M., Hutri-Kähönen, N., Raitakari, O., Lehtimäki, T., & Raitoharju, E. (2019). Whole blood microRNA levels associate with glycemic status and correlate with target mRNAs in pathways important to type 2 diabetes. *Scientific Reports*, 9(1), Article 8887. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43793-4>
- [24] Shvangiradze, T. A., Bondarenko, I. Z., Troshina, E. A., Shestakova, M. V., Ilyin, A. V., Nikankina, L. V., Karpukhin, A. V., Muzaffarova, T. A., Kipkeeva, F. M., Grishina, K. A., & Kuzevanova, A. Yu. (2016). Profil' mikroRNK, assotsiirovannykh s IBS, u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa [Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes]. *Ozhirenie i metabolismm*, 13(4), 34-38. <https://doi.org/10.14341/omet2016434-38> [in Russian].
- [25] Felekis, K., & Papanephytou, C. (2020). Challenges in Using Circulating Micro-RNAs as Biomarkers for Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), Article 561. <https://doi.org/10.3390/ijms21020561>
- [26] Gonna, H., & Ray, K. K. (2019). The importance of dyslipidaemia in the pathogenesis of cardiovascular disease in people with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(S1), 6-16. <https://doi.org/10.1111/dom.13691>
- [27] Zhang, M., Sun, W., Zhou, M., & Tang, Y. (2017). MicroRNA-27a regulates hepatic lipid metabolism and alleviates NAFLD via repressing FAS and SCD1. *Scientific Reports*, 7(1), Article 14493. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15141-x>
- [28] Wang, S., Ai, H., Liu, L., Zhang, X., Gao, F., Zheng, L., Yi, J., Sun, L., Yu, C., Zhao, H., & Li, Y. (2019). Micro-RNA-27a/b negatively regulates hepatic gluconeogenesis by targeting FOXO1. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 317(5), E911-E924. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00190.2019>
- [29] Serik, S. A., Serdobinska-Kanivets, E. M., & Bondar, T. M. (2020). Tsirkuliruyushchie mikroRNK u bol'nykh ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa i sakharnym diabetom 2 tipa [Circulating microRNAs in patients with ischemic heart disease with type 2 diabetes mellitus]. *Pathologia*, 17(3), 295-395. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221727> [in Russian].
- [30] Karere, G. M., Glenn, J. P., VandeBerg, J. L., & Cox, L. A. (2012). Differential microRNA response to a high-cholesterol, high-fat diet in livers of low and high LDL-C baboons. *BMC Genomics*, 13, Article 320. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-320>
- [31] Kothapalli, D., Castagnino, P., Rader, D. J., Phillips, M. C., Lund-Katz, S., & Assoian, R. K. (2013). Apolipoprotein E-mediated cell cycle arrest linked to p27 and the Cox2-dependent repression of miR221/222. *Atherosclerosis*, 227(1), 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.003>
- [32] Zhou, Y., Liu, M., Li, J., Wu, B., Tian, W., Shi, L., Zhang, J., & Sun, Z. (2018). The inverted pattern of circulating miR-221-3p and miR-222-3p associated with isolated low HDL-C phenotype. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), Article 188. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0842-1>