



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.012>



Джурабекова А.Т., Насретдинова М.Т.✉, Шомуродова Д.С., Камалова М.И.
Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Анализ уровня экспрессии микроРНК при развитии хронической ишемии головного мозга у пожилых на фоне дисфункции щитовидной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Джурабекова А.Т. – концепция исследования, обзор литературы; Насретдинова М.Т. – построение и расчет данных для статистического анализа; Шомуродова Д.С. – построение и расчет данных для статистического анализа; Камалова М.И. – редактирование.

Подана: 03.04.2024

Принята: 12.07.2024

Контакты: luna1088@mail.ru

Резюме

Введение. Несмотря на большое количество научных исследований, посвященных хронической ишемии головного мозга (ХИМ), остаются недостаточно изученными сопровождающие ее развитие многообразные механизмы, касающиеся в том числе митохондриальной аутофагии (миофагии) и влияния на эти процессы экспрессии микроРНК. Результаты выполненной в данном направлении представленной работы позволяют в определенной мере устранить недостаток сведений в этой области.

Цель. Изучить уровень экспрессии микроРНК при развитии хронической ишемии головного мозга у пожилых на фоне дисфункции щитовидной железы.

Материалы и методы. Объектом исследования явились образцы плазмы крови 32 пациентов с хронической ишемией мозга, 40 пациентов с сочетанной патологией – хронической ишемией мозга на фоне дисфункции щитовидной железы (гипотиреоза), а также 16 практически здоровых людей. В пробах плазмы крови определяли экспрессию микроРНК-126, микроРНК-21, микроРНК-155, микроРНК-15а, микроРНК-497.

Результаты. Установлено, что в формирование фенотипа ХИМ + гипотиреоз вносит существенный вклад эпигенетическая изменчивость, отражаемая изменением уровня экспрессии микроРНК. Поэтому микроРНК-126, микроРНК-21, микроРНК-155, микроРНК-15а, микроРНК-497 могут рассматриваться как диагностические и прогностические молекулярные маркеры в сложных диагностических случаях, а также в качестве мишеней для таргетного фармакологического воздействия в будущем, что перспективно с позиции персонализированного подхода к терапии пациентов с ХИМ, протекающей на фоне гипотиреоза.

Заключение. К настоящему времени накоплены данные, указывающие на нарушения регуляции функций ряда микроРНК, развивающиеся под воздействием ассоциированных с гипотиреозом факторов и выявляющиеся уже на ранней стадии формирования различных осложнений. Результаты исследований в этой области пока неоднозначны, что может быть обусловлено разнообразием специфических эффектов микроРНК в зависимости от типа изучаемых клеток, моделей, а также стадии течения гипотиреоза.

Ключевые слова: уровень экспрессии, микроРНК, хроническая церебральная ишемия, пожилой возраст, дисфункция щитовидной железы

Djurabekova A., Nasretdinova M.✉, Shomurodova D., Kamalova M.
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Analysis of MicroRNA Expression Level in Chronic Cerebral Ischemia in the Elderly against the Background of Thyroid Dysfunction

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Djurabekova A. – study concept, literature review; Nasretdinova M. – building and calculating data for statistical analysis; Shomurodova D. – building and calculating data for statistical analysis; Kamalova M. – editing.

Submitted: 03.04.2024

Accepted: 12.07.2024

Contacts: luna1088@mail.ru

Abstract

Introduction. Currently, despite a large number of scientific studies devoted to chronic cerebral ischemia, the mechanism of mitophagy and its function in this condition remains an incompletely studied issue. In this regard, working in this direction is relevant with promising solutions and new proposals for clinical treatment.

Purpose. To study levels of microRNA expression in chronic cerebral ischemia in the elderly against the background of thyroid dysfunction.

Materials and methods. The study material was 32 blood plasma samples from patients with chronic cerebral ischemia, 40 samples from patients with chronic cerebral ischemia with hyperthermia, as well as 16 blood plasma samples from healthy individuals. The expression of microRNA-126, microRNA-21, microRNA-155, microRNA-15a, microRNA-497 was determined.

Results. An epigenetic variability was found to contribute significantly to the formation of CHEM+hypothyroidism phenotype; therefore, microRNA-126, microRNA-21, microRNA-155, microRNA-15a, and microRNA-497 could be considered as diagnostic and prognostic molecular markers in complex diagnostic cases, as well as targets for targeted pharmacological action in the future, which was promising from the point of view of a personalized approach to therapy of CHEM+hypothyroidism.

Conclusion. Thus, data have been accumulated indicating a dysregulation of a number of microRNAs occurring under the influence of hypothyroidism-associated factors and being detected at early stages of various complications. The results of studies in this field are still ambiguous, that may be due to the diversity of microRNA specific effects depending on the type of cells studied, models, as well as hypothyroidism stage.

Keywords: expression level, microRNAs, chronic cerebral ischemia, elderly, thyroid dysfunction

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) рассматривается как малоэффективный функциональный застой, вызванный длительно текущими сосудистыми заболеваниями или нарушениями кровообращения. Он играет решающую роль в генезе



цереброваскулярных нарушений, нейродегенеративных процессов и может привести к таким заболеваниям, как сосудистая деменция (СД) и болезнь Альцгеймера (БА) [1, 3]. Исследования показали, что такие симптомы, как головная боль и головокружение, вызванные ХИМ, обратимы при устранении недостаточности мозгового кровоснабжения [6, 9]. Активная вторичная профилактика может снизить частоту рецидивов ишемического инсульта примерно на 80% [4, 11]. Напротив, риск острого инсульта, сосудистых когнитивных нарушений и деменции возрастает, если продолжающееся снижение мозгового кровотока не корректируется своевременно [2, 12]. По отдельным данным зарубежных коллег, частота ишемического инсульта во всем мире составила 64,8% при распространенности 76,5% [8].

В основе развивающихся патобиологических процессов лежат многообразные нарушения биохимических процессов, связанные в том числе с нарушениями функции митохондрий, участвующих в энергообеспечении клеток и тканей.

Помимо того, что митохондрии служат источником биоэнергии, они непосредственно регулируют запрограммированную гибель клеток [10]. Сообщается, что повреждение митохондрий является патологическим механизмом, приводящим к ишемической гибели нейронов, их аутофагии [5].

Аутофагию как путь внутриклеточной лизосомальной деградации можно разделить на каноническую и неканоническую. Показано, что процессы аутофагии включают индукцию и образование аутофагосом, а также поток аутофагии [7]. Аутофагический поток состоит из перемещения аутофагосом и их слияния с лизосомами с образованием аутофаголизосом, в которых аутофагическое содержимое расщепляется [13].

При некоторых нейродегенеративных заболеваниях, вызванных ХИМ, существенно значимой оказывается роль митофагии – процесса нацеливания поврежденных или дисфункциональных митохондрий и доставки их в лизосомы для деградации, полного самообновления и поддержания гомеостаза [1, 5, 14]. Митохондриальная аутофагия имеет двойную функцию. Ее отрицательным эффектом является индукция гибели нейронов (цитодеструктивная аутофагия), тогда как защитная функция этого процесса заключается в предотвращении накопления поврежденных митохондрий (цитопротекторная аутофагия).

Если ориентироваться на защитные свойства митофагии, ее можно эффективно использовать для достижения терапевтических целей. В сравнении с количеством исследований механизмов митофагии при острой церебральной ишемии, при ХИМ таковых проведенных на национальном и международном уровне выполнено недостаточно. В свете этих обстоятельств данное исследование было ориентировано на изучение факторов, имеющих отношение к регуляции механизма митофагии.

Выполненные рядом авторов исследования показали основанную на полученных результатах многообещающую перспективу использования циркулирующих микроРНК для лечения цереброваскулярных заболеваний головного мозга и гипотиреоза у пожилых лиц. Дисфункция щитовидной железы распространена среди населения, при этом легкие или субклинические формы могут присутствовать более чем у 10% лиц в возрасте старше 80 лет. Выявление аномальных концентраций гормонов щитовидной железы у людей в возрасте >60 лет представляет собой достаточно трудную задачу, поскольку клиническая картина дисфункции щитовидной железы обычно неспецифична, а старение связано с рядом физиологических

изменений, которые могут повлиять на результаты тестов лабораторной оценки функции щитовидной железы. Кроме того, наличие острых или хронических нетиреоидных заболеваний и использование лекарств, способных влиять на функциональное состояние щитовидной железы, часто мешают определению статуса щитовидной железы у пожилых людей. Ранняя диагностика и лечение явной дисфункции щитовидной железы имеют решающее значение в этой группе населения ввиду выраженного воздействия аномальных уровней циркулирующих гормонов щитовидной железы на ряд функциональных систем и органов, включая сердце, скелет и нервную систему. Клиническое значение легкой гиперактивности щитовидной железы остается неопределенным, а необходимость фармакологической коррекции субклинической дисфункции щитовидной железы активно обсуждается. Ряд крупных эпидемиологических исследований выявил связь между легкой дисфункцией щитовидной железы и краткосрочными, а также долгосрочными неблагоприятными ее последствиями.

Этиологические причины ишемии головного мозга, а также возникающие в результате ее влияния формы патологии опосредованы многогранным каскадом молекулярных механизмов, которые частично регулируются посттранскрипционной активностью, во многом определяемой уровнем экспрессии микроРНК.

МикроРНК представляют собой класс малых некодирующих молекул РНК, играющих решающую роль в патогенезе различных заболеваний. Текущие технологические достижения позволяют точно и с высокой пропускной способностью определять разнообразие микроРНК в различных тканях, в том числе и в плазме крови. В последнее время внеклеточные циркулирующие в крови микроРНК стали рассматриваться как высокостабильные биомаркеры заболеваний.

В этиологии цереброваскулярных нарушений микроРНК имеют различные паттерны экспрессии, которые модулируют патогенные процессы, включая атеросклероз (микроРНК-21, микроРНК-126), гиперлипидемию (микроРНК-33, микроРНК-125a-5p), гипертонию (микроРНК-155) и разрыв бляшки (микроРНК-125a-5p).

Вызванные последствием церебральной ишемии значительные изменения в транскриптоме микроРНК вовлекают микроРНК в патологический каскад событий, сводящихся к нарушению гематоэнцефалического барьера (микроРНК-15) и передаче сигналов о гибели клеток, опосредованной каспазой (микроРНК-497).

МикроРНК-497 способствует ишемической гибели нейронов путем подавления экспрессии Bcl-2 и Bcl-w, подтверждая роль апоптоза в патогенезе ишемического повреждения головного мозга.

Увеличение экспрессии микроРНК-497 головного мозга защищает нейрон и улучшает неврологический исход после ишемии. МикроРНК-126 была одной из первых открытых микроРНК, специфичных для сосудистой системы и играющих критическую роль в ее развитии (ангиогенезе). Уровень микроРНК-126 снижается при достаточно большом числе сосудистых заболеваний и опухолей, а повышение ее экспрессии благоприятно для таких форм патологий, как ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, диабетическая ангиопатия и др. Экспрессия микроРНК-126 оказалась наиболее значимо сниженной в группе пациентов с выраженными каротидными стенозами, что подтверждает тезис об атеропротективной роли указанной микроРНК. Одним из потенциальных механизмов такого эффекта может служить подавление микроРНК-126, молекул клеточной адгезии VCAM-1, необходимых для инициации процесса лейкоцитарной инфильтрации сосудистой стенки.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровень экспрессии микроРНК при развитии хронической ишемии головного мозга у пожилых на фоне дисфункции щитовидной железы.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились образцы плазмы крови 32 пациентов с хронической ишемией мозга, 40 пациентов с сочетанной патологией – хронической ишемией мозга на фоне дисфункции щитовидной железы (гипотиреоза), а также 16 практически здоровых людей.

В пробах плазмы крови определяли экспрессию микроРНК-126, микроРНК-21, микроРНК-155, микроРНК-15а, микроРНК-497.

Тотальная РНК, включая микроРНК, была получена из плазмы крови комбинированным методом с использованием набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия) и лизирующего реагента TRIzol® LS Reagent (Invitrogen, США).

Количество выделенной микроРНК определяли с помощью спектрофотометра NanoDrop 1000 NP (Thermo Scientific, США), выход продукта составил от 30 до 800 нг/мкл ($A_{260}/A_{280}=1,99$). Полученные образцы замораживали и хранили при $t = -40^\circ\text{C}$.

Для полученных образцов микроРНК проводили обратную транскрипцию на четырехканальном амплификаторе Veriti (Applied Biosystems, США) для получения комплементарной ДНК (кДНК) с использованием набора TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) по стандартной схеме, представленной производителем тест-систем. Амплификацию проводили на приборах RotorGene 6000 и RotorGene Q (Qiagen, Германия).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В выполненном нами исследовании уровни экспрессии микроРНК-126 продемонстрировали наибольшую отрицательную корреляцию со степенью каротидного стеноза ($r=-0,83$ и $r=-0,64$ соответственно). МикроРНК-21 описывается как «механо-микроРНК» исходя из ее роли в модуляции реакции сосудистой стенки на изменения напряжения сдвига тока крови. Дефицит микроРНК-21 ведет к нарушению пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (что выражается в нарушении их ремоделирования), а также к раннему развитию атеросклероза, некроза ядра атеросклеротической бляшки и поддержанию воспалительной реакции. Экспрессия микроРНК-21 резко снижена в области фиброзной покрышки разорвавшихся атеросклеротических бляшек, а ультразвукнаправленная доставка аналогов микроРНК-21 вела к стабилизации бляшки. С другой стороны, у пациентов с артериальной гипертензией гиперэкспрессия микроРНК-21 была сопряжена с эндотелиальной дисфункцией, снижением концентрации оксида азота и его метаболитов.

Установленные показатели диагностической надежности тестов определения микроРНК при хронической ишемии мозга на фоне гипотиреоза представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ уровней микроРНК показал, что экспрессия их отдельных представителей носит однонаправленный характер. Так, уровень экспрессии микроРНК-126 у пациентов с ХИМ снижен на 42,6% по сравнению с аналогичными значениями в контрольной группе, а у пациентов с ХИМ с гипотиреозом – на 72,6%, что совпадает с данными литературы. Уровень экспрессии микроРНК-21 у пациентов

Таблица 1

Диагностические характеристики тестов определения микроРНК при хронической ишемии мозга на фоне гипотиреоза

Table 1

Diagnostic characteristics of microRNA detection tests in chronic cerebral ischemia on the background of hypothyroidism

МикроРНК	RR	Se%, ДЧ	Sp%, ДС	PPV%, предсказательная цен- ность положительного результата теста	NPV%, предсказательная цен- ность отрицательного результата теста
МикроРНК-126	6,00	85,7	100,0	100,0	83,3
МикроРНК-21	5,92	89,3	95,6	78,6	77,1
МикроРНК-155	4,31	83,4	94,8	82,1	76,2
МикроРНК-15а	5,69	88,1	95,2	93,2	81,9
МикроРНК-497	4,78	90,3	96,4	95,2	80,7

Примечания: RR – relative risk, относительный риск; Se – sensitivity, чувствительность; Sp – specificity, специфичность; PPV – positive predictive value, положительное прогностическое значение теста; NPV – negative predictive value, отрицательное прогностическое значение теста.

с ХИМ незначительно снизился (на 12,2%), а у пациентов с сочетанием ХИМ и гипотиреоза снизился на 35,4%, способствуя развитию атеросклероза и поддержанию воспалительной реакции. МикроРНК-21 и микроРНК-126 имеют различные паттерны экспрессии, которые модулируют патогенные процессы, включая атеросклероз.

Подавление экспрессии miR-155 до 3,76 отн. ед. увеличивает пролиферацию, миграцию и способность эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга человека посредством снижения клеточного апоптоза и продукции активных форм кислорода.

У пациентов с ХИМ уровень экспрессии микроРНК-15а оказался сниженным на 38,1% по сравнению с контролем, а у пациентов с ХИМ с гипотиреозом – на 62,6%, что способствует ишемическому повреждению за счет ингибирования BCL-2, антиапоптотического гена.

У пациентов с ХИМ уровень экспрессии микроРНК-497 снижен на 32,6% по сравнению с контролем, а у пациентов с сочетанием ХИМ и гипотиреоза на 58,9%, что, вероятно, защищает нейроны и улучшает неврологический исход после ишемии и усиливает апоптоз за счет снижения уровня белков BCL-2.

Проведенный нами корреляционный анализ с показателями коагулограммы (табл. 2) у обследованных пациентов с хронической ишемией мозга без гипотиреоза показал, что между показателями протромбинового времени (ПТВ) и уровнем экспрессии микроРНК-126 выявлена слабая прямая связь $r=0,22$; уровнем экспрессии микроРНК-21 – $r=0,11$ (слабая прямая связь); уровнем экспрессии микроРНК-155 – $r=0,15$ (слабая прямая связь); уровнем экспрессии микроРНК-15а – $r=0,44$ (средняя прямая связь); уровнем экспрессии микроРНК-497 – $r=0,56$ (средняя прямая связь).

Между уровнем протромбинового индекса (ПТИ) и показателями экспрессии микроРНК-126 выявлена слабая прямая связь – $r=0,04$; показателями экспрессии микроРНК-21 – $r=0,19$ (слабая прямая связь); показателями экспрессии микроРНК-155 – $r=0,02$ (слабая прямая связь); показателями экспрессии микроРНК-15а – $r=0,45$ (средняя прямая связь); показателями экспрессии микроРНК-497 – $r=0,39$ (средняя прямая связь).



Таблица 2

Корреляционный анализ уровня экспрессии микроРНК с показателями коагулограммы у обследованных пациентов с хронической ишемией мозга без гипотиреоза (группа сравнения)
Table 2

Correlation analysis of microRNA expression level with coagulogram parameters in examined patients with chronic cerebral ischemia without hypothyreosis (comparison group)

Показатели	МикроРНК-126	МикроРНК-21	МикроРНК-155	МикроРНК-15а	МикроРНК-497
ПТВ, сек.	$r=0,02$	$r=0,01$	$r=0,15$	$r=0,44$	$r=0,56$
ПТИ, %	$r=0,04$	$r=0,19$	$r=0,02$	$r=0,45$	$r=0,39$
МНО	$r=-0,03$	$r=-0,06$	$r=-0,02$	$r=-0,06$	$r=-0,17$
АЧТВ, сек.	$r=0,02$	$r=0,22$	$r=0,12$	$r=0,58$	$r=-0,16$
Фибриноген, мг/дл	$r=0,07$	$r=-0,06$	$r=-0,08$	$r=0,13$	$r=0,58$

Сравнительный анализ между показателями уровня МНО и экспрессии микроРНК-126 выявил слабую обратную связь: $r=-0,03$; микроРНК-21 – $r=-0,02$ (слабая обратная связь); микроРНК-155 – $r=-0,02$ (слабая обратная связь); микроРНК-15а – $r=-0,06$ (слабая обратная связь) (табл. 2).

При исследовании корреляции между активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ) и экспрессией микроРНК-126 выявлена слабая обратная связь, $r=0,02$; микроРНК-21 – $r=0,22$ (слабая обратная связь); микроРНК-155 – $r=0,12$ (слабая прямая связь), микроРНК-15а – $r=0,58$ (средняя обратная связь); микроРНК-497 – $r=-0,16$ (слабая обратная связь).

Между содержанием фибриногена и уровнем экспрессии с микроРНК-126 выявлена слабая прямая связь, $r=0,07$; микроРНК-21 – $r=-0,06$ (слабая обратная связь); микроРНК-155 – $r=-0,08$ (слабая прямая связь); микроРНК-15а – $r=0,13$ (слабая прямая связь); микроРНК-497 – $r=0,58$ (средняя прямая связь).

Очевидно, что увеличение экспрессии улучшает неврологический исход после ишемии.

Проведен сравнительный анализ корреляционной связи уровня экспрессии микроРНК-101, микроРНК-142, микроРНК-27, микроРНК-339, микроРНК-424 в плазме крови пациентов, страдающих хронической ишемией головного мозга с гипотиреозом, с данными коагулограммы, которая отражает показатели свертываемости крови.

В ходе корреляционного анализа не было выявлено значимых связей между уровнем экспрессии miR-126, miR-21, miR-155 и показателями свертываемости крови у пациентов, страдающих хронической ишемией головного мозга с гипотиреозом.

Между микроРНК-15а и ПТВ, ПТИ, АЧТВ выявлена положительная средняя корреляционная связь ($r=0,42$; $r=0,43$; $r=0,58$ соответственно) в плазме крови пациентов, страдающих хронической ишемией головного мозга с гипотиреозом, что, видимо, связано с нарушением гематоэнцефалического барьера. Вместе с тем между микроРНК-15а и МНО и фибриногеном не было выявлено значимых связей.

Не было установлено также значимых связей между микроРНК-497 и МНО и АЧТВ, а вот с ПТИ, ПТВ и фибриногеном выявлена средняя положительная корреляционная связь (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционный анализ уровня экспрессии микроРНК с показателями коагулограммы у обследованных пациентов с хронической ишемией мозга с гипотиреозом (основная группа)

Table 3
Correlation analysis of microRNA expression level with coagulogram parameters in examined patients with chronic cerebral ischemia with hypothyroidism (main group)

Показатели	МикроРНК-126	МикроРНК-21	МикроРНК-155	МикроРНК-15а	МикроРНК-497
ПТВ, сек.	r=0,02	r=0,01	r=0,11	r=0,42	r=0,54
ПТИ, %	r=0,04	r=0,19	r=0,01	r=0,43	r=0,35
МНО	r=-0,05	r=-0,08	r=-0,02	r=-0,05	r=-0,14
АЧТВ, сек.	r=0,02	r=0,23	r=0,12	r=0,58	r=-0,15
Фибриноген, мг/дл	r=0,07	r=-0,06	r=-0,08	r=0,13	r=0,58

По данным выполненного исследования, у пациентов определяется повышение уровня холестерина на 28,8%, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), фосфолипидов; при этом содержание холестерина липопротеинов высокой плотности может оставаться нормальным или снижаться. Эти изменения обусловлены тем, что при гипотиреозе снижается скорость синтеза и распада липидов из-за сниженной активности фермента липопротеинлипазы, ухудшаются транспорт и выведение атерогенных липидов из организма с желчью. При этом скорость клиренса ЛПНП при гипотиреозе снижается.

По нашему мнению, широко распространенная точка зрения об атерогенном действии гипотиреоза сильно преувеличена. Более выраженные проявления атеросклероза при гипотиреозе наблюдаются только при наличии сопутствующей артериальной гипертензии (АГ). При наличии дислипидемии и АГ первичный гипотиреоз рассматривается как фактор риска развития атеросклероза, особенно у лиц пожилого и старческого возраста (табл. 4).

В плазме крови пациентов, страдающих хронической ишемией головного мозга с гипотиреозом, уровень экспрессии микроРНК-126 имел прямую корреляцию с содержанием общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности,

Таблица 4

Корреляционный анализ уровня экспрессии микроРНК с показателями липидного обмена у обследованных пациентов с хронической ишемией мозга, сочетанной с гипотиреозом (основная группа)

Table 4
Correlation analysis of microRNA expression level with lipid metabolism indicators in examined patients with chronic cerebral ischemia with hypothyroidism (main group)

Показатели	МикроРНК-126	МикроРНК-21	МикроРНК-155	МикроРНК-15а	МикроРНК-497
ОХ, ммоль/л	r=0,59	r=0,13	r=0,32	r=0,02	r=0,19
ЛПВП, ммоль/л	r=0,12	r=0,03	r=0,05	r=0,12	r=0,13
ЛПНП, ммоль/л	r=0,49	r=0,02	r=0,42	r=0,39	r=0,07
ТГ, ммоль/л	r=-0,50	r=-0,03	r=-0,04	r=-0,01	r=-0,08
Коэффициент атерогенности	r=0,68	r=0,61	r=0,06	r=0,05	r=0,36
Глюкоза в крови	r=0,42	r=0,53	r=0,01	r=0,10	r=0,28



Таблица 5
Корреляционный анализ уровня экспрессии микроРНК с показателями липидного обмена у обследованных пациентов с хронической ишемией мозга без гипотиреоза (группа сравнения)
Table 5
Correlation analysis of microRNA expression level with lipid metabolism parameters in examined patients with chronic cerebral ischemia without hypothyroidism (comparison group)

Показатели	МикроРНК-126	МикроРНК-21	МикроРНК-155	МикроРНК-15а	МикроРНК-497
ОХ, ммоль/л	r=0,61	r=0,14	r=0,34	r=0,26	r=0,21
ХС-ЛПВП, ммоль/л	r=0,13	r=0,04	r=0,05	r=0,12	r=0,13
ХС-ЛПНП, ммоль/л	r=0,49	r=0,02	r=0,42	r=0,39	r=0,07
ТГ, ммоль/л	r=-0,502	r=-0,024	r=-0,034	r=-0,012	r=-0,07
Коэффициент атерогенности	r=0,68	r=0,61	r=0,06	r=0,05	r=0,36
Глюкоза в крови	r=0,43	r=0,53	r=0,01	r=0,11	r=0,28

коэффициента атерогенности и глюкозы в крови ($r=0,59$; $r=0,49$; $r=0,68$; $r=0,42$ соответственно), обратную корреляцию – с уровнем концентрации триглицеридов ($r=0,50$) и незначительную слабую связь с содержанием липопротеинов высокой плотности. Экспрессия микроРНК-126 оказалась наиболее значимо сниженной в крови группы пациентов, страдающих хронической ишемией головного мозга с гипотиреозом, что подтверждает понижение ее экспрессии, которое в свою очередь способствуют развитию атеросклероза.

Уровень экспрессии микроРНК-21 имел незначительную прямую связь с содержанием общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и высокой плотности, триглицеридов. Привлекает внимание то обстоятельство, что между показателями содержания глюкозы и этих двух микроРНК – микроРНК-126 и микроРНК-21 существует средняя прямая корреляционная связь. Можно предположить, что дисфункция щитовидной железы оказывает влияние на повышение глюкозы в крови.

Осуществлен также корреляционный анализ уровня экспрессии микроРНК с показателями липидного обмена у обследованных пациентов с хронической ишемией мозга без гипотиреоза (группа сравнения) (табл. 5).

В ходе корреляционного анализа не было выявлено значимых корреляционных связей между уровнем экспрессии микроРНК-155 и показателями липидного обмена, кроме теста определения общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности ($r=0,32$; $r=0,42$). Между уровнем экспрессии микроРНК-15а и показателями липидного обмена отмечалась незначительная связь, но показатель холестерина липопротеинов низкой плотности имел прямую положительную связь. Увеличение экспрессии микроРНК-497 головного мозга защищает нейрон и улучшает неврологический исход после ишемии головного мозга.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени накоплены данные, указывающие на нарушения уровня экспрессии ряда микроРНК, развивающиеся под воздействием ряда ассоциированных с хронической ишемией мозга и дисфункцией щитовидной железы факторов.

Результаты исследований в этой области оказались неоднозначными, что может быть обусловлено различием специфических эффектов микроРНК в зависимости от типа изучаемых клеток, моделей, а также стадии течения гипотиреоза. В этой связи требуется дальнейшая расшифровка механизмов реализации действия отдельных микроРНК, проведение сравнительного анализа их эффектов в стандартизованных условиях эксперимента, оценка характера нарушений на разных этапах развития гипотиреоза, сравнение репрезентативности экспериментальных и клинических данных.

Данное исследование показало и многообещающее будущее использования тестов определения циркулирующих в плазме крови микроРНК в аспекте оказания лечебно-диагностической помощи пациентам с цереброваскулярными заболеваниями, связанными прежде всего с сочетанием поражений головного мозга и гипотиреоза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Andjelkovic A.V., Xiang J., Stamatovic S.M., Hua Y., Xi G., Wang M.M., et al. (2019) Endothelial targets in stroke: Translating animal models to human. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 39, pp. 2240–2247.
2. Anzell A.R., Maizy R., Przyklenk K., Sanderson T.H. (2018) Mitochondrial quality control and disease: Insights into ischemia-reperfusion injury. *Mol. Neurobiol.*, 55, pp. 2547–2564.
3. Arun S., Liu L., Donmez G. (2016) Mitochondrial biology and neurological diseases. *Curr. Neuropharmacol.*, 14, pp. 143–154.
4. Bartolomé A., García-Aguilar A., Asahara S.J., Kido Y., Guillén C., Pajvani U.B., et al. (2017) mTORC1 regulates both general autophagy and mitophagy induction after oxidative phosphorylation uncoupling. *Mol. Cell. Biol.*, 37, e00441–17.
5. Broughton B.R., Reutens D.C., Sobey C.G. (2009) Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*, 40, pp. 331–339.
6. Calabrese V., Giordano J., Signorile A., Laura Ontario M., Castorina S., De Pasquale C., et al. (2016) Major pathogenic mechanisms in vascular dementia: Roles of cellular stress response and hormesis in neuroprotection. *J. Neurosci. Res.*, 94, pp. 1588–1603.
7. Castillo K., Rojas-Rivera D., Lisbona F., Caballero B., Nassif M., Court F.A., et al. (2011) BAX inhibitor-1 regulates autophagy by controlling the IRE1 α branch of the unfolded protein response. *EMBO J.*, 30, pp. 4465–4478. doi: 10.1038/emboj.2011.318
8. Kamalova M., Khaidarov N., Islamov Sh. (2020) Pathomorphological Features of hemorrhagic brain strokes. *Journal of Biomedicine and Practice*, Special issue, pp. 101–105.
9. Kamalova M., Islamov Sh., Khaidarov N. (2020) Morphological Features of Microvascular Tissue Of The Brain At Hemorrhagic Stroke. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*, 2 (10), pp. 53–59.
10. Ciacciarelli A., Sette G., Giubilei F., Orzi F. (2020) Chronic cerebral hypoperfusion: An undefined, relevant entity. *J. Clin. Neurosci.*, 73, pp. 8–12.
11. Du J., Ma M., Zhao Q., Fang L., Chang J., Wang Y., et al. (2013) Mitochondrial bioenergetic deficits in the hippocampi of rats with chronic ischemia-induced vascular dementia. *Neuroscience*, 231, pp. 345–352.
12. Du S.Q., Wang X.R., Xiao L.Y., Tu J.F., Zhu W., He T., et al. (2017) Molecular mechanisms of vascular dementia: What can be learned from animal models of chronic cerebral hypoperfusion? *Mol. Neurobiol.*, 54, pp. 3670–3682. doi: 10.1007/s12035-016-9915-1
13. Farkas E., Luiten P.G., Bari F. (2007) Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: A model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. *Brain Res. Rev.*, 54, pp. 162–180. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.01.003
14. Feng Y.J., Wang L., Han G.H., Yu H.N., Li D.Y., Zhen W.Z., et al. (2022) Naoxin'an capsule alleviates mitochondrial and oxidative damage in chronic cerebral ischemia-induced VCI in rats via activating CREB/PGC-1 α pathway. *Chin. J. Exp. Trad. Med.*, Formulae 28, pp. 19–29.