

## МИКРОРНК КАК МИШЕНИ И БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© О.И. Венгржиновская\*, И.З. Бондаренко, О.А. Шацкая, А.А. Лобкова, Н.В. Тарбаева, А.Ю. Корнелюк, В.Ю. Калашников, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова», Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Структурно-морфологические изменения сердца у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) возникают на доклинической стадии сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшают сердечно-сосудистый прогноз у данной категории больных. Фиброз миокарда является одним из основных факторов, влияющих на ригидность миокарда желудочков и развитие сердечной недостаточности. Поиск ранних маркеров ремоделирования миокарда, среди которых особый интерес представляют микроРНК, позволит улучшить диагностику и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

**ЦЕЛЬ.** Изучить уровень экспрессии отдельных микроРНК, участвующих в процессах ремоделирования миокарда у молодых пациентов с СД1.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Исследование проведено на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России. В исследование включено 110 участников без сердечно-сосудистых заболеваний с разделением на 2 группы: 80 пациентов с СД1 (основная группа) и 30 человек без СД1 (группа сравнения). Всем участникам было проведено общеклиническое обследование, биоимпедансометрия, электрокардиография, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с применением технологии T-1 mapping (используется для количественного измерения фиброзных изменений миокарда, экстрацеллюлярной фракции и построением пиксельной схемы строения сердца), эргоспирометрия, оценка уровня экспрессии циркулирующих miR-126-5p и miR-21-5p.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В группе пациентов с СД1, по данным обследования, выявлены признаки ремоделирования миокарда: по данным МРТ сердца — утолщение межжелудочковой перегородки ( $p=0,028$ ), задней стенки левого желудочка (ЛЖ) ( $p=0,012$ ), увеличение относительной толщины стенок ЛЖ ( $p<0,001$ ) в сравнении с лицами без СД.

Также в группе пациентов с СД1 выявлены достоверно более низкие уровни кардиопротекторного miR-126-5p ( $p=0,046$ ). Обращает на себя внимание наличие 8,7% пациентов с наличием фиброзной ткани в миокарде в группе пациентов с СД1. В группе контроля таких пациентов не было.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** МРТ сердца с отсроченным контрастированием является существенно более чувствительным по сравнению с эхокардиографией (Эхо-КГ) в отношении выявления диффузного фиброза миокарда, определяющего неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз. В проведенной работе в 8,7% случаев диффузный фиброз миокарда был выявлен у пациентов с СД1 с помощью МРТ сердца. Группа больных СД1 с диффузным фиброзом миокарда характеризовалась более выраженными начальными структурными изменениями миокарда (по данным Эхо-КГ). У пациентов с СД1 наблюдаются более низкие уровни кардиопротективного микроРНК — miR-126-5p.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; МРТ сердца; T1-mapping; фиброз миокарда; микроРНК; miR-126-5p; miR-21-5p.

## MICRORNAS AS TARGETS AND BIOMARKERS OF MYOCARDIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Oksana I. Vengrzhinovskaya, Irina Z. Bondarenko, Olga A. Shatskaya, Alina A. Lobkova, Natalia V. Tarbaeva, Anastasiya Y. Kornelyuk, Victor Y. Kalashnikov, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** structural and morphological changes in the heart in young patients with type 1 diabetes mellitus occur at the preclinical stage of cardiovascular disease and worsen the cardiovascular prognosis in this group of patients. Myocardial fibrosis is one of the main factors influencing ventricular myocardial stiffness and the development of heart failure. The search for early markers of myocardial remodeling, among which microRNAs are of particular interest, will improve diagnosis and reduce the risk of cardiovascular complications.

**OBJECTIVE:** to study the expression levels of individual microRNAs involved in myocardial remodeling processes in young patients with type 1 diabetes mellitus.



**MATERIALS AND METHODS:** the study was conducted at the Federal State Budgetary Institution "I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. The study included 110 participants without cardiovascular disease, divided into 2 groups: 80 patients with type 1 diabetes (the study group) and 30 individuals without type 1 diabetes (control group). All participants underwent a general clinical examination, bioimpedance analysis, electrocardiography, cardiac MRI with T-1 mapping technology (used for quantitative assessment of myocardial fibrotic changes, extracellular volume fraction, and construction of pixel-wise heart structure maps), ergospirometry, and assessment of circulating miR-126-5p and miR-21-5p expression levels.

**RESULTS:** in the group of patients with type 1 diabetes, examination revealed signs of myocardial remodeling: cardiac MRI revealed thickening of the interventricular septum ( $p=0.028$ ), left ventricular posterior wall ( $p=0.012$ ), and left ventricular relative wall thickness ( $p<0.001$ ), compared with individuals without type 1 diabetes. Additionally, patients with type 1 diabetes demonstrated significantly lower levels of cardioprotective miR-126-5p ( $p=0.046$ ). It is noteworthy that 8.7% of patients in the type 1 diabetes group had fibrous tissue in the myocardium. No such patients were detected in the control group.

**CONCLUSION:** cardiac MRI with late gadolinium enhancement is significantly more sensitive than echocardiography in detecting diffuse myocardial fibrosis, which indicates an unfavorable cardiovascular prognosis. In this study, diffuse myocardial fibrosis was detected by cardiac MRI in 8.7% of patients with type 1 diabetes. The group of type 1 diabetes patients with diffuse myocardial fibrosis was characterized by more pronounced initial structural myocardial changes (according to echocardiographic data). Patients with type 1 diabetes demonstrate lower levels of cardioprotective microRNA — miR-126-5p.

**KEYWORDS:** type 1 diabetes mellitus; cardiac MRI; T1-mapping; myocardial fibrosis; microRNA; miR-126-5p; miR-21-5p.

## ВВЕДЕНИЕ

Фиброз миокарда является ключевым звеном в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и возникает в результате повышенной активности миофибробластов и избыточного отложения внеклеточного матрикса. Ремоделирование миокарда приводит к снижению эластических свойств и ухудшению сократимости миокарда с развитием диастолической и систолической дисфункции, способствует развитию нарушений ритма сердца, ухудшению коронарного кровотока, возникновению сердечной недостаточности и повышает риск внезапной сердечной смерти [1, 2].

При сахарном диабете (СД) гипергликемия, окислительный стресс, повышенная продукция провоспалительных цитокинов, факторов роста и конечных продуктов гликирования, нейрогуморальная активация и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы влияют на процесс формирования не только диффузного фиброза в миокарде, но и периваскулярного фиброза [3]. Это приводит к снижению ангиогенеза, нарушению микроциркуляции в сердце, снижению коронарного резерва и толерантности к физической нагрузке, ухудшая качество жизни пациентов. На ранних стадиях отсутствуют специфические клинические симптомы фиброза миокарда, что не позволяет своевременно его диагностировать, но в конечном итоге возникает очаговый фиброз с повреждением, некрозом/апоптозом кардиомиоцитов и снижением систолической функции сердца [4].

В связи с прогрессирующим ростом распространенности СД структурно-функциональные нарушения сердца являются одной из основных причин сердечной недостаточности и смертности от ССЗ у данной категории больных [5, 6]. Однако механизмы развития ремоделирования миокарда при СД остаются до конца не изученными, а современные методы лечения ограничены [7], поэтому крайне важно изучать новые молекулярные мишени и терапевтические стратегии.

Основными методами выявления фиброза миокарда являются магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением (КУ) и биопсия миокарда,

но они являются дорогостоящими и сопряжены с риском возникновения осложнений. В настоящее время активно ведется поиск биохимических маркеров фиброза миокарда для ранней диагностики и улучшения сердечно-сосудистого прогноза [8].

О причастности микроРНК как модификаторов развития различных патологических состояний в организме человека стало известно чуть менее 20 лет назад. Являясь участниками генома, они выполняют ряд ключевых функций в рождении и дифференцировке клеток, регулируя экспрессию генов, полный клеточный цикл и апоптоз. Это позволило создать в онкологии целое направление, связанное с изучением микроРНК: от понимания канцерогенеза до изучения онкосупрессивных свойств данных частиц. В настоящее время активно развивается таргетная терапия опухолевых процессов с участием микроРНК. Позже такое же направление появилось и в кардиологии, в основном в липидологии [9].

МикроРНК представляют собой отдельный класс молекул РНК, играющих ключевую роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. В последние годы появились работы о возможном влиянии микроРНК на ухудшение сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с СД. Они участвуют в разных биологических процессах, лежащих в основе развития ССЗ. В основном рассматриваются заболевания, ассоциированные с атеросклерозом [10]. Но практически нет исследований, посвященных участию микроРНК в развитии патологии миокарда у молодых пациентов с СД 1 типа (СД1). Между тем известно, что именно кардиоваскулярные заболевания определяют прогноз в этой популяции пациентов.

МикроРНК определяются в различных биологических жидкостях, что делает их важным звеном в применении как в качестве диагностики и прогнозирования заболеваний, так и эффективности его лечения. В этой связи важно изучение потенциальных механизмов участия микроРНК в патогенезе ССЗ у пациентов с СД. Появляющиеся данные указывают на то, что микроРНК способствуют фиброзу, изменяя экспрессию генов, ответственных за пролиферацию, ангиогенез и формирование внеклеточного матрикса [11].

В ряде исследований показано, что miR-21a-5p играет важную роль в патогенезе ССЗ, включая пролиферацию и апоптоз гладкомышечных клеток сосудов, рост и гибель сердечных клеток, а также функции сердечных фибробластов [12]. Выполняя ключевую роль в формировании фиброза миокарда, miR-21a-5p может являться потенциальной терапевтической мишенью для лечения ремоделирования сердца при гипертрофической кардиомиопатии и сердечной недостаточности [13].

С другой стороны, в некоторых исследованиях показана кардиопротекторная роль miR-126-5p за счет усиления ангиогенеза, улучшения функции эндотелия, повышения толерантности к физической нагрузке и качества жизни после программы кардиореабилитации [14].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровень экспрессии отдельных микроРНК, участвующих в процессах ремоделирования миокарда у молодых пациентов с СД1.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения

Исследование проведено на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России с декабря 2021 по 2024 гг.

### Способ формирования выборки

В исследовании был использован произвольный способ формирования выборки.

### Критерии соответствия

В исследование включено 110 участников без ССЗ с разделением на 2 группы: 80 пациентов с СД1 (основная группа) и 30 человек без СД1 (группа сравнения).

**Критерии включения в исследование:** возраст от 18 до 40 лет включительно; индекс массы тела (ИМТ) — от 18,5 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>; диагноз «СД1» был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями по СД1 от 2019 г., длительность СД — от 1 года до 14 лет, без тяжелых осложнений СД.

**Критерии исключения:** наличие сенсомоторной или автономной диабетической нейропатии; снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; наличие синдрома диабетической стопы; диабетическая ретинопатия препролиферативной и пролиферативной стадий; артериальная гипертензия любой степени; ишемическая болезнь сердца и/или хроническая сердечная недостаточность (ХСН); нарушения ритма сердца и другие ССЗ; транзиторная ишемическая атака или инсульт.

### Лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем участникам исследования (n=110) проводились: консультация эндокринолога и кардиолога, ЭКГ, эхокардиографии (Эхо-КГ), эргоспирометрия, МРТ сердца с T1-картированием, забор крови на общий анализ крови, биохимический, тиреотропный гормон.

Оценка уровня экспрессии циркулирующих микроРНК (miR-126-5p и miR-21-5p) проводилась с при-

менением методики — QRealTime-PCR с синтезом собственных праймеров stem-loop, оценка амплификации интеркалирующим агентом SYBR Green. Для определения количества кДНК использовали относительную стандартную кривую, построенную с использованием разведений образцов с известной концентрацией. В качестве положительного контроля использовали синтетическую кДНК для микроРНК-126-5p (126-5p cDNA) и микроРНК-21-5p (21-5p cDNA) («Евроген»). Специфичность ПЦР-продуктов определяли с помощью кривой плавления. Результаты уровня экспрессии микроРНК нормализовывались относительно значения Ct, среднего для каждого образца, по формуле  $dCt = 2 (Ct \text{ микроРНК} - Ct \text{ norm})$ . В связи с отсутствием общепринятых референтных значений для уровней циркулирующих miR-126-5p и miR-21-5p, в нашем исследовании за референтные значения были приняты показатели в группе сравнения miR-126-5p: 0,0142–0,0288; miR-21-5p: 0,1643–0,7176. МРТ сердца проведена на томографе GE SIGNA Pioneer 3.0 T (с введением гадолиния (Гадовист — Bayer, Германия) 0,2 мл/кг. Оценка миокардиального фиброза проводилась по методике MOLLY (Modified LookLocker inversion recovery) со съемкой левого желудочка (ЛЖ) по короткой оси на трех срезах до контраста и на 15 минуте после контраста. Учитывая отсутствие единых референтных значений показателя T1-картирования после КУ (T1+КУ) и снижение показателя T1+КУ при наличии диффузного фиброза миокарда, в нашем исследовании за референтное значение этого показателя был принят нижний показатель T1+КУ в группе сравнения, который был равен 412. Также наличие диффузного фиброза миокарда проводилась в постконтрастном периоде посредством визуальной оценки. Биоимпедансометрия проведена на аппарате InBody 770.

### Статистический анализ

Анализ полученных данных проведен с помощью программ IBM SPSS Statistics 27 (2020 г.), Microsoft Excel 2019. Различия значений частот в подгруппах оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  (точного решения Фишера) и критерия Манна–Уитни. Параметры имеют следующие обозначения: Me [Q1; Q3] — медиана, 25 и 75 перцентили; n — объем анализируемой подгруппы; r — коэффициент линейной корреляции; p — достигнутый уровень статистической значимости. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%, или  $p < 0,05$ .

### Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», протокол №24 от 24.11.2021 г. Пациенты подписали форму информированного согласия для участия в исследовании.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Группа пациентов с СД1 и группа сравнения без СД1 были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, процентному содержанию мышечной и жировой ткани. Пациенты с СД1 не различались между собой по уровню

Таблица 1. Описательная характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа и группы сравнения

Характеристика	Группа с СД1 (n=101)	Группа сравнения (n=30)	p <sup>1,2</sup>
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Возраст, лет	27 [23; 32]	27 [24; 32]	0,974 <sup>1</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,7 [20,2; 23,8]	21,2 [19,9; 22,6]	0,171 <sup>1</sup>
Пол (мужчины/ женщины), n (%)	50/51 (50/50)	13/17 (43/57)	0,084 <sup>2</sup>
Жировая ткань (%)	21,1 [16,7; 27,8]	21,0 [16,5; 23,4]	0,336 <sup>1</sup>
Мышечная ткань (%)	40,0 [35,0; 45,7]	42,8 [38,0; 44,8]	0,535 <sup>1</sup>
Длительность СД, лет	7 [4; 11]	-	-
HbA <sub>1c</sub> , %	7,8 [6,9; 9,1]	5,2 [5,0; 5,6]	<0,001 <sup>1</sup>

Примечание. p<sup>1</sup> — критерий Манна-Уитни; p<sup>2</sup> — точный критерий Фишера. P<sub>0</sub>=0,05/38=0,0013 (с поправкой Бонферрони). HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп с сахарным диабетом 1 типа и без сравнения по уровню экспрессии кардиоспецифических микроРНК

микроРНК	Группа с СД1 (n=101)	Группа сравнения (n=30)	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Mir-126-5p	0,0144 [0,0073; 0,0278] n=101	0,01860 [0,0142; 0,0288] n=30	0,023
Mir-21-5p	0,5710 [0,2245; 1,4090] n=33	0,5045 [0,1643; 0,7176] n=11	0,533

Примечание. Критерий Манна-Уитни. P<sub>0</sub>=0,05/38=0,0013 (с поправкой Бонферрони). СД1 — сахарный диабет 1 типа.

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп с сахарным диабетом 1 типа и без сравнения по уровню NT-proBNP

Показатель	Группа с СД1 (n=101)	Группа сравнения (n=30)	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
NT-proBNP, пг/мл	18,2 [10,8; 28,2]	16,8 [9,1; 21,9]	0,370

Примечание. Критерий Манна-Уитни. P<sub>0</sub>=0,05/38=0,0013 (с поправкой Бонферрони). NT-proBNP — N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

физической активности, выраженности осложнений СД. Описательная характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

Всем пациентам с СД1 и участникам из группы сравнения проведен забор образцов сыворотки для определения уровня экспрессии кардиоспецифических микроРНК. Экспрессия циркулирующего miR-126-5p была получена во всех образцах (n=131), экспрессия miR-21-5p определялась в 44 образцах, в 87 образцах экспрессия miR-21-5p не выявлена. У пациентов СД1 выявлена статистическая тенденция к более низким уровнями экспрессии кардиопротекторной miR-126-5p в сравнении со сверстниками без СД1, что может являться одним из звеньев эпигенетического влияния miR-126-5p на поражение сердечно-сосудистой системы при СД1. Полученные результаты оценки экспрессии микроРНК приведены в таблице 2.

В обеих группах проведена сравнительная оценка уровня NT-proBNP (табл. 3) как маркера сердечной недостаточности. Пациентов с уровнем NT-proBNP от 125 пг/мл и более выявлено не было, и данный показатель не различался в обеих группах.

Всем пациентам и участникам группы сравнения проведено инструментальное исследование сердечно-сосудистой системы.

По данным Эхо-КГ (табл. 4) группы были сопоставимы по уровню фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), данных за наличие диастолической дисфункции в обеих группах не получено. В группе пациентов с СД1 обращает на себя внимание увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), относительной толщины стенки (ОТС) в сравнении со сверстниками без СД1.

При оценке состояния сердечно-сосудистой системы посредством МРТ-сердца с T1-картированием (табл. 5) среди обеих групп диффузный фиброз миокарда (по данным МРТ-сердца с КУ, посредством визуальной оценки) выявлен у 7 пациентов с СД1, что составило 8,7% из основной группы. Учитывая отсутствие единых референтных границ показателя T1+КУ, в нашем исследовании за референтное значение был принят нижний показатель T1+КУ в группе сравнения, который был равен 409. Среди группы пациентов с СД1 выявлено 5 (6,2%) пациентов с T1+КУ менее 412. При этом у 5 пациентов с уровнем T1+КУ менее 412 не определялось диффузное

Таблица 4. Сравнительная оценка групп с сахарным диабетом 1 типа и без сравнения по данным эхокардиографии

Параметр	Группа с СД1 (n=80)	Группа сравнения (n=30)	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	25,1 [23,8; 28,1]	26,3 [24,2; 27,8]	0,345
Индекс объема правого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	20,1 [18,4; 22,3]	20,0 [18,1; 22,0]	0,641
МЖП (см)	0,83 [0,72; 0,90]	0,79 [0,68; 0,85]	0,098
КДР (см)	4,6 [4,4; 4,9]	4,5 [4,3; 4,8]	0,722
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	74,3 [68,2; 79,5]	69,0 [63,0; 72,2]	0,005
ЗСЛЖ (см)	0,9 [0,8; 1,0]	0,8 [0,6; 0,9]	0,002
ОТС отн.ед	0,37 [0,34; 0,41]	0,34 [0,32; 0,36]	<0,001
ФВ %	59 [56; 63]	61 [59; 63]	0,072
Е/А	1,6 [1,3; 1,82]	1,67 [1,4; 1,9]	0,17
Е/Еaver	6 [6; 7]	6 [6; 8]	0,703

**Примечание.** Е/А — отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А), Е/Еaver — отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана); ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; КДР — конечный диастолический размер; МЖП — межжелудочковая перегородка; ОТС — относительная толщина стенки; СД1 — сахарный диабет 1 типа; ФВ — фракция выброса.

Таблица 5. Сравнительная оценка групп пациентов с сахарным диабетом 1 типа и без сравнения по показателям МРТ сердца с T1-mapping

Показатель	Группа с СД1 (n=80)	Группа сравнения (n=30)	p <sup>1,2</sup>
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
МЖП, см	0,71 [0,58; 0,80]	0,60 [0,47; 0,62]	0,028 <sup>1</sup>
ЗСЛЖ, см	0,50 [0,45; 0,56]	0,45 [0,40; 0,50]	0,012 <sup>1</sup>
ECV	48 [39; 56]	52 [42; 59]	0,092 <sup>1</sup>
T1+КУ	485 [442; 531]	463 [431; 524]	0,588 <sup>1</sup>
T1+КУ<412, n (%)	5 (6)	0 (0)	0,344 <sup>2</sup>
T1 нативный	1241 [1201; 1269]	1249 [1217; 1290]	0,257 <sup>1</sup>
Диффузный фиброз миокарда, n (%)	7 (9)	0 (0)	0,029 <sup>2</sup>

**Примечание.** p<sup>1</sup> — критерий Манна-Уитни; p<sup>2</sup> — точный критерий Фишера.

ECV — объемная фракция внеклеточного объема миокарда; T1 нативный — до контрастирования; T1+КУ — картирование по T1 после контрастного усиления; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

Таблица 6. ROC-анализ показателей структурного состояния сердца по данным эхокардиографии для диагностики диффузного фиброза миокарда

Параметр	AUC	p	95% доверительный интервал
МЖП, см	0,727	0,022	0,571–0,883
ОТС, см	0,795	0,011	0,599–0,931

**Примечание.** P<sub>0</sub>=0,05/4=0,0125 (с поправкой Бонферрони).

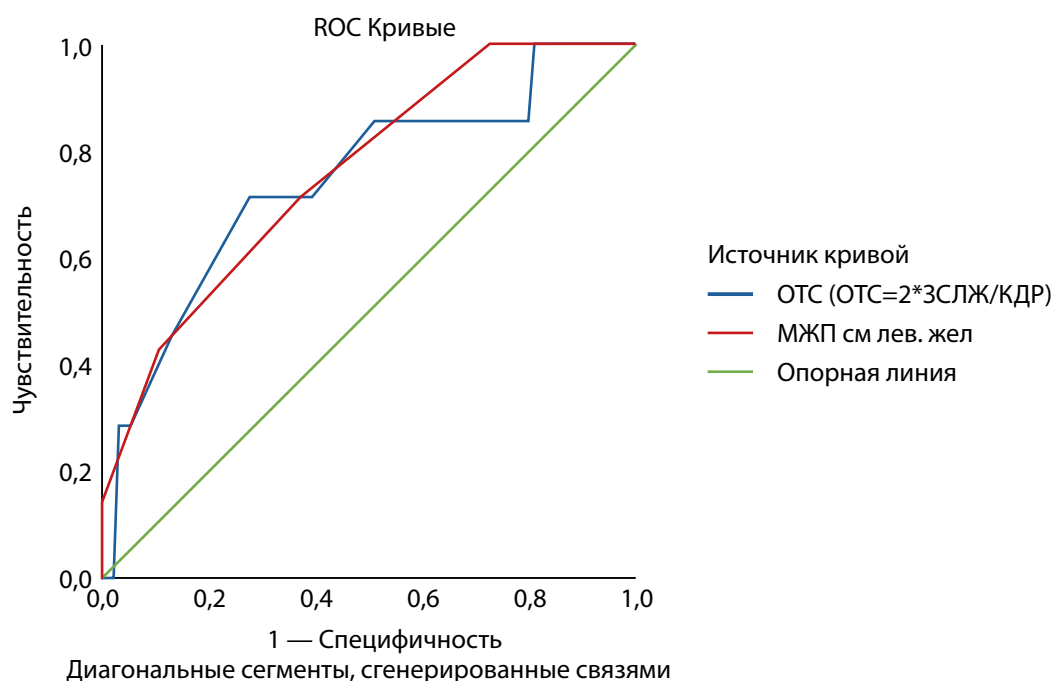
МЖП — межжелудочковая перегородка; ОТС — относительная толщина стенки.

Таблица 7. Матрица кросс-табуляции по относительной толщине стенки

Параметр	Диффузный фиброз миокарда есть	Диффузного фиброза миокарда нет
ОТС от 0,41 см и более	5	13
ОТС до 0,41 см	3	80

**Примечание.** ОТС — относительная толщина стенки.





**Рисунок 1.** ROC-кривая диагностической значимости показателей эхокардиографии в развитии диффузного фиброза миокарда.

**Примечание.** МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки; КДР — конечный диастолический размер.

накопление (посредством визуальной оценки) контрастного препарата в миокарде ЛЖ при отсроченном контрастировании.

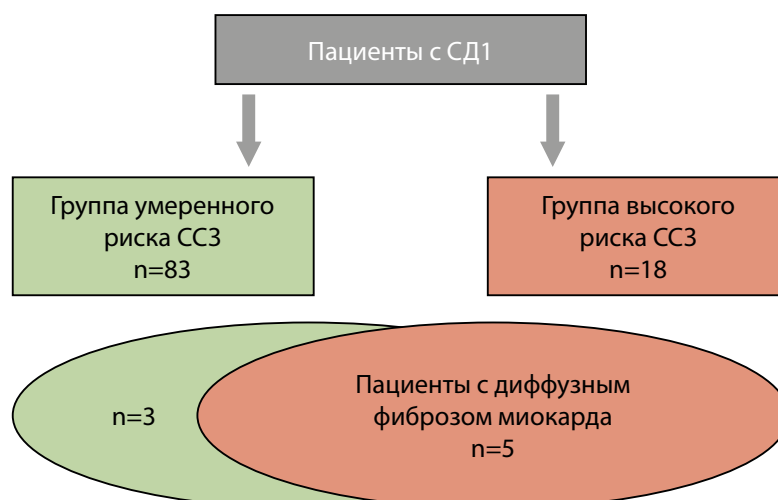
Впоследствии проанализирована диагностическая значимость показателей структурного состояния сердца по данным Эхо-КГ (толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), ОТС) в отношении развития диффузного фиброза миокарда. Результаты ROC-анализа приведены в таблице 6. Построена ROC-кривая (рис. 1).

Согласно индексу Юдена, были выбраны пороговые точки параметров Эхо-КГ: толщина МЖП от 0,85 см и ОТС от 0,41 см.

Матрица кросс-табуляции для отрезной точки приведена в таблице 7.

В соответствии с полученными данными среди параметров Эхо-КГ, диагностически значимым в отношении развития диффузного фиброза миокарда по результатам ROC-анализа является увеличение ОТС от 0,41 см ( $p=0,011$ ). Толщина МЖП от 0,85 может считаться статистической тенденцией, так как  $p<0,05$ , но более 0,0125.

Для стратификации по группам риска развития ССЗ среди пациентов с СД1, проведено разделение на группы по достижению пороговой точки — при ОТС от 0,41 см и более — группа высокого риска и ОТС<0,41 см — группа умеренного риска. В результате к группе высокого риска отнесен — 18 пациент (17,8%), к группе умеренного риска — 83 пациента (82,2%) (рис. 2).



**Рисунок 2.** Стратификация пациентов с сахарным диабетом 1 типа по группам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

**Примечание.** СД1 — сахарный диабет 1 типа; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 8. Сравнительная характеристика групп с сахарным диабетом 1 типа и без сравнения по данным эргоспирометрии

Показатель	Группа с СД1 (n=101)	Группа сравнения (n=30)	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
METS, мл/мин/кг	7,4 [6,1; 8,8]	10,2 [8,9; 10,8]	<0,001
АП, мин	5,9 [5,1; 7,4]	6,8 [5,8; 8,3]	0,018
VO <sub>2</sub> max, л/мин	1,8 [1,4; 2,1]	2,0 [1,6; 2,6]	0,044
VO <sub>2</sub> max, мл/мин/кг	27,0 [24,0; 30,5]	33,0 [27,7; 40,2]	0,001
RER max	1,28 [1,18; 1,34]	1,31 [1,20; 1,50]	0,010

Примечание. Критерий Манна-Уитни.  $P_0=0,05/38=0,0013$  (с поправкой Бонферрони).

АП — анаэробный порог; MET — метаболический эквивалент; VO<sub>2</sub> max — потребление кислорода на пике нагрузки; RER — дыхательный коэффициент (Respiratory exchange ratio).

Обращает на себя внимание, что из 18 пациентов, которые относились к группе высокого риска развития ССЗ, 5 пациентов имели диффузный фиброз миокарда, что составляет 27,8% среди пациентов группы высокого риска развития ССЗ. При этом среди пациентов с СД1 умеренной группы риска диффузный фиброз миокарда выявлен у 3 пациентов (3,6%).

Оценка функционального состояния кардиореспираторной системы проводилась с помощью эргоспирометрии. У пациентов с СД1 выявлены более низкие показатели VO<sub>2</sub>max (мл/мин/кг), METS и более быстрое достижение анаэробного порога (АП) в сравнении со здоровыми сверстниками. При этом снижение показателей эффективности работы кардиореспираторной системы (КРС) в группе пациентов с СД1 не сопровождалось снижением толерантности к физической нагрузке. Последняя оставалась такой же высокой как у здоровых сверстников без СД. Полученные результаты приведены в таблице 8.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании изучен уровень экспрессии отдельных микроРНК, участвующих в процессах ремоделирования миокарда у молодых пациентов с СД1. Группа пациентов с СД1 была сопоставима с группой сверстников без СД по возрасту, полу, ИМТ, композиционному составу тела (процентному содержанию жировой и мышечной ткани), показателям общеклинического, биохимического анализов крови и функции щитовидной железы. Участники обеих групп не имели ССЗ и не наблюдались у кардиолога.

Все пациенты с СД1 не имели тяжелых осложнений СД, медиана HbA<sub>1c</sub> составила 7,8% [6,9; 9,1].

По данным ЭхоКГ, у пациентов с СД1 выявлено увеличение толщины ЗСЛЖ и ОТС ( $p<0,001$  и  $p<0,001$  соответственно), а также статистическая тенденция к повышенным значениям ИММЛЖ и МЖП ( $p=0,003$  и  $p=0,009$  соответственно). У сверстников без СД1 эти изменения выявлены не были. Структурные изменения являются ранним признаком ремоделирования миокарда и предшествуют нарушению функции сердца. Со временем гипертрофия часто сопровождается гибелью кардиомиоцитов, что приводит к интерстициальному и периваскулярному фиброзу и неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям, включая сердечную недостаточность, нарушения ритма сердца и внезапную сердечную смерть [15].

Фиброз является следствием нарушенной регуляции профиброгенных и противифиброгенных механизмов в условиях хронической гипергликемии, повышенного образования конечных продуктов гликирования, активных форм кислорода, митохондриальной дисфункции и окислительного стресса [16, 17, 18].

Золотым стандартом диагностики фиброза миокарда является эндомиокардиальная биопсия, однако в связи с риском осложнений и возможными ошибками при взятии образцов она не может применяться в повседневной клинической практике. В настоящее время с этой целью используют альтернативные неинвазивные методы, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с T1-картированием и определение циркулирующих биомаркеров.

В нашем исследовании, по данным МРТ-сердца с T1-картированием среди обеих групп, диффузный фиброз миокарда (по данным МРТ-сердца с КУ, посредством визуальной оценки) выявлен у 7 пациентов с СД1, что составило 8,7% из основной группы. В группе контроля признаков фиброза миокарда не выявлено.

В соответствии с полученными данными среди параметров Эхо-КГ, диагностически значимым в отношении развития диффузного фиброза миокарда является увеличение ОТС от 0,41 см ( $p=0,011$ ). Обращает на себя внимание, что из 18 пациентов с СД1, которые относились к группе высокого риска развития ССЗ (при ОТС от 0,41 см и более), 5 пациентов имели диффузный фиброз миокарда, что составляет 27,8% среди пациентов группы высокого риска развития ССЗ. При этом среди пациентов с СД1 умеренной группы риска диффузный фиброз миокарда выявлен у 3 пациентов (3,6%).

В последние годы активно ведутся исследования по изучению роли микроРНК в патогенезе различных заболеваний, в том числе в области кардиологии.

Высокие уровни экспрессии miR-21-5p являются маркером развития диффузного фиброза миокарда у пациентов гипертрофической кардиомиопатией (по данным МРТ-сердца с T1-картированием) [19]. В нашей работе при оценке уровня экспрессии циркулирующей miR-21-5p, несмотря на соблюдения правил хранения образцов, методов анализа, из 131 образца плазмы (101 образец пациентов с СД и 30 группы сравнения) экспрессия циркулирующей miR-21-5p выявлена всего в 44 случаях (43,5%), что также снижает диагностическую значимость данного маркера у пациентов

с СД1. Однако уровень miR-21-5p хоть и не достиг статистической значимости, был выше у пациентов с СД1, чем в группе контроля ( $p=0,533$ ).

По данным большинства исследований, miR-126-5p специфически и в первую очередь экспрессируется сосудистым эндотелием. Было показано, что уровни miR-126 ниже у пациентов с повреждением или дисфункцией эндотелия [20, 21], в то время как более высокая экспрессия miR-126-5p положительно влияет на процесс восстановления поврежденного эндотелия [20, 21, 22], поддерживая эндотелиальный гомеостаз и сохраняя неоваскуляризацию [23].

В настоящее время все больше исследований поддерживают теорию о том, что физиологические условия, факторы окружающей среды, образ жизни оказывают влияние на экспрессию микроРНК [24, 25, 26]. Физические упражнения могут по-разному влиять на экспрессию ключевых молекулярных маркеров, включая скелетные мышцы и циркулирующие микроРНК, участвующие в регуляции клеточных и метаболических путей у здоровых людей и у пациентов, страдающих неинфекционными заболеваниями (НИЗ). В данной ситуации эпигенетические факторы становятся потенциальными терапевтическими биомаркерами в прогнозе и лечении НИЗ, а важные эпигенетические факторы, микроРНК, играют решающую роль в регуляции пролиферации и гибели клеток. В исследовании, проведенном Dong Jin с соавт., у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной ФВ ЛЖ после 12 недель кардиореабилитации уровень miR-126-5p значительно увеличился по сравнению с исходным уровнем, также отмечено улучшение функциональных показателей сердца, толерантности к физической нагрузке и качества жизни пациентов [27].

В нашей работе у молодых пациентов СД1 выявлена статистическая тенденция к более низким уровням экспрессии кардиопротекторной miR-126-5p в сравнении со сверстниками без СД1, что может являться одним из звеньев эпигенетического влияния miR-126-5p на поражение сердечно-сосудистой системы при СД1.

Для выявления практических аспектов применения оценки экспрессии miR-126-5p (валидация поражения или оценка тяжести поражения сердечно-сосудистой системы и эффективность терапии) в клинической практике необходимы продолжить исследования в этом направлении.

В обеих группах пациентов с уровнем NT-proBNP от 125 пг/мл и более [28] выявлено не было, и данный показатель не различался в обеих группах ( $p=0,370$ ). В то же время при проведении спироэргометрии обращало на себя внимание более низкие показатели  $VO_{2max}$  ( $p=0,001$ ), METS ( $p<0,001$ ) и более быстрое достижение АП ( $p=0,018$ ) у пациентов с СД1 в сравнении со здоровыми сверстниками. При этом снижение показателей эффективности работы кардиореспираторной системы в группе пациентов с СД1 не сопровождалось снижением толерантности к физической нагрузке. Последняя оставалась такой же высокой как у здоровых сверстников без СД.

#### Ограничения исследования

Ограничения данного исследования выражены в недостаточности объема выборки (в исследование было

включено относительно небольшое число пациентов), полученные данные не могут быть экстраполированы на популяцию пациентов с СД1 в целом. Для получения более полных результатов с достаточной статистической мощностью необходим больший размер выборки. Исследованные выборки являются смещенными, поскольку набор пациентов с СД1 без ССЗ проводился только в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Другим ограничением является оценка экспрессии микроРНК. Для оценки был использован метод количественной ПЦР в режиме реального времени, но данный метод не является ни быстрым, ни экономически выгодным. Интеграция использования микроРНК в клинической практике потребует разработки быстрых и недорогих методов. В настоящее время требуются исследования в более широких масштабах, чтобы лучше оценить потенциал микроРНК в качестве эпигенетических маркеров или терапевтических мишеней.

Необходимо учитывать эти ограничения в дальнейших исследованиях, включающих большие выборки пациентов, для усовершенствования персонализированного алгоритма обследования молодых пациентов с СД1.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенной работы выявлены ранние, доклинические нарушения геометрии сердца у молодых пациентов с СД1. Показано, что метод МРТ сердца с отсроченным контрастированием является существенно более чувствительным по сравнению с Эхо-КГ в отношении выявления диффузного фиброза миокарда, патологического процесса, определяющего неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз. В проведенной работе в 8,7% случаев диффузный фиброз миокарда был выявлен у пациентов с СД1 с помощью МРТ сердца. У здоровых сверстников данных изменений в миокарде не было. Группа больных СД1 с диффузным фиброзом миокарда характеризовалась более выраженными начальными структурными изменениями миокарда (по данным Эхо-КГ).

При наличии начальных признаков ремоделирования миокарда у больных с СД1, целесообразно проведение МРТ сердца для исключения формирования диффузного фиброза.

У пациентов с СД1 наблюдается более низкие уровни кардиопротективного микроРНК — miR-126-5p.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Госзадание «Дисфункция миокарда и формирование сердечной недостаточности в исходе морфологических, молекулярно-генетических и биохимических нарушений в сердечной мышце у пациентов с эндокринопатией» НИР №123021000043-0 (IDC#22237).

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Венгржиновская О.И. — получение, анализ данных, интерпретация результатов; написание статьи; Бондаренко И.З. — разработка концепции и дизайна исследования; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной



ценности статьи; Шацкая О.А. — существенный вклад в концепцию исследования; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Лобкова А.А. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; написание статьи; Тарбаева Н.В. — существенный вклад в дизайн исследования; внесение в рукопись важной правки; Корнелюк А.Ю. — существенный вклад в получение, анализ данных; написание статьи; существенный вклад в концепцию исследования; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Калашников В.Ю., Шестакова М.В.,

Мокрышева Н.Г. — существенный вклад в концепцию исследования; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ambale-Venkatesh B, Liu C.Y., Liu Y.C., et al. Association of myocardial fibrosis and cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:168-176. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jej140>
- Dante B Salvador Jr, Magda R Gamba, Nathalia Gonzalez-Jaramillo, et al. Diabetes and Myocardial Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(5):796-808. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.12.008>
- Jinghui Sun, Ruiling Zhou, Mi Liu, Dawu Zhang. The role of myocardial fibrosis in the diabetic cardiomyopathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2025;17(1):242. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01783-9>
- Arantxa González, Erik B Schelbert, Javier Díez, Javed Butler. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(15):1696-1706. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.021>
- Benjamin Grobman, Arian Mansur, Christine Y Lu. Disparities in heart failure deaths among people with diabetes in the United States: 1999-2020. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(6):2977-2984. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.16301>
- Aditya Nagori, Matthew W Segar, Neil Keshvani et al. Prevalence and Predictors of Subclinical Cardiomyopathy in Patients With Type 2 Diabetes in a Health System. *J Diabetes Sci Technol*. 2025;19(3):699-704. doi: <https://doi.org/10.1177/19322968231212219>
- Matteo Armillotta, Francesco Angeli, Pasquale Paolisso et al. Cardiovascular therapeutic targets of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors beyond heart failure. *Pharmacol Ther*. 2025;270:108861. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2025.108861>
- Yunfei Guan, Quancheng Han, Meng Wang, et al. Mechanisms of circular RNAs in diabetic cardiomyopathy: biological characteristics and clinical prospects. *Front Genet*. 2025;16:1665571. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1665571>
- Raitoharju E, Lyytikäinen LP, Levula M, et al. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):211-217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.020>
- Tsuyoshi Nishiguchi, Toshio Imanishi, Takashi Akasaka. MicroRNAs and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:682857. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/682857>
- Pan K-L, Hsu Y-C, Chang S-T, Chung C-M, Lin C-L. The role of cardiac fibrosis in diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to clinical diagnostic tools. *Int J Mol Sci*. 2023, 24(10), 8604. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24108604>
- Nonaka C, et al. Therapeutic miR-21 Silencing Reduces Cardiac Fibrosis and Modulates Inflammatory Response in Chronic Chagas Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7):3307. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22073307>
- Ranjan P, Dutta RK, Colin K, et al. Bone marrow-fibroblast progenitor cell-derived small extracellular vesicles promote cardiac fibrosis via miR-21-5p and integrin subunit  $\alpha$ V signalling. *J Extracell Biol*. 2024;3(6):e152. doi: <https://doi.org/10.1002/jex2.152>
- Dong Jin, Xiu-Yun Yang, Jie-Sheng Wang. MicroRNA-126 Level Increases During Exercise Rehabilitation of Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *Int J Gen Med*. 2021;14:3397-3404. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S316285>
- Fuyu Zhu, Peng Li, Yanhui Sheng. Treatment of myocardial interstitial fibrosis in pathological myocardial hypertrophy. *Front. Pharmacol.*, 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1004181>
- Petra Grubić Rotkvić et al. The Mystery of Diabetic Cardiomyopathy: From Early Concepts and Underlying Mechanisms to Novel Therapeutic Possibilities. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5973. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115973>
- Levelt E, Gulsin G, Neubauer S, McCann G.P. Mechanisms in endocrinology: Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. *Eur. J. Endocrinol*. 2018;178:R127–R139. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0724>
- Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res*. 2018;122:624–638. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311586>
- Jiang X, Tsitsiou E, Herrick SE, Lindsay MA. MicroRNAs and the regulation of fibrosis. *FEBS J*. 2010;277(9):2015–2021. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07632.x>
- Pandey A, Khera R, Park B, et al. Relative impairments in hemodynamic exercise reserve parameters in Heart Failure with preserved ejection fraction: a Study-Level Pooled Analysis. *JACC Heart Fail*. 2018;6:117–126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.10.014>
- Schneider SIDR, Silvello D, Martinelli NC, et al. Plasma levels of microRNA-21, –126 and –423-5p alter during clinical improvement and are associated with the prognosis of acute heart failure. *Mol Med Rep*. 2018;17:4736–4746. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8428>
- Wang X, Lian Y, Wen X, et al. Expression of miR-126 and its potential function in coronary artery disease. *Afr Health Sci*. 2017;17:474–480. doi: <https://doi.org/10.4314/ahs.v17i2.22>
- Ghorbanzadeh V, Mohammadi MD, Dariushnejad H. Cardioprotective effect of crocin combined with voluntary exercise in rat: role of Mir-126 and Mir-210 in heart angiogenesis. *Arg Bras Cardiol*. 2017;109:54–62. doi: <https://doi.org/10.5935/abc.20170087>
- Domańska-Senderowska D, Laguette MN, Jegier A, Cieszczyk P, September AV, Brzezińska-Lasota E. MicroRNA profile and adaptive response to exercise training: a review. *Int J Sports Med*. 2019;40(4):227–35. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0824-4813>
- Isaac R, Reis FCG, Ying W, Olefsky JM. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism. *Cell Metab*. 2021;33(9):1744–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.08.006>
- Luo Z-W, Sun Y-Y, Lin J-R, Qi B-J, Chen J-W. Exosomes derived from inflammatory myoblasts promote M1 polarization and break the balance of myoblast proliferation/differentiation. *World J Stem Cells*. 2021;13(11):1762. doi: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i11.1762>
- Dong Jin 1, Xiu-Yun Yang 1, Jie-Sheng Wang 1 MicroRNA-126 Level Increases During Exercise Rehabilitation of Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *Int J Gen Med*. 2021;14:3397-3404. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S316285>
- Universal definition and classification of heart failure : a report of the heart failure society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure / B. Bozkurt, A.J. Coats, H. Tsutsui [et al.]. – Text: direct. *Journal of cardiac failure*. 2021;S1071-9164(21)00050-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Венгржиновская Оксана Игоревна**, к.м.н. [**Oksana I. Vengrzhinovskaya**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3370-8630>; eLibrary SPIN: 6220-8473; e-mail: [vengrzhinovskay@gmail.com](mailto:vengrzhinovskay@gmail.com)

**Бондаренко Ирина Зиятовна**, д.м.н., профессор [Irina Z. Bondarenko, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5178-6029>; eLibrary SPIN: 4524-4803; e-mail: [bondarenko.irina@endocrincentr.ru](mailto:bondarenko.irina@endocrincentr.ru)

**Шацкая Ольга Александровна**, к.м.н., в.н.с. [Olga A. Shatskaya, MD, PhD, leading researcher];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1831-8052>; eLibrary SPIN: 3778-0968; e-mail: [shackaya.olga@endocrincentr.ru](mailto:shackaya.olga@endocrincentr.ru)

**Лобкова Алина Александровна** [Alina A. Lobkova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0939-7824>;  
e-mail: [alinalobkova1408@gmail.com](mailto:alinalobkova1408@gmail.com)

**Тарбаева Наталья Викторовна**, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>;  
SPIN-код: 5808-8065; e-mail: [tarbaeva.natalya@endocrincentr.ru](mailto:tarbaeva.natalya@endocrincentr.ru)

**Корнелюк Анастасия Юрьевна** [Anastasiya Y. Kornelyuk]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4475-8752>;  
e-mail: [korneluk.anastasya@endocrincentr.ru](mailto:korneluk.anastasya@endocrincentr.ru)

**Калашников Виктор Юрьевич**, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [Viktor Y. Kalashnikov, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5573-0754>; eLibrary SPIN: 5342-7253; e-mail: [kalashnikov.viktor@endocrincentr.ru](mailto:kalashnikov.viktor@endocrincentr.ru)

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015;  
e-mail: [shestakova.marina@endocrincentr.ru](mailto:shestakova.marina@endocrincentr.ru)

**Мокрышева Наталья Георгиевна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; Researcher ID: AAY-3761-2020;  
Scopus Author ID: 35269746000; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: [mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru](mailto:mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Венгржиновская О.И., Бондаренко И.З., Шацкая О.А., Лобкова А.А., Тарбаева Н.В., Корнелюк А.Ю., Калашников В.Ю., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Микро-РНК как мишени и биомаркеры фиброза миокарда у больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 523-532. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13424>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Vengrzhinovskaya OI, Bondarenko IZ, Shatskaya OA, Lobkova AA, Tarbaeva NV, Konelyuk AY, Kalashnikov VY, Shestakova MV, Mokrysheva NG. MicroRNAs as targets and biomarkers of myocardial fibrosis in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):523-532. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13424>