

Кукава Н. Г.<sup>1</sup>, Шахнович Р. М.<sup>1,2</sup>, Осьмак Г. Ж.<sup>3</sup>, Баулина Н. М.<sup>3</sup>, Матвеева Н. А.<sup>3</sup>, Фаворова О. О.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## УЧАСТИЕ МИКРОРНК В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, микроРНК, инфаркт миокарда.

Ссылка для цитирования: Кукава Н. Г., Шахнович Р. М., Осьмак Г. Ж., Баулина Н. М., Матвеева Н. А., Фаворова О. О. Участие микроРНК в развитии ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2019;59(10):78–87.

### РЕЗЮМЕ

Атерогенез – сложный процесс, в котором участвуют разные типы клеток и регуляторных молекул. Открытые в конце XX века молекулы микроРНК служат важными регуляторами ряда патофизиологических процессов, вовлеченных в атерогенез. В обзоре рассматриваются данные об участии различных микроРНК в развитии атеросклероза и его основных клинических проявлений и обсуждается возможность использования микроРНК в качестве диагностических маркеров этих заболеваний.

Kukava N. G.<sup>1</sup>, Shakhnovich R. M.<sup>1,2</sup>, Osmak G. Zh.<sup>3</sup>, Baulina N. M.<sup>3</sup>, Matveeva N. A.<sup>3</sup>, Favorova O. O.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Clinical Cardiology named after A. L. Myasnikov of National Cardiology Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Medical Academy of Continuing Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Institute of Experimental Cardiology of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

## THE ROLE OF MICRORNA IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Keywords: ischemic heart disease; atherosclerosis; microRNA; myocardial infarction.

For citation: Kukava N. G., Shakhnovich R. M., Osmak G. Zh., Baulina N. M., Matveeva N. A., Favorova O. O. The Role of microRNA in the Development of Ischemic Heart Disease. *Kardiologiia*. 2019;59(10):78–87.

### SUMMARY

Coronary artery disease is the most clinically significant manifestation of atherosclerosis and the main cause of morbidity and mortality around the world. Atherogenesis is a complex process, involving various types of cells and regulatory molecules. MicroRNA molecules were discovered at the end of the 20<sup>th</sup> century, and nowadays are the important regulators of several pathophysiological processes of atherogenesis. The review examines data on the participation of various microRNAs in the development of atherosclerosis and its main clinical manifestations and discusses the possibility of using microRNAs as diagnostic markers for these diseases.

Information about the corresponding author: Kukava Nino G. – PhD. E-mail: kukava\_nino88@mail.ru

В последние годы широко изучаются эпигенетические процессы, участвующие в регуляции функции сердечно-сосудистой системы, к числу которых относят и регуляторную роль микроРНК [1]. Одним из важнейших результатов исследований структуры генома стал вывод о том, что более 80% генома имеет определенную биологическую функцию, не связанную напрямую с кодированием белков и в основном направленную на регуляцию экспрессии белок-кодирующих генов. Среди выявленных функциональных элементов наиболее представлены гены,

кодирующие различные типы регуляторных РНК, в том числе микроРНК.

МикроРНК – это короткие, размером от 19 до 24 нуклеотидов, одноцепочечные молекулы РНК. Их физиологическая роль заключается в контроле экспрессии генов на посттранскрипционном уровне за счет специфического связывания с 3'-нетранслируемой областью матричных РНК (мРНК) – своих мишеней, что приводит к последующей деградации этих мРНК и/или блокированию процесса их трансляции. Таким образом, микроРНК функциони-

руют как специфические регуляторы синтеза соответствующих белков, кодируемых мРНК-мишенями [2]. Первая микроРНК (*lin-4*) была идентифицирована у нематоды *Caenorhabditis elegans* в 1993 г., однако только после открытия у нематоды в 2000 г. второй микроРНК (*let-7*) начался активный поиск микроРНК у различных организмов, показавший их наличие у позвоночных, беспозвоночных и растений [3], а также у некоторых вирусов [4].

Количество генов, кодирующих микроРНК у высших организмов, до конца не установлено. Эволюционно родственные микроРНК объединены в 239 различных семейств, члены которых имеют высокоомологичные последовательности и некоторые общие мишени [5]. На их долю приходится немногим более 1% от всего генома человека [6]. Информация об обнаруженных микроРНК хранится в ряде баз данных, среди которых курируемая база miRBase занимает основное место. По данным 22-го релиза этой базы обнаружено 48860 зрелых микроРНК у 271 вида, 2654 зрелых микроРНК идентифицировано в организме человека [7].

Исследование взаимодействий микроРНК и их мРНК-мишеней позволяет глубже понять принципы регуляции многих процессов в организме. Как правило, под контролем определенной микроРНК находится несколько ключевых звеньев различных сигнальных путей, поэтому изменение в уровне экспрессии этой микроРНК приводит к изменению состояния более одного сигнального каскада, что отражается на функционировании клетки. При этом ключевые элементы сигнальных каскадов обычно регулируются многими микроРНК, что усложняет структуру регуляторных сетей в целом [8].

Доказана важная роль молекул микроРНК в становлении и поддержании гомеостаза биологических систем в норме, а также участие во многих патологических процессах. Уровни экспрессии конкретных микроРНК различаются между собой, будучи обусловленными как типом клеток, так и их состоянием, зависящим, наряду с другими факторами, от наличия и характера патологических процессов. Поэтому уровень отдельной микроРНК в биологических образцах может служить высокочувствительным маркером того или иного заболевания и использоваться в его диагностике. Показано, что изменение экспрессии или функционирования ряда микроРНК сопряжено с развитием многих болезней человека, включая сердечно-сосудистые (ССЗ), онкологические, инфекционные, нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания [9–11].

Развитие методов выделения и определения микроРНК позволило выявлять эти молекулы не только в клетках, но и в различных биологических жидкостях (так называемые циркулирующие микроРНК). P.S. Mitchell и соавт. впервые показали, что микроРНК, в отличие от мРНК, стабильны в крови. Стабильность циркулирующих микроРНК объясняется тем, что они могут существо-

вать в виде молекулярных комплексов с белками, например, с РНК-связывающим белком Ago-2, липопротеинами или находиться внутри везикул [12]. МикроРНК в крови или плазме используются в качестве высокочувствительных маркеров при диагностике широкого спектра онкологических [13] и аутоиммунных заболеваний [14], а также ССЗ [15]. Недавние обзоры специально посвящены роли циркулирующих микроРНК как маркеров различных ССЗ: хронической сердечной недостаточности [16], нарушений ритма сердца [17], атеросклероза [18] и его основных клинических проявлений, таких как ишемический инсульт [19] и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [20].

Настоящий обзор посвящен участию микроРНК в развитии одного из основных клинических проявлений атеросклероза – ИБС и использованию микроРНК в диагностике и стратификации риска развития этого заболевания.

### **Роль микроРНК в развитии атерогенеза как основного механизма ИБС**

В последние годы активно изучается роль микроРНК во многих процессах, имеющих отношение к атерогенезу, включая метаболизм липопротеинов, дисфункцию эндотелия, активацию моноцитов и тромбоцитов, функционирование клеток гладкой мускулатуры.

#### **Липидный обмен**

В ряде исследований показана важная роль микроРНК в липидном обмене [21]. Гепатоспецифичные микроРНК регулируют метаболизм липопротеинов в печени. Из них в печеночной ткани наиболее представлена микроРНК-122: она составляет около 70% всех гепатоспецифичных микроРНК. Для нее впервые показана вовлеченность в регуляцию метаболизма липопротеинов [22]. В экспериментальных исследованиях при ингибировании микроРНК-122 наблюдали 30% снижение содержания холестерина в плазме крови [23].

Показано также участие в липидном обмене семейства микроРНК-30. МикроРНК-30с взаимодействует с 3'-концевой нетранслируемой областью мРНК, которая кодирует микросомальный белок, переносящий триглицериды (microsomal triglyceride transfer protein, МТР), и индуцирует ее деградацию; это приводит к уменьшению активности МТР и секреции аполипопротеина В, входящего в состав липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Таким образом, эта микроРНК регулирует биосинтез и секрецию липопротеинов, благоприятно влияя на липидный обмен. J. Soh и соавт. предлагают использовать микроРНК-30с в качестве новой терапевтической мишени с целью улучшения липидного обмена [24].

В исследовании K. Yang и соавт. показано, что микроРНК-146а снижает уровень внутриклеточного накопления липидов, связанный с окисленными ЛНП [25].

Важным регулятором метаболизма липопротеинов высокой плотности (ЛВП) является микроРНК-33. Эта микроРНК регулирует синтез холестерина и жирных кислот [26], а также экспрессию некоторых белков-переносчиков, связанных с метаболизмом ЛВП [27]. Ингибирование микроРНК-33 с помощью микроРНК-33а/б, антисмыслового олигонуклеотида (искусственно синтезированного олигонуклеотида, комплементарного этой микроРНК), в эксперименте на приматах привело к увеличению уровня ЛВП на 40% и снижению уровня липопротеинов очень низкой плотности на 50% [28].

Не менее важную роль в регуляции гомеостаза холестерина и метаболизма липидов играет микроРНК-148а, снижая экспрессию рецепторов ЛНП. Ингибирование этой микроРНК приводит к увеличению клиренса ЛНП и повышению концентрации ЛВП [29].

### Дисфункция эндотелия

МикроРНК в качестве внутри- и межклеточных сигнальных молекул воздействуют на процессы в эндотелиальных клетках. Многие микроРНК, такие как микроРНК-126, микроРНК-31, микроРНК-17-3р, участвуют в регуляции воспаления в сосудистой стенке, контролируют экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1, E-SEL на эндотелиальных клетках [30]. Атеропротективным свойством обладает микроРНК-126, наиболее широко представленная в эндотелиальных клетках. Она участвует в ангиогенезе и репарации эндотелиальных клеток [31, 32]. На мышинных моделях было показано, что экспериментальная доставка микровезикул с микро-РНК-126 приводит к ограничению прогрессирования атеросклероза за счет активации SCA-1 (stem cell antigen-1) – позитивных предшественников стволовых кроветворных клеток, что обеспечивает стабилизацию атеросклеротической бляшки [33]. Кроме того, как отмечалось ранее, микроРНК-126 ингибирует экспрессию молекул клеточной адгезии, играющих важную роль в развитии атеросклероза [34]. А. Schober и соавт. показали, что микроРНК-126-5р предотвращает атеросклеротическое поражение путем подавления трансляции в эндотелиальных клетках трансмембранного белка DLK1 (protein delta homolog-1, гомолог-1 белка-дельта), который функционирует как регулятор клеточного роста [35].

Ряд исследований указывает на участие микроРНК-21 в дисфункции эндотелия. В артериях в условиях обычного ламинарного потока задействован целый ряд механизмов, обеспечивающих нормальное функционирование эндотелия и препятствующих атерогенезу. Так, напряжение сдвига на эндотелии приводит к выделению оксида азота (NO), что вызывает расширение сосудов. Известно, что локальное нарушение внутрисосудистой гемодинамики индуцирует изменения, запускающие атерогенез. В ряде исследований показана связь экспрессии микроРНК-21 и напряжения

сдвига на эндотелии. Низкое напряжение сдвига активирует микроРНК-21 в культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVECs, human umbilical vein endothelial cells), что приводит к подавлению  $\alpha$ -рецепторов активатора пролиферации пероксисом (PPAR- $\alpha$ ) [25]. Известно, что PPAR- $\alpha$  способствует подавлению различных механизмов воспаления. При этом уменьшается продукция провоспалительных цитокинов, происходит подавление провоспалительной активности эндотелия, тормозятся адгезия и миграция моноклеарных клеток (МНК) в субэндотелий.

МикроРНК-92а, микроРНК-19а и микроРНК-663 также связаны с напряжением сдвига на эндотелии. Увеличение напряжения сдвига приводит к подавлению экспрессии микроРНК-92а, усиливает экспрессию eNOS [36] и, соответственно, синтез оксида азота (NO). Мишенями микроРНК-92а являются мРНК факторов транскрипции Klf2 и Klf4 (Kruppel-like factors), которые обладают антипролиферативной активностью при патологических состояниях, приводящих к изменениям напряжения сдвига на эндотелии, таких как тромбоз, рестеноз или атеросклероз [37]. В некоторых экспериментальных исследованиях блокада микроРНК-92а *in vivo* с помощью антисмыслового олигонуклеотида приводила к снижению воспалительной активности в эндотелии, а также способствовала уменьшению размеров и стабилизации атеросклеротических бляшек [38].

Установлено, что микроРНК-146а выполняет важную роль в дестабилизации атеросклеротических бляшек и развитии острого коронарного синдрома (ОКС). Этот эффект частично обусловлен активацией транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, в результате чего повышается уровень провоспалительных цитокинов [39]. Активация NF- $\kappa$ B также приводит к экспрессии микроРНК-155, которая подобно микроРНК-92а снижает уровень продукции eNOS [40].

### Регуляция ангиогенеза

МикроРНК принимают активное участие в регуляции ангиогенеза. По направленности действия микроРНК могут быть разделены на проангиогенные микроРНК, запускающие ангиогенез, и антиангиогенные микроРНК, подавляющие его. К проангиогенным микроРНК относится микроРНК-126, ген которой расположен в области 9q34.3, кодирующей EGFL7 (epidermal growth factor like domain multiple 7) [41, 42]) – уникальный ангиогенный фактор, экспрессирующийся эндотелиальными клетками [43]. Экспериментальное удаление эндотелиальной микроРНК-126 вызывает целый ряд патологических изменений, в частности, повышение проницаемости сосудов, геморрагии, эмболические осложнения в связи с нарушением целостности эндотелия, нарушения пролиферации и миграции клеток сосудистой стенки и ангиогенеза. Активность микроРНК-126 связывают со стимуляцией факторов роста VEGF и FGF, кото-

рые обеспечивают проангиогенные эффекты и играют важную роль в развитии коллатеральных сосудов, в том числе при ишемии миокарда [44]. В то же время, согласно данным [45], микроРНК-126 может оказывать и антиангиогенное действие, например, в глазу и в ряде опухолей.

К проангиогенным также относят микроРНК, входящие в кластер микроРНК-17-92, который включает 7 микроРНК: микроРНК-17-5p, микроРНК-17-3p, микроРНК-18a, микроРНК-19a, микроРНК-20a, микроРНК-19-b-1 и РНК-92-1 [46]. МикроРНК этой группы регулируют ангиогенез путем подавления трансляции антиангиогенного фактора тромбоспондина-1 (TSP-1) и фактора роста соединительной ткани (CTGF) [46].

В исследованиях в условиях гипоксии показано проангиогенное действие микроРНК-210 и ее участие в регуляции миграции эндотелиальных клеток [47], в том числе в опытах *in vitro* на культуре эндотелиальных клеток человека [48]. К проангиогенным также относят микроРНК-15b, микроРНК-16, микроРНК-20 a/b, которые воздействуют на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF); их экспрессия уменьшается при гипоксемии [49]. МикроРНК-221 относится к антиангиогенным микроРНК, она блокирует пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез. МикроРНК-221 связывается с 3'-нетранслируемой областью мРНК *c-Kit* и таким образом снижает продукцию белка *c-Kit* (CD117), который является важным звеном в регулировании ангиогенеза и восстановлении сосудистой стенки [50].

### **Активация гладкомышечных клеток (ГМК)**

МикроРНК-143 и -45, гены которых расположены внутри общего гена-хозяина (*host gene*, HG) – гена длинной некодирующей РНК MIR143HG [51], являются основными регуляторами функциональной активности ГМК [52]. МикроРНК-143/145 выделяются эндотелием в составе микровезикул и доставляются к ГМК, где проявляют свое атеропротективное действие; оно заключается в подавлении трансляции белка *Klf4*, что способствует дифференцировке ГМК [53]. Снижение экспрессии микроРНК-143/145 приводит к увеличению пролиферативной активности ГМК [52, 54]. МикроРНК-221 и микроРНК-222 способствуют пролиферации, миграции и ингибированию апоптоза ГМК [55, 56]. Предполагают, что данные микроРНК могут быть использованы как терапевтические мишени для предотвращения образования [57] и разрыва атеросклеротической бляшки или рестеноза внутри стента [58].

В исследовании Р. С. Tsai и соавт. показано достоверное снижение уровня циркулирующей микроРНК-221 в плазме у больных ишемическим инсультом (n=167) и атеросклерозом брахиоцефальных артерий (n=66) по сравнению со здоровыми индивидами (n=177). Авторы предполагают, что эта микроРНК может быть использована в качестве маркера названных заболеваний [59].

### **Активация моноцитов**

Одним из важных механизмов атеросклероза является захват модифицированных ЛНП макрофагами артериальной стенки, накопление в макрофагах холестерина и их трансформация в пенные клетки. Эти макрофаги служат источником провоспалительных медиаторов, в том числе цитокинов и хемокинов, которые активируют другие иммунные клетки, запуская каскад воспалительных реакций [60]. МикроРНК могут влиять на эти ключевые процессы. При атеросклеротическом поражении отмечается повышенная экспрессия микроРНК-155 – одного из ключевых регуляторов воспаления. Исследование, проведенное на мышцах с дефицитом ApoE, показало, что микроРНК-155 участвует в активации макрофагов, связываясь с мРНК транскрипционного фактора *Bcl6* (*B-cell lymphoma 6 protein*), который в свою очередь ингибирует NFκB. На основании этих данных был сделан вывод, что микроРНК-155 способствует усилению провоспалительной активности макрофагов [61].

Другой точки зрения придерживаются Y. Wei и соавт., которые предположили стадийноспецифическую роль микроРНК-155 в развитии атеросклероза [62]. Согласно их концепции, на ранних стадиях атеросклероза микроРНК-155 может приводить к торможению пролиферации макрофагов путем подавления трансляции рецепторов колониестимулирующего фактора-1, а при выраженном атеросклерозе способствует снижению эфферозитоза (своевременный фагоцитоз апоптотных клеток) за счет подавления трансляции белка *Bcl6*. В другом исследовании показано, что дефицит микроРНК-155 приводит к замедлению процесса атеросклероза путем снижения провоспалительной активности макрофагов [63].

МикроРНК-457b, связываясь с мРНК *LPL* в макрофагах, ингибирует накопление липидов и подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов [64].

Есть все основания полагать, что дальнейшие исследования расширят число микроРНК, для которых показано вовлечение в различные процессы, имеющие отношение к атерогенезу. Однако накопленных к настоящему времени сведений оказалось достаточно, чтобы использовать микроРНК для разработки методов диагностики и стратификации риска при ИБС.

### **Использование микроРНК в диагностике и стратификации риска развития ИБС**

Важное направление в изучении микроРНК – поиск возможности их использования в качестве диагностических и прогностических маркеров. Как уже отмечалось, сравнение уровней экспрессии отдельных микроРНК в норме и при патологии проводят или в клетках организма, где они функционируют, или в крови (циркулирующие микроРНК), куда они выходят и далее могут переноситься

в другие клетки [65]. При различных патологических процессах уровни отдельных микроРНК изменяются, и такие дифференциально экспрессирующиеся микроРНК могут служить маркерами того или иного заболевания [66]. Ниже представлены данные о возможном использовании микроРНК как маркеров основных форм ИБС.

### **МикроРНК и хроническая форма ИБС**

В одном из первых исследований, в котором анализировали уровни микроРНК у больных со стабильной ИБС, было показано, что у них были снижены по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы уровни микроРНК, экспрессирующихся в эндотелиальных клетках (микроРНК-126, микроРНК-17, микроРНК-92а), ГМК (микроРНК-145) и моноцитах (микроРНК-155). В то же время в кардиомиоцитах была увеличена экспрессия микроРНК-133 и микроРНК-208а [67]. В другом исследовании у больных с ангиографически подтвержденным диагнозом ИБС по сравнению со здоровыми лицами отмечалась сниженная экспрессия следующих микроРНК: микроРНК-19а, микроРНК-484, микроРНК-155, микроРНК-222, микроРНК-145, микроРНК-29а, микроРНК-378, микроРНК-342, микроРНК-181d, микроРНК-150, микроРНК-30е-5р в цельной крови. Однако при сравнении экспрессии этих 11 семейств микроРНК в группе больных ИБС с лицами, имеющими, по крайней мере, два фактора риска развития ИБС, но без атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии, различий в уровне экспрессии микроРНК не обнаружено. Это позволило авторам сделать предположение, что данные микроРНК могут быть ассоциированы с субклиническим атеросклерозом [68].

В исследовании, проведенном в Японии, выявлена повышенная экспрессия микроРНК-146а в плазме крови в группе из 66 больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами. Было также отмечено снижение экспрессии микроРНК-146а/б на фоне терапии статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина в течение 12 мес [69]. В исследовании Н. Гао и соавт., в котором приняли участие 167 больных ИБС, выявлена сниженная экспрессия микроРНК-145 [70]. В другое исследование были включены 255 больных с гиперлипидемией, как с ИБС, так и без ИБС, и 100 здоровых лиц с нормальными показателями липидного состава крови. Уровни микроРНК-122 и микроРНК-370 были повышены у больных с гиперлипидемией по сравнению с группой контроля. Отмечалась прямая корреляция между уровнем микроРНК-122 и микроРНК-370 и тяжестью поражения коронарных артерий [71]. Напротив, другие авторы не выявили различий по экспрессии следующих микроРНК: 126 [72], 33а/б [71], 1, 16, 122, 208б, 375, 499 [73] у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами. На фоне этих про-

тиворечивых данных S. S. Wang и соавт. провели мета-анализ для 239 микроРНК, ассоциированных с ИБС, и подтвердили дифференциальную экспрессию 48 микроРНК, из которых микроРНК-122-5р и микроРНК-133а-3р обладали самой высокой диагностической ценностью [20].

### **МикроРНК и нестабильная стенокардия (НС)**

До настоящего времени проведено несколько исследований, в которых анализировалась экспрессия микроРНК у больных с НС. В исследовании Т. Zeller и соавт. была выявлена ассоциация уровней 8 микроРНК с НС. Авторами был предложен комбинированный маркер НС, включающий микроРНК-132, микроРНК-150 и микроРНК-186, который показал высокую диагностическую значимость (AUC=0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,84 до 0,98) [74]. В исследовании G. Zhu и соавт. была выявлена сниженная экспрессия микроРНК-155 как в плазме, так и в МНК у больных с НС и ИМ по сравнению с группой контроля. Была показана прямая корреляция уровня микроРНК-155 в плазме крови с ее экспрессией в МНК. Трехсосудистое поражение коронарных артерий достоверно чаще встречалось у больных со сниженной экспрессией микроРНК-155 [75]. В исследовании Y. D'Alessandra и соавт. анализировали экспрессию 367 микроРНК у больных со стабильной ИБС (n=34) и НС (n=19) по сравнению с лицами без ССЗ, сопоставимых пола и возраста (n=20). При ROC-анализе был показан хороший диагностический потенциал (AUC  $\geq$ 0,85) комбинированного маркера, включающего микроРНК-1, -126 и -483-5р для группы больных со стабильной ИБС, и комбинированного маркера, включающего микроРНК-1, -126 и -133а, для больных с НС [76]. В недавней работе по исследованию циркулирующих микроРНК показано понижение уровней микроРНК-1202, микроРНК-1207-5р и микроРНК-1225-5р и повышение уровня микроРНК-3162-3р в плазме больных с НС, причем микроРНК-3162-3р продемонстрировала наивысшую диагностическую значимость: AUC = 0,79 (95% ДИ от 0,675 до 0,905) [77].

### **МикроРНК и инфаркт миокарда (ИМ)**

В ряде исследований изучали микроРНК в качестве возможных маркеров повреждения миокарда. По некоторым данным, кардиоспецифичные микроРНК, в том числе микроРНК-208б, обнаруживаются в циркулирующей крови через 3 ч от начала ИМ и персистируют более 90 дней [78, 79]. В некоторых исследованиях наблюдали значительное повышение уровня микроРНК-208б и микроРНК-499 при ИМ и прямую корреляцию экспрессии этих микроРНК с уровнем тропонина Т [80]. Например, в исследовании Y. Devaux и соавт. выявлено повышение уровней циркулирующих микроРНК-208б и микроРНК-499 у больных с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) по сравнению с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST). Полученные результаты корре-



ОСШ



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

ЮБИЛЕЙНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
**КОНГРЕСС**  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



МОСКВА

06-07.12.2019

Генеральный  
спонсор



Главные  
спонсоры



лировали с уровнем высокочувствительного тропонина Т в плазме крови через 1 ч после появления боли в грудной клетке, и их диагностическое значение было сопоставимо с тропониновым тестом [81]. Однако в другом исследовании с большим числом больных (n=224) диагностическая ценность микроРНК-208b, микроРНК-466 и микроРНК-320a была значительно ниже, чем тропонина I или тропонина Т [82]. Еще в двух исследованиях изменения уровня циркулирующей микроРНК-499 при ИМ не обнаружено [70, 83]. В работе Y. Devaux и соавт. у больных с острой болью в грудной клетке (n=1155) при поступлении в стационар анализировали уровни 6 циркулирующих микроРНК (микроРНК-133a, микроРНК-208b, микроРНК-223, микроРНК-320a, микроРНК-451 и микроРНК-499). В дальнейшем у 224 больных был диагностирован ИМ. Из всех исследованных микроРНК только микроРНК-208b обладала высокой диагностической точностью для ИМ, однако не выявлено ее преимущество по сравнению с высокочувствительным тропонином Т [82]. Мы подтвердили данные об изменении уровней микроРНК-208b в плазме крови у больных ИМ и обнаружили еще одну ИМ-ассоциированную микроРНК, микроРНК-375, сопоставимую по диагностической ценности с микроРНК-208b [84]. В исследовании, в котором приняли участие 16 больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) по сравнению с больными (n=27) с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), было выявлено почти четырехкратное повышение уровня циркулирующей микроРНК-134 ( $p < 0,025$ ) в группе ОКСпST [73]. В другом исследовании, в которое были включены 110 больных с ИМ и 110 здоровых лиц, было обнаружено повышение уровня циркулирующих микроРНК-486 и микроРНК-150, особенно у больных с ОКСбпST [85]. В проспективном исследовании у 444 больных с ОКС при поступлении в стационар оценивали уровни микроРНК-1, -133a, -133b, -208a и -499. У больных с ИМ отмечался более высокий уровень микроРНК-1, микроРНК-133a и микроРНК-208b по сравнению с таковым у больных с НС. Оценивали также связь между уровнем микроРНК и прогнозом у больных через 6 мес наблюдения. При однофакторном анализе микроРНК-133a и микроРНК-208b были ассоциированы с риском смерти. Однако при многофакторном анализе, когда учитывался уровень высокочувствительного тропонина, независимая прогностическая ценность для этих микроРНК была потеряна [83]. В исследовании Y. Devaux и соавт., в котором в течение 30-дневного наблюдения из 1155 больных с острой болью в грудной клетке умерли 102 (9%), уровень циркулирующей микроРНК-208b был выше у умерших больных по сравнению с выжившими [82]. В исследованиях, в которых анализировали прогностическое значение микроРНК-499 [82, 83, 86], микроРНК-93 [87, 88] и микроРНК-451 [82, 83], не выявлено разницы в экспрессии этих микроРНК у выживших и умерших больных.

М. Jaguszewski и соавт. изучали значение микроРНК в дифференциальной диагностике синдрома Такоцубо и ОКСпST. Было выявлено, что экспрессия микроРНК-16, микроРНК-26a и let-7f была значительно выше у больных с синдромом Такоцубо по сравнению с больными с ОКСпST. В то же время уровень кардиоспецифичных микроРНК-1 и микроРНК-133a был выше у больных с ОКСпST по сравнению с больными с синдромом Такоцубо [89].

В настоящее время исследуют роль микроРНК в регуляции ремоделирования сердца после перенесенного ИМ. В работе Y. Devaux и соавт. было показано прогностическое значение 4 микроРНК в оценке сократимости левого желудочка у больных с ИМ. Пониженный уровень микроРНК-150 или микроРНК-101 и повышенный уровень микроРНК-16 или микроРНК-27a были ассоциированы со снижением общей сократимости левого желудочка по данным эхокардиографии через 6 мес после перенесенного ИМ [90].

Помимо изучения ассоциации с ИМ уровней экспрессии микроРНК исследуют ассоциацию носительства полиморфных вариантов генов микроРНК с ИМ, что также может указывать на вовлеченность микроРНК в развитие патологии. Такие данные получены для представителей европеоидной расы [91, 92], включая русских [93], и для азиатских популяций [94, 95].

## Заключение

Результаты последних исследований свидетельствуют о вовлечении микроРНК в развитие ишемической болезни сердца, однако данные о дифференциальной экспрессии отдельных микроРНК весьма противоречивы. Идентификация микроРНК, ассоциированных с инфарктом миокарда, представляет большой интерес и потенциально может существенным образом повлиять на диагностику и лечение этого заболевания. Использование микроРНК в клинической медицине в качестве диагностических и прогностических биомаркеров является предметом широкого изучения, но весьма далеко от практической реализации. Пока не созданы диагностические панели, основанные на оценке уровней циркулирующих микроРНК, которые были бы более чувствительны, специфичны и экономически выгодны, чем существующие на данный момент маркеры. Использование микроРНК в качестве терапевтической мишени также пока не реализовано, хотя исследования возможности применения антисмысловых олигонуклеотидов, миметиков и ингибиторов микроРНК как лекарственных препаратов ведутся широко во всем мире [96–98].

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Работа поддержана грантом РФФ № №16-14-10251.*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Samanta S, Balasubramanian S, Rajasingh S, Patel U, Dhanasekaran A, Dawn B et al. MicroRNA: A new therapeutic strategy for cardiovascular diseases. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016;26(5):407–19. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.02.004
- Rebane A, Akdis CA. MicroRNAs: Essential players in the regulation of inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(1):15–26. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.011
- Zhao Y, Cong L, Lukiw WJ. Plant and Animal microRNAs (miRNAs) and Their Potential for Inter-kingdom Communication. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2018;38(1):133–40. DOI: 10.1007/s10571-017-0547-4
- Cardin S-E, Borchert GM. Viral MicroRNAs, Host MicroRNAs Regulating Viruses, and Bacterial MicroRNA-Like RNAs. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*. 2017;1617:39–56. DOI: 10.1007/978-1-4939-7046-9\_3
- Gregory RI, Chendrimada TP, Shiekhattar R. MicroRNA biogenesis: isolation and characterization of the microprocessor complex. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*. 2006;342:33–47. DOI: 10.1385/1-59745-123-1:33
- Friedman RC, Farh KK-H, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Research*. 2008;19(1):92–105. DOI: 10.1101/gr.082701.108
- Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(D1):D155–62. DOI: 10.1093/nar/gky1141
- Ainiding G, Kawano Y, Sato S, Isobe N, Matsushita T, Yoshimura S et al. Interleukin 2 receptor  $\alpha$  chain gene polymorphisms and risks of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in southern Japanese. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014;337(1–2):147–50. DOI: 10.1016/j.jns.2013.11.037
- Cai X. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. *RNA*. 2004;10(12):1957–66. DOI: 10.1261/rna.7135204
- Bracken CP, Scott HS, Goodall GJ. A network-biology perspective of microRNA function and dysfunction in cancer. *Nature Reviews Genetics*. 2016;17(12):719–32. DOI: 10.1038/nrg.2016.134
- Rhead B, Shao X, Graves JS, Chitnis T, Waldman AT, Lotze T et al. miRNA contributions to pediatric-onset multiple sclerosis inferred from GWAS. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2019;6(6):1053–61. DOI: 10.1002/acn3.786
- Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology*. 2007;9(6):654–9. DOI: 10.1038/ncb1596
- Ghai V, Lee I, Wang K. Circulating miRNAs as Tumor Biomarkers. Elsevier. -2019. -P. 191–196. ISBN: 978-0-12-811785-9. DOI: 10.1016/B978-0-12-811785-9.00013-2. In: *Oncogenomics Elsevier*;
- Baulina NM, Kulakova OG, Favorova OO. MicroRNAs: The Role in Autoimmune Inflammation. *Acta Naturae*. 2016;8(1):21–33. PMID: 27099782
- Navickas R, Gal D, Laucevičius A, Taparuskaitė A, Zdanytė M, Holvoet P. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review. *Cardiovascular Research*. 2016;111(4):322–37. DOI: 10.1093/cvr/cvw174
- Shah P, Bristow MR, Port JD. MicroRNAs in Heart Failure, Cardiac Transplantation, and Myocardial Recovery: Biomarkers with Therapeutic Potential. *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(6):454–64. DOI: 10.1007/s11897-017-0362-8
- Silva AMG da, Araújo JNG de, Freitas RCC de, Silbiger VN. Circulating MicroRNAs as Potential Biomarkers of Atrial Fibrillation. *BioMed Research International*. 2017;2017:7804763. DOI: 10.1155/2017/7804763
- Kumar S, Williams D, Sur S, Wang J-Y, Jo H. Role of flow-sensitive microRNAs and long noncoding RNAs in vascular dysfunction and atherosclerosis. *Vascular Pharmacology*. 2019;114:76–92. DOI: 10.1016/j.vph.2018.10.001
- Eyileten C, Wicik Z, De Rosa S, Mirowska-Guzel D, Soplinska A, Indolfi C et al. MicroRNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Ischemic Stroke – A Comprehensive Review and Bioinformatic Analysis. *Cells*. 2018;7(12):249. DOI: 10.3390/cells7120249
- Wang S-S, Wu L-J, Li J-J-H, Xiao H-B, He Y, Yan Y-X. A meta-analysis of dysregulated miRNAs in coronary heart disease. *Life Sciences*. 2018;215:170–81. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.11.016
- Long J-K, Dai W, Zheng Y-W, Zhao S-P. miR-122 promotes hepatic lipogenesis via inhibiting the LKB1/AMPK pathway by targeting Sirt1 in non-alcoholic fatty liver disease. *Molecular Medicine*. 2019;25(1):26. DOI: 10.1186/s10020-019-0085-2
- Esau C, Davis S, Murray SF, Yu XX, Pandey SK, Pear M et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metabolism*. 2006;3(2):87–98. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.01.005
- Elmén J, Lindow M, Schütz S, Lawrence M, Petri A, Obad S et al. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates. *Nature*. 2008;452(7189):896–9. DOI: 10.1038/nature06783
- Soh J, Iqbal J, Queiroz J, Fernandez-Hernando C, Hussain MM. MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion. *Nature Medicine*. 2013;19(7):892–900. DOI: 10.1038/nm.3200
- Yang K, He YS, Wang XQ, Lu L, Chen QJ, Liu J et al. MiR-146a inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced lipid accumulation and inflammatory response via targeting toll-like receptor 4. *FEBS Letters*. 2011;585(6):854–60. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.02.009
- Rottiers V, Najafi-Shoushtari SH, Kristo F, Gurumurthy S, Zhong L, Li Y et al. MicroRNAs in Metabolism and Metabolic Diseases. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 2011;76:225–33. DOI: 10.1101/sqb.2011.76.011049
- Cho Y, Baldán A. Quest for new biomarkers in atherosclerosis. *Missouri Medicine*. 2013;110(4):325–30. PMID: 24003651
- Rayner KJ, Esau CC, Hussain FN, McDaniel AL, Marshall SM, van Gils JM et al. Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides. *Nature*. 2011;478(7369):404–7. DOI: 10.1038/nature10486
- Zhang X, Price NL, Fernández-Hernando C. Non-coding RNAs in lipid metabolism. *Vascular Pharmacology*. 2019;114:93–102. DOI: 10.1016/j.vph.2018.06.011
- Staszal T, Zapala B, Polus A, Sadakierska-Chudy A, Kieć-Wilk B, Stępień E et al. Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2011;121(10):361–6. PMID: 21946298
- Urbich C, Kuehnbacher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovascular Research*. 2008;79(4):581–8. DOI: 10.1093/cvr/cvn156
- Kuhnert F, Mancuso MR, Hampton J, Stankunas K, Asano T, Chen C-Z et al. Attribution of vascular phenotypes of the murine *Egfl7* locus to the microRNA miR-126. *Development*. 2008;135(24):3989–93. DOI: 10.1242/dev.029736
- Zernecke A, Bidzhekov K, Noels H, Shagdarsuren E, Gan L, Denecke B et al. Delivery of MicroRNA-126 by Apoptotic Bodies Induces CXCL12-Dependent Vascular Protection. *Science Signaling*. 2009;2(100):ra81–ra81. DOI: 10.1126/scisignal.2000610
- Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, Mendell JT, Lowenstein CJ. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(5):1516–21. DOI: 10.1073/pnas.0707493105
- Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Bidzhekov K, Gremse F, Grommes J et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing *Dlk1*. *Nature Medicine*. 2014;20(4):368–76. DOI: 10.1038/nm.3487
- Wu W, Xiao H, Laguna-Fernandez A, Villarreal G, Wang K-C, Geary GG et al. Flow-Dependent Regulation of Krüppel-Like Factor 2 Is Mediated by MicroRNA-92a. *Circulation*. 2011;124(5):633–41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005108

37. Fang Y, Davies PF. Site-Specific MicroRNA-92a Regulation of Krüppel-Like Factors 4 and 2 in Atherosusceptible Endothelium. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012;32(4):979–87. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.244053
38. Loyer X, Potteaux S, Vion A-C, Guérin CL, Boulkroun S, Rautou P-E et al. Inhibition of MicroRNA-92a Prevents Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Mice. *Circulation Research*. 2014;114(3):434–43. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302213
39. Guo M, Mao X, Ji Q, Lang M, Li S, Peng Y et al. miR-146a in PBMCs modulates Th1 function in patients with acute coronary syndrome. *Immunology and Cell Biology*. 2010;88(5):555–64. DOI: 10.1038/icb.2010.16
40. Indolfi C, Iaconetti C, Gareri C, Polimeni A, De Rosa S. Non-coding RNAs in vascular remodeling and restenosis. *Vascular Pharmacology*. 2019;114:49–63. DOI: 10.1016/j.vph.2018.10.006
41. Wu F, Yang Z, Li G. Role of specific microRNAs for endothelial function and angiogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;386(4):549–53. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.06.075
42. Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, Mione M, Koyanagi M, Fischer A et al. MicroRNA-92a Controls Angiogenesis and Functional Recovery of Ischemic Tissues in Mice. *Science*. 2009;324(5935):1710–3. DOI: 10.1126/science.1174381
43. Nichol D, Stuhlmann H. EGFL7: a unique angiogenic signaling factor in vascular development and disease. *Blood*. 2012;119(6):1345–52. DOI: 10.1182/blood-2011-10-322446
44. Fish JE, Santoro MM, Morton SU, Yu S, Yeh R-F, Wythe JD et al. miR-126 Regulates Angiogenic Signaling and Vascular Integrity. *Developmental Cell*. 2008;15(2):272–84. DOI: 10.1016/j.devcel.2008.07.008
45. Tomasetti M, Re M, Monaco F, Gaetani S, Rubini C, Bertini A et al. MiR-126 in intestinal-type sinonasal adenocarcinomas: exosomal transfer of MiR-126 promotes anti-tumour responses. *BMC Cancer*. 2018;18(1):896. DOI: 10.1186/s12885-018-4801-z
46. Lu Y, Thomson JM, Wong HYF, Hammond SM, Hogan BLM. Transgenic over-expression of the microRNA miR-17-92 cluster promotes proliferation and inhibits differentiation of lung epithelial progenitor cells. *Developmental Biology*. 2007;310(2):442–53. DOI: 10.1016/j.ydbio.2007.08.007
47. Fasanaro P, Greco S, Lorenzi M, Pescatori M, Brioschi M, Kulshreshtha R et al. An Integrated Approach for Experimental Target Identification of Hypoxia-induced miR-210. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(50):35134–43. DOI: 10.1074/jbc.M109.052779
48. Ma X, Wang J, Li J, Ma C, Chen S, Lei W et al. Loading MiR-210 in Endothelial Progenitor Cells Derived Exosomes Boosts Their Beneficial Effects on Hypoxia/Reoxygenation-Injured Human Endothelial Cells via Protecting Mitochondrial Function. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;46(2):664–75. DOI: 10.1159/000488635
49. Haver VG, Slart RHJA, Zeebregts CJ, Peppelenbosch MP, Tio RA. Rupture of Vulnerable Atherosclerotic Plaques: MicroRNAs Conducting the Orchestra? *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2010;20(2):65–71. DOI: 10.1016/j.tcm.2010.04.002
50. Li Y, Song Y-H, Li F, Yang T, Lu YW, Geng Y-J. microRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;381(1):81–3. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.02.013
51. Vacante F, Denby L, Sluimer JC, Baker AH. The function of miR-143, miR-145 and the MiR-143 host gene in cardiovascular development and disease. *Vascular Pharmacology*. 2019;112:24–30. DOI: 10.1016/j.vph.2018.11.006
52. Cordes KR, Sheehy NT, White MP, Berry EC, Morton SU, Muth AN et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity. *Nature*. 2009;460(7256):705–10. DOI: 10.1038/nature08195
53. Rader DJ, Parmacek MS. Secreted miRNAs suppress atherogenesis. *Nature Cell Biology*. 2012;14(3):233–5. DOI: 10.1038/ncb2452
54. Wei Y, Nazari-Jahantigh M, Neth P, Weber C, Schober A. MicroRNA-126, -145, and -155: A Therapeutic Triad in Atherosclerosis? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33(3):449–54. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300279
55. Liu X, Cheng Y, Yang J, Xu L, Zhang C. Cell-specific effects of miR-221/222 in vessels: Molecular mechanism and therapeutic application. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52(1):245–55. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.11.008
56. Zhu N, Zhang D, Chen S, Liu X, Lin L, Huang X et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):286–93. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.024
57. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta N et al. MicroRNA-145 Targeted Therapy Reduces Atherosclerosis. *Circulation*. 2012;126(11\_suppl\_1):S81–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084186
58. O’Sullivan JF, Martin K, Caplice NM. Microribonucleic Acids for Prevention of Plaque Rupture and In-Stent Restenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(4):383–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.029
59. Tsai P-C, Liao Y-C, Wang Y-S, Lin H-F, Lin R-T, Juo S-HH. Serum microRNA-21 and microRNA-221 as Potential Biomarkers for Cerebrovascular Disease. *Journal of Vascular Research*. 2013;50(4):346–54. DOI: 10.1159/000351767
60. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(10):709–21. DOI: 10.1038/nri3520
61. Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Noels H, Akhtar S, Zhou Z, Koenen RR et al. MicroRNA-155 promotes atherosclerosis by repressing Bcl6 in macrophages. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(11):4190–202. DOI: 10.1172/JCI61716
62. Wei Y, Zhu M, Corbalán-Campos J, Heyll K, Weber C, Schober A. Regulation of Csf1r and Bcl6 in Macrophages Mediates the Stage-Specific Effects of MicroRNA-155 on Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(4):796–803. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304723
63. Du F, Yu F, Wang Y, Hui Y, Carnevale K, Fu M et al. MicroRNA-155 Deficiency Results in Decreased Macrophage Inflammation and Attenuated Atherogenesis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(4):759–67. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302701
64. Tian G-P, Chen W-J, He P-P, Tang S-L, Zhao G-J, Lv Y-C et al. MicroRNA-467b targets LPL gene in RAW 264.7 macrophages and attenuates lipid accumulation and proinflammatory cytokine secretion. *Biochimie*. 2012;94(12):2749–55. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.08.018
65. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(30):10513–8. DOI: 10.1073/pnas.0804549105
66. Turchinovich A, Weiz L, Burwinkel B. Extracellular miRNAs: the mystery of their origin and function. *Trends in Biochemical Sciences*. 2012;37(11):460–5. DOI: 10.1016/j.tibs.2012.08.003
67. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T, Fischer A, Liebetrau C et al. Circulating MicroRNAs in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation Research*. 2010;107(5):677–84. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215566
68. Weber M, Baker MB, Patel RS, Quyyumi AA, Bao G, Searles CD. MicroRNA Expression Profile in CAD Patients and the Impact of ACEI/ARB. *Cardiology Research and Practice*. 2011;2011:1–5. DOI: 10.4061/2011/532915
69. Takahashi Y, Satoh M, Minami Y, Tabuchi T, Itoh T, Nakamura M. Expression of miR-146a/b is associated with the Toll-like receptor 4 signal in coronary artery disease: effect of renin-angiotensin system blockade and statins on miRNA-146a/b and Toll-like receptor 4 levels. *Clinical Science*. 2010;119(9):395–405. DOI: 10.1042/CS20100003

70. Gao H, Guddeti RR, Matsuzawa Y, Liu L-P, Su L-X, Guo D et al. Plasma Levels of microRNA-145 Are Associated with Severity of Coronary Artery Disease. *PLOS ONE*. 2015;10(5):e0123477. DOI: 10.1371/journal.pone.0123477
71. Gao W, He H-W, Wang Z-M, Zhao H, Lian X-Q, Wang Y-S et al. Plasma levels of lipometabolism-related miR-122 and miR-370 are increased in patients with hyperlipidemia and associated with coronary artery disease. *Lipids in Health and Disease*. 2012;11(1):55. DOI: 10.1186/1476-511X-11-55
72. Sun X, Zhang M, Sanagawa A, Mori C, Ito S, Iwaki S et al. Circulating microRNA-126 in patients with coronary artery disease: correlation with LDL cholesterol. *Thrombosis Journal*. 2012;10(1):16. DOI: 10.1186/1477-9560-10-16
73. Gacoń J, Kablak-Ziembicka A, Stępień E, Enguita FJ, Karch I, Derlaga B et al. Decision-making microRNAs (miR-124, -133a/b, -34a and -134) in patients with occluded target vessel in acute coronary syndrome. *Kardiologia Polska*. 2016;74(3):280–8. DOI: 10.5603/KP.a2015.0174
74. Zeller T, Keller T, Ojeda F, Reichlin T, Twerenbold R, Tzikas S et al. Assessment of microRNAs in patients with unstable angina pectoris. *European Heart Journal*. 2014;35(31):2106–14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu151
75. Zhu G, Yang L, Guo R, Liu H, Shi Y, Ye J et al. microRNA-155 is inversely associated with severity of coronary stenotic lesions calculated by the Gensini score. *Coronary Artery Disease*. 2014;25(4):304–10. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000088
76. D'Alessandra Y, Carena MC, Spazzafumo L, Martinelli F, Bassetti B, Devanna P et al. Diagnostic Potential of Plasmatic MicroRNA Signatures in Stable and Unstable Angina. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e80345. DOI: 10.1371/journal.pone.0080345
77. Cui Y, Song J, Li S, Lee C, Zhang F, Chen H. Plasmatic MicroRNA Signatures in Elderly People with Stable and Unstable Angina. *International Heart Journal*. 2018;59(1):43–50. DOI: 10.1536/ihj.17-063
78. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2010;31(22):2765–73. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq167
79. Zile MR, Mehurg SM, Arroyo JE, Stroud RE, DeSantis SM, Spinale FG. Relationship Between the Temporal Profile of Plasma microRNA and Left Ventricular Remodeling in Patients After Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2011;4(6):614–9. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.959841
80. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 Reflect Myocardial Damage in Cardiovascular Disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2010;3(6):499–506. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.957415
81. Devaux Y, Vausort M, Goretti E, Nazarov PV, Azuaje F, Gilson G et al. Use of Circulating MicroRNAs to Diagnose Acute Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*. 2012;58(3):559–67. DOI: 10.1373/clinchem.2011.173823
82. Devaux Y, Mueller M, Haaf P, Goretti E, Twerenbold R, Zangrando J et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain. *Journal of Internal Medicine*. 2015;277(2):260–71. DOI: 10.1111/joim.12183
83. Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, Bang C, Bauersachs J, Bethmann K et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2011;51(5):872–5. DOI: 10.1016/j.jmcc.2011.07.011
84. Baulina N, Osmak G, Kiselev I, Matveeva N, Kukava N, Shakhnovich R et al. NGS-identified circulating miR-375 as a potential regulating component of myocardial infarction associated network. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2018;121:173–9. DOI: 10.1016/j.jmcc.2018.07.129
85. Zhang R, Lan C, Pei H, Duan G, Huang L, Li L. Expression of circulating miR-486 and miR-150 in patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15(1):51. DOI: 10.1186/s12872-015-0042-0
86. Goretti E, Vausort M, Wagner DR, Devaux Y. Association between circulating microRNAs, cardiovascular risk factors and outcome in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(4):4548–50. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.092
87. Matsumoto S, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Mizuno H, Shimizu M et al. A subset of circulating microRNAs are predictive for cardiac death after discharge for acute myocardial infarction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012;427(2):280–4. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.09.039
88. Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, Drozdov I, Prokopi M, Renard J-M et al. Prospective Study on Circulating MicroRNAs and Risk of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(4):290–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.056
89. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri J-R, Napp LC, Widera C, Franke J et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2014;35(15):999–1006. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz392
90. Devaux Y, Vausort M, McCann GP, Kelly D, Collignon O, Ng LL et al. A Panel of 4 microRNAs Facilitates the Prediction of Left Ventricular Contractility after Acute Myocardial Infarction. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e70644. DOI: 10.1371/journal.pone.0070644
91. Ghaffarzadeh M, Ghaedi H, Alipoor B, Omrani MD, Kazerouni F, Shanaki M et al. Association of miR-149 (RS2292832) Variant with the Risk of Coronary Artery Disease. *Journal of Medical Biochemistry*. 2017;36(3):251–8. DOI: 10.1515/jomb-2017-0005
92. Osei ET, Florez-Sampedro L, Tasena H, Faiz A, Noordhoek JA, Timens W et al. miR-146a-5p plays an essential role in the aberrant epithelial–fibroblast cross-talk in COPD. *European Respiratory Journal*. 2017;49(5):1602538. DOI: 10.1183/13993003.02538-2016
93. Osmak G.J., Matveeva N.A., Titov B.V., Favorova O.O. The Myocardial Infarction Associated Variant in the MIR196A2 Gene and Presumable Signaling Pathways to Involve miR-196a2 in the Pathological Phenotype. *Molecular Biology*. 2018;52(6):1006–13. [Russian: Осьмак Г.Ж., Матвеева Н.А., Титов Б.В., Фаворова О.О. Связь полиморфизма гена MIR196A2 с инфарктом миокарда и возможное вовлечение микроРНК miR-196a2 в сигнальные пути, участвующие в формировании патологического фенотипа. Молекулярная биология. 2018;52(6):1006-13]. DOI: 10.1134/S0026898418060149
94. Guo R, Feng Z, Yang Y, Xu H, Zhang J, Guo K et al. Association of a MiR-499 SNP and risk of congenital heart disease in a Chinese population. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France)*. 2018;64(10):108–12. PMID: 30084801
95. Yu K, Ji Y, Wang H, Xuan QK, Li BB, Xiao JJ et al. Association of miR-196a2, miR-27a, and miR-499 polymorphisms with isolated congenital heart disease in a Chinese population. *Genetics and Molecular Research*. 2016;15(4):48929. DOI: 10.4238/gmr15048929
96. Wang W, Xu Z, Zhu X, Chang X. Mining the potential therapeutic targets for coronary artery disease by bioinformatics analysis. *Molecular Medicine Reports*. 2018;18(6):5069–75. DOI: 10.3892/mmr.2018.9551
97. Mearns BM. Phase III trial of mipomersen in heterozygous FH. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9(12):674–674. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.151
98. Xue X, Shi X, Dong H, You S, Cao H, Wang K et al. Delivery of microRNA-1 inhibitor by dendrimer-based nanovector: An early targeting therapy for myocardial infarction in mice. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2018;14(2):619–31. DOI: 10.1016/j.nano.2017.12.004

Поступила 30.03.19 (Received 30.03.19)