

Ромакина В. В.¹, Жиров И. В.^{1,2}, Насонова С. Н.¹, Засеева А. В.¹, Кочетов А. Г.^{1,3}, Лянг О. В.³, Терещенко С. Н.^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства образования РФ, Москва

МИКРОРНК КАК БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, микроРНК, экспрессия микроРНК, диагностика, биомаркер.

Ссылка для цитирования: Ромакина В. В., Жиров И. В., Насонова С. Н., Засеева А. В., Кочетов А. Г., Лянг О. В., Терещенко С. Н. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2018;58(1):66–71.

РЕЗЮМЕ

В настоящее время нет сомнений в том, что важную роль в развитии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) играют микроРНК. Обнаружение существенных изменений уровня экспрессии данных молекул при различных заболеваниях позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биомаркеров заболеваний человека, в том числе сердечной недостаточности. Изучение механизмов взаимосвязи между ССЗ и уровнем экспрессии различных микроРНК, а также установление их точных взаимосвязей с генами является актуальной проблемой и требует дальнейших исследований.

Romakina V. V.¹, Zhiron I. V.^{1,2}, Nasonova S. N.¹, Zaseeva A. V.¹, Kochetov A. G.^{1,3}, Liang O. V.³, Tereshchenko S. N.^{1,2}

¹ Institute of Cardiology of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

² Medical Academy of Continuing Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

³ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

MICRORNAs AS BIOMARKERS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Keywords: chronic heart failure; microRNA; microRNA expression; diagnostics; biomarker.

For citation: Romakina V. V., Zhiron I. V., Nasonova S. N., Zaseeva A. V., Kochetov A. G., Liang O. V., Tereshchenko S. N. MicroRNAs as Biomarkers of Cardiovascular Diseases. Kardiologia. 2018;58(1):66–71.

SUMMARY

The fact that microRNAs play an important role in the development and pathogenesis of cardiovascular disease is beyond doubt. This article provides a brief overview of recent data that relate to microRNA expression in various cardiovascular diseases. Detecting significant changes in the level of expression of these molecules in various diseases means that microRNAs can be considered to be potential biomarkers of human pathologies including heart failure. Studying the relationship between the mechanisms of cardiovascular disease and the level of expression of a variety of microRNAs, as well as establishing their exact relationships with the genes is an urgent problem and requires further research.

МикроРНК – класс некодирующих РНК длиной 19–24 нуклеотида, образуемых из более длинных РНК-предшественников. Они представляют собой одноцепочечные молекулы, которые подавляют экспрессию белок-кодирующих генов на посттранскрипционном уровне. Действие микроРНК опосредовано их неполной гибридизацией с 3'-нетранслируемой областью целевой мРНК, имеющей комплементарные сайты [1].

В настоящее время благодаря тому, что стали доступны нуклеотидные последовательности геномов множества организмов, а также благодаря молекулярно-генетическим межвидовым исследованиям (от *Escherichia coli* до человека), список микроРНК расширился, что в результате привело к идентификации более тысячи различных микроРНК (<http://www.mirbase.org>).

Известно, что микроРНК регулируют экспрессию более 30% генов, кодирующих структуру белков человеческого организма [2]. Однако мишени большинства микроРНК неизвестны; предполагают, что это широкий диапазон – от одного до сотен генов-мишеней. При этом для каждой микроРНК можно прогнозировать множество мишеней, и, напротив, многие гены несут потенциальные сайты распознавания для различных микроРНК [3].

Основная часть микроРНК, составляющая около 0,01% РНК клетки, локализована внутри клетки. Однако определенная доля микроРНК присутствует вне клеток – это циркулирующие микроРНК. Серии работ посвящены обнаружению микроРНК в различных жидкостях человека: слюне, моче, грудном молоке, слезной и семенной жидкости, бронхиальных смывах, цереброспинальной жидкости, перитонеальном и плевральном выпоте. В этих жидкостях общая

концентрация микроРНК и их соотношение значительно варьируют, что, возможно, обусловлено особенностями патологического или физиологического статуса организма.

Обнаружение существенных изменений уровня экспрессии микроРНК при различных заболеваниях способствовало позиционированию этих молекул в качестве перспективных биомаркеров. Им присущи следующие характеристики идеального биомаркера:

1. высокая стабильность в биологических жидкостях (в том числе в плазме и сыворотке крови);
2. устойчивость к внешним воздействиям, что позволяет эффективно выделять циркулирующие микроРНК из биологических жидкостей;
3. сопоставимость профилей микроРНК в норме у мужчин и женщин, а также у лиц разного возраста.

Наиболее распространенными методами выделения микроРНК в настоящее время являются полимеразная цепная реакция в реальном времени и гибридизация с флюоресцентными зондами.

Существуют и недостатки микроРНК как биомаркеров, основным из которых считается высокая вариабельность уровня их экспрессии в зависимости от множества факторов. Этим можно объяснить то, что наборы микроРНК-кандидатов, составленные в результате независимых исследований, могут существенно различаться между собой, и это свидетельствует о необходимости дополнительной валидации с расширением выборки, строгой стандартизации и статистической обработки.

Несмотря на это, уже сейчас отдельные микроРНК и их сочетания предлагаются в качестве маркеров различных заболеваний и факторов прогноза.

Последние исследования свидетельствуют, что микроРНК играют важную роль в развитии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе сердечной недостаточности (СН).

МикроРНК могут использоваться в качестве ранних предикторов для диагностики ССЗ, что определяется специфическим профилем экспрессии и выходом нуклеотидных последовательностей из клеток в жидкие среды организма, в том числе в кровь.

Связь между экспрессией микроРНК и развитием кардиомиоцитов в пренатальном периоде была обнаружена в ряде исследований при удалении фермента Dicer из кардиомиоцитов и эпикарда мышцей. Данная мутация вызывала выраженные дефекты сердечно-сосудистой системы и приводила к эмбриональной либо неонатальной смерти организма [4]. По данным других авторов, описанная мутация вызывала развитие гипертрофии и фиброза в миокарде данных мышцей, способствовала дилатации полостей сердца, что вело к развитию СН.

Для микроРНК характерна тканеспецифическая экспрессия. Например, в кардиомиоцитах наблюдается экс-

прессия микроРНК-1, let7, 133, 126-3p, 30c, 26a, в гладких мышцах артерий экспрессируются микроРНК-145, 125a, 125b, 23, 143, let7, 1, 133.

МикроРНК и СН

Профили экспрессии микроРНК систематически оценивались в крови у пациентов с СН. Их анализ показал значительные изменения уровня экспрессии микроРНК у больных с СН по сравнению со здоровыми людьми, и во время прогрессирования заболевания.

МикроРНК-182 может служить в качестве важного независимого предиктора смерти от ССЗ при систолической СН [5].

Исследования, сосредоточенные на конкретных микроРНК, показали высокий уровень экспрессии микроРНК-24, 100, 125b, 195, 199a, 214 и низкий уровень экспрессии микроРНК-18, семейств микроРНК-19 и 133 при различных заболеваниях, таких как идиопатическая дилатационная кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия, исходом которых является СН [6, 7]. Получены и противоречивые данные относительно уровней экспрессии микроРНК-25 в циркулирующей крови и кардиомиоцитах. По данным одних исследований, у пациентов в терминальной стадии СН, возникшей в исходе ишемической болезни сердца, а также в тканях сердечной мышцы у мышцей, которым оперативным путем смоделировано поперечное сужение аорты, уровень экспрессии данной микроРНК снижался [8]. В то же время другая группа исследователей выявила повышение уровня экспрессии данной микроРНК в образцах миокарда у пациентов с тяжелой СН и в кардиомиоцитах мышцей с декомпенсированной СН, обусловленной оперативно созданным поперечным сужением аорты [9]. Выявленные расхождения могут быть обусловлены различной этиологией СН, а также определенным этапом прогрессирования заболевания.

Право- и левожелудочковая СН

Правожелудочковая недостаточность представляет собой сложный клинический синдром, развивающийся в результате снижения способности правого желудочка (ПЖ) к заполнению или изгнанию крови.

Правожелудочковая СН, как и левожелудочковая СН, сопровождается высокой смертностью, в связи с чем изучение и диагностика данного синдрома представляют большой интерес для практической кардиологии.

Снижение уровней экспрессии микроРНК-126 в кардиомиоцитах ПЖ у пациентов с декомпенсированной правожелудочковой СН при сравнении с пациентами, имеющими только гипертрофию ПЖ, в отсутствие поражения левого желудочка (ЛЖ) являлось статистически значимым. Такие же различия определялись и при сравнении пациентов с эпизодом острой декомпенсации СН и контролем [10]. Авторы делают вывод о необходимости

дополнительного изучения данной микроРНК для выяснения возможной прогностической роли этого маркера.

Другое исследование показало, что уровень экспрессии кардиоспецифичной микроРНК-208 снижается при прогрессировании правожелудочковой недостаточности; в то же время при прогрессировании левожелудочковой недостаточности уровень ее экспрессии сохраняется высоким [11].

Есть данные, что у пациентов со стабильным течением СН при сравнении со здоровыми лицами уровни циркулирующих микроРНК различались менее чем в 5 раз, в то время как у пациентов с декомпенсацией СН уровень циркулирующих микроРНК изменялся в 140 раз. Следует отметить, что данные показатели практически полностью вернулись к исходным значениям спустя 3 мес от начала терапии с помощью вспомогательных устройств поддержки ЛЖ [12].

При исследовании 39 здоровых лиц и 50 лиц, имеющих симптомы одышки (у 30 пациентов диагностирована СН, в то время как у других 20 данные жалобы были не связаны с СН), у пациентов с СН отмечалось повышение уровня экспрессии 6 микроРНК: микроРНК-18В, 129-5р, 423-5р, 622, 675 и 1254. Среди этих микроРНК выраженная корреляция с клиническим диагнозом СН выявлена у микроРНК-423-5р [13].

По данным тщательного скрининга 186 микроРНК обнаружено значительное повышение уровня экспрессии 4 известных микроРНК в сыворотке крови у пациентов с СН: микроРНК-22, 92В, 320а и 423-5р [14].

В исследовании с участием 10 пациентов, имеющих СН, и 17 лиц контрольной группы выявлена обратная корреляция между уровнем экспрессии микроРНК-126, возрастом пациентов и тяжестью симптомов СН [15].

Результаты исследований по сравнению профилей экспрессии микроРНК в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов, имеющих СН вследствие ишемической или неишемической дилатационной кардиомиопатии, показали, что в обоих случаях выявлялся низкий уровень экспрессии микроРНК-107, 139 и 142-5р. Обращало внимание снижение уровня экспрессии микроРНК-125b и 497 только в группе лиц с СН, возникшей в исходе ишемической кардиомиопатии, в то время как только в группе лиц с СН вследствие неишемической кардиомиопатии выявлялся высокий уровень экспрессии микроРНК-142-3р и 29b [16].

По результатам анализа данных об изменении уровня экспрессии циркулирующих микроРНК в различных группах встречаются и противоречия. Так, в отличие от результатов предыдущих исследований, в которых показано повышение уровня экспрессии микро РНК-423-5р при СН, O. Tutarel и соавт. при обследовании пациентов с правожелудочковой СН не удалось выявить изменения уровней экспрессии микроРНК-423-5р [17].

Это несоответствие может быть обусловлено неоднородностью исследуемой популяции, в частности, неравноценностью право- и левожелудочковой СН.

Острая СН (ОСН)

При сравнении уровней экспрессии 226 микроРНК у пациентов с ОСН и здоровых лиц получен набор из 15 микроРНК (423-5р, 7i-5р, 16-5р, 18a-5р, 18b-5р, 26b-5р, 27a-3р, 30e-5р, 106a-5р, 128, 199a-3р, 223-3р, 423-3р, 301a-3р, 652-3р), уровень экспрессии которых различался более чем в 4 раза. Анализ показал существование отрицательной корреляции между уровнем экспрессии микроРНК и степенью прогрессирования СН.

Есть данные, свидетельствующие о низком уровне экспрессии микроРНК-126 и 423-5р в группе пациентов с ОСН при сравнении с пациентами со стабильным течением хронической СН. A. J. Tijssen и соавт. удалось установить тесную связь микроРНК-423-5р с ОСН [18]. В ходе других исследований получены данные, свидетельствующие, что низкий уровень экспрессии микроРНК-423-5р связан с неблагоприятным исходом у больных с ОСН. Известно, что уровень экспрессии циркулирующих микроРНК-122 и микроРНК-499 повышен у больных с ОСН (по данным сравнения 33 больных с ОСН и 34 здоровых лиц) [19]. Тем не менее, T. Adachi и соавт. показали повышение уровней экспрессии микроРНК-499 в плазме только при остром инфаркте миокарда, но данная концентрация микроРНК-499 была ниже всех значений, полученных в группе лиц с хронической СН [20]. Все это еще раз свидетельствует о возможности использования микроРНК в качестве новых диагностических средств и потенциальных терапевтических мишеней при СН. В то же время они отражают необходимость поиска надежного способа выявления циркулирующих микроРНК при СН.

МикроРНК и острый инфаркт миокарда

На роль кардиоспецифичных маркеров при инфаркте миокарда рассматриваются микроРНК-1, 133а, 208а и 499. Однако только микроРНК-208а специфично экспрессируется в кардиомиоцитах. МикроРНК-1, 133а и 499 неспецифичны, так как экспрессируются и в скелетных мышцах. Для оценки прогноза риска смерти наиболее информативными оказались сочетанные изменения микроРНК-208а и 499. Необходимым аспектом оценки состояния сердца является диагностика степени и специфичности повреждения сердечной мышцы при синдроме ишемии-реперфузии, которая является неотъемлемой реакцией в миокарде при стентировании и аортокоронарном шунтировании сосудов сердца. Ишемическим и реперфузионным повреждениям подвергаются не только кардиомиоциты, но и другие клетки (фибробласты, эндотелиоциты, глад-

Таблица 1. МикроРНК при СН

МикроРНК	Мишень (ген)	Биологические эффекты	Проведившиеся исследования
МикроРНК-1	<i>BCL-2, HSP60, HSP70</i> , кальмодулин, <i>MEF2a, IGF1, PPP2R5a, CX43, KIR2.1</i>	Индукция апоптоза, ремоделирование сердца	S. Matkovich и соавт. [28]: изучались эндомикардиальные биоптаты больных с застойной СН. МикроРНК-1, 125b, 195, 199a-3p, 24, 27, 26b, 23a, специфично изменяющиеся при СН, нормализовались на фоне механической поддержки с помощью левожелудочкового аппарата вспомогательного кровообращения
МикроРНК-125b		?	
МикроРНК-195	<i>ARL2, BCL-2</i>	Регулирование апоптоза	
МикроРНК-199a-3p	<i>HIF-1β, SIRT1</i>		
МикроРНК-24	<i>BCL-2/XIAP, Vim, GATA2, PAK4, MiRF1</i>	Регулирование апоптоза, ангиогенеза, индукция гипертрофии миокарда	
МикроРНК-27	<i>MiRF1, THRB</i>	Индукция гипертрофии миокарда	
МикроРНК-23a	<i>MiRF1</i>		
МикроРНК-26b	<i>GATA4, PLCβ1</i>		
МикроРНК-423-5p		?	A. J. Tijssen и др. [18]: 50 больных с одышкой (у 30 из которых диагностирована СН, а у 20 одышка не была связана с СН), 39 здоровых людей – контрольная группа. Повышение микроРНК-423-5p в плазме специфично связано с СН, причем уровень микроРНК-423-5p коррелирует с концентрацией NT-proBNP, фракцией выброса ЛЖ, а также ФК по NYHA. Уровни 5 других микроРНК (129-5p, 18b, HS_202.1, 622, 1254) были повышены как у больных с СН, так и у больных с одышкой, не связанной с СН
Панель-микроРНК (сумма 4 микроРНК): МикроРНК-423-5p, МикроРНК-320a, МикроРНК-22, МикроРНК-92b		?	G. Yagou и соавт. [29]: 30 пациентов с систолической СН и 30 здоровых добровольцев контрольной группы. Достоверное повышение уровней 4 микроРНК (423-5p, 320a, 22, и 92b) – балльная шкала «miRNA-score» в сыворотке крови больных с хронической СН + тесная взаимосвязь с важными прогностическими параметрами: повышенным уровнем BNP, расширением комплекса QRS и дилатацией ЛЖ и ЛП
МикроРНК-499	<i>SOX6</i>	Регулирование стресс-индуцированной дисфункции миокарда (маркер острого повреждения миокарда)	(2010 г.) M. F. Corsten и соавт. [19]: статистически значимое повышение уровня плазменных микроРНК-499 у пациентов с острой СН и вирусным миокардитом. Кроме того, микроРНК-122, связанная с повреждениями печени, была значительно увеличена в крови пациентов с острой СН, что, возможно, отражает картину застойной печени
МикроРНК-208-a	<i>GATA4</i>	Регуляция продукции тяжелой цепи α -миозина (α -MHC); индукция гипертрофии миокарда	T. Callis и соавт. [30]: гиперэкспрессия микроРНК-208a (<i>Muh7</i>) вызывала подавление мишеней микроРНК-208 (<i>Muh6</i>), а именно тиреоидсвязанного протеина 1, миостатина – двух негативно регулирующих факторов мышечного роста и гипертрофии, что вызывало гипертрофию сердца у мышей
МикроРНК-21	<i>PDCD4, PTEN, AP1, AKT, MMP2, SPRY1, SPRY2</i>	Регулирует сигнальный каскад MAP-киназ, контролируя развитие фиброза; замедление апоптоза	
МикроРНК-25	<i>SERCA2a</i>	Блокирует поступление кальция в кардиомиоциты, снижая сократительную способность	M. Mercola и соавт. [31]: доказали роль микроРНК-25 в подавлении гена <i>SERCA2a</i> (регулирующего поступление кальция в кардиомиоциты и отвечающего за сократимость сердца) в развитии СН. В эксперименте доказано, что введение небольшого фрагмента РНК, подавляющего эффекты микроРНК-25, резко тормозит прогрессирование СН у мышей
МикроРНК-622 МикроРНК-520d-5p МикроРНК-519e МикроРНК-200b			V. Vogel и соавт. [32]: уровни экспрессии микроРНК в цельной периферической крови при неишемической систолической СН. микроРНК-520d-5p; 558; 122; 200b; 622; 519; 1231; 1228 специфично связаны с неишемической систолической СН, причем уровни микроРНК-622, 520d-5p, 519e и 200b статистически значимо коррелируют с ФВ ЛЖ, однако с ФК по NYHA корреляции не выявлено
МикроРНК-29	<i>COL1A1, COL1A2, COL3A1, FBN1</i>	Редукция фиброза за счет контроля экспрессии коллагена, фибриллина, эластина; уменьшение повреждения миокарда (после инфаркта миокарда)	

СН – сердечная недостаточность; BNP – мозговой натрийуретический пептид; ЛЖ – левый желудочек; ФК – функциональный класс; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие.

кие мышечные клетки сосудов). Каждый из этих типов клеток при сохранении жизнедеятельности способен продуцировать в межклеточную среду тканеспецифические микроРНК. Таким образом, для определения органоспецифичности повреждения миокарда наиболее перспективной является оценка уровня микроРНК-208а.

МикроРНК и атеросклероз

Атеросклероз является системной, хронической патологией, сопровождающейся развитием дисфункции эндотелия при активном вовлечении в процесс воспалительного и иммунного компонентов. Среди большого числа микроРНК, участвующих в регуляции воспалительных процессов, особого внимания заслуживают микроРНК-21 и 146. Одним из основных блокаторов воспалительной активности генов является микроРНК-21, активация которой угнетает выработку фактора некроза опухоли, а также активируются интерлейкины-6 и -13 [21].

МикроРНК-21

Известно, что микроРНК-21 высоко экспрессируется во всех клетках сердечно-сосудистой системы, включая гладкие мышечные клетки [22], эндотелиальные клетки [23], кардиомиоциты [24], фибробласты сердца [25]. К известным генам-мишеням микроРНК-21 относятся *SPRY1*, *SFRS8*, *PPARA*, *TIMP3*, *NFIB*, *SPRY2*, *PDCD4*, *ARID1A*, *Bcl-2*. Среди них гены *PDCD4*, *PTEN*, *spry1* и *spry2* ассоциированы с ССЗ.

МикроРНК-21 участвует также в вирусном воспалении миокарда. При этом наибольший интерес представляет вирус Коксаки В3, который является одной из основных причин воспаления и повреждения миокарда, приводящих к 20% внезапной сердечной смерти у молодых

людей и подростков. Х. Уе и соавт. в результате методичного исследования изменений микроРНК-21 при инфекции вируса Коксаки продемонстрировали, что гиперэкспрессия микроРНК-21 снижает уровни компонентов межклеточных соединений путем как деградации белков, так и прямого подавления их синтеза [26]. Ингибирование микроРНК-21 может уменьшить повреждение миокарда, вызванное вирусом Коксаки В3.

Отечественными авторами продемонстрирована возможность применения данного типа микроРНК для дифференциальной диагностики этиологии хронической СН [21, 27].

В таблице 1 представлены краткие сведения о некоторых видах микроРНК, их биологических эффектах, а также гены, являющиеся мишенями для данных микроРНК.

Заключение

Обнаружение уровня регуляции активности генов с помощью некодирующих молекул – микроРНК – можно оправданно считать одним из наиболее значительных открытий в биологии последнего десятилетия. МикроРНК в настоящее время рассматриваются как потенциальные биомаркеры патологии человека. Успех их превращения в клинические биомаркеры будет во многом зависеть от наличия метода, позволяющего эффективно проводить верификацию и валидацию перспективных биомаркеров на основе микроРНК. Частые несоответствия, а иногда и противоречия в результатах исследований связаны со сложностями определения функциональной причастности конкретной микроРНК к развитию того или иного процесса из-за ее одновременного воздействия на несколько генов-мишеней. Иными словами, применение микроРНК в диагностических целях будет ограничено до момента установления их точных взаимосвязей с генами.

Сведения об авторах:

Жиров И. В. – д. м. н., вед. н. с. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва; проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва.

Кочетов А. Г. – д. м. н., вед. н. с. отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва; проф. кафедры госпитальной терапии с курсом лабораторной диагностики Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства образования, Москва.

Терещенко С. Н. – д. м. н., проф., руков. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, первый зам. Генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва; зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва

Насонова С. Н. – к. м. н., ст. н. с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности.

Ромакина В. В. – кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии.

Засеева А. В. – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства образования, Москва

Лянг О. В. – доц. кафедрой госпитальной терапии с курсом лабораторной диагностики.

E-mail: izhirov@mail.ru

Information about authors:

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Igor V. Zhirov – MD, PhD, DSc, professor.

E-mail: izhirov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mishra P.J., Bertino J.R. MicroRNA polymorphisms: the future of pharmacogenomics, molecular epidemiology and individualized medicine. *Pharmacogenomics* 2009;10 (3):399–416. DOI:10.2217/14622416.10.3.399
- Kukreja R. C., Yin C., Salloum F.N. MicroRNAs: New Players in Cardiac Injury and Protection. *Mol Pharmacol* 2011;80 (4):558–564. DOI:10.1124/mol.111.073528
- Meola N., Gennarino V.A., Banfi S. MicroRNAs and genetic diseases. *PathoGenetics* 2009;2 (1):7. DOI:10.1186/1755-8417-2-7
- Zhao Y., Ransom J.F., Li A. et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1–2. *Cell* 2007;129 (2):303–317. DOI:10.1016/j.cell.2007.03.030
- Cakmak H., Coskunpinar E., Ikitimur B. et al. The prognostic value of circulating microRNAs in heart failure: preliminary results from a genome-wide expression study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16:431–437 DOI:10.2459/JCM.0000000000000233
- Sucharov C., Bristow M. R., Port J.D. miRNA expression in the failing human heart: functional correlates. *J Mol Cell Cardiol* 2008;45 (2):185–192. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.04.014
- van Rooij E., Sutherland L.B., Liu N. et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103 (48):18255–18260. DOI:10.1073/pnas.0608791103
- Dirkx E., Gladka M. M., Philippen L. E. et al. Nfat and miR-25 cooperate to reactivate the transcription factor Hand2 in heart failure. *Nat Cell Biol* 2013;15 (11):1282–1293. DOI: 10.1038/ncb2866.
- Wahlquist C., Jeong D., Rojas-Muñoz A. et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. *Nature* 2014;508 (7497):531–535. DOI:10.1038/nature13073
- Potus F., Ruffenach G., Dahou A. et al. Downregulation of MicroRNA-126 Contributes to the Failing Right Ventricle in Pulmonary Arterial Hypertension. *irculation* 2015;132 (10):932–943. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016382
- Paulin R., Sutendra G., Gurtu V. et al. A miR-208-Mef2 axis drives the decompensation of right ventricular function in pulmonary hypertension. *Circ Res* 2015;116 (1):56–69. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303910.
- Akat K.M., Moore-McGriff D., Morozov P. et al. Comparative RNA-sequencing analysis of myocardial and circulating small RNAs in human heart failure and their utility as biomarkers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111 (30):11151–11156. DOI: 10.1073/pnas.1401724111
- Tijssen A. J., Creemers E. E., Moerland P.D. et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res*. 2010;106 (6):1035–1039. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218297.
- Goren Y., Kushnir M., Zafrir B. et al. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14 (2):147–154. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr155.
- Fukushima Y., Nakanishi M., Nonogi H. et al. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure. *Circ J* 2011;75 (2):336–340.
- Voellenkle C., van Rooij J., Cappuzzello C. et al. MicroRNA signatures in peripheral blood mononuclear cells of chronic heart failure patients. *Physiol Genomics* 2010;42 (3):420–426. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00211.2009.
- Tutarel O., Dangwal S., Bretthauer J. et al. Circulating miR-423-5p fails as a biomarker for systemic ventricular function in adults after atrial repair for transposition of the great arteries. *Int J Cardiol* 2013;167 (1):63–66. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.082
- Tijssen A. J., Creemers E. E., Moerland P.D. et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res* 2010;106 (6):1035–1039. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218297
- Corsten M. F., Dennert R., Jochems S. et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3 (6):499–506. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.110.957415.
- Adachi T., Nakanishi M., Otsuka Y. et al. Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2010;56 (7):1183–1185. DOI: 10.1373/clinchem.2010.144121.
- Kochetov A. G., Lyang O.V., Gimadiev R.R. et al. Expression of circulating microRNA in chronic heart failure in patients with cardiovascular pathologies. *Laboratory Services* 2016;1:26–32. DOI:10.17116/labs20165126–32
- Ji R., Cheng Y., Yue J. et al. MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of MicroRNA in vascular neointimal lesion formation. *Circ Res* 2007;100 (11):1579–1588. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.106.141986
- Suárez Y., Fernández-Hernando C., Pober J.S., Sessa W.C. Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells. *Circ Res* 2007;100 (8):1164–1173. DOI:10.1161/01.RES.0000265065.26744.17
- Cheng Y., Ji R., Yue J. et al. Micro RNAs are aberrantly expressed in hypertrophic heart: do they play a role in cardiac hypertrophy? *Am J Pathol* 2007;170 (6):1831–1840. DOI:10.2353/ajpath.2007.061170
- Roy S., Khanna S., Hussain S.R. et al. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloprotease-2 via phosphatase and tensin homologue. *Cardiovasc Res* 2009;82 (1):21–29. DOI: 10.1093/cvr/cvp015.
- Ye X., Zhang H.M., Qiu Y. et al. Cocksackie virus-induced miR-21 disrupts cardiomyocyte interactions via the downregulation of intercalated disc components. *PLoS Pathog* 2014;10 (4):e1004070. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004070.
- Zhirov I.V., Kochetov A. G., Zaseeva A.V. et al. MicroRNA in the diagnosis of chronic heart failure: state of the problem and the results of a pilot study. *Systemic Hypertension* 2016;13 (1):39–46.
- Matkovich S., Van Booven D., Youker K. et al. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support. *Circulation* 2009;119 (9):1263–1271. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.813576>
- Yaron G., Kushnir M., Zafrir B., Tabak S. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:147–154.
- Callis T., Pandya K., Seok H. et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *J Clin Invest* 2009;119 (9):2772–2786 <http://dx.doi.org/10.1172/JCI36154>
- Mercola M., Colas A., Willems E. Induced pluripotent stem cells in cardiovascular drug discovery. *Circ Res* 2013;112:534–548. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.250266>
- Vogel B., Keller A., Frese K. et al. Multivariate miRNA signatures as biomarkers for non-ischaemic systolic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34 (36):2812–2822 <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd256>

Поступила 09.03.17 (Received 09.03.17)