

Микрорибонуклеиновые кислоты как потенциальные маркеры при сердечно-сосудистых заболеваниях

А.В. Балбуцкий¹, А.Ш. Ревшвили¹, В.М. Земсков^{1✉}, arturrego@yandex.ru, М.С. Соловьева¹, М.Н. Козлова¹, Н.С. Шишкина¹, В.А. Попов¹, Г.П. Плотников¹, А.М. Земсков², В.С. Демидова¹, С.В. Сучков³, О.С. Васильев⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394000, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

³ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

⁴ Научно-исследовательский институт спорта и спортивной медицины; 105122, Россия Москва, Сиреневый бульвар, д. 4

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из наиболее частых причин смертности как в развивающихся, так и в развитых странах мира. Несмотря на улучшение первичной профилактики, распространенность ССЗ в последние годы продолжает расти. Таким образом, сохраняется актуальность вопросов молекулярной патофизиологии ССЗ и поиска новых биомаркеров, касающихся ранней и достоверной профилактики и диагностики этих заболеваний. Новые геномные технологии предоставляют инновационные инструменты для решения этой проблемы. Анализ современной научной литературы ясно показывает, что среди транскриптомных биомаркеров наиболее перспективными являются микрорибонуклеиновые кислоты (миРНК). МиРНК представляют собой небольшие (~22 нуклеотида) некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне посредством ингибирования трансляции матричной РНК (мРНК) или путем индукции деградации специфической мРНК. Одним из основных ограничивающих факторов в применении этих транскриптов является отсутствие консенсуса относительно методов, используемых для количественного определения миРНК. В различных исследованиях показана возможность применения циркулирующих миРНК в качестве биологических маркеров острого коронарного синдрома, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, аритмии, инфаркта миокарда и др. МиРНК вовлечены во многие клеточные процессы, такие как пролиферация, васкулогенез, апоптоз, рост и дифференцировка клеток, а также онкогенез. В данном обзоре рассмотрены наиболее полно изученные и клинически значимые миРНК, чья физиологическая роль делает их потенциальными биомаркерами различных ССЗ.

Ключевые слова: молекулярная биология, кардиология, сердечная недостаточность, аритмия, инфаркт, диагностика, биомаркеры

Для цитирования: Балбуцкий АВ, Ревшвили АШ, Земсков ВМ, Соловьева МС, Козлова МН, Шишкина НС, Попов ВА, Плотников ГП, Земсков АМ, Демидова ВС, Сучков СВ, Васильев ОС. Микрорибонуклеиновые кислоты как потенциальные маркеры при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский совет*. 2024;18(6):283–290. <https://doi.org/10.21518/ms2024-107>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Microribonucleic acids as potential markers in cardiovascular diseases

Alexander V. Balbutsky¹, Amiran Sh. Revishvili¹, Vladimir M. Zemskov^{1✉}, arturrego@yandex.ru, Marina S. Solovyova¹, Maria N. Kozlova¹, Nadezhda S. Shishkina¹, Vadim A. Popov¹, Georgy P. Plotnikov¹, Andrey M. Zemskov², Valentina S. Demidova¹, Sergey V. Suchkov³, Oleg S. Vasiliev⁴

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394000, Russia

³ Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

⁴ Research Institute of Sports and Sports Medicine; 4, Sirenevyy Boulevard, Moscow, 105122, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases (CVDs) are one of the most common causes of death in the developed as well as in the developing world. Despite improvements in primary prevention, the prevalence of CVD has continued to rise in recent years. Thus, the issues of molecular pathophysiology of CVD and search for new biomarkers related to early and reliable prevention and diagnosis of these diseases still hold relevance today. New genomic techniques provide innovative tools to solve this problem. A research of the current scientific literature clearly indicates that among transcriptomic biomarkers, micro-ribonucleic acids (miRNAs) are the most promising. The microRNAs (miRNAs) are small (~22 nucleotides) non-coding RNAs which regulate gene expression at the post-transcriptional level via inhibition of the translation of messenger RNA (mRNA) or by inducing the degradation of specific miRNAs. The lack of consensus regarding methodologies used for miRNA quantification is one of the main limiting factors in the application of these transcripts. Various studies have proposed the use of circulating miRNAs as biological markers of the acute coronary syndrome, coronary artery disease, heart failure, arrhythmias, myocardial infarction, etc. MiRNAs are involved

этиологических факторов развития ССЗ [2]. На сегодняшний день миРНК являются наиболее изученными и охарактеризованными нкРНК в литературе. МиРНК представляют собой эндогенные, консервативные, одноцепочечные некодирующие РНК длиной 21–25 нуклеотидов. Lin-4 – первая миРНК, была обнаружена у нематод *Caenorhabditis elegans* в 1993 г. В 2002 г. была опубликована первичная база данных миРНК, она содержала всего 218 записей, но быстро расширялась. Последняя база данных последовательностей miRBase включает 28 645 записей, обозначающих т. н. миРНК-предшественников, которые в дальнейшем дифференцируются в 35 828 зрелых миРНК, объединяемых в 223 семейства. Будучи членами обширного семейства посттранскрипционных модуляторов миРНК регулируют экспрессию различных генов на посттранскрипционном уровне путем связывания с 3'-нетранслируемыми областями целевых мРНК.

То, как зрелые миРНК регулируют экспрессию генов, зависит от множества факторов, которые затем могут варьироваться в зависимости от типа клетки, ее состояния и др. Специфичность действия миРНК в значительной мере зависит от комплементарности между ответными элементами миРНК (MRE), расположенными на мРНК и затравочной последовательности на цепи миРНК. Эта комплементарность также определяет, деградирует ли мРНК или блокируется ее трансляция. Следует отметить, что хотя большинство миРНК взаимодействуют с нетранслируемыми областями (UTR) целевых мРНК, ингибируя их экспрессию, были описаны взаимодействия миРНК с промоторами генов или кодирующими последовательностями с неочевидными результатами. Например, в определенных условиях может происходить активация экспрессии генов вместо репрессии. Другая важная особенность биологии миРНК заключается в том, что одна миРНК может воздействовать на сотни мРНК, тем самым регулируя целые сети белков. И наоборот, одна мРНК может быть нацелена на несколько миРНК. МиРНК также могут перемещаться между различными внутриклеточными компартментами (например, ядром, цитоплазмой, стрессовыми гранулами и митохондриями) в условиях стресса (например, голодание или гипоксия), тем самым либо модулируя скорость транскрипции/трансляции целевых мРНК внутри клетки, либо секретируясь как факторы межклеточной коммуникации. Наконец, другие клеточные факторы могут взаимодействовать со зрелыми миРНК и модулировать их активность. Все эти механизмы предполагают, что экспрессия и биологическая активность конкретной миРНК в определенном типе клеток или ткани могут быть сильно разобщены, и что наблюдаемые изменения экспрессии миРНК не обязательно отражают активность этой молекулы, что потенциально приводит к неправильной интерпретации ее значимости в патофизиологических условиях. В связи с этим было разработано несколько инструментов, например конструкции репортерного гена, содержащие несколько MRE для интересующей миРНК для оценки биодоступности и активности конкретной миРНК параллельно с уровнем ее экспрессии¹ [5].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Ряд исследований показывает, что состояние циркулирующей миРНК отражает физиологический или патологический статус субъекта. Соответственно, анализ миРНК может не только привести к новым подходам к диагностике, прогнозированию и выбору подходящей терапии, но также может помочь понять молекулярные пути, которые опосредуют патологию и регулируют межиндивидуальную вариабельность медикаментозного лечения, т. е. проблема миРНК в науке имеет как прикладное, так и фундаментальное значение² [5, 6].

Предпринимаются попытки каталогизации известных миРНК по принципу их работы. Так, в 2018 г. Ю.А. Королева и соавт. суммировали имеющиеся знания о роли миРНК в развитии и течении атеросклероза [7]. В новейших отечественных работах от 2023 г. А.Н. Кучер и соавт., а также В.В. Ромакина и соавт. предложили ряд миРНК, гипотетически имеющих диагностический потенциал и их возможные классификации по оказываемым биологическим эффектам [8, 9]. Гипотетически миРНК могут обладать оптимальными свойствами, чтобы стать легкодоступными диагностическими и прогностическими маркерами. Помимо этого, миРНК имеют длительный период полураспада в биологических образцах, а их анализ может быть применен к доступным в настоящее время образцам. МиРНК можно определить количественно с относительно низкой стоимостью, высокой чувствительностью и высокой специфичностью с помощью стандартных методов, уже используемых в клинических лабораториях, таких как количественная ПЦР.

Одним из основных ограничивающих факторов в применении этих транскриптов является отсутствие консенсуса относительно методов, используемых для количественного определения миРНК. В настоящее время чаще всего для количественного определения миРНК применяется полимеразная цепная реакция (ПЦР) в различных модификациях [10]. ПЦР благодаря высокой чувствительности позволяет выявить миРНК в малом количестве материала. Кроме того, применяется гибридизация миРНК с микрочипами с пробями сотен или тысяч молекул-мишеней. Такой подход также позволяет определять относительное содержание миРНК в самых разных образцах (в т. ч. пробах биологических жидкостей, клетках и биоптатах тканей)³.

В различных исследованиях показана возможность применения циркулирующих миРНК в качестве биологических маркеров острого коронарного синдрома [11], ишемической болезни сердца [12], сердечной недостаточности (СН) [13], аритмии [14], инфаркта миокарда [15] и др. В обзоре представлена актуальная и подробная информация об изученных на данный момент миРНК, имеющих диагностический и прогностический потенциал в качестве новых биомаркеров при ССЗ, их структуре и биогенезе, стадиях синтеза и функциях и профилях экспрессии в сыворотке/плазме человека.

¹ Рыткин Э.И. Плазменная микроРНК как биомаркер прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2020. Режим доступа: <https://www.sechenov.ru/upload/iblock/0af/Avtoreferat-sayt.pdf>.

² Там же.

³ Там же.

МиРНК вовлечены во многие клеточные процессы, такие как пролиферация, васкулогенез, апоптоз, рост и дифференцировка клеток, а также онкогенез. Они также играют роль в сердечно-сосудистой системе, например в ангиогенезе, сократимости сердечных клеток, контроле липидного обмена, образовании бляшек, организации сердечного ритма и росте сердечных клеток [2]. Находясь в плазме крови, они устойчивы к деградации, поскольку переносятся молекулами-носителями (включая липопротеины (ЛПВП), белки, такие как аргонавт-2, и экзосомы), что делает их очень стабильными, и поэтому их можно легко обнаружить в образцах крови [15].

РОЛЬ МИРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В последние годы появляется все больше данных об изменениях в различных типах некодирующих РНК (нкРНК) (миРНК, длинные некодирующие РНК и др.), обусловленных инфарктом миокарда. Это позволяет предположить, что нкРНК могут быть вовлечены в механизм ишемического повреждения сердца и потенциально могут являться кандидатами на роль терапевтических мишеней и/или биомаркеров повреждения сердца, включая острый инфаркт миокарда. В дополнение к другим типам нкРНК было документально подтверждено, что многочисленные миРНК связаны с развитием ишемических повреждений сердца, а также с постишемическим ремоделированием сердца [15].

Сегодня ключевая роль многих миРНК в развитии и функционировании сердца и кровеносных сосудов считается подтвержденной. Наиболее активно экспрессируемые в ткани сердца являются миР-1 и миР-133. Они оказывают противоположные эффекты: активируют (миР-1) и ингибируют (миР-133) пролиферацию и дифференцировку сердечных клеток. Кроме того, некоторые другие миРНК, в частности миР-126 и миР-143, участвуют в регуляции развития сердечно-сосудистой системы, пролиферации и дифференцировке клеток, их росте и связи друг с другом, регуляции клеточного цикла и реакции клеток на ишемию и/или гипоксию. Другие миРНК, такие как миР-130, кластер миР-145/миР-143, миР-210 и let-7f, играют важную роль в пролиферации и дифференцировке гладкомышечных клеток кровеносных сосудов [15].

МиР-1 и миР-133 считаются специфичными для мышечной ткани. У человека существуют два разных предшественника миР-1, миР-1-1 и миР-1-2, превращающихся в один и тот же продукт. Обычно они обнаруживаются вместе с миР-133. Было замечено, что она преимущественно экспрессируется в сердечных и скелетных мышцах и является наиболее распространенной миР в сердце взрослой мыши с момента эмбрионального развития. Ранние эксперименты по модуляции экспрессии миР-1 вызвали значительные эмбриональные дефекты, приводящие ко многим сердечно-сосудистым нарушениям или к гибели животных. МиР-1 вместе с несколькими другими миР играет значительную роль в развитии эмбриональных стволовых клеток и клеток – предшественников кардиомиоцитов.

МиР-1 также связана с экспрессией многих сердечных факторов транскрипции, таких как миокардин, Nkx2.5, сывороточный фактор ответа (SRF), сигнальные пути WNT и FGF. Циклин-зависимая киназа-9 (Cdk9), гистондеацетилаза 4 (HDAC4), Sox6, FZD7 (Frizzled-7) и FRS2 (субстрат 2 рецептора фактора роста фибробластов) считаются мишенями генов миР-1, вовлеченных как в развитие, так и в функционирование сердечной ткани [13].

Семейство миР-133 включает три подсемейства: миР-133a-1, миР-133a-2 и миР-133b. МиР-133a-1 идентична миР-133a-2 по последовательности, тогда как миР-133b отличается только на 2 нуклеотида на 3'-конце. В эмбриональных стволовых клетках миР-133 индуцируют образование мезодермы, тогда как отсутствие их функции вызывает различные пороки сердца и смерти. Высокая экспрессия миР-133 в поврежденном сердце играет решающую роль в патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Так, уровень миР-133a повышается в ишемизированном миокарде после инфаркта миокарда, но механизм явления до конца не ясен. Также описан механизм повышения экспрессии миР-133 при диабетической кардиомиопатии [14].

Семейство миР-29 включает миР-29a, миР-29b и миР-29c. Существует множество доказательств того, что миР-29 может напрямую связываться с 3'-UTR различных коллагенов и металлопротеинов, ингибируя их экспрессию [13] и участвуя в регуляции фиброза миокарда [14, 15]. МиР-29 также изучалась при эмбриональном развитии сердца, гипертрофии сердца, СН и т. д., причем в ряде экспериментов на животных показано, что члены семейства миР-29 (миР-29a/b) могут использоваться в качестве биомаркеров в развитии СН. Среди прочего была обнаружена взаимосвязь уровней экспрессии миР-29b с коллагенами I/III и фибрином и сигнальным путем Wnt, регулирующим эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей [12].

На основании изменений регуляции миР-29 при сердечном фиброзе предполагается, что миР-29 вовлечена в процесс фибрилляции предсердий. По данным клинических исследований уровни миР-29b в плазме у пациентов схожи при обеих патологиях. Это позволяет предположить, что использование миР-29 как биомаркера синтеза и регуляции коллагена может служить неинвазивным инструментом для выявления лиц, подверженных риску впервые возникшей послеоперационной фибрилляции предсердий [16–18]. Кроме того, существуют исследования о влиянии миР-29 на течение атеросклероза. Это связано с усилением регуляции целевого гена миР-29 внеклеточного матрикса. Кроме того, миР-29 связана со старением сосудистой системы, а уровень миР-29 значительно снижается при старении сердца. Эти данные указывают на то, что миР-29 играет важную роль в развитии атеросклероза [12].

МиР-122 вовлечена в процесс развития фиброза и может использоваться как биомаркер кровообращения при гипертонии и СН. Гиперэкспрессия миР-122 ингибирует аутофагию и увеличивает клеточную миграцию, апоптоз и отложение внеклеточного матрикса. МиР-122 высоко

экспрессируется в условиях гипоксии/реоксигенации. Напротив, ингибирование миР-122 ослабляет патологическое ремоделирование сердца и уменьшает апоптоз клеток при ишемическом повреждении миокарда. МиР-122 является хорошо известным маркером сердечно-сосудистых событий и предиктором атеросклероза. Было показано, что уровни миР-122 повышаются у пациентов с атеросклеротическими поражениями, а уровни миР-122 в сыворотке положительно коррелируют с тяжестью атеросклеротического поражения [11, 19].

МиР-126 достоверно снижаются у пациентов с ИБС и высоким уровнем липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [18]. Уровень миР-126 значительно повышался вместе с ЛПОНП у пациентов с факторами риска ИБС, но без ангиографически значимой ИБС. Таким образом, миР-126 может играть потенциальную роль в метаболизме холестерина и ЛПНП, а также в работе сердечно-сосудистой системы в целом в результате воспаления, апоптоза, окислительного стресса и отложения внеклеточного матрикса при ряде ССЗ [20].

Кластер миР-143/-145 (миР-143/-145) необходим для дифференцировки гладкомышечных клеток сосудов и определяет фенотипическую принадлежность [21]. Было обнаружено, что миР-145 имеет пониженную регуляцию в пролиферирующих клетках атеросклеротических артерий у мышей. Это дает основания предполагать, что снижение уровня миР-145 может способствовать развитию атеросклероза. Идея об атеропротекторной роли миР-145 была подтверждена в экспериментах на животных, однако механизмы описаны не были [22]. Ю.А. Королева и соавт. предполагают, что на ранних этапах атерогенеза миР-143 выступает в качестве атеропротектора, в то время как при гипертензии на поздних стадиях атеросклероза гиперэкспрессия миР-145 является компенсаторной реакцией в ответ на хронический стресс. Это также может указывать на риск нарушения стабильности бляшки. Иными словами, эффекты миРНК могут модифицироваться при наличии сопутствующих (коморбидных) патологических состояний [7].

В Китае в ходе скрининговых исследований миР-423-3р была признана эффективной для прогнозирования новых случаев ИБС. Было обнаружено, что повышенный уровень циркулирующей миР-423-3р значимо связан с более низким риском ИБС. Добавление миР-423-3р к традиционным факторам риска значительно улучшило выявляемость ИБС; его прогностическая эффективность лучше, чем у hs-CRP, предоставлены убедительные доказательства того, что циркулирующая миР-423-3р может служить новым биомаркером в прогнозировании ИБС [23].

Молекулы семейства миР-17-92 экспрессируются в самых разных тканях и условиях. Семейство миР-17-92 абсолютно необходимо для эмбрионального развития, а их гиперэкспрессия способствует активной гиперплазии эпителия [24]. По этой причине наиболее полно изучена взаимосвязь между миР-17-92 и канцерогенезом. Недавние исследования выявили чрезвычайную важность миР-17-92 для сердечно-сосудистой системы и их способность индуцировать пролиферацию кардиомиоцитов

не только в сердцах эмбрионов, но и взрослых [25]. Документально подтверждено, что в условиях гипоксии семейство миР-17-92 обладает антиапоптотической способностью и может улучшать выживаемость кардиомиоцитов. Недавнее исследование показало, что в модели сердечного ишемического повреждения на мышах миР-19b была единственным членом кластера миР-17-92, активность которого снижена в зоне инфаркта [26].

В ряде исследований доказано, что семейство миР-208 тесно связано с развитием сердечных заболеваний, таких как гипертрофия миокарда, сердечный фиброз, инфаркт миокарда, аритмия и СН [27–30]. Повышение экспрессии миР-208 было обнаружено при ишемической болезни сердца, что может служить потенциальным биомаркером. В частности, уровень миР-208a в плазме, проанализированный с помощью ПЦР, показал большую чувствительность и специфичность при выявлении повреждения миокарда, чем другие миРНК. Концентрация миР-208a также достоверно коррелировала с циркулирующим сердечным тропонином I, надежным биомаркером повреждения миокарда [31]. Опубликованные на данный момент данные подтверждают, что семейство миР-208 играет важную роль в прогрессировании ССЗ. Семейство миР-208 необходимо для поддержания нормальной проводимости миокарда и может быть терапевтической мишенью при гипертрофии миокарда, сердечном фиброзе и СН, а также потенциальным биомаркером ОИМ. Однако роль семейства миР-208 в сердечно-сосудистых заболеваниях до сих пор не до конца ясна [32].

Семейство let-7 было второй группой миРНК, описанной у нематоды *C. elegans*, а в дальнейшем и у человека. Изменения экспрессии let-7 выявляются при различных ССЗ, развитии сердца и сердечно-сосудистой дифференцировке. Это указывает на то, что они могут играть важную роль в этих процессах. Важно, что тенденции экспрессии конкретных членов let-7 специфичны для заболевания и органа. Например, при большинстве заболеваний сердца (гипертрофия сердца, ЗСН, ИМ, аритмия) и при развитии сердца уровень let-7 повышается, тогда как при большинстве сосудистых заболеваний он снижается. В то же время при гипертрофии сердца уровень let-7b/7c/миР-98 повышается, а уровень let-7d снижается. Эти находки могут помочь в диагностике и прогнозировании заболеваний человека. Однако чтобы определить, могут ли let-7 быть потенциальными маркерами, необходимо более глубокое понимание их функций. К настоящему времени обнаружено лишь несколько мишеней для let-7, таких как TLR4, lox-1, Bcl-xl и AGO1. В будущих исследованиях крайне важно идентифицировать их гены-мишени и сигнальные пути, ответственные за их сердечно-сосудистые эффекты. Кроме того, в настоящее время остается неясным, как экспрессия let-7 регулируется при ССЗ. Исследования регуляции этих патологически изменяющихся let-7 необходимы и многообещающи [33].

МиР-21 является одной из миРНК с очень высокой экспрессией в эндотелии, считается, что она участвует в дифференцировке и миграции клеток и ангиогенезе. Она также экспрессируется в кардиомиоцитах, фибробластах

и эндотелиальных клетках, где участвует в таких процессах, как апоптоз, фиброз, пролиферация и клеточная миграция. Действуя на фибробласты сердца, miR-21 способствует постинфарктному ремоделированию миокарда. В экспериментах на животных было показано, что miR-21 регулирует экспрессию матриксной металлопротеиназы-2 в сердечных фибробластах в зоне инфаркта по пути PTEN. Благодаря открытию этих особенностей циркулирующая miR-21 может быть полезна в качестве диагностического/прогностического биомаркера [34].

MiR-34a участвует во многих процессах, связанных с атерогенезом, включая метаболизм липопротеинов, дисфункцию сосудистого эндотелия, активацию тромбоцитов и моноцитов. Замечена активность miR-34a при СН, кардиомиопатиях, аритмиях. Выявлено, что гиперэкспрессия miR-34a подавляет аутофагию и способствует апоптозу, воспалению, фиброзу, ремоделированию, старению и дисфункции сердца⁴ [35].

ОБСУЖДЕНИЕ

Персонализированная медицина, основанная на определении miРНК при ССЗ, все еще находится в зачаточном состоянии. Многие результаты требуют уточнения. Тем не менее хотя данная отрасль и находится на этапе накопления знаний, полученные результаты уже сейчас свидетельствуют о ее чрезвычайно высоком потенциале. Как и всегда, предположение о том, что циркулирующие miРНК могут

быть биомаркерами заболеваний, основано на их способности отражать те или иные внутриклеточные процессы. Накопление знаний о механизмах miРНК-регуляции и текущих технических ограничениях этого являются важными задачами фундаментальной науки. В то же время современные технологии позволяют применить уже имеющиеся знания на практике, и разработка конкретных методов персонализированной медицины не является невыполнимой задачей. Кроме того, поскольку исследования продолжают выявлять все новые механизмы действия miРНК при ССЗ, таких как ОИМ и СН, создаются условия для того, чтобы miРНК действовали не только как биомаркеры заболеваний, но и как потенциальные терапевтические агенты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, можно сказать, что открытие стабильных циркулирующих miРНК запускает новое поколение наиболее многообещающих биомаркеров ССЗ. Они обладают высоким потенциалом благодаря своей специфичности и чувствительности, а также широкими рамками применимости, включающими самые разнообразные ССЗ. Таким образом, следующим шагом является разработка многовариантной панели miРНК в сочетании с другими традиционными биомаркерами, чтобы создать идеальные диагностические и прогностические алгоритмы для ССЗ.



Поступила / Received 19.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 09.02.2024

Принята в печать / Accepted 11.03.2024

⁴ Рыткин Э.И. Плазменная микро-РНК как биомаркер прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2020. Режим доступа: <https://www.sechenov.ru/upload/iblock/0af/Avtoreferat-sayt.pdf>.

Список литературы / References

- Kim SJ, Mesquita FCP, Hochman-Mendez C. New Biomarkers for Cardiovascular Disease. *Tex Heart Inst J*. 2023;50(5):e238178. <https://doi.org/10.14503/THIJ-23-8178>.
- Çakmak HA, Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan Med J*. 2020;37(2):60–71. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94>.
- Камышова ЕС, Бобкова ИН, Кутырина ИМ. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):42–50. <https://doi.org/10.14341/DM8237>.
- Kamyshova ES, Bobkova IN, Kutyrina IM. New insights on microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8237>.
- Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шевченко АО. МикроРНК: роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, перспективы клинического применения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(7):403–409. Режим доступа: <https://clinlabdia.ru/article/mikrornk-rol-v-razviti-serdechno-sos>.
- Velikiy DA, Gichkun OE, Shevchenko AO. MicroRNAs: a role in the development of cardiovascular disease, the possibility for clinical application. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2018;63(7):403–409. (In Russ.) Available at: <https://clinlabdia.ru/article/mikrornk-rol-v-razviti-serdechno-sos>.
- Correia de Sousa M, Gjorgjieva M, Dolicka D, Sobolewski C, Foti M. Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6249. <https://doi.org/10.3390/ijms20246249>.
- de Gonzalo-Calvo D, Benítez ID, Pinilla L, Carratalá A, Moncusi-Moix A, Gort-Paniello C et al. Circulating microRNA profiles predict the severity of COVID-19 in hospitalized patients. *Transl Res*. 2021;236:147–159. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.05.004>.
- Королева ЮА, Назаренко МС, Кучер АН. Роль микроРНК в формировании нестабильности атеросклеротических бляшек. *Биохимия*. 2018;83(1):34–46. Режим доступа: <http://www.medgenetics.ru/UserFile/Doc/Publications/2018/2018-BioChim-Korol-microRNA.pdf>.
- Koroleva IA, Nazarenko MS, Kucher AN. Role of microRNA in Development of Instability of Atherosclerotic Plaques. *Biochemistry (Moscow)*. 2018;83(1):34–46. (In Russ.) Available at: <http://www.medgenetics.ru/UserFile/Doc/Publications/2018/2018-BioChim-Korol-microRNA.pdf>.
- Кучер АН, Назаренко МС. Роль микро-РНК при атерогенезе. *Кардиология*. 2017;57(9):65–76. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.9.10022>.
- Kucher AN, Nazarenko MS. The Role of MicroRNA in Atherogenesis. *Kardiologiya*. 2018;57(9):65–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.9.10022>.
- Ромакина ВВ, Жиров ИВ, Насонова СН, Засеева АВ, Кочетов АГ, Лянг ОБ, Терещенко СН. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2018;58(1):66–71. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.1.10083>.
- Romakina VV, Zhiron IV, Nasonova SN, Zaseeva AV, Kochetov AG, Liang OV, Tereshchenko SN. MicroRNAs as Biomarkers of Cardiovascular Diseases. *Kardiologia*. 2018;1:66–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.1.10083>.
- Береснева ОН, Зарайский МИ, Куликов АН, Парастаева ММ, Иванова ГТ, Оковитый СВ и др. МикроРНК-21 и ремоделирование миокарда при сокращении массы действующих нефронов. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(2):191–199. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-2-191-199>.
- Beresneva ON, Zaiski MI, Kulikov AN, Parastaeva MM, Ivanova GT, Okovityi SV et al. MicroRNA-21 and myocardial remodeling with the reduction of the nephron mass. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2019;25(2):191–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-2-191-199>.
- Mishra S, Rizvi A, Pradhan A, Perrone MA, Ali W. Circulating microRNA-126 & 122 in patients with coronary artery disease: Correlation with small dense LDL. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2021;153:106536. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2021.106536>.
- Liu MN, Luo G, Gao WJ, Yang SJ, Zhou H. miR-29 family: A potential therapeutic target for cardiovascular disease. *Pharmacol Res*. 2021;166:105510. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105510>.
- Kura B, Kalocayova B, Devaux Y, Bartekova M. Potential Clinical Implications of miR-1 and miR-21 in Heart Disease and Cardioprotection. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):700. <https://doi.org/10.3390/ijms21030700>.

14. Song Z, Gao R, Yan B. Potential roles of microRNA-1 and microRNA-133 in cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(1):57. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.01.577>.
15. Fung EC, Butt AN, Eastwood J, Swaminathan R, Sodi R. Circulating microRNA in cardiovascular disease. *Advances in Clinical Chemistry*. 2019;91:99–122. <https://doi.org/10.1016/j.scc.2019.03.003>.
16. Gallant-Behm CL, Piper J, Lynch JM, Seto AG, Hong SJ, Mustoe TA et al. A MicroRNA-29 Mimic (Remlarsen) Represses Extracellular Matrix Expression and Fibroplasia in the Skin. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1073–1081. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.11.007>.
17. Deng Z, He Y, Yang X, Shi H, Shi A, Lu L, He L. MicroRNA-29: A Crucial Player in Fibrotic Disease. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(3):285–294. <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0253-9>.
18. Li C, Wang N, Rao P, Wang L, Lu D, Sun L. Role of the microRNA-29 family in myocardial fibrosis. *J Physiol Biochem*. 2021;77(3):365–376. <https://doi.org/10.1007/s13105-021-00814-z>.
19. Liu Y, Song JW, Lin JY, Miao R, Zhong JC. Roles of MicroRNA-122 in Cardiovascular Fibrosis and Related Diseases. *Cardiovasc Toxicol*. 2020;20(5):463–473. <https://doi.org/10.1007/s12012-020-09603-4>.
20. 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. *Thromb J*. 2012;10(1):16. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-10-16>.
21. Zhang J, Guo J, Wu X, Wang X, Zhu Z, Wang Y et al. TWIST1 induces phenotypic switching of vascular smooth muscle cells by downregulating p68 and microRNA-143/145. *FEBS Open Bio*. 2021;11(3):932–943. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13092>.
22. Zhao W, Zhao SP, Zhao YH. MicroRNA-143/-145 in Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:531740. <https://doi.org/10.1155/2015/531740>.
23. Wang X, Dong Y, Fang T, Wang X, Chen L, Zheng C et al. Circulating MicroRNA-423-3p Improves the Prediction of Coronary Artery Disease in a General Population – Six-Year Follow-up Results From the China-Cardiovascular Disease Study. *Circ J*. 2020;84(7):1155–1162. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-1181>.
24. Xia X, Wang Y, Zheng JC. The microRNA-17 ~ 92 Family as a Key Regulator of Neurogenesis and Potential Regenerative Therapeutics of Neurological Disorders. *Stem Cell Rev Rep*. 2022;18(2):401–411. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10050-5>.
25. Danielson LS, Park DS, Rotllan N, Chamorro-Jorganes A, Gujjarro MV, Fernandez-Hernando C et al. Cardiovascular dysregulation of miR-17-92 causes a lethal hypertrophic cardiomyopathy and arrhythmogenesis. *FASEB J*. 2013;27(4):1460–1467. <https://doi.org/10.1096/fj.12-221994>.
26. Gu H, Liu Z, Zhou L. Roles of miR-17-92 Cluster in Cardiovascular Development and Common Diseases. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9102909. <https://doi.org/10.1155/2017/9102909>.
27. Satoh M, Minami Y, Takahashi Y, Tabuchi T, Nakamura M. Expression of microRNA-208 is associated with adverse clinical outcomes in human dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2010;16(5):404–410. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.01.002>.
28. Han Z, Zhang L, Yuan L, Liu X, Chen X, Ye X et al. Change of plasma microRNA-208 level in acute myocardial infarction patients and its clinical significance. *Ann Transl Med*. 2015;3(20):307. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.25>.
29. Zhao X, Wang Y, Sun X. The functions of microRNA-208 in the heart. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;160:108004. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108004>.
30. Wang J, Xu L, Tian L, Sun Q. Circulating microRNA-208 family as early diagnostic biomarkers for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(51):e27779. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027779>.
31. Welsh P, Preiss D, Hayward C, Shah ASV, McAllister D, Briggs A et al. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. *Circulation*. 2019;139(24):2754–2764. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529>.
32. Huang Y, Li J. MicroRNA208 family in cardiovascular diseases: therapeutic implication and potential biomarker. *J Physiol Biochem*. 2015;71(3):479–486. <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0409-9>.
33. Bao MH, Feng X, Zhang YW, Lou XY, Cheng Y, Zhou HH. Let-7 in cardiovascular diseases, heart development and cardiovascular differentiation from stem cells. *Int J Mol Sci*. 2013;14(11):23086–23102. <https://doi.org/10.3390/ijms141123086>.
34. Krzywińska O, Bracha M, Jeanniere C, Recchia E, Kędziora Kornatowska K, Kozakiewicz M. Meta-Analysis of the Potential Role of miRNA-21 in Cardiovascular System Function Monitoring. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4525410. <https://doi.org/10.1155/2020/4525410>.
35. Алиева АМ, Резник ЕВ, Теплова НВ, Меликулов АА, Ахмедова МФ, Котикова ИА, Никитин ИГ. МикроРНК-34а при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд в будущее. *Кардиологический вестник*. 2023;18(1):14–22. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2023180114>.
 Alieva AM, Reznik EV, Teplova NV, Melikulov AA, Akhmedova MF, Kotikova IA, Nikitin IG. MicroRNA-34a in cardiovascular disease: a glimpse into the future. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(1):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2023180114>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Ш. Ревивили, В.М. Земсков

Концепция и дизайн исследования – М.С. Соловьева, В.С. Демидова

Написание текста – А.В. Балбуцкий, А.Ш. Ревивили, В.М. Земсков

Сбор и обработка материала – А.В. Балбуцкий, М.Н. Козлова, А.М. Земсков, О.С. Васильев, В.А. Попов, Г.П. Плотников

Обзор литературы – А.В. Балбуцкий, В.М. Земсков, В.А. Попов, Г.П. Плотников

Анализ материала – В.М. Земсков, Н.С. Шишкина, С.В. Сучков, В.А. Попов, Г.П. Плотников

Contribution of authors:

Article concept – Amiran Sh. Revishvili, Vladimir M. Zemskov,

Concept and design of the article – Marina S. Solovyova, Valentina S. Demidova

Writing text – Alexander V. Balbutsky, Amiran Sh. Revishvili, Vladimir M. Zemskov

Collection and processing of material – Alexander V. Balbutsky, Maria N. Kozlova, Andrey M. Zemskov, Oleg S. Vasiliev, Vadim A. Popov, Georgy P. Plotnikov

Literature review – Alexander V. Balbutsky, Vladimir M. Zemskov, Vadim A. Popov, Georgy P. Plotnikov

Material analysis – Vladimir M. Zemskov, Nadezhda S. Shishkina, Sergey V. Suchkov, Vadim A. Popov, Georgy P. Plotnikov

Информация об авторах:

Балбуцкий Александр Владимирович, младший научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-6809-3221>; white1763@yandex.ru

Ревивили Амиран Шотаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>; vishnevskogo@ixv.ru

Земсков Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-8867-5349>; arturrego@yandex.ru

Соловьева Марина Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-8864-000X>; marina2016.solowiewa@yandex.ru

Козлова Мария Николаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела термических поражений, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-0554-7094>; mnkozlova@rambler.ru

Шишкина Надежда Семеновна, младший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-0600-6038>; nadya-vesy@mail.ru

Попов Вадим Анатольевич, д.м.н., профессор, врач – сердечно-сосудистый хирург, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-1395-2951>; PopovVA@ixv.ru

Плотников Георгий Павлович, д.м.н., врач – анестезиолог-реаниматолог, руководитель отдела отделения реанимации и интенсивной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-4291-3380>; Plotnikov@ixv.ru

Земсков Андрей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-7056-5934>; zemskov@vsmaburdenko.ru

Демидова Валентина Семеновна, д.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-3187-4408>; demidova@ixv.ru

Сучков Сергей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой персонализированной медицины, прецизионной нутрициологии и биодизайна Института биотехнологии и глобального здоровья, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д.11; <https://orcid.org/0000-0002-2475-4398>; ssuchkov57@gmail.com

Васильев Олег Станиславович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт спорта и спортивной медицины; 105122, Россия, Москва, Сиреневый бульвар, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-7932-116X>; iaam@yandex.ru

Information about authors:

Alexander V. Balbutsky, Junior Researcher of the Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6809-3221>; white1763@yandex.ru

Amiran Sh. Revishvili, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>; vishnevskogo@ixv.ru

Vladimir M. Zemskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8867-5349>; rturrego@yandex.ru

Marina S. Solovyova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8864-000X>; marina2016.solowiewa@yandex.ru

Maria N. Kozlova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Thermal Injuries, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0554-7094>; mnkozlova@rambler.ru

Nadezhda S. Shishkina, Junior Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0600-6038>; nadya-vesy@mail.ru

Vadim A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiovascular Surgeon, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1395-2951>; PopovVA@ixv.ru

Georgy P. Plotnikov, Dr. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4291-3380>; Plotnikov@ixv.ru

Andrey M. Zemskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studentcheskaya St., Voronezh, 394000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7056-5934>; zemskov@vsmaburdenko.ru

Valentina S. Demidova, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3187-4408>; demidova@ixv.ru

Sergey V. Suchkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Personalized Medicine, Precision Nutrition and Biodesign, Institute of Biotechnology and Global Health, Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2475-4398>; ssuchkov57@gmail.com

Oleg S. Vasiliev, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Institute of Sports and Sports Medicine; 4, Sirenevyy Boulevard, Moscow, 105122, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7932-116X>; iaam@yandex.ru