

МикроРНК в диагностике хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы и результаты пилотного исследования

И.В.Жиров^{1,2}, А.Г.Кочетов^{1,2}, А.В.Засеева¹, О.В.Лянг², А.А.Скворцов¹, А.А.Абрамов³, Р.Р.Гимадиев¹, В.П.Масенко¹, С.Н.Терещенко¹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

²ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

³ГБУЗ Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы. 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, д. 38

В статье приводятся данные о классе некодирующих РНК – микроРНК, их роли в диагностике хронической сердечной недостаточности, а также результаты пилотного исследования.

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

✉izhirov@mail.ru

Для цитирования: Жиров И.В., Кочетов А.Г., Засеева А.В. и др. МикроРНК в диагностике хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы и результаты пилотного исследования. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 39–46.

MicroRNA in the diagnosis of chronic heart failure: state of the problem and the results of a pilot study

I.V.Zhirov^{1,2}, A.G.Kochetov^{1,2}, A.V.Zaseeva¹, O.V.Liang², A.A.Skvortsov¹, A.A.Abramov³, R.R.Gimadiev¹, V.P.Masenko¹, S.N.Tereshchenko¹

¹A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;

²People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

³Scientific and practical center of medical aid to children with congenital abnormality of craniofacial area and congenital diseases of the nervous system. 119620, Russian Federation, Moscow, ul. Aviatorov, d. 38

The article provides information about the class of non-coding RNA (microRNA), their role in the diagnosis of chronic heart failure and the results of a pilot study.

Key words: chronic heart failure, microRNA, microRNA expression, diagnostics.

✉izhirov@mail.ru

For citation: 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.

Введение

Более 10 лет прошло со времен открытия микроРНК Виктором Амбросом, Розалинд Ли и Рондой Феинбом во ходе исследования гена *lin-14* в развитии *Caenorhabditis elegans* [1]. Бурный всплеск интереса к этим молекулам привел к тому, что по последним подсчетам стало известно более чем о 1 тыс. микроРНК, регулирующих около 60% белок-кодирующих генов человека (<http://www.mirbase.org/>).

МикроРНК – это класс некодирующих РНК из 19–24 нуклеотидов, которые негативно регулируют экспрессию генов-мишеней. Из этого следует, что микроРНК участвуют в регуляции многочисленных и самых разнообразных клеточных функций и вовлечены в развитие многих заболеваний.

Действие микроРНК опосредовано их неполной гибридизацией с 3'-нетранслируемой областью целевой матричной РНК (мРНК), имеющей комплементарные сайты. При взаимодействии микроРНК и целевой мРНК основную роль играют 2–7 нуклеотидов, локализованных на 5'-конце микроРНК, названных Lewis «зерном микроРНК» [2]. В отличие от других известных эпигенетических механизмов регуляции биологических процессов, таких как метилирование ДНК, гистоновая модификация, АТФ-зависимое ремоделирование хроматина и др., микроРНК контролируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Приблизительно половина микроРНК-кодирующих генов представлена независимыми транскрипционными единицами, в то время как другая половина локализуется в интронах белок-кодирующих генов. Некоторые гены микроРНК формируют кластеры, с которых происходит транскрипция более чем одной микроРНК (полицистронные микроРНК). Большинство микроРНК транскрибируется с помощью РНК-полимера-

зы II с последующим полиаденилированием первичного транскрипта, подобным таковому у мРНК (при-микроРНК). Длина при-микроРНК составляет несколько тысяч пар нуклеотидов. На первом этапе процессинга РНК-нуклеаза (РНКаза III), названная Drosha, совместно с другими факторами рестрицирует при-микроРНК на более короткие фрагменты, длина которых составляет приблизительно 70 пар нуклеотидов. Полученные шпилькообразные фрагменты являются предшественниками микроРНК (пре-микроРНК). При помощи экспортина-5 шпилькообразная пре-микроРНК экспортируется в цитоплазму, где с участием РНКазы III, названной Dicer, происходит расщепление пре-микроРНК на короткие (18–24 п.н.) фрагменты. В результате образуются двуцепочечные РНК – дуплексы. В дальнейшем одна из цепей (ведущая цепь) инкорпорируется в ферментативный комплекс RISC (RNA-Induced Silencing Complex), в то время как другая подвергается деградации. Каждая микроРНК контролирует несколько сотен генов, при этом один и тот же ген может являться мишенью для нескольких микроРНК. Такая многофакторность воздействия значительно осложняет изучение механизма действия каждой микроРНК в отдельности и понимание взаимоотношений в сложных системах микроРНК-ген, микроРНК-мРНК.

Учитывая остающиеся невыясненные механизмы влияния всего класса некодирующих РНК, к которым относятся микроРНК, по-прежнему справедливо закрепившееся за ними название «темной материи биологии» [3]. Однако сегодня уже совершенно очевидно, что они играют критическую роль в регуляции множества биологических процессов, таких как контроль экспрессии генов, дифференциации, пролиферации и апоптоз клеток как при нормальном развитии организма, так и при патологии.

Это объясняет неуклонно растущий интерес и все большее число исследований, посвященных изучению микроРНК.

Первыми, кто обнаружил микроРНК в биологических жидкостях, были S.Chim и соавт., которые выявили плацентарные микроРНК в крови беременных женщин в концентрациях, легко поддающихся детекции [4]. В 2008 г. X.Chen и соавт. подтвердили присутствие микроРНК, устойчивых к нуклеазам, в крови и продемонстрировали, что их уровни воспроизводимы и одинаковы среди здоровых индивидов [5]. Определение уровней внеклеточных микроРНК не ограничилось образцами крови. Серии работ посвящены обнаружению микроРНК во всех жидкостях человека, включая слюну, мочу, грудное молоко, слезную и семенную жидкость, бронхиальный лаваж, цереброспинальную жидкость, перитонеальный и плевральный выпот, в которых и общая концентрация микроРНК, и их соотношение значительно варьируют, вероятно, в зависимости от особенностей патологического или физиологического статуса организма [6]. Обладая большинством свойств идеальных биомаркеров, включая устойчивость к нуклеазам, уникальную последовательность нуклеотидов, тканеспецифичность, малоинвазивность и общедоступность получения проб, относительную стабильность при комнатной температуре и неоднократных циклах замораживания/размораживания образцов крови, микроРНК заслуженно рассматриваются в качестве перспективных биомаркеров. Однако до настоящего времени единое мнение о происхождении и биологических функциях внеклеточных микроРНК не сформировано. Это может быть связано с тем, что формы внеклеточного существования микроРНК неомогенны и отличаются способом «упаковки» [7]. Требуется больше информации о механизмах и причинах высвобождения микроРНК из клеток, в раскрытии которой помогут, прежде всего, анализ корреляций циркулирующих и тканевых концентраций микроРНК.

Сердце взрослого человека – это орган, способный к значительному ремоделированию под воздействием патологических факторов. Гемодинамический стресс или нейроэндокринные влияния, как одни из основных факторов неблагоприятного воздействия, вызывают патологический ответ сердца в виде ремоделирования за счет активации внутриклеточных сигнальных путей и медиаторов транскрипции в кардиомиоцитах. Активация подобных молекулярных механизмов может приводить к увеличению размеров кардиомиоцитов, изменению синтеза белков и реэкспрессии фетальных генов. С одной стороны, подобное ремоделирование миокарда в ответ на остро возникший или хронический стресс направлено на адаптацию сердца к патологическим условиям и может на определенное время поддерживать его адекватную работу, обеспечивая достаточное кровоснабжение организма. С другой стороны, продолжительность патологического воздействия или чрезмерная выраженность адаптивных процессов, не всегда скооперированных, неизбежно влечет за собой развитие сердечной недостаточности (СН). Каждый из процессов, запускаемых в клетке под воздействием патологических факторов, невозможен без участия микроРНК. Обнаружение специфичных для конкретных нозологий микроРНК и создание эффективных и безопасных методов влияния на них открывает новые горизонты в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

МикроРНК-423

На сегодняшний день установлено, что микроРНК связаны с ремоделированием миокарда пациентов с СН и что специфические микроРНК могут экскретироваться из клеток сердца в кровь. По результатам многих работ некоторые микроРНК признаны достаточно чувствительными и специфичными биомаркерами инфаркта мио-

карда. Немало выполнено исследований, оценивавших прогностическую силу определенных микроРНК и при других разных повреждениях и патологических состояниях. Определение биомаркеров СН, например BNP, позволяет не только правильно и быстро установить диагноз, но и способствует успешному ведению пациентов. Тем не менее поиск новых маркеров, обладающих большей чувствительностью и специфичностью, продолжается. A.Tijssen и соавт., веря в перспективу использования микроРНК в качестве подобного маркера, одними из первых сравнили образцы крови пациентов с декомпенсацией СН и здоровых добровольцев [8]. Среди 16 микроРНК, уровень которых достоверно отличался между группами, особое внимание привлекла микроРНК-423-5р, которая оказалась серьезным предиктором диагноза СН в множественной логистической регрессионной модели. Уровень микроРНК-423-5р специфично повышался в крови пациентов с СН в отличие от здоровых добровольцев, а также группы пациентов с некардиальной одышкой. МикроРНК-423-5р отличала случаи СН от группы контроля с площадью под кривой (AUC) 0,91 (95% доверительный интервал – ДИ 0,84–0,98). Предсказующая сила микроРНК-423-5р оказалась столь же высокой при сравнении пациентов с одышкой, вызванной СН и другими причинами (AUC 0,83; 95% ДИ 0,71–0,94). Для уровней микроРНК-423-5р была обнаружена прямая взаимосвязь с NT-proBNP, фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и классом СН по New York Heart Association (NYHA). Экспрессия микроРНК-423-5р непосредственно в самом миокарде пациентов с СН оказалась в 3 раза выше по сравнению со здоровыми сердцами, исходя из чего авторы предположили, что локальная гиперэкспрессия микроРНК-423-5р в миокарде пораженного сердца и есть причина ее повышенного уровня в крови. Впрочем, сами исследователи сомневаются в справедливости этого предположения, так как некоторые другие микроРНК, для которых ранее была доказана гиперэкспрессия в миокарде, в данном исследовании обнаружены не были. Рассматривая недостатки этой работы, нельзя не указать на малый объем выборки и некорректность использования ROC-анализа в качестве статистического метода, а также на существенную возрастную разницу групп. Тем не менее, схожие результаты были воспроизведены через 2 года Y.Goren и соавт. при стабильном течении хронической СН (XCH) [9]. Хотя им не удалось выявить статистически значимой связи между отдельно взятой микроРНК-423-5р и BNP, но для панели микроРНК (суммы 4 микроРНК: микроРНК-423-5р, -320a, -22, 92b) была обнаружена даже более сильная корреляция с BNP ($R=0,63$ против 0,43 у A.Tijssen). Кроме того, уровень микроРНК-423-5р также сильно коррелировал с такими прогностически важными факторами СН, как ширина комплекса QRS, конечно-диастолический размер ЛЖ и левого предсердия. Исследование Y.Goren и соавт. положительно отличается большим объемом выборки и соответствием групп по возрасту, полу и национальности.

Возможность отдельных микроРНК регулировать сердечный фенотип позволяет предположить, что регулируемая экспрессия микроРНК есть скорее причина, нежели следствие ремоделирования сердца. Однако большая предсказующая сила панели микроРНК, как продемонстрировали Y.Goren и соавт., при том или ином фенотипе, в данном случае стабильной СН, отражает комбинированное совокупное действие нескольких микроРНК, а не эффективность лишь одной микроРНК.

В последующих исследованиях были получены аналогичные результаты, не только в целом для пациентов с систолической СН, но и при конкретной нозологии – дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [10]. При этом следует отметить, что степень повышения микроРНК-423-5р у пациентов с ДКМП оказалась не столь высока, а диагностическая ценность заметно меньше, чем в более ранних

исследованиях, в которых в основном рассматривались пациенты с ишемической кардиопатией. О влиянии этиологии ХСН на уровень микроРНК упоминалось также в исследовании О.Тутаре и соавт. [11]. Согласно их результатам уровни микроРНК-423-5p оставались неизменными, несмотря на сниженную ФВ системного правого желудочка (ПЖ). Возможным объяснением могут служить существенные патофизиологические отличия право- и левожелудочковой недостаточности. Даже на анатомическом уровне преимущественно продольная ориентация кардиомиоцитов ПЖ отличается от циркулярной в ЛЖ. Кроме того, играют роль геометрия системного ПЖ, менее приспособленная к постоянно высокой постнагрузке, ишемия миокарда, частично обусловленная аномальными коронарными артериями, а также возможные аритмии. Соответственно для большинства пациентов с системным ПЖ характерна минимальная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ключевого звена в патогенезе левожелудочковой СН.

Достоверно до настоящего времени не изучены не только причины повышения микроРНК-423 в крови, но и ее конкретная роль в развитии СН. Более того, в некоторых исследованиях отрицается значимое ее участие в ремоделировании миокарда. Так, С. Bauters и соавт., сравнивая уровни микроРНК-133a и 423-5p в крови пациентов в разные сроки после инфаркта миокарда, получили неожиданные результаты, не выявив их потенциал в оценке степени ремоделирования ЛЖ [12]. Одновременно с этим динамика изменения высокочувствительного тропонина, креатинфосфокиназы и NT-proBNP соответствовала и коррелировала с выраженностью ремоделирования миокарда, в отличие от уровней микроРНК. Пытаясь объяснить подобное несоответствие, авторы выдвигают гипотезу возможного вклада полноценной медикаментозной терапии. Предыдущие исследования в основном сравнивали уровни микроРНК у пациентов с СН и контрольной группы. Исследование С. Bauters и соавт. отличается тем, что все пациенты в обеих группах получали максимальную терапию антиагрегантами, статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокатором. На сегодняшний день в литературе отсутствуют данные о характере изменения экспрессии микроРНК в зависимости от той или иной терапии, что затрудняет правильную трактовку подобных результатов.

МикроРНК-21

Известно, что микроРНК-21 высоко экспрессируется во всех клетках сердечно-сосудистой системы, включая гладкомышечные клетки [13], эндотелиальные клетки [14], кардиомиоциты [15], сердечные фибробласты [16]. К известным на сегодняшний день 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 сердечно-сосудистыми заболеваниями. МикроРНК принимают участие в развитии сердца с первых месяцев жизни организма. Полагают, что она контролирует развитие клапанов сердца [17]. Экспрессия микроРНК-21 быстро меняется в зависимости от кровотока. Вазоконстрикция и возрастающее касательное напряжение приводят к ее эктопической экспрессии в магистральных сосудах и сердце. Потокзависимая экспрессия микроРНК-21, исследованная у рыб, определяет формирование клапанов путем изменения экспрессии тех же генов-мишеней, что и для мышины/человеческой микроРНК-21 (sprouty, pdc4, ptenb) и индуцирует пролиферацию клеток эндокарда в местах констрикции сердечной трубки – там, где касательное напряжение наиболее выражено. Несмотря на важные открытия, связанные с этой микроРНК, остается множество вопросов, в том числе неопределенность преимущественной локализации микроРНК-21. Т. Thum и соавт. утверждают, что уровни микроРНК-21 в кардио-

миоцитах не максимальны [18], однако другие авторы настаивают на преимущественной ее активности именно в кардиомиоцитах [15, 19]. Одной из возможных причин столь противоположных взглядов может служить возрастная разница изучавшихся клеток. Известно, что экспрессия микроРНК-21 зависит от этапа развития клетки. Наибольший уровень экспрессии отмечен в кардиомиоцитах новорожденных крыс по сравнению со зрелыми клетками [18]. От типа клетки зависит и спектр генов-мишеней. Так Sry1 – является мишенью микроРНК-21 в сердечных фибробластах [18], но не в кардиомиоцитах [20].

МикроРНК-21 играет важную роль не только в процессах нормальной физиологии сердца. Уровни ее экспрессии отличаются при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при СН. Согласно данным литературы в профилях микроРНК, так или иначе заинтересованных в СН, часто встречается микроРНК-21 [21, 22]. Т. Thum и соавт. пытались прояснить конкретные механизмы участия микроРНК-21 в развитии СН, обнаружили, что 87% гиперэкспрессированных микроРНК и 84% подавленных микроРНК аналогичны профилям микроРНК фетальных тканей сердца (включая микроРНК-21), что дает основание предполагать о запуске программы активации фетальных генов – отличительной патофизиологической черты при гипертрофии и СН, приводящей к ремоделированию ЛЖ. Т. Thum и соавт. удалось подтвердить эту концепцию, продемонстрировав активацию программы фетальных генов и изменения, подобные таковым при СН, при одновременной реэкспрессии трех микроРНК (микроРНК-21, -129, -212) [23]. Отмечено, что среди фетальных генов, регулируемых микроРНК, замечены гены ANP, BNP, B-МНС, α -актина и MEF2a. Это исследование пролило свет на важные аспекты реактивации фетальных генов в ходе СН и выявило возможных молекулярных участников патологического ремоделирования ЛЖ, послужив толчком к дальнейшим многочисленным исследованиям микроРНК-21 в моделях стрессовых условий для миокарда. Например, D. Sayed и соавт. определяли уровни экспрессии микроРНК в разные временные отрезки при гипертрофии миокарда вследствие констрикции аорты [24]. В результатах среди прочих привлекла внимание микроРНК-21, уровень которой постепенно повышался, начиная с 2-кратного увеличения на 7-й день и вплоть до 8-кратного к 14-му дню. Ранее, опираясь на исследования онкологических заболеваний, была установлена антиапоптотическая роль микроРНК-21. Применительно к сердечным заболеваниям эта роль имеет не меньшее значение. Избыточная постнагрузка, являясь состоянием стресса для сердца, индуцирует ту или иную степень апоптоза, которая, согласно данным D. Sayed и соавт., коррелирует с объемом и продолжительностью заданной нагрузки. На ранних стадиях сердце преодолевает это бремя за счет компенсаторных механизмов, включающих гипертрофию и активацию антиапоптотических путей. Благодаря способности микроРНК-21 регулировать множество проапоптотических генов, можно ожидать, что ее гиперэкспрессия в сердце открывает обширные антиапоптотические каналы.

Процессы ремоделирования при СН не ограничены контрактивными клетками сердца. Кардиомиоциты составляют не более 40% всего клеточного состава здорового сердца, в то время как большую половину занимают эндотелиоциты и сердечные фибробласты, причем доля последних составляет 90% от всех немиеоцитов сердца. В условиях стресса фибробласты под воздействием широкого спектра стимулов (например, трансформирующей фактор роста – ТФР- β) дифференцируются в активные миофибробласты, которые регулируют секрецию компонентов внеклеточного матрикса и разрушающих их ферментов (матриксных металлопротеиназ), а также склонны к пролиферации и миграции,

что в совокупности способствует ремоделированию интерстиция сердца. Этот процесс может завершиться сердечным фиброзом, важным патологическим процессом при гипертрофии и СН, который проявляется аномальной пролиферацией сердечных фибробластов и избыточным накоплением белков экстрацеллюлярного матрикса в интерстиции и периваскулярном пространстве миокарда, что в конечном счете нарушает сердечную функцию. Ряд исследований указывает на изменение профилей экспрессии микроРНК при СН не только в кардиомиоцитах, но и сердечных фибробластах, что приводит к развитию фиброза. В частности в исследовании T.Thum и соавт. было показано, что микроРНК-21 главным образом проявляет активность в фибробластах миокарда пациентов с СН [18]. Было установлено, что повышенная активность микроРНК-21 в ответ на стресс усиливает ERK-MAP-киназный сигнальный путь, приводя к пролиферации фибробластов и фиброзу. Подавление микроРНК-21 антагомиром в мышечной модели гипертрофии и СН привело к снижению активности ERK-MAP-киназы, ингибировало интерстициальный фиброз и ослабило дисфункцию миокарда. Примечательно, что ингибирование микроРНК-21 не только препятствует развитию гипертрофии, но даже способно инициировать обратное ремоделирование миокарда. Сходные эффекты микроРНК-21 по отношению к фиброзу были обнаружены S.Rou и соавт. в модели ишемии-реперфузии, причем ингибирование микроРНК-21 также приводило к уменьшению фиброза миокарда [16].

МикроРНК-21 участвует в межклеточной коммуникационной системе миокарда, описанной в детальной работе C.Bang и соавт. [25]. Их результаты подтверждают более ранние наблюдения о микроРНК-содержащих экзосомных ответах в других клеточных популяциях и микроРНК-опосредованное межклеточное «общение» в ткани сердца. В частности было выявлено, что микроРНК-21, которая обычно подвергается деградации в цитоплазме, специфичным образом упаковывается и переносится в экзосомах от сердечных фибробластов к кардиомиоцитам, в которых запускает гипертрофический ответ. Обращает на себя внимание, что, согласно результатам C.Bang, эти экзосомы селективно обогащены микроРНК-21, а поглощение экзосом кардиомиоцитами зависит от температуры и актина. Доставленные экзосомами микроРНК-21, оказавшись в кардиомиоците, запускают процессы, влекущие к значительному увеличению размера кардиомиоцитов. Не остановившись на найденном, C.Bang и соавт. выполнили протеомное профилирование, по результатам которого установили мишени микроРНК-21: саркоплазматический белок сорбин и SH3-домен содержащий белок 2 (SORBS2), а также PDZ и LIM домен 5 (PDLIM5). SORBS2 локализуется в области Z-дисков, где влияет на сократительную и эластические свойства саркомеров. Интересно, что высвобождение SORBS2 в кровотока из поврежденной сердечной ткани недавно было описано при фатальном инфаркте миокарда [25]. PDLIM5, как и SORBS2, колокализуется в области Z-дисков и непосредственно связан с развитием ДКМП. В совокупности эти данные поднимают вопрос о роли микроРНК-21 в развитии СН в моделях с повреждением Z-дисков, в первую очередь, при ДКМП [26]. Помимо этого, C.Bang и соавт. удалось обнаружить микроРНК-21 в перикардимальной жидкости мышей с гипертрофией миокарда, вызванной констрикцией аорты, что *in vivo* подтвердило важную роль микроРНК-21 в регуляции секрета сердечных фибробластов и предопределении гипертрофического ответа.

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 смертности среди молодых людей и подростков. X.Ye и соавт. в результате мето-

дичного исследования изменений микроРНК-21 при инфекции вируса Коксаки продемонстрировали, что гиперэкспрессия микроРНК-21 снижает уровни компонентов межклеточных соединений как путем деградации белков, так и путем прямого подавления их синтеза [27]. МикроРНК-21, опосредованная дезорганизация десмосом и fascia adherens, по-видимому, одно из звеньев патогенеза вирусного миокардита. Ингибирование микроРНК-21 может уменьшить повреждение миокарда, вызванное вирусом Коксаки В3.

Определенное место микроРНК-21 занимает и в аритмологии, а именно при фибрилляции предсердий (ФП). Не углубляясь в детали участия микроРНК-21 в ФП, которые по-прежнему еще весьма призрачны, следует заметить, что одним из ключевых процессов вновь выступает фиброз, в данном случае – фиброз миокарда предсердий. Опубликованные в 2012 г. результаты исследования S.Cardin и соавт. указывают на то, что уровень микроРНК-21 повышается в предсердиях при ишемической СН, а подавление гиперэкспрессии микроРНК-21 предупреждает развитие фиброза предсердий и ФП [28]. Чтобы избежать косвенного протективного влияния после системного введения антимиРНК, авторы предпочли использовать инъекцию непосредственно в ткань предсердия. Обращает на себя внимание и то, что, несмотря на дилатацию ЛП, антимиРНК-21 удалось подавить развитие ФП. Позитивная взаимосвязь уровня микроРНК-21 и степени фиброза правого предсердия при ФП также была продемонстрирована H.Nishi и соавт., при этом экспрессия микроРНК-21 была наибольшей в группе пациентов с постоянной ФП или с неудачной операцией «лабиринт», снижаясь в группе с успешным оперативным лечением ФП и достигая минимума в группе с исходным синусовым ритмом [29]. Возможность предопределения степени фиброза по уровню микроРНК-21 в крови может дать дополнительную информацию хирургам для выбора показаний к оперативному лечению ФП.

МикроРНК-34a

МикроРНК-34a – важный регулятор клеточного цикла и апоптоза. Будучи элементом SIRT1-p53 сигнального пути, ассоциированного с механизмами онкогенеза [30], стала предметом изучения в многочисленных исследованиях в сфере онкологии. Немало работ посвящено проблеме старения и апоптоза кардиомиоцитов. Само по себе старение является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и предрасполагает к значительно худшим исходам у пациентов с острым инфарктом миокарда. Выдвинув гипотезу о влиянии нарушенной экспрессии микроРНК в ходе старения как причины возрастзависимого падения сердечной функции, R.Boon и соавт. установили, что микроРНК-34a участвует в процессах старения кардиомиоцитов, что было подтверждено *in vivo* [31]. Так, «замолкание» или генетическая делеция микроРНК-34a снижала возрастопосредованную смерть кардиомиоцитов. Следует отметить, что первая доза антагомира вводилась через 3 ч после индуцированного инфаркта миокарда, что заставляет усомниться в сформировавшемся ремоделировании миокарда. Этот недостаток был учтен в серии работ V.Bernardo и соавт. Первоначально они продемонстрировали терапевтический успех ингибирования всего семейства микроРНК-34 в двух моделях дисфункции и значительного ремоделирования ЛЖ – вызванной инфарктом миокарда и констрикцией аорты [32], а в своей следующей работе оценили самостоятельное влияние микроРНК-34a [33]. Оказалось, что ингибирование микроРНК-34a при умеренном ремоделировании миокарда сопровождалось повышением экспрессии SIRT1, который обладает защитными свойствами при старении и стрессе. Однако на модель тяжелой СН этот защитный эффект не распространялся. Таким образом авторы

пришли к выводу, что ингибирование микроРНК-34а может быть успешно либо в случае острого кардиального стресса, либо при умеренно выраженном патологическом ремоделировании, но не при хроническом или тяжелом поражении миокарда.

Y. Huang и соавт. продемонстрировали, что семейство микроРНК-34, а в наибольшей степени микроРНК-34а, играет важную роль в прогрессировании фиброза сердца [34]. Гиперэкспрессия микроРНК-34а сопровождалась активацией ТФР- β_1 в фибробластах сердца, подвергшихся инфаркту миокарда. Свое влияние микроРНК-34а, по мнению авторов, оказывает через Smad4. Авторы полагают, что микроРНК-34а может быть использована в будущем в качестве маркера прогрессирования фиброза. Более того, положительные результаты ингибирования микроРНК-34а *in vivo* в виде снижения степени фиброза в сердцах мышей дают надежду на успешное применение антагонистов микроРНК-34а в лечении фиброза миокарда [35]. Авторами также была открыта новая мишень микроРНК-34а – PNUMS (также известный как PPP1R10), эффект которого заключается в подавлении процесса укорочения теломера. Схожие результаты получены еще в трех исследованиях [32, 36, 37].

МикроРНК-208а, -499

Семейство микроРНК-208 (-а, -b, -с) и микроРНК-499 получили название мио-микроРНК за регуляцию синтеза тяжелых цепей α - и β -миозина [38]. МикроРНК-208 закодирована в интроне гена тяжелой цепи α -миозина (Myh6), в то время как микроРНК-208b – в интроне гена тяжелой цепи β -миозина (Myh7) [38, 39]. Повышенный уровень микроРНК-208а наблюдался при гипертрофии сердца [40] и повреждении миокарда [41]. Так, в ответ на перевязку аорты у мышей отмечалось развитие гипертрофии и фиброза, сопровождаемых изменением уровня микроРНК-208. В случае использования микроРНК-208-нокаутных мышей гипертрофия кардиомиоцитов и фиброз не были выражены, при этом повышения экспрессии Myh7 после перевязки аорты также не наблюдалось. Согласно данным, представленным T. Callis и соавт., трансгенной гиперэкспрессии микроРНК-208а было достаточно для индукции гипертрофии сердца у мышей, что отразилось на подавлении мишеней микроРНК-208, а именно тиреоидсвязанного протеина-1, миостатина, двух негативно регулирующих факторов мышечного роста и гипертрофии [40]. Кроме того, подкожное применение специфичного антагониста у крыс с декомпенсированным гипертоническим сердцем дозозависимо способствовало обратному ремоделированию миокарда, улучшению сердечной функции и повышению выживаемости [42].

В ряде исследований установлено, что повышенная экспрессия микроРНК-499 при гипертрофии сердца или кардиомиопатии способна спровоцировать развитие СН за счет ускорения дезадаптивных процессов в ответ на стресс [43]. Статистически значимое повышение микроРНК-499 у пациентов с острой СН и вирусным миокардитом было продемонстрировано в исследовании M. Costen и соавт. [43].

Цель исследования

Анализ экспрессии микроРНК-21-5р, микроРНК-423-5р, микроРНК-499-5р, микроРНК-208а-5р, микроРНК-34а у пациентов с СН, развившейся вследствие воспалительной кардиомиопатии (ВКМП) и СН другой этиологии.

Материал и методы

В работе использованы плазма крови 16 пациентов с СН, у 8 из которых диагностирована ВКМП, а также биопсийный материал 2 пациентов с ВКМП. В качестве контроля были исследованы образцы плазмы крови 10 здоровых добровольцев. С помощью ПЦР-анализа в режиме реального времени рассчитано количество копий микроРНК-21-5р, микроРНК-423-5р, микроРНК-499-5р, микроРНК-208а-5р, микроРНК-34а относительно синтетического аналога.

роРНК-21-5р, микроРНК-423-5р, микроРНК-499а-5р, микроРНК-208а-5р, микроРНК-34а-5р относительно синтетического аналога.

Результаты

В результате сравнения уровней экспрессии исследуемых микроРНК с группой контроля статистически значимые различия были получены для микроРНК-21-5р и микроРНК-34а-5р. Так, средний уровень экспрессии микроРНК-21-5р в группе СН составил 2 032 783 копий/мкл против 268 565 копий/мкл в группе контроля. В меньшей степени уровень данной микроРНК повышен в группе пациентов с ВКМП (1 932 978 копий/мкл), и достигает наибольшего своего значения непосредственно в 2 миокардиальных биоптатах пациентов с ВКМП (6 670 504 копий/мкл).

Экспрессия микроРНК-34а-5р в образцах крови пациентов с СН и ВКМП по сравнению с кровью добровольцев была в 150 и 100 раз выше соответственно, о чем судили по средним значениям экспрессии данной микроРНК.

Тенденция к более высоким значениям была отмечена для уровня микроРНК 423-5р в плазме крови у пациентов с ХСН и ВКМП по сравнению с контрольной группой, превосходя в 4 и 10 раз соответственно.

По другим микроРНК (микроРНК-499-5р, 208а-5р) статистически значимой разницы между средними уровнями экспрессии среди пациентов с СН, ВКМП и здоровыми добровольцами не отмечено.

Соотношение микроРНК биоптат/плазма у больных с ВКМП больше 1, за исключением микроРНК-423-5р, для которой это соотношение составило 0,54.

Обсуждение

В настоящей работе изучались профили микроРНК-21, микроРНК-34а, микроРНК-423, микроРНК-499, микроРНК-208а при ХСН. С учетом неопределенных к настоящему времени нормальных их уровней, сравнение проводилось с контрольной группой здоровых добровольцев.

Все нарастающий интерес к вопросу значимости феномена РНК-интерференции в развитии кардиальной патологии, а также данные литературы позволили нам рассматривать микроРНК-21, -34а, -423, -208а и -499 как наиболее перспективные в развитии СН.

Результаты многочисленных исследований, изучающих роль данных микроРНК, весьма противоречивы, а сравнение подобных исследований не всегда правомерно. В каждом конкретном случае необходимо учитывать целый ряд факторов, влияющих на конечный результат исследования. Нельзя не принимать в расчет преаналитические вариации, связанные с различиями в сборе и подготовке образцов, их хранении, степени гемолиза и эффективности экстракции. Сегодня по-прежнему нет единого мнения о предпочтительном использовании плазмы или цельной крови в качестве биоматериала. Известно, что в своей работе Wong и соавт. выполнили микроРНК-профилирование как в цельной крови, так и плазме, однако в заключительном отчете не представили сравнение двух методов и не указали, какой тип образцов более подходит для обнаружения и количественного определения микроРНК. В нашей работе мы предпочли использовать плазму с целью минимизации искажения результатов за счет присутствия всех фракций крови. Исследования могут отличаться и методом обнаружения микроРНК. Наиболее часто используются полимеразная цепная реакция (ПЦР) и анализ микрочипов. Последний обладает преимуществами в обнаружении большого числа микроРНК одновременно. В то же время количественная ПЦР является золотым стандартом для определения микроРНК и проверки предвзятых данных, полученных методом микрочипов. Ввиду низких значений некоторых микроРНК в плазме крови крайне важным представляется аккуратная нормализация полученных

уровней микроРНК. При этом следует помнить, что даже небольшого количества микроРНК (нескольких молекул на клетку) достаточно для полного «выключения» целевого гена, что указывает на существование каскадного механизма катализа и/или амплификации.

МикроРНК-423 – одна из наиболее излюбленных микроРНК при СН. Благодаря работе A.Tijssen и соавт., а впоследствии и исследованию Y.Goren и соавт., ей стали прочить место наравне с BNP за счет ее способности дифференцировать пациентов с одышкой кардиального и некардиального генеза, а также коррелировать с важными прогностическими факторами СН. Полученные нами результаты выявили лишь тенденцию к повышению уровня микроРНК-423 у пациентов с СН и ВКМП в сравнении с группой контроля. Возможно, это связано с воспалительным генезом кардиопатии. Подобное расхождение результатов наблюдали и K.Fan и соавт. при изучении микроРНК-423 у пациентов с ДКМП. Одно из главных отличий нашего исследования от работы K.Fan заключается в расовом отличии пациентов, а именно европеоидов и монголоидов. Разумеется, это не дает основания утверждать об отсутствии вариативности микроРНК среди представителей разных рас и/или национальностей, однако позволяет сконцентрироваться в первую очередь на вопросе генеза СН как основного фактора, определяющего профили микроРНК.

Неожиданными для нас оказались данные тканевых уровней микроРНК-423. Она оказалась единственной, для которой соотношение биоптат/плазма составило меньше 1, что противоречит логике повышения уровней микроРНК вследствие избыточной их экспрессии в той или иной ткани, но не отрицает ее, так как возможным объяснением может служить апрегуляция микроРНК не только в кардиомиоцитах, но и в эндотелиоцитах кровеносных сосудов, создающая дополнительный источник плазменного пула микроРНК. Принимая во внимание неотделимость эндотелиальной дисфункции и синдрома СН, вклад этого альтернативного источника микроРНК может оказаться существенным.

МикроРНК-21 – широко изученная микроРНК, представляющая интерес во многих сферах биологии медицины, таких как развитие организма, онкология, воспаление и сердечно-сосудистые заболевания. Несмотря на неоднозначные выводы множества исследований, посвященных ее роли при СН, ишемической болезни сердца, гипертрофии миокарда и аритмиях, неизменным остается положение о ее способности регулировать активность фибробластов. Как известно, изменение тканевого баланса в миокарде в сторону увеличения доли компонентов внеклеточного матрикса характерно для СН, вызванной любыми патологическими факторами – механическими, нейрогуморальными или цитокиновыми. В нашей работе уровень экспрессии микроРНК-21 значимо отличался от группы контроля. С учетом использования гомогенизата ткани сердца мы не можем судить о точном происхождении микроРНК-21, кардиомиоцитарном или фибробластном, тем не менее, полученные результаты согласуются с данными большинства исследований и также объясняются чрезмерным кардиальным фиброзом.

Важная роль в фиброзе, а также апоптозе отводится микроРНК-34. Дебаты относительно весомости отдельно взятого представителя этого семейства (микроРНК-34а) при СН продолжаются. При опоре на имеющиеся данные литературы создается впечатление о большей информативности при анализе уровней семейства в целом. Тем не менее важно убедительно очертить потенциал микроРНК-34а, поскольку в будущем идея микроРНК-ассоциированного лечения столкнется с трудностями, обусловленными многочисленностью мишеней микроРНК, и как следствие, потенциальными побочными эффектами. Так как семейство микроРНК-34 регулирует на 31–55% больше генов-мишеней, чем от-

дельно взятая микроРНК-34а, вмешательства, модулирующие все семейство, заведомо сопряжены с большим числом неожиданных последствий. В связи с этим терапевтическая состоятельность воздействия исключительно на одного представителя семейства позволит минимизировать нежелательные осложнения. Результаты нашей работы подтверждают значимое отклонение экспрессии микроРНК-34а при СН вследствие ВКМП, что, по-видимому, предопределяет чрезмерную готовность кардиомиоцитов к активации программы апоптоза и усугубляет ремоделирование миокарда.

МикроРНК-208а и микроРНК-499, являясь кардиоспецифичными, закономерно привлекают внимание исследователей в области острого повреждения миокарда. Вместе с тем обнаруженная связь микроРНК-208 не только с тропонином плазмы при остром инфаркте миокарда, но и с ФВ ЛЖ [44], а также связь микроРНК-208 и микроРНК-499 с риском смерти, в том числе от СН, после перенесенного инфаркта миокарда [45], послужили основанием рассматривать повреждение миокарда как составляющую СН, прежде всего ее тяжелых стадий. Однако согласно нашим результатам закономерностей в уровнях экспрессии микроРНК-499 или микроРНК-208а в сравнении с кровью здоровых доноров выявлено не было. По-видимому, потенциал дальнейшего изучения этих микроРНК сосредоточен в рамках острого повреждения миокарда, когда сразу после гибели кардиомиоцитов происходит их выход в общий кровоток в значительных концентрациях. Это определяет их перспективность в качестве маркеров острого инфаркта миокарда. Одновременно с этим существует противоположное мнение о непригодности микроРНК-208а в качестве биомаркера ввиду подозрений на ее короткий период полужизни. Именно этим O.Gidlöf и соавт. объясняют нерезультативность определения микроРНК-208а в крови пациентов через 12 ч и более после инфаркта миокарда [44] в противовес исследованию G.Wang и соавт., в котором образцы крови были взяты через 4 ч [46]. Однако надо понимать, что фактор времени – не единственная возможная причина различий уровней микроРНК. В представленных исследованиях не учтено присутствие гепарина в образцах крови, как известно, затрудняющего детекцию микроРНК. Надо полагать, что вероятность применения гепарина увеличивается со временем, прошедшим от диагностики инфаркта миокарда, что может быть истинной причиной неуспеха O.Gidlöf и соавт. в обнаружении микроРНК-208а. Таким образом, данный вопрос остается открытым и требует детального исследования.

Заключение

Частое несоответствие, а порой и противоречивые результаты исследований обусловлены сложностями определения функциональной причастности определенной микроРНК в развитии того или иного процесса из-за ее воздействия одновременно на несколько генов-мишеней. До момента установления точных взаимосвязей генов и микроРНК их применение в диагностических целях будет ограничено. Большие надежды связаны с созданием новых методов лечения на основе микроРНК. Однако прежде чем эти перспективные методы лечения могут быть успешно и безопасно применены у пациентов, необходимо преодолеть ряд ограничений, существующих сегодня. Во-первых, модуляция микроРНК, имеющей широкий спектр мишеней, с высокой долей вероятности может повлиять на другие, иногда неизвестные мРНК, приведя к непредвиденным побочным эффектам и патологическим последствиям. Во-вторых, терапевтические подходы с использованием микроРНК должны быть улучшены в плане фармакокинетики, биораспределения и тканевого проникновения для достижения целевой тканеспецифичности. Таким образом, диагностический и терапевтический потенциал каждой микроРНК еще предстоит изучить.

Литература/References

- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116 (2): 281–97. doi: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5.
- Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120 (1): 15–20.
- Iaconetti C, Gareri C, Polimeni A, and Girolindolfi: Non-CodingRNAs. The “DarkMatter” of Cardiovascular Pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2013; 14 (10): 19987–20018.
- Chim SS et al. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma. *Clin Chem* 2008; 54: 482–90.
- Chen X, Ba Y, Ma L et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997–1006.
- Weber JA, Baxter DH, Zhang S et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010; 56: 1733–41.
- Turchinovich A, Weiz L, Burwinkel B. Extracellular miRNAs: the mystery of their origin and function. *Trends Biochem Sci* (2012) 37:460–5
- Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res* 2010; 106: 1035–9.
- Goren Y, Kushnir M, Zafir B et al. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 147–54.
- Fan KL, Zhang HF, Shen J et al. Circulating microRNAs levels in Chinese heart failure patients caused by dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J* 2013; 65 (1): 12–6.
- Tutarel O, Dangwal S, Bretthauer J. 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): 63–6.
- Bauters C, Kumarswamy R, Holzmann A et al. Circulating miR-133a and miR-423-5p fail as biomarkers for left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 168: 1837–40.
- 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: 1579–88.
- Suárez Y, Fernández-Hernando C, Pober JS, Sessa WC. Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells. *Circ Res* 2007; 100: 1164–73.
- 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: 1831–40.
- Roy S, Khanna S, Hussain SR et al. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloproteinase-2 via phosphatase and tensin homologue. *Cardiovasc Res* 2009; 82: 21–9.
- Banjo T, Grajcarek J, Yoshino D et al. Haemodynamically dependent valvulogenesis of zebrafish heart is mediated by flow-dependent expression of miR-21. *Nat Commun* 2013; 4: 1978.
- Thum T, Gross C, Fiedler J et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 2008; 456 (7224): 980–4.
- Cheng Y, Liu X, Zhang S et al. MicroRNA-21 protects against the H(2)O(2)-induced injury on cardiac myocytes via its target gene PDCD4. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 47 (1): 5–14.
- Sayed D, Rane S, Lypow J et al. MicroRNA-21 targets Sprouty2 and promotes cellular outgrowths. *Mol Biol Cell* 2008; 19 (8): 3272–82.
- Matkovich SJ, Van Booven DJ, Youker KA 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): 1263–71.
- Dong S, Cheng Y, Yang J et al. MicroRNA expression signature and the role of microRNA-21 in the early phase of acute myocardial infarction. *J Biol Chem* 2009; 284 (43): 29514–25.
- Thum T, Galuppo P, Wolf C et al. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation* 2007; 116 (3): 258–67.
- Sayed D, Hong C, Chen IY et al. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2007; 100 (3): 416–24.
- Bang C, Batkai S, Dangwal S et al. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2014; 124 (5): 2136–46. doi: 10.1172/jci70577.
- Cheng H et al. Loss of enigma homolog protein results in dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 2010; 107 (3): 348–6. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218735.
- Ye X et al. Coxsackievirus-induced miR-21 disrupts cardiomyocyte interactions via the downregulation of intercalated disc components. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1004070.
- Cardin S, Guasch E, Luo X et al. Role for microRNA-21 in atrial profibrillatory fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure. *Circ Arrhythm J Electrophysiol* 2012; 5: 1027–35.
- Nishi, Hiroyuki et al. Impact of microRNA Expression in Human Atrial Tissue in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Cardiac Surgery. *PLoS ONE* 2013; 8 (9): e73397. PMC. Web.
- Yamakuchi M, Ferlito M, Lowenstein CJ. miR-34a repression of SIRT1 regulates apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (36): 13421–6.
- Boon RA, Iekushi K, Lechner S et al. MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function. *Nature* 2013; 495 (7439): 107–10.
- Bernardo BC, Gao XM, Winbanks CE et al. Therapeutic inhibition of the miR-34 family attenuates pathological cardiac remodeling and improves heart function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 (43): 17615–20.
- Bernardo BC, Gao X-M, Tham YK et al. Silencing of miR-34a Attenuates Cardiac Dysfunction in a Setting of Moderate, but Not Severe, Hypertrophic Cardiomyopathy. *PLoS ONE* 2014; 9 (2): e90337. doi:10.1371/journal.pone.0090337.
- Huang Y, Qi Y, Du JQ, Zhang DF. MicroRNA-34a regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction by targeting Smad4. *Exp Opin Ther Targets* 2014; 18 (12): 1355–65.
- Fan F, Sun A, Zhao H et al. MicroRNA-34a promotes cardiomyocyte apoptosis post myocardial infarction through down-regulating aldehyde dehydrogenase 2. *Curr Pharm Des* 2013; 19 (27): 4865–73.
- van Rooij E, Liu N, Olson EN. MicroRNAs flex their muscles. *Trends Genet* 2008; 24 (4): 159–66.
- Boon RA, Iekushi K, Fischer A et al. Inhibition of the Age-induced microRNA-34 Improves Recovery After AMI in Mice. *Circulation* 2010; 122: A14023.
- Matkovich SJ, Hu YX, Eschenbacher WH et al. Direct and indirect involvement of microRNA-499 in clinical and experimental cardiomyopathy. *Circ Res* 2012; 111: 521–31.
- Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM et al. Therapeutic Inhibition of miR-208a Improves Cardiac Function and Survival During Heart Failure. *Circulation* 2011; 124 (14): 1537–47.
- Callis TE, Pandya K, Seok HY et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 2772–86.
- Ji X, Takahashi R, Hiura Y et al. Plasma mir-208 as a biomarker of myocardial injury. *Clin Chem* 2009; 55: 1944–9.
- van Rooij E, Sutherland LB, Qi XX et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science* 2007; 316: 575–9.
- Corsten MF, Dennert R, Jochems S et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 Reflect Myocardial Damage in Cardiovascular Disease. *Circulation Cardiovasc Gen* 2010; 3: 499–506.
- Gidlöf O, Smith JG, Miyazu K et al. Circulating cardio-enriched microRNAs are associated with long-term prognosis following myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Dis* 2013; 13: 12. doi:10.1186/1471-2261-13-12.
- Gidlöf O, Andersson P, van der Pals J et al. Cardiospecific microRNA Plasma Levels Correlate with Troponin and Cardiac Function in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction, Are Selectively Dependent on Renal Elimination, and Can Be Detected in Urine Samples. *Cardiology* 2011; 118: 217–6.
- Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J* 2010; 31: 659–66.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: izhirov@mail.ru

Кочетов Анатолий Глебович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, проф. каф. госпитальной терапии с курсом лабораторной диагностики ФГАУ ВО РДН

Засеева Агунда Владимировна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Лянг Ольга Викторовна – доц. каф. госпитальной терапии с курсом лабораторной диагностики ФГАУ ВО РДН

Скворцов Андрей Александрович – д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Абрамов Александр Андреевич – зав. генетической лабораторией ГБУЗ НПЦ медицинской помощи детям

Гимадиев Ринат Рашитович – мл. науч. сотр. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Масенко Валерий Павлович – д-р. мед. наук, проф., рук. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Терещенко Сергей Николаевич – засл. деятель науки РФ, д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК