

МИКРОРНК В СОВРЕМЕННОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ICRORNAS IN MODERN LABORATORY DIAGNOSTICS: LITERATURE REVIEW

**T. Chivilgina
E. Chernysheva
R. Magomedova**

Summary. microRNAs are a class of short (19–24 nucleotides) non-coding ribonucleic acid (RNA) molecules that regulate mammalian gene expression at the post-transcriptional level. microRNAs are involved in the regulation of such important biological processes as cell growth and differentiation, metabolism and apoptosis, and the immune response. Changes in microRNA expression are observed in various diseases, including cancer, cardiovascular diseases, neurological, mental disorders, autoimmune diseases, and diabetes mellitus. Clinical studies have proven that microRNAs can act as biomarkers and changes in their expression level can be used to diagnose diseases, including for early detection of a tumor/pathological process, assessment of disease prognosis and early detection of relapses, monitoring the effectiveness of therapy, including radiation and chemotherapy.

Keywords: microRNA, transcription, biomarker.

Чивиргина Татьяна Вячеславовна

ассистент кафедры кардиологии ФПО, Астраханский
государственный медицинский университет
tanushka1096@mail.ru

Чернышева Елена Николаевна

доктор медицинских наук, заведующая кафедрой,
Астраханский государственный
медицинский университет
Lena.chernysheva@inbox.ru

Магомедова Маусат Расуловна

Лаборант, Астраханский государственный
медицинский университет
maisa.magomedova.96@mail.ru

Аннотация. МикроРНК представляют собой класс коротких (19–24 нуклеотидов) не кодирующих молекул рибонуклеиновых кислот (РНК), которые регулируют экспрессию генов млекопитающих на пост транскрипционном уровне. МикроРНК принимают участие в регуляции таких важнейших биологических процессов, как клеточный рост и дифференцировка, метаболизм и апоптоз, иммунный ответ. Изменение экспрессии микроРНК наблюдается при различных заболеваниях, включая онкологические, сердечно-сосудистые заболевания, неврологические, психические расстройства, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет. Клиническими исследованиями доказано, что микроРНК могут выступать в качестве биомаркеров и изменение уровня их экспрессии может быть использовано для диагностики заболеваний, в том числе для раннего выявления опухолевого/патологического процесса, оценки прогноза заболевания и раннего выявления рецидивов, мониторинга эффективности терапии, включая лучевую и химиотерапию.

Ключевые слова: микроРНК, транскрипция, биомаркер.

Многочисленные попытки изучить и доказать генетическую природу большинства заболеваний привели к открытию новых маркеров, в роли которых выступает класс так называемых малых рибонуклеиновых кислот (РНК) или микроРНК. МикроРНК — это класс не кодирующих 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 [41]. Первая микроРНК lin-4, приводящая к нарушению метаморфоза нематоды *Caenorhabditis elegans*, была выявлена в 1993 г. учеными Гарвардского университета под руководством V. Ambros [38]. Виктор Амброс и его коллеги Розалинд Ли и Ронда Фейнбаум сообщили в журнале «Cell», что они обнаружили одноцепочечные регуляторные молекулы РНК в организме свободноживущей почвенной нематоды. Предыдущие исследования показали, что ген *C. elegans*, известный как lin-4, важен для

нормального личиночного развития *C. elegans*, которую часто изучают как модельный организм. В частности, lin-4 отвечал за прогрессирующую репрессию белка LIN-14 во время личиночного развития червя; у мутантных червей с дефицитом lin-4 обнаруживались высокие уровни LIN-14 и временные дефекты развития [7]. В. Амброс и его коллеги обнаружили, что lin-4 не кодирует регуляторный белок. Вместо этого он является матрицей для синтеза двух небольших молекул РНК длиной в 22 и 61 нуклеотидов, которые назвали: lin-4S (короткие) и lin-4L (длинные). Анализ последовательности показал, что lin-4S был частью lin-4L: считалось, что lin-4L образует структуру стержень-петля, при этом lin-4S содержится в 5' плече. Кроме того, Амброс вместе с Гэри Рувкуном обнаружили, что lin-4S частично комплементарен нескольким последовательностям в 3'-нетранслируемой области матричной РНК (мРНК), кодирующей белок LIN-14. Амброс и его коллеги предположили, что lin-4 может регулировать LIN-14 посредством связывания lin-4S

с этими последовательностями в транскрипт *lin-14* одним из механизмов анти смысловой РНК [7]. В 2000 году была охарактеризована вторая микроРНК: *let-7* РНК, которая репрессирует ген *lin-41* и способствует более позднему переходу в развитии у *C. elegans*. Было обнаружено, что РНК *let-7* консервативна у многих видов, что привело к предположению, что РНК *let-7* и дополнительные «малые временные РНК» могут регулировать время развития у различных животных, включая человека [7].

Первыми, кто обнаружил микроРНК в биологических жидкостях, был S. Chim с соавторами, которые выявили плацентарные микроРНК в крови беременных женщин в концентрациях, легко поддающихся детекции [1]. В 2008 г. X. Chen с коллегами, подтвердили присутствие микроРНК, устойчивых к нуклеазам, в крови и продемонстрировали, что их уровни воспроизводимы и одинаковы среди здоровых индивидуумов [1]. 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, перитониальный и плевральный выпот, в которых и общая концентрация микроРНК, и их соотношение значительно варьируют, вероятно, в зависимости от особенностей патологического или физиологического статуса организма [1]. 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 [70].

Действие микроРНК опосредовано их неполной гибридацией 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-полимеразы II с последующим полиаденилированием первичного транскрипта, подобным таковому у мРНК (при-микроРНК). Длина при-микроРНК составляет несколько тысяч пар нуклеотидов. На первом этапе процессинга РНКнуклеаза (РНКаза III), названная Droscha, 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 экспортин-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 [1].

МикроРНК могут высвобождаться из клеток и выявляться в сыворотке крови в любой из трех стабильных форм: 1) внеклеточные микроРНК из поврежденных тканей; 2) циркулирующие микроРНК, заключенные в микровезикулы; 3) микроРНК в комплексе с мРНК-связывающим белком (липопротеины высокой плотности и др.).

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

1. высокая стабильность в биологических жидкостях, образцы могут храниться не менее 72 ч при температуре +4 °C и в течение нескольких месяцев при –20 °C или –80 °C. Согласно результатам исследования, концентрация некоторых микроРНК снижается при температуре +4 °C и предпочтительно замораживать образцы сразу при –80 °C.
2. устойчивость к внешним воздействиям, что позволяет эффективно выделять циркулирующие микроРНК из биологических жидкостей;
3. сопоставимость профилей микроРНК в норме у мужчин и женщин, а также у лиц разного возраста.

Однако, существуют и недостатки микроРНК как биомаркеров, основным из которых считается высокая вариабельность уровня их экспрессии в зависимости от множества факторов.

Далее мы изучили вопрос, касающийся методик анализа экспрессии микроРНК:

1. Микрочипы (microarray). Это миниатюрные системы гибридизации, которые позволяют проводить одновременный высокоуровневый анализ нескольких сотен микроРНК. Этот метод предлагает возможность проведения комбинаторного анализа между микроРНК и экспрессией генов на одном образце, что позволяет изучать функцию микроРНК и целевых генов. Принцип этого метода основан на обратной гибридизации в твердой фазе. Зонды ковалентно связаны с твердым носителем, в то время как микроРНК маркируются и присутствуют в жидкой фазе. Для микроРНК из-за их короткой последовательности нуклеотидов трудно стандартизировать температуры плавления. Эта проблема была решена на некоторых платформах (Exiqon) с использованием модифицированных ядер или LNA (Locked Nucleic Acid), которые включены в зонды гибридизации. Соответствующий выбор LNA уменьшает разницу в температуре плавления между каждым зондом и обеспечивает отличную спецификацию [50]. Более того, благодаря включению LNA в зонды можно дифференцировать микроРНК с очень похожими последовательностями. Однако эффективность экстракции микроРНК из биологических жидкостей намного ниже, чем эффективность, полученная из клеток или тканей, а микрочипы на самом деле не представляют собой метод количественного анализа. Поэтому микрочипы следует использовать для первоначального скрининга, за которым должна следовать индивидуальная валидация интересующих микроРНК с помощью qRT-PCR [3].
2. qRT-PCR или ПЦР в реальном времени используется в течение нескольких лет для анализа циркулирующих микроРНК и считается эталонным методом. Преимущество заключается в том, что его можно легко использовать в повседневной практике. Кроме того, он чувствителен, специфичен и предлагает широкий диапазон измерений. С помощью этой технологии возможно выполнить индивидуально для данной микроРНК или в виде панелей из нескольких сотен микроРНК, что требует использования микропланшетов, в которых каждая лунка содержит специфические праймеры для определенных микроРНК [3; 60].
3. Флуоресцентная маркировка и липофекция (доставка в эукариотические клетки соединений, которые инкапсулированы в липосомы) — два распространенных способа изменения уровней и локализации положения клеточных микроРНК [40]. Но флуоресцентно меченные микроРНК могут неспецифически связываться с поверхностью клеток гидрофобным взаимодействием. Это мо-

жет приводить к значительным ошибкам в оценке эффективности трансфекции в зависимости от интенсивности клеточной флуоресценции. Для точности результатов необходимы другие методы оценки эффективности трансфекции и более подходящие флуоресцентные красители для различных типов клеток.

Далее мы хотим дать детальную информацию о том, что микроРНК являются биомаркерами заболеваний.

Сердечно-сосудистые заболевания

МикроРНК участвуют в регуляции и функционировании сердечно-сосудистой системы. Ряд из них обнаруживают при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как: инфаркт миокарда, атеросклероз, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и т. д. Связь между экспрессией микроРНК и развитием кардиомиоцитов в пренатальном периоде была обнаружена в ряде исследований при удалении фермента Dicer из кардиомиоцитов и эпикарда мышей. Данная мутация вызывала выраженные дефекты сердечно-сосудистой системы и приводила к эмбриональной либо неонатальной смерти организма [72]. По данным других авторов, описанная мутация вызывала развитие гипертрофии и фиброза в миокарде данных мышей, способствовала дилатации полостей сердца, что вело к развитию сердечной недостаточности [13].

Реперфузионное повреждение, связанное с инфарктом миокарда, приводит к ремоделированию сердечной мышцы, которое контролируется различными микроРНК. Активация сигнальных путей стресса запускает изменения в экспрессии микроРНК. Это приводит к повышенной регуляции, так называемого семейства myomiR (мышечно-специфичные микроРНК), а именно miR-1, miR-133a, miR-208a/b и miR-499, вскоре после инфаркта миокарда [7, 26, 68]. MiR-1 представляет собой мышечно-специфичную микроРНК, которая обнаруживается как в сердечных, так и в скелетных мышцах, и это первая микроРНК, участвующая в развитии сердца. Ее высвобождение при инфаркте миокарда указывает на некроз кардиомиоцитов [7, 27]. miR-133a, как и miR-1, является ключевым регулятором развития сердечной и скелетных мышц, а также участвует в дифференцировке клеток гладкой мускулатуры сосудистой стенки [7, 27, 36]. При этом, образуясь из общей РНК-предшественницы, miR-1 и miR-133a участвуют в развитии нормального сердца, регулируя пролиферацию, дифференцировку клеток и сердечную проводимость, однако играют совершенно противоположные роли: miR-1 стимулирует, а miR-133 ингибирует дифференцировку кардиомиоцитов. MiR-208a/b и miR-499 принадлежат к семейству miR-208. При этом miR-208a кодируется в генах тяжелой цепи миозина α -сердечной мышцы и способствует

регуляции проводящей системы, а miR-208b и miR-499 кодируются в интронах генов тяжелой цепи миозина β -сердечной мышцы и являются специфичными для сердца микроРНК. Признаком сердечного заболевания является переход от изоформы тяжелой цепи альфа-миозина (α -MHC) взрослых к экспрессии гена β -MHC плода с сопутствующим снижением сердечной функции [7; 25].

При изучении профиля экспрессии микроРНК с помощью qRT-PCR показано объективное увеличение количества циркулирующих микроРНК, таких как miR-499, miR-208b, у 32 пациентов с инфарктом миокарда, по сравнению с 36 здоровыми людьми, что позволило диагностировать инфаркт миокарда с хорошей чувствительностью и хорошей специфичностью в течение 4, 8, 12, 24 и 72 ч после сердечно-сосудистого события [28,39]. Кроме того, miR-133a и miR-208b связаны с риском смертности вследствие острого коронарного синдрома, что делает их потенциальными прогностическими маркерами [71].

M. Jaguszewski с соавторами изучали значение микроРНК в дифференциальной диагностике синдрома Такоубо и острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Было выявлено, что экспрессия микроРНК-16, микроРНК-26a и let-7f была значительно выше у больных с синдромом Такоубо по сравнению с больными с ОКСпST. В то же время, уровень кардиоспецифичных микроРНК-1 и микроРНК-133a был выше у больных с ОКСпST по сравнению с больными с синдромом Такоубо [8; 33].

Атеросклероз является системной, хронической патологией, сопровождающейся развитием дисфункции эндотелия при активном вовлечении в процесс воспалительного и иммунного компонентов. Среди большого числа микроРНК, участвующих в регуляции воспалительных процессов, особого внимания заслуживают микроРНК-21 и 146. Одним из основных блокаторов воспалительной активности генов является микроРНК-21, активация которой угнетает выработку фактора некроза опухоли и активируются интерлейкины-6 и -13 [13]. МикроРНК регулируют функции между иммунными клетками, гладкомышечными клетками и сосудистым эндотелием, метаболизм холестерина. Некоторые микроРНК, такие как miR-155, могут усугубить ранние стадии атеросклероза, стимулируя воспалительный ответ и поглощение липидов макрофагами. И наоборот, другие микроРНК, такие как miR-126, обладают антиатерогенным действием [3; 46].

В исследовании, проведенном в Японии, выявлена повышенная экспрессия микроРНК-146a в плазме крови в группе из 66 больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами. Было отмечено снижение экспрессии микроРНК-146a/b на фоне терапии статинами,

ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина в течение 12 месяцев [8; 63]. В исследовании H. Gao с коллегами, в котором приняли участие 167 больных ИБС, выявлена сниженная экспрессия микроРНК-145 [8; 30]. В другое исследование были включены 255 больных с гиперлипидемией, как с ИБС, так и без ИБС, и 100 здоровых лиц с нормальными показателями липидного состава крови. Уровни микроРНК-122 и микроРНК-370 были повышены у больных с гиперлипидемией по сравнению с группой контроля. Отмечалась прямая корреляция между уровнем микроРНК-122 и микроРНК-370, и тяжестью поражения коронарных артерий [8; 31]. Напротив, другие авторы не выявили различий по экспрессии следующих микроРНК: 126 [8; 62], 33a/b [8; 31], 1, 16, 122, 208b, 375, 499 [8] у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами. На фоне этих противоречивых данных S.S. Wang с коллективом авторов провели мета-анализ для 239 микроРНК, ассоциированных с ИБС и подтвердили дифференциальную экспрессию 48 микроРНК, из которых микроРНК-122-5p и микроРНК-133a-3p обладали самой высокой диагностической ценностью [8; 69].

Ишемические нарушения в сердце, такие как инфаркт миокарда, могут вызывать последовательное ремоделирование миокарда и фиброз, следствием чего является развитие сердечной недостаточности (СН). МикроРНК, как было показано, участвуют в регуляции процессов роста, гипертрофии, фиброза и жизнеспособности миокарда, поэтому изменение концентрации специфичных микроРНК в крови отмечается у пациентов после инфаркта миокарда. На сегодняшний день в качестве биомаркеров диагностики СН используют N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и ST2 (член семейства рецепторов интерлейкина-1). Как и сердечный тропонин, NT-proBNP характеризуется как высокой чувствительностью, так и значительным процентом ложноположительных реакций. Поэтому с клинической точки зрения особенно большое значение имеет высокая диагностическая чувствительность и специфичность микроРНК [13]. При развитии у человека СН в результате нарушения усвоения кальция, происходит сверхэкспрессия miR-765, которая играет важную роль в сократительном регулировании за счет увеличения уровня активности протеинфосфатазы 1 (PP-1) и последующим дефосфорилированием ключевых белков, реализующих цикл кальция, путем подавления его эндогенного ингибитора-1 [7; 45]. Кроме этого, наблюдается повышенная активность miR-25 в пораженном сердце, которая контролирует сократительную функцию миоцитов, подавляя насос поглощения кальция саркоплазматическим ретикулумом [7; 67].

Снижение уровней экспрессии микроРНК-126 в кардиомиоцитах правого желудочка у пациентов с декомпенсированной правожелудочковой СН при сравнении

с пациентами, имеющими только гипертрофию ПЖ, в отсутствие поражения левого желудочка (ЛЖ) являлось статистически значимым. Имели место различия и при сравнении пациентов с эпизодом острой декомпенсации СН и контролем [13; 48].

Важную роль в компенсации сердечной недостаточности играет miR-30d, обеспечивая защиту кардиомиоцитов от воспаления, вызванного TNF- α , и гибели клеток, воздействуя на белок MAP4K4, что приводит к благотворному ремоделированию сердца. Не менее важно отметить, что miR-30d оказывает значительное влияние на ответы на сердечную ресинхронизирующую терапию (CRT) [7; 44]. При недостаточности ПЖ, вследствие легочной артериальной гипертензией, особая роль уделяется miR-126, накопление которого способствует улучшению плотности микрососудов. Поэтому введение имитаторов miR-126 позволит уменьшить фиброз и обеспечить восстановление функции ПЖ.

При исследовании 39 здоровых лиц и 50 лиц, имеющих симптомы одышки (у 30 пациентов диагностирована СН, в то время как у других 20, данные жалобы были не связаны с СН), у пациентов с СН отмечалось повышение уровня экспрессии 6 микроРНК: микроРНК-18В, 129-5р, 423-5р, 622, 675 и 1254. Среди этих микроРНК выраженная корреляция с клиническим диагнозом СН выявлена у микроРНК-423-5р [13; 65].

Вирус Коксаки В3, является одной из основных причин воспаления и повреждения миокарда, приводящих в 20 % случаев к внезапной сердечной смерти у молодых людей и подростков. X. Ye с коллегами в результате методичного исследования изменений микроРНК-21 при инфекции вируса Коксаки продемонстрировали, что гиперэкспрессия микроРНК-21 снижает уровни компонентов межклеточных соединений путем как деградации белков, так и прямого подавления их синтеза [13]. Ингибирование микроРНК-21 может уменьшить повреждение миокарда, вызванное вирусом Коксаки В3. Отечественными авторами продемонстрирована возможность применения данного типа микроРНК для дифференциальной диагностики этиологии хронической СН [13].

Исследования, сосредоточенные на конкретных микроРНК, показали высокий уровень экспрессии микроРНК-24, 100, 125b, 195, 199a, 214 и низкий уровень экспрессии микроРНК-18, семейств микроРНК-19 и 133 при различных заболеваниях, таких как идиопатическая дилатационная кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия, исходом которых является СН [13; 61; 66].

Гипертоническая болезнь, патофизиология которой является многофакторной и включает эндотелиальную дисрегуляцию и дисфункцию гладкой мускулатуры сосудов, активации симпатической нервной системы и ги-

перактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS), также представляет интерес относительно микроРНК, которые оказывают регуляторную функцию на эти процессы. RAAS играет центральную роль в регуляции артериального давления. Взаимодействие между рецептором ангиотензина II типа 1 AGTR1 и микроРНК может быть ответственным за гипертензию и сердечно-сосудистые осложнения, потому что молчащий полиморфизм (+1166A/C SNP) AGTR1 распознается miR-155. AGTR1 отрицательно коррелирует с экспрессией miR-155 и положительно с уровнем давления, подтверждая потенциальную роль miR-155 в регуляции артериального давления. Ингибирование miR-155 в клетках яичников китайского хомячка привело к усилению регуляции AGTR1 и активации ERK1/2. [7; 55]. Кроме того, за счет расположения гена miR-155 было установлено, что трисомия 21 хромосомы приводит к низкой экспрессии AGTR1 и активации miR-155. [7; 24;]. miR-155 может распознавать 3'-UTR человеческого AGTR1, и они совместно экспрессировались в клетках яичника китайского хомячка, поскольку трансфекция ингибитором miR-155 привела к усилению активации AGTR1 и ERK1/2 [3; 24].

Показана экспрессия различных микро-РНК у пациентов с эссенциальной гипертензией [6]. Предполагается связь miR-155, полиморфизма A1166C в гене рецептора 1 к ангиотензину II (AT1R) и экспрессии AT1R с эффективностью контроля артериального давления. Также, с риском гипертензии может быть ассоциирован распространенный однонуклеотидный полиморфизм в гене ATP6V0A1, создающий локус для связывания miR-637. Экспериментальные данные in-vitro подтвердили, что miR663 и miR-181a, по-разному экспрессируемые в корковом слое почек у пациентов с артериальной гипертензией, влияют на синтез ренина [53].

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным устойчивым типом нарушения ритма сердца. Наиболее часто встречающимися факторами риска ФП являются сердечная недостаточность, диабет, артериальная гипертензия, гипертиреоз, ожирение, пол, структурные заболевания сердца [18]. Многие факторы риска ФП, включая генетические, молекулярные и экологические, способствуют развитию и других сердечно-сосудистых заболеваний. По последним данным, в мире насчитывается более 33 млн человек, страдающих ФП, при этом прослеживаются гендерные особенности заболеваемости — у мужчин частота возникновения ФП в 3 раза выше, чем у женщин [14; 35]. Наиболее простым и часто используемым методом диагностики ФП является электрокардиография, однако данный метод имеет весомый недостаток, заключающийся в кратковременности записи электрической активности сердца, что ограничивает диагностику у бессимптомных пациентов. Существующие лабораторные биомаркеры повреждения миокарда (сердечные тропонины, натрийуретиче-

ские пептиды, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, аспатаминотрансфераза и др.) имеют низкую значимость в прогнозировании течения ФП. В последнее время в связи с открытием новых регуляторных молекул в качестве значимого фактора риска развития ФП рассматривается генетический компонент. МикроРНК очень стабильны в экстремальных условиях, таких как: изменение кислотности среды (рН), высокая или низкая температура, они могут выдерживать многократно повторяющиеся циклы замораживания — оттаивания. МикроРНК могут быть легко обнаружены с высокой специфичностью и чувствительностью в сыворотке и плазме крови при помощи полимеразной цепной реакции [58]. Поскольку микроРНК связаны с липопротеинами высокой плотности или включены в микровезикулы, экзосомы и апоптотические тела, они устойчивы к активности РНКазы. Однако, экзогенные микроРНК быстро разлагаются РНКазой в плазме. Стабильность микроРНК и возможность их обнаружения во многих биологических жидкостях делают микро-РНК перспективными биомаркерами для многих заболеваний сердца и сосудов, включая ФП [14; 35]. При рассмотрении вопроса относительно конкретных микроРНК и нарушений ритма были получены следующие результаты:

1. МикроРНК-1 обильно экспрессируется в сердечной и скелетной мышцах и играет важную роль в эмбриогенезе (развитии) мышечных тканей. Обнаружено, что микроРНК-1 способствует дифференцировке и пролиферации миобластов [6]. Изменение экспрессии микроРНК-1 сказывается на электрофизиологии сердца, повышая риск развития сердечных аритмий. Ряд исследований подтверждают связь между уровнем экспрессии микроРНК-1 и возникновением аритмий [18]. В частности, было показано, что микроРНК-1 модулирует электрическое ремоделирование сердца за счет снижения концентрации внутриклеточных ионов кальция, которые в конечном итоге снижают экспрессию *CACNB2*. Кроме того, отрицательная регуляция Ca^{2+} -регуляторных белков, таких как кальмодулин, белковая фосфатаза 2A (*PP2A*), Na^{+}/Ca^{2+} -обменник (*NCX*) и фосфоламбан, вносит свой вклад в патогенез ФП путем укорочения предсердного эффективного рефрактерного периода [18].
2. Экспрессия микроРНК-21 повышается в кардиомиоцитах у пациентов с постоянной формой ФП [1]. Это вызывает снижение экспрессии генов *CACNA1C* и *CACNB2*, кодирующих две субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов, что приводит к уменьшению $ICaL$ [1]. Повышенная экспрессия микроРНК-21 в фибробластах увеличивает риск сердечного фиброза и ассоциированной с ним ФП. По данным O. Adam с соавторами, усиление экспрессии микроРНК-21 в миокарде крыс и людей с ФП увеличивает ак-

тивность митоген-активируемой протеинкиназы/внеклеточных регулируемых сигналом киназ (MAPK/ERK-сигнальный путь), который способствует ремоделированию предсердий и фиброзу [1]. Опубликованные в 2012 г. результаты исследования S.Cardin указывают на то, что уровень микроРНК-21 повышается в предсердиях при ишемической СН, а подавление гиперэкспрессии микроРНК-21 предупреждает развитие фиброза предсердий и ФП. Чтобы избежать косвенного протективного влияния после системного введения антимикроРНК, авторы предпочли использовать инъекцию непосредственно в ткань предсердия. Обращает на себя внимание и то, что, несмотря на дилатацию левого предсердия, антимикроРНК-21 удалось подавить развитие ФП. Позитивная взаимосвязь уровня микроРНК-21 и степени фиброза правого предсердия при ФП была продемонстрирована H. Nishi и его коллегами, 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. Возможность предопределения степени фиброза по уровню микроРНК-21 в крови может дать дополнительную информацию хирургам для выбора показаний к оперативному лечению ФП [19; 22; 64].

3. Дисрегуляция вегетативной нервной системы сердца, опосредованная микроРНК-30, играет фундаментальную роль в инициации и поддержании ФП за счет увеличения тока через G-белок-связанные калиевые каналы внутреннего выпрямления (*IKACH*), который уменьшает продолжительность потенциала действия [6]. Повышение уровня экспрессии микроРНК-30 вызывало угнетение экспрессии гена *KCNJ3* и снижение ацетилхолин-зависимого калиевого тока (IK^{+} , *ACh*) у пациентов с персистирующей ФП [18].

В многочисленных исследованиях показано, что определенные типы микроРНК, ответственные за регуляцию генов и ремоделирование сердца, в частности микроРНК-1, микроРНК-328, микроРНК-499, микроРНК-21, микроРНК-150 и ряд других могут стать новым классом диагностических и прогностических биомаркеров для ФП [18].

Бронхо-легочные заболевания

МикроРНК необходимы для развития легких и поддержания легочного гомеостаза на протяжении всей жизни. Глобальное удаление «легочных» микроРНК с помощью специфичной для легких делеции *Dicer* приводит к аномальному апоптозу и нарушению ветвления

воздушных путей в процессе развития легких. Полагают, что развитие легких контролируется кластером miR1792, в состав которого входят miR17, miR18, miR19, miR20 и miR92. У мышей без кластера miR1792 развивается гипоплазия легких, в то время как гиперэкспрессия этого кластера обуславливает отсутствие терминальных бронхиол [34].

ХОБЛ — это гетерогенное заболевание, характеризующееся неполностью обратимой бронхообструкцией и аномальным воспалительным ответом легких на ингалируемые частицы или газы, особенно на сигаретный дым [13]. ХОБЛ является одной из наиболее распространенных причин смерти во всем мире. Патогенез ХОБЛ многофакторный в плане генетики и факторов окружающей среды. Исследование экспрессии микроРНК16, микроРНК17, микроРНК29с, микроРНК92, микроРНК125, микроРНК126, микроРНК146, микроРНК155, микроРНК181, микроРНК122 в общем количестве микро-РНК с использованием метода ПЦР real time позволило выявить, что экспрессия этих микро-РНК у здоровых лиц и больных ХОБЛ отличается. Обнаружено, что уровни микроРНК-29с ($p = 0,043$) и -126 ($p = 0,012$) значительно отличаются по сравнению с контрольной группой, кроме того, экспрессия микроРНК-92 снижается на стадии II, а изменений среди других микро-РНК не наблюдается. Экспрессия микроРНК-29с и микроРНК-126 значительно отличается на стадии III и только экспрессия микроРНК-126 — на стадии IV. Оценка микро-РНК может быть полезной для диагностики и прогноза течения заболевания. При ХОБЛ у курильщиков по сравнению с некурящими в основном наблюдается гипоекспрессия микроРНК [10; 54]. В частности, экспрессия 8 микроРНК (miR34c, miR218, miR34b, let7c, miR3423p, miR 125a5p, miR30e3p и miR125b) значительно снижена у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с лицами, никогда не курившими. Выявлено несколько микроРНК, экспрессия которых коррелирует со степенью тяжести ХОБЛ. В частности, экспрессия miR15b и miR146a коррелирует с результатами спирометрии при ХОБЛ [10; 52]. При этом у больных с эмфиземой и фиброзом повышена экспрессия miR15b, miR10/107, miR424, miR107 [10; 54].

Бронхиальная астма (БА) — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, с эпизодами развития бронхиальной гиперреактивности и обструкции дыхательных путей. Выявлено значительное число факторов риска развития БА, их можно разделить на внешние и внутренние (преимущественно генетические, в т. ч. нарушения работы системы микроРНК). Показано, что ингибирование miR155 приводит к повышению активности транскрипционных факторов, вовлеченных в развитие микроокружения лимфоцитовхелперов Th2, что наводит на мысль об участии этой микроРНК в патогенезе БА. Профиль экспрессии микроРНК у больных БА отличается от такового у лиц без БА [10; 59]. У больных БА наблюдается гипоекспрессия miR 133a. Полагают, что

IL13 модулирует фенотип бронхиальных гладкомышечных клеток путем угнетения miR133a, вследствие чего возрастает экспрессия гена RhoA. RhoA — это ключевой белок, обеспечивающий сократимость гладких миоцитов; повышение его концентрации ассоциировано с усиленным сокращением гладкомышечных клеток бронхов [10; 52].

Рак легких обуславливает самую высокую смертность в мире среди злокачественных новообразований как у женщин, так и у мужчин. МикроРНК могут быть инструментом выбора для ранней диагностики у лиц с повышенным риском, снизив риск диагностики на поздних стадиях. Экзосомы, выделяемые опухолевыми клетками, имеются в большом количестве в биологических жидкостях организма и содержат повышенные уровни экспрессии микроРНК, которые отражают процесс опухоли и ее влияние на соседние и отдаленные клетки, делая их тем самым биомаркерами и потенциальными терапевтическими целями. МикроРНК непосредственно связаны с мутациями с участием сигнальных путей, таких как EGF (эпидермальный фактор роста), гена Ras и гена киназы анапластической лимфомы (Alk), а также супрессоры опухолей, такие как PTEN (фосфатаза и тензиновый гомолог, удаленные на хромосоме 10) и транскрипционного фактора p53 [3; 23].

Эндокринные заболевания

Сахарный диабет (СД) — распространенное заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией и сопровождающееся повреждением и дисфункцией почек, нервов, сердца, кровеносных сосудов и других органов. По данным Всемирной организации здравоохранения сегодня в мире насчитывается более 400 миллионов лиц с СД 2 типа, и их число неуклонно растет с каждым годом [14]. В 2035 г. ожидаемая смертность от осложнений данной патологии составит около 592 млн случаев [3; 32]. В настоящее время диагноз СД основан главным образом на содержании глюкозы в крови, гликированного гемоглобина (HbA1c), результатах глюкозотолерантного теста (OGTT — пероральная гипергликемия). Многие циркулирующие микроРНК deregulированы в ткани поджелудочной железы при СД и могут служить в качестве биомаркеров. Например, у пациентов с СД 1-го типа проявляется экспрессия miR-375, miR-25, miR-21, miR-126 и miR-210 [3; 47]. Существует отсутствие экспрессии нескольких микроРНК у пациентов с СД 2-го типа, а также у лиц с ожирением. МикроРНК участвуют в развитии СД и его осложнений, ориентируясь на гены, ответственные за резистентность к инсулину (miR-103, miR-107 и miR-802) и действуя на гены, которые играют важную роль в развитии диабетической нефропатии (miR-93 и miR-192) [3; 42]. МикроРНК могут воздействовать на развитие СД 1 типа несколькими путями: вызывая разрушение и изменение функции

β -клеток поджелудочной железы (БКПЖ), подавляя экспрессию гена инсулина и стимулируя аутоиммунный ответ на бета-клетки. Данные эффекты реализуются посредством ингибирования или стимулирования молекулами микроРНК специфических мишеней — мРНК генов, вовлеченных в различные сигнальные пути и механизмы. Так, у детей с СД 1 типа в крови определен повышенный уровень miR-21, вызывающей апоптоз БКПЖ за счет стимуляции выработки каспазы-3 [11; 37]. Сходным эффектом действия на БКПЖ обладает miR-375, мишенями которой являются гены *Aifm1*, *Gephyrin*, *Ywhaz*, *Mtpn*, участвующие в экзоцитозе инсулина. Кроме того, отмечена способность miR-375 подавлять экспрессию гена инсулина [11; 49]. miR29, уровни которой повышены в сыворотке больных СД 1 типа [12], стимулирует апоптоз путем подавления экспрессии антиапоптозных белков [11; 51]. Проведенный в 2021 году мета-анализ данных об ассоциации циркулирующих микроРНК в сыворотке и плазме крови больных СД 1 типа показал наиболее достоверное повышение экспрессии 2 микроРНК (miR-181, miR-210) и снижение — 1 микроРНК (miR-375) у пациентов по сравнению со здоровым контролем [11; 22].

В настоящее время исследователями выявлено более 250 микроРНК, профиль которых изменен у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой в цельной крови, плазме, сыворотке, агранулоцитах, клетках островков поджелудочной железы и поперечнополосатой мускулатуре. miR-375 является одной из наиболее изученных микроРНК у пациентов с СД 2 типа. Она высокоэкспрессирована в клетках островков поджелудочной железы [14; 28; 51], также детектируется в цельной крови, плазме [14; 41] и сыворотке [14]. Известно, что miR-375 играет важную роль в формировании инсулин-секретирующих клеток [14]. Экспрессия miR-375 регулируется транскрипционными факторами PDX1 и NEUROD1, ответственными за созревание β -клеток и экспрессию гена инсулина соответственно [14]. Повышенный уро-

вень miR-375 угнетает индуцируемую глюкозой секрецию инсулина путем подавления экзоцитоза. Еще одной перспективной для дальнейшего изучения микроРНК представляется miR-126, высоко экспрессированная в клетках эндотелия сосудов [14]. Считается, что основной функцией miR-126 является подавление активности репрессоров фактора роста эндотелия сосудов VEGF [14]. Так показано, что «пассажирская» цепь miR-126-5p поддерживает пролиферативный резерв клеток эндотелия путем подавления гена-мишени *DLK1*, продукт которого является ингибитором ангиогенеза, в связи с чем, восстановление поврежденной сосудистой стенки и рост сосудов могут быть замедлены при сниженном уровне miR-126. miR-144 играет важную роль в патогенезе СД 2 типа, так как одним из генов-мишеней для нее является ген *IRS1*, кодирующий субстрат 1 инсулинового рецептора. Продукт этого гена выступает посредником между рецепторами инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 и элементами внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT. Известно, что этот сигнальный путь задействован в перемещении инсулинзависимого транспортера глюкозы 4 (GLUT4) из цитоплазмы в плазматическую мембрану, поэтому при повышенном уровне miR-144 нарушается захват глюкозы адипоцитами — клетками скелетной мускулатуры и миокарда [14].

Заключение

Подводя итоги обзора литературы, следует подчеркнуть, что при развитии патологических состояний, как правило, изменяется уровень экспрессии не одной, а множества микроРНК. В силу данного положения регистрация изменения количества нескольких ключевых микроРНК, несомненно, может быть использована для понимания не только патофизиологических основ развития конкретного заболевания, но и поиска молекулярно-генетических подходов к его ранней диагностике и лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабушкина Н.П. Генетическая основа функционирования малых регуляторных РНК у человека / Н.П. Бабушкина // Генетика человека и патология: сборник научных трудов / под ред. В.П. Пузырева. — Томск: Печатная мануфактура, 2007. — Вып. 8. — С. 219–228.
2. Вильгельм А.Э. Интерференция РНК: биология и перспективы применения в биомедицине и биотехнологии / А.Э. Вильгельм С.П. Чумаков В.С. Прасолов // Молекулярная биология. — 2006. — Т 40, № 3. — С. 387–403.
3. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры: какие перспективы? Профилактическая медицина. 2018;21(6):142–150. <https://doi.org/10.17116/profmed201821061142>
4. Катохин, А.В. МикроРНК — новые регуляторы активности генов у эукариот / А.В. Катохин, Т.Н. Кузнецова, Н.А. Омелянчук // Информационный Вестник ВОГиС. — 2006. — Т. 10, № 2 — С. 241–272.
5. Кондратов К. МикроРНК как маркер повреждения миокарда / К. Кондратов // Трансляционная медицина / под ред. Е. В. Шляхто. — СПб.: Фонд высоких медицинских технологий, 2015. — С. 235–239.
6. Конради А.О. Эпигенетические механизмы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии и ее осложнений / А.О. Конради // Трансляционная медицина / под ред. Е. В. Шляхто. — СПб.: Фонд высоких медицинских технологий, 2015. — С. 375–387.
7. Корнилов Д.О., Тряпицын М.А., Симарзина В.М., Королева Д.С., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю. Перспективы использования микроРНК в современных методах диагностики и терапии. Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №2, с. 109–131, DOI: 10.22138/2500–0918-2022-19-2-109-131.

8. Кукава Н.Г., Шахнович Р.М., Осьмак Г.Ж., Баулина Н.М., Матвеева Н.А., Фаворова О.О. Участие микроРНК в развитии ишемической болезни сердца. Кардиология. 2019;59(10):78–87.
9. Макарова Ю.А., Крамеров Д.А. Некодирующие РНК // Биохимия. 2007. Т. 72, № 11. С. 1427–1448. [Makarova Yu.A., Kramerov D.A. Non-coding RNA. Biokhimiya = Biochemistry, 2007, vol. 72, no. 11, pp. 1427–1448. (In Russ.)]
10. Миронова Ж.А. и др. Геномные технологии в пульмонологии: роль микроРНК в развитии бронхиальной астмы и ХОБЛ. Пульмонология. 2016; 26 (1): 5–11.
11. Мустафин Р.Н. Взаимосвязь МИКРОРНК с транспозонами в развитии сахарного диабета 1 типа. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(6): 413–421. DOI: 10.20514/2226–6704-2023-13-6-413-421. EDN: LLKGAF.
12. Попов Б.В. Введение в клеточную биологию стволовых клеток: учебно-методическое пособие / Б.В. Попов. — СПб.: СпецЛит, 2010. — 319 с.
13. Ромакина В.В., Жиров И.В., Насонова С.Н., Засеева А.В., Кочетов А.Г., Лянг О.В., Терещенко С.Н. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2018;58(1):66–71
14. Тонян З.Н., Насыхова Ю.А., Михайлова А.А., Глотов А.С., Микро-РНК как потенциальные биомаркеры сахарного диабета 2-го типа. ГЕНЕТИКА, 2021, том 57, № 7, с. 752–766. Global report on diabetes] // Женева. 2018. Лицензия: CCBY-NC-SA 3.0 IGO.
15. Федоров А.В. Современные методы модулирования и визуализация эндогенных микроРНК / А.В. Федоров, А.А. Костарева // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 5. — С. 77–81.
16. Федоров А.В. Перспективы использования микроРНК в качестве биомаркера ишемического повреждения миокарда / А.В. Федоров, А.А. Костарева, М.М. Галагудза, С.М. Минасян, Д.И. Курапеев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2012. — Т. 11, № 3 (43). — С. 69–75.
17. Федоров А.В. Повышение уровня микроРНК-208a в цельной крови после ишемии-реперфузии миокарда у крыс / А.В. Федоров, С.М. Минасян, А.А. Костарева, В.О. Кабанов, М.М. Галагудза, Д.И. Курапеев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2012. — Т. 11, № 2 (42). — С. 66–71.
18. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. МикроРНК: роль в патофизиологии фибрилляции предсердий и возможности использования в качестве биомаркера. Бюллетень сибирской медицины. 2021; 20 (3): 203–212. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-203-212>.
19. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. Кардиология. 2019; 59 (11): 66–75. DOI: 10.18087/cardi.2019.11. n414.
20. Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А. Роль микро-РНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением. Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 358–362. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200827
21. Шляхто Е.В. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты / Е.В. Шляхто, Н.Н. Петрищев, М.М. Галагудза, Т.Д. Власов, Е.М. Нифонтов — СПб.: ООО Студия «НП-Принт», 2013. — С. 249–255.
22. Barana A., Matamoros M., Dolz-Gaiton P, Pérez-Hernández M., Amoros I., Nunez M., Sacristán S., Pedraz Á., Pinto Á., Fernández-Avilés F., Tamargo J., Delpón E., Caballero R. Chronic atrial fibrillation increases microRNA-21 in human atrial myocytes decreasing L-type calcium current. Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2014; 7 (5): 861–868. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001709.
23. Barger J.F., Nana-Sinkam S.P. MicroRNA as tools and therapeutics in lung cancer. Respir Med. 2015; 109:803–812. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.02.006>
24. Batkai S., Thum T. MicroRNAs in hypertension: Mechanisms and therapeutic targets. Curr Hypertens Rep. 2012, Vol. 14 (1), pp. 79–87 DOI: 10.1007/s11906-011-0235-6.
25. Callis T.E., Pandya K., Seok H.Y.; et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. J. Clin. Investig. 2009, Vol. 119 (9), pp. 2772–2786. DOI: 10.1172/JCI36154.
26. Cheng C., Wang Q., You W.; et al. MiRNAs as Biomarkers of Myocardial Infarction: A MetaAnalysis. PLoS One. 2014, Vol. 9 (2), e88566. DOI: 10.1371/journal.pone.0088566.
27. Chen J.F., Mandel E.M., Thomson J.M.; et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. Nature Genetics. 2005, Vol. 38, pp. 228–233. DOI: 10.1038/ng1725.
28. Devaux Y., Vausort M., Goretti E., Nazarov P.V., Azuaje F., Gilson G. Use of circulating microRNAs to diagnose acute myocardial infarction. Clin Chem. 2012; 58:559–567. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.173823>
29. Gacón J., Kabłak-Ziembicka A., Stępień E., Enguita F.J., Karch I., Derlaga B. et al. Decision-making microRNAs (miR-124, -133a/b, -34a and -134) in patients with occluded target vessel in acute coronary syndrome. Kardiologia Polska. 2016;74(3):280–8. DOI: 10.5603/KP.a2015.0174
30. Gao H., Guddeti R.R., Matsuzawa Y., Liu L-P., Su L-X., Guo D. et al. Plasma Levels of microRNA-145 Are Associated with Severity of Coronary Artery Disease. PLOS ONE. 2015;10(5): e0123477. DOI: 10.1371/journal.pone.0123477.
31. Gao W., He H-W., Wang Z-M., Zhao H., Lian X-Q., Wang Y-S. et al. Plasma levels of lipometabolism-related miR-122 and miR-370 are increased in patients with hyperlipidemia and associated with coronary artery disease. Lipids in Health and Disease. 2012;11(1):55. DOI: 10.1186/1476-511X-11-55
32. Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I., Beagley J., Linnenkamp U., Shaw J.E. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103:137-149. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.002>
33. Jaguszewski M., Osipova J., Ghadri J-R., Napp L.C., Widera C., Franke J. et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. European Heart Journal. 2014;35(15):999–1006. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf392.
34. Kara M. Differential Expression of MicroRNAs in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. / Kara M., Kirkil G., Kalemci S. // Adv Clin Exp Med. — 2016. — V.25, №1. — P.21–26. — doi: 10.17219/acem/28343.
35. Ko D., Rahman F., Martins M.A., Hylek E.M., Ellinor P.T., Schnabel R.B., Benjamin E.J., Christophersen I.E. Atrial fibrillation in women: treatment. Nat. Rev. Cardiol. 2017; 14 (2): 113–124. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.171
36. Kondkar A.A., Abu-Amro K.K. Utility of circulating microRNAs as clinical biomarkers for cardiovascular diseases. Biomed Res Int. 2015, Vol. 2015 (4), pp. 1–10. DOI: 10.1155/2015/821823.
37. Lakhter A.J., Pratt R.E., Moore R.E. et al. Beta cell extracellular vesicle miR-21-5p cargo is increased in response to inflammatory cytokines and serves as a biomarker of type 1 diabetes. Diabetologia. 2018; 61:1124–1134. doi: 10.1007/s00125-018-4559-5
38. Lee R.C. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 / R.C. Lee, R.L. Feinbaum, V Ambros // Cell. — 1993. — Vol. 75, № 5. — P. 843–854.
39. Long G., Wang F., Duan Q., Chen F., Yang S., Gong W., Wang Y., Chen C., Dao Wang D.W. Human circulating microRNA-1 and microRNA-126 as potential novel indicators for acute myocardial infarction. Int J Biol Sci. 2012; 8:811. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4439>

40. Lu T. The Non-Specific Binding of Fluorescent-Labeled MiRNAs on Cell Surface by Hydrophobic Interaction. / Lu T., Lin Z., Ren J. [et al.] // PLoS One. — 2016. — V.11, №3. — e0149751. doi: 10.1371/journal.pone.0149751. eCollection 2016.
41. Mann D. L. MicroRNAs and the failing heart / D. L. Mann // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 2644–2645
42. Marchand L. Au-delà de la génetique conventionnelle: micro-ARN et diabète. Med Mal Metab. 2014; 8:324–326.
43. Margaritis K., Margioulas-Siarkou G., Margioulas-Siarkou C. et al. Circulating serum and plasma levels of micro-RNA in type-1 diabetes in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. Eur J. Clin Invest. 2021; 51(7): e13510. doi: 10.1111/eci.13510
44. Melman Y.F., Shah R., Danielson K.; et al. Circulating MicroRNA-30d is associated with response to cardiac resynchronization therapy in heart failure and regulates cardiomyocyte apoptosis: A translational pilot study. Circulation. 2015, Vol. 131(25), pp. 2202–2216. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013220
45. Mendell J.T., Olson E.N. MicroRNAs in stress signaling and human disease. Cell. 2012, Vol. 148 (6), pp. 1172–1187. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.005
46. Nazari-Jahanigh M., Egea V., Schober A., Weber C. MicroRNA-specific regulatory mechanisms in atherosclerosis. J Mol Cell Cardiol. 2015; 89:35–41. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.10.021>,
47. Osipova J., Fischer D.C., Dangwal S., Volkman I., Widera C., Schwarz K., Lorenzen J.M., Schreiber C., Jacoby U., Heimhalt M., Thum T., Haffner D. Diabetes—associated microRNAs in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional cohort study. J. Clin Endo Metab. 2014;9: E1661–E1665. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3868>
48. Potus F., Ruffenach G., Dahou A. et al. Downregulation of MicroRNA-126 Contributes to the Failing Right Ventricle in Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 2015;132 (10):932–943. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016382.
49. Poy M.N., Eliasson L., Krutzfeldt J. et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. Nature. 2004; 432:226–230
50. Pritchard C.C., Cheng H.H., Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. Nat Rev Genet. 2012; 12:358–369. <https://doi.org/10.1038/nrg3198>
51. Roggli E., Gattesco S., Caille D. et al. Changes in microRNA expression contribute to pancreatic beta-cell dysfunction in prediabetic NOD mice. Diabetes. 2012; 61: 1742–1751
52. Rupani H., SanchezElsner T., Howarth P. MicroRNAs and respiratory diseases. Eur. Respir. J. 2013; 41 (3): 695–705
53. Sanner B., Hausberg M. Arterial Hypertension // Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2017. Vol. 142, №15. P. 1128–1132. doi:10.1055/s-0043-110491
54. Sessa R., Hata A. Role of microRNAs in lung development and pulmonary diseases. Pulm. Circ. 2013; 3 (2): 315–328
55. Shi L., Liao J., Liu B.; et al. Mechanisms and therapeutic potential of microRNAs in hypertension. Drug Discov Today. 2015, Vol. 20 (10), pp. 1188–1204. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.05.007
56. Shlyakhto E.V., Petrishchev N.N., Galagudza M.M., Vlasov T.D., Nifontov E.M. Kardioproteksiya: fundamental'nye i klinicheskie aspekty [Cardioprotection: fundamental and clinical aspects]. Saint Petersburg, OOO Studiya «NP-Print» [Studio NP-Print Ltd], 2013, pp. 249–255.
57. Shvangiradze T.A., Bondarenko I.Z., Troshina E.A. The role of microRNA in the diagnosis of cardiovascular diseases in obese patients. Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 358–362. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200827
58. Simionescu N., Niculescu L.S., Carnuta M.G., et al. Hyperglycemia determines increased specific microRNAs levels in sera and HDL of acute coronary syndrome patients and stimulates microRNAs production in human macrophages // PLoS One. 2016. Vol. 11, №8. P. e0161201. doi: 10.1371/journal.pone.0161201
59. Sinha A., Yadav A.K., Chakraborty S. et al. Exosome enclosed microRNAs in exhaled breath hold potential for biomarker discovery in patients with pulmonary diseases. J. Allergy Clin. Immunol. 2013; 132 (1): 219–222
60. Solayman M.H.M., Langae T., Patel A., El-Wakeel L., El-Hamamsy M., Badary O. Identification of suitable endogenous normalizers for qRT-PCR analysis of plasma microRNA expression in essential hypertension. Mol Biotechnol. 2016;58:179–187. <https://doi.org/10.1007/s12033-015-9912-z>
61. Sucharov C., Bristow M.R., Port J.D. miRNA expression in the failing human heart: functional correlates. J Mol Cell Cardiol 2008;45 (2):185–192. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.04.0147.
62. Sun X., Zhang M., Sanagawa A., Mori C., Ito S., Iwaki S. et al. Circulating microRNA-126 in patients with coronary artery disease: correlation with LDL cholesterol. Thrombosis Journal. 2012;10(1):16. DOI: 10.1186/1477-9560-10-16
63. Takahashi Y., Satoh M., Minami Y., Tabuchi T., Itoh T., Nakamura M. Expression of miR-146a/b is associated with the Toll-like receptor 4 signal in coronary artery disease: effect of renin–angiotensin system blockade and statins on miRNA-146a/b and Toll-like receptor 4 levels. Clinical Science. 2010;119(9):395–405. DOI: 10.1042/CS20100003
64. Thum T., Gross C., Fiedler J., Fischer T., Kissler S., Bussen M., Galuppo P., Just S., Rottbauer W., Frantz S., Castoldi M., Soutschek J., Kotliansky V., Rosenwald A., Basson M.A., Licht J.D., Pena J.T., Rouhanifard S.H., Muckenthaler M.U., Tuschl T., Martin G.R., Bauersachs J., Engelhardt S. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. Nature. 2008; 456 (7224): 980–984. DOI: 10.1038/nature07511
65. Tijssen A.J., Creemers E.E., Moerland P.D. et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. Circ Res. 2010;106 (6):1035–1039. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218297
66. van Rooij E., Sutherland L.B., Liu N. et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103 (48):18255–18260. DOI:10.1073/pnas.0608791103.
67. Wahlquist C., Jeong D., Rojas-Munoz A., et al. Inhibition of miR25 improves cardiac contractility in the failing heart. Nature. 2014, Vol. 508 (7497), pp. 531–535. DOI: 10.1038/nature13073
68. Wang Q., Ma J., Jiang Z.; et al. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers for acute myocardial infarction in Asian populations: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017, Vol. 96, e7173. DOI: 10.1097/MD.00000000000007173.
69. Wang S-S, Wu L-J, Li J-J-H, Xiao H-B, He Y, Yan Y-X. A meta-analysis of dysregulated miRNAs in coronary heart disease. Life Sciences. 2018; 215:170–81. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.11.016
70. Weber J. A., Baxter D. H., Zhang S., Huang D. Y., Huang K. H., Lee M. J. et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. Clin Chem 2010; 56:1733–1741
71. Widera C., Gupta S.K., Lorenzen J.M., Bang C., Bauersachs J., Bethmann K., Kempf T., Wollert K.C., Thum T. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. J Mol Cell Cardiol. 2011; 51:872–875. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.07.011>
72. Zhao Y., Ransom J.F., Li A. et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1–2. Cell 2007;129 (2):303–317. DOI:10.1016/j.cell.2007.03.030

© Чивиргина Татьяна Вячеславовна (tanushka1096@mail.ru); Чернышева Елена Николаевна (Lena.chernysheva@inbox.ru);

Магомедова Маисат Расуловна (maisa.magomedova.96@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»