

¹Петрова М.М., ^{1,2}Шнайдер Н.А., ¹Дмитренко Д.В., ¹Петров А.В., ¹Каскаева Д.С., ¹Евсюков А.А.

ПАТТЕРН ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МИКРОРНК ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора

В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022,

Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Резюме. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является потенциальным жизнеугрожающим осложнением ишемической болезни сердца и занимает ведущее место в структуре смертности населения. В последние годы совершенствуются методы ранней диагностики ОИМ и коморбидных состояний, которые могут играть важную роль в персонализированном подходе к терапии и прогнозировании исходов и осложнений. Большой интерес российских и зарубежных исследователей вызывает проблема разработки и внедрения в реальную клиническую практику новых чувствительных и специфичных биохимических и молекулярных биомаркеров ОИМ. Цель настоящего тематического обзора состоит в поиске, обобщении и систематизации результатов фундаментальных и клинических исследований роли микроРНК как чувствительных и специфичных молекулярных биомаркеров ОИМ. Авторами проведен поиск публикаций в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, Springer, ClinicalKey, Oxford Press, e-Library с использованием ключевых слов и их комбинаций. Были проанализированы публикации за 2009–2024 гг., включая оригинальные клинические исследования ОИМ. В результате этого обзора показано, что циркулирующие miR-1, miR-133a, miR-208a могут рассматриваться как перспективные молекулярные биомаркеры ОИМ. Представленный краткий обзор свидетельствует о том, что ранняя диагностика ОИМ имеет перспективы развития за счет разработки и внедрения в реальную клиническую практику новых лабораторных тестов, включая исследование уровня циркулирующих микроРНК в крови с первых часов развития острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, диагностика, биомаркер, кровь, микроРНК, персонализированная медицина

¹Petrova M.M., ^{1,2}Shnayder N.A., ¹Dmitrenko D.V., ¹Petrov A.V., ¹Kaskaeva D.S., ¹Evsyukov A.A.

THE PATTERN OF CIRCULATING MICRORNAS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizan Zheleznyak St.,

Krasnoyarsk, Russia, 660022;

²V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, 3 Bekhterev St., St. Petersburg, Russia, 192019

Abstract. Acute myocardial infarction (AMI) is a potential life-threatening complication of coronary heart disease and occupies a leading place in the mortality structure of the population. In recent years, methods of early diagnosis of AMI and comorbid conditions have been improved, which can play an important role in a personalized approach to therapy and prediction of outcomes and complications. The problem of developing and introducing new sensitive and specific biochemical and molecular biomarkers of AMI into real clinical practice is of great interest to Russian and foreign researchers. The purpose of this thematic review is to search, summarize and systematize the results of fundamental and clinical studies of the role of microRNAs as sensitive and specific molecular biomarkers of AMI. The authors conducted a search for publications in the databases PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, Springer, ClinicalKey, Oxford Press,

e-Library using keywords and their combinations. Publications from 2009–2024, including original clinical studies of AMI, were analyzed. As a result of this review, it was shown that circulating miR-1, miR-133a, and miR-208a can be considered promising molecular biomarkers of AMI. The presented brief review indicates that the early diagnosis of AMI has prospects for development due to the development and introduction into real clinical practice of new laboratory tests, including the study of the level of circulating microRNAs in the blood from the first hours of the development of acute coronary syndrome.

Keywords: myocardial infarction, acute coronary syndrome, diagnosis, biomarker, blood, microRNA, personalized medicine

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является актуальной проблемой современного здравоохранения как в развитых [1, 2], так и в развивающихся странах [3]. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является потенциальной жизнеугрожающим осложнением ишемической болезни сердца (ИБС) и одной из ведущих причин смертности во всем мире [4, 5]. В последние годы совершенствуются методы ранней диагностики ОИМ и коморбидных состояний, которые могут играть важную роль в персонализированном подходе к терапии и прогнозировании исходов и осложнений [6]. Большой интерес российских и зарубежных исследователей вызывает проблема разработки и внедрения в реальную клиническую практику новых чувствительных и специфичных биохимических и молекулярных биомаркеров ОИМ. Наиболее изученными биомаркерами ОИМ, нашедшими широкое распространение в клинической практике, являются сердечные тропонины [7, 8]. Однако их роль преимущественно важна для диагностики и оценки тяжести ОИМ и в меньшей мере для прогноза исходов, особенно отдаленных. Это объясняет необходимость поиска новых биомаркеров ОИМ. К перспективным биомаркерам относят циркулирующие микроРНК, уровень которых в крови может меняться уже на ранних этапах развития заболевания.

Цель настоящего краткого обзора – анализ и систематизация результатов фундаментальных и клинических исследований роли микроРНК как чувствительных и специфичных молекулярных биомаркеров ОИМ.

Материалы и методы. Был проведен поиск англоязычных и русскоязычных публикаций в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, Springer, ClinicalKey, Oxford Press и e-Library. Поиск проводился с использованием ключевых слов и словосочетаний: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, диагностика, биомаркер, кровь, микроРНК, персонализированная медицина. Были проанализированы публикации, выпущенные с 2009 по 2024 годы, включая оригинальные клинические исследования с участием пациентов с ОИМ. В общей сложности проанализировали 241 публикацию, из которых были исключены дублирующие публикации и публикации с отрицательными результатами. Всего в настоящий обзор включено 40 исследований, отвечающих цели и критериям поиска. Исследования циркулирующих микроРНК проводились с использованием образцов крови, включая сыворотку, культивированных кардиомиоцитов. Циркулирующие микроРНК идентифицировались в качестве молекулярных биомаркеров развития ОИМ.

Результаты. МикроРНК (miRNAs) — это малые некодирующие РНК, которые могут модифицировать экспрессию генов на посттрансляционном уровне. Они строятся, начиная с 3'-нетранслируемых регионов целевого мессенджера РНК и индуцируют деградацию или подавляют трансляционную эффективность специфических транскриптов. Известно, что miRNAs могут играть роль ключевых регуляторов роста сердца, сосудов и ангиогенеза. Исследования последних лет направлены на изучение циркулирующих miRNAs, изменение уровня которых может сигнализировать о развитии ИБС, ОИМ, сахарного диабета и других заболеваний [9–12].

Описано более 200 микроРНК, которые экспрессируются в миокарде у человека [13, 14]. К наиболее изученным относятся miR-1, miR-133a, miR-208a и miR-499 [9], которые имеют высокий уровень экспрессии в тканях сердца. Другие известные микроРНК экспрессируются как в миокарде, так и в скелетных мышцах: miR-1, miR-133a/b, miR-208b, miR-486 и miR-499 [15]. Показано, что miR-1, miR-133a, miR-208a и miR-499 высвобождаются из поврежденного миокарда в системный кровоток, где

циркулируют в микровезикулах (экзосомах), что продемонстрировано на животной модели ОИМ (мышь). Это подтверждается результатами исследований других авторов, показавшими, что уровни циркулирующих miR-1, miR-133a, miR-208b и miR-499-5p быстро и значительно повышаются у крыс и взрослых свиней с ОИМ. У людей с ОИМ также повышаются уровни miR-1, miR-133, miR-208 и miR-499 (табл. 1).

Было обнаружено, что miR-1 ухудшает аритмогенез после перенесенного ОИМ, за счет подавления выработки функциональных белков (GJA1 и KCNJ2), усугубляет реперфузию сердца, ассоциируется с нарастанием тяжести ОИМ. Кроме того, miR-1 участвует в регуляции пути AMPK (AMP-activated protein kinase / АМФ-активируемая протеинкиназа), способствуя апоптозу кардиомиоцитов [16]. Уровень ее экспрессии значимо повышается после острой окклюзии коронарной артерии. Пиковая гиперэкспрессия miR-1 (более чем в 100–200 раз) достигается в течение первых 6–18 часов после начала ОИМ, после чего ее экспрессия снижается и достигает исходного уровня через 3 дня. Эти результаты подтверждают, что этот молекулярный биомаркер может быть более информативным при ОИМ у людей по сравнению с уровнем тропонина и мышечного варианта креатинкиназы (МВ-КК) в крови. Уровень экспрессии циркулирующей miR-1 положительно коррелирует с размером ОИМ [9] и отрицательно коррелирует с нарушением сердечного ритма, но не с сывороточным уровнем МВ-КК и тропониновым тестом. Кроме того, экспрессия циркулирующей miR-1 положительно коррелировала с уровнем МВ-КК и размером ОИМ [17]. Ai J. и соавт. (2010) обнаружили гиперэкспрессию miR-1 со значительным повышением ее плазменного уровня у пациентов с ОИМ, при этом гиперэкспрессия miR-1 отрицательно коррелировала с аритмогенезом, но не со значением тропонинового теста и отношением МВ-КК к тропониновому индексу [18]. Все эти результаты позволяют предположить, что циркулирующая miR-1 может быть предиктивным («повреждающим») биомаркером тяжести ишемического повреждения миокарда у пациентов с ОИМ и ассоциированных с ОИМ нарушений сердечного ритма.

Циркулирующая miR-133 описана как протективный биомаркер, который может защищать кардиомиоциты от ишемического и реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ОИМ [19], поскольку быстрый рост ее уровня в крови продемонстрирован в течение первого часа после ОИМ на животной модели (крысы) [20] с достижением пика к третьему часу от появления первых симптомов заболевания. При этом показано, что уровень циркулирующей miR-133a может повышаться в 1 000 раз по сравнению с исходным уровнем [20], а уровни циркулирующих miR-133a и miR-133b увеличиваются в среднем в 13 и 5 раз соответственно через 6 часов от развития ОИМ [21]. Роль циркулирующей miR-133 (в том числе, miR-133a и miR-133b) как биомаркера ОИМ подтверждена у людей [13]. Так, описано 4,4-кратное увеличение уровня miR-133a в плазме у пациентов с ОИМ и положительная корреляция с уровнем тропонина [20]. Эти результаты сопоставимы с исследованиями miR-133a и miR-133b в плазме, гиперэкспрессия которых найдена у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в течение первых 10-ти часов от появления первых симптомов, то есть раньше по сравнению с повышением уровня тропонина [22]. Таким образом, исследование уровня циркулирующей miR-133 может улучшить раннюю диагностику ОИМ в реальной клинической практике.

Известно, что miR-208 экспрессируется в миокарде и регулирует нормальную экспрессию кардиальных генов, участвует в патофизиологических механизмах ремоделирования миокарда и развитии кардиосклероза [23, 24]. Гипоэкспрессия miR-208 в миокарде является предиктором ОИМ и реперфузионного повреждения миокарда за счет воздействия на p21 [25]. Кроме того, miR-208a является специфичной кардиальной микроРНК, поэтому несердечные повреждения и заболевания не оказывают существенного влияния на уровень ее экспрессии. Это объясняет использование miR-208a как высокочувствительного молекулярного биомаркера для ранней диагностики ОИМ у людей.

В целом, паттерн со значительной гиперэкспрессией циркулирующих miR-1, miR-133a, miR-208a в плазме является высокочувствительным и специфичным биомаркером ОИМ. Кроме того, у пациентов на ранней стадии развития ОИМ описана гиперэкспрессия и других циркулирующих микроРНК (miR-19b-3p, miR-134-5p и miR-186-5p) в плазме и положительная корреляция уровня этих биомаркеров с

уровнем тропонина. Интересно, что пиковая гиперэкспрессия всех вышеперечисленных микроРНК диагностируется у пациентов с ОИМ раньше достижения пикового повышения тропонинового теста [14].

Таблица 1.

Паттерн циркулирующих микроРНК при инфаркте миокарда

МикроРНК	Дизайн исследования	Ткань	Общая характеристика выборки	Эффекты	Автор (год)
<i>Клинические исследования</i>					
miR-126	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-126 является биомаркером повреждения коронарных сосудов и повышенного сердечно-сосудистого риска	Zampetaki A. et al., 2012 [26]
miR-197	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-197 является биомаркером ОИМ	Zampetaki A. et al., 2012 [26]
miR-223	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-223 является биомаркером ОИМ	Zampetaki A. et al., 2012 [26]
miR-21 miR-92a	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия	Bonauer A. et al., 2009 [27]
				miR-21 и	Loyer X. et al., 2014 [28]
				miR-92a является биомаркером повреждения коронарных сосудов	
miR-223 miR-155 miR-205 miR-147	Случай-контроль	Кровь (сыворотка)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	miR-223, miR-155, miR-205 и miR-147 принимают участие в воспалении эндотелиальных клеток	Liu G. et al., 2009 [29]
					Son D.J. et al., 2013 [30]
					[Du F. et al., 2014 [31]
					Tabet F. et al., 2014 [32]
					[Wei Y. et al., 2015 [33]
miR-33	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	miR-33 увеличивает размер бляшек и содержание липидов	Rayner K.J. et al., 2010 [34]
miR-1	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-1 совпадала с прогрессированием ОИМ	Li Y.Q. et al., 2013 [35]
miR-133a	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-133a совпадала с прогрессированием ОИМ	Li Y.Q. et al., 2013 [35]
miR-208b	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-208b совпадала с прогрессированием ОИМ	Li Y.Q. et al., 2013 [35]
miR-499	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-499 совпадала с прогрессированием ОИМ	Li Y.Q. et al., 2013 [35]
miR-19b-3p	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-19b-3p в плазме положительно связана с cTnI при ОИМ	Wang G.K. et al., 2010 [20]
miR-134-5p	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-134-5p в плазме положительно связана с cTnI при ОИМ	Wang G.K. et al., 2010 [20]

miR-186-5p	Случай-контроль	Кровь (плазма)	Взрослые пациенты с ОИМ и здоровые добровольцы	Гиперэкспрессия miR-186-5p в плазме положительно связана с cTnI при ОИМ	Wang G.K. et al., 2010 [20]
<i>Доклинические исследования</i>					
miR-1	Экспериментальное исследование	Кровь (плазма)	Животная модель окклюзии-реперфузии (свиньи)		Gidlöf O. et al., 2011 [36]
				Гиперэкспрессия miR-1 была максимальной на 120 минуте реперфузии миокарда	Jayawardena E. et al., 2022 [37]
miR-133a	Экспериментальное исследование	Кровь (плазма)	Животная модель окклюзии-реперфузии (свиньи)		Gidlöf O. et al., 2011 [36]
				Гиперэкспрессия miR-133a была максимальной на 120 минуте реперфузии миокарда	
miR-208b	Экспериментальное исследование	Кровь (плазма)	Животная модель окклюзии-реперфузии (свиньи)		Gidlöf O. et al., 2011 [36]
				Гиперэкспрессия miR-208b была максимальной на 120 минуте реперфузии миокарда	
miR-499-5p	Экспериментальное исследование	Культированные кардиомиоциты	Животная модель инфаркта миокарда (крысы)	Гипоэкспрессия miR-499-5p является молекулярным биомаркером прогрессирования ОИМ	[Li Y. et al., 2016 [38]
miR-223-3p	Экспериментальное исследование	Культированные кардиомиоциты	Животная модель инфаркта миокарда (крысы)	Гиперэкспрессия miR-223-3p способствует апоптозу кардиомиоцитов	Zhang Z. et al., 2020 [39]

Обсуждение. Ранняя диагностика ОИМ у пациентов с ОКС чрезвычайно важна. Однако, несмотря на многолетнее изучение и разработку клиничко-лабораторных биомаркеров (прежде всего, исследования уровня тропонина и МВ-КК в крови), которые внедрены в реальную клиническую практику, имеет перспективы дальнейшего улучшения. Представленный описательный обзор убедительно демонстрирует, что исследование паттернов циркулирующих микроРНК в крови у пациентов с предполагаемым ОИМ может повысить качество диагностики этого серьезного и потенциально фатального сердечно-сосудистого заболевания на ранних стадиях его развития и таким образом улучшить специализированную медицинскую помощь и снизить уровень летальности и инвалидизации. Важной находкой настоящего обзора являются доказательства того, что уровни циркулирующих микроРНК, которые преимущественно экспрессируются в миокарде, могут значительно (в десятки и сотни раз) резко нарастать с первых часов развития ОИМ и опережать достижение пиковых уровней ранее известных лабораторных биомаркеров этого сердечно-сосудистого заболевания. Таким образом, циркулирующие микроРНК (рис. 1) являются не только перспективными, но и надежными (чувствительными и специфичными) биомаркерами ОИМ. Их значение в диагностике, оценке степени тяжести и прогноза ОИМ, прежде всего, объясняется возможностью быстрого обнаружения изменения экспрессии циркулирующих микроРНК в образцах крови.

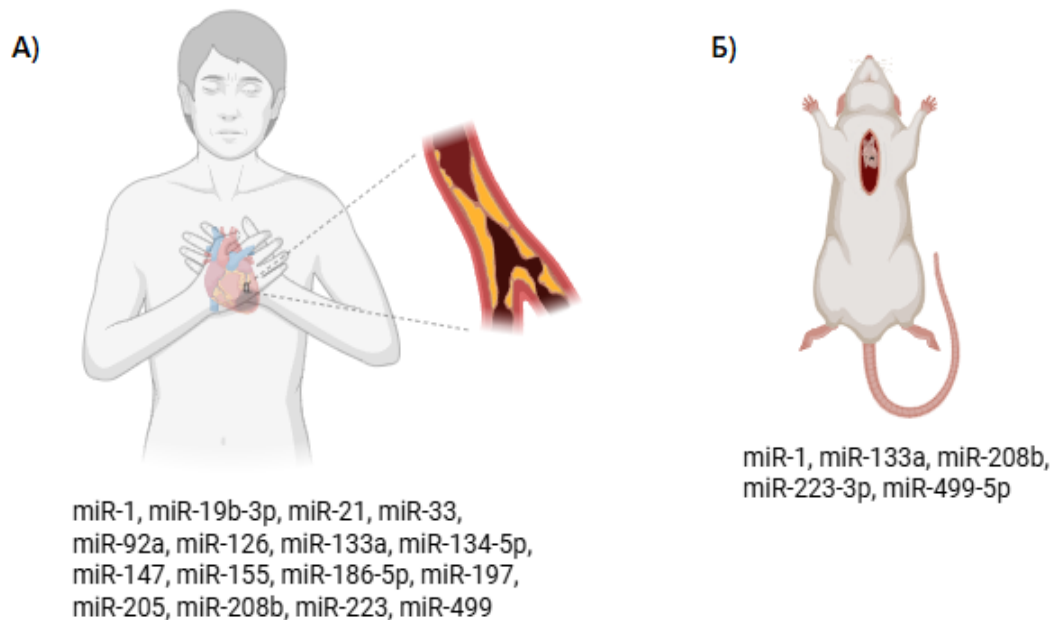


Рис. 1. Паттерн циркулирующих микроРНК при остром инфаркте миокарда у людей (А) и экспериментальных животных (Б)

Рассмотренная привлекательная методология определения новых молекулярных биомаркеров ОИМ характеризуется низкой инвазивностью и относительной простотой высокопроизводительных систем детекции, обработки и анализа полученных результатов. Кроме того, циркулирующие микроРНК проявляют замечательную стабильность при многократных циклах замораживания-оттаивания и демонстрируют согласованные профили экспрессии у отдельных людей [40]. Это объясняет растущее число доклинических и клинических исследований роли микроРНК в развитии ишемии миокарда и реперфузионном повреждении, поскольку траектория экспрессии некоторых микроРНК (miR-1, miR-19b-3p, miR-21, miR-33, miR-92a, miR-126, miR-133a, miR-134-5p, miR-147, miR-155, miR-186-5p, miR-197, miR-205, miR-208b, miR-223, miR-499) у пациентов с ОИМ имеет очень быстрый темп, начиная с первого часа от дебюта заболевания. Доклинические исследования на животной модели ОИМ и культуре кардиомиоцитов свидетельствует о том, что и другие микроРНК (miR-1, miR-133a, miR-208b, miR-223-3p, miR-499-5p) могут в будущем быть включены в диагностические панели для последующего внедрения в реальную клиническую практику.

Заключение. Представленный краткий обзор свидетельствует о том, что ранняя диагностика ОИМ имеет перспективы развития за счет разработки и внедрения в реальную клиническую практику новых лабораторных тестов, включая исследование уровня циркулирующих микроРНК в крови с первых часов развития ОКС.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ России (2023–2025) «Разработка персонализированного алгоритма диагностики сосудистой умеренной когнитивной дисфункции на фоне перенесенного острого инфаркта миокарда на основе новых генетических и биохимических биомаркеров», № 123022800057-6.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Петрова М.М., Шнайдер Н.А. – разработка концепции и дизайна исследования.

Петров А.В., Каскаева Д.С., Евсюков А.А. – сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования.

Шнайдер Н.А., Петров А.В. – написание текста статьи.

Петрова М.М., Дмитренко Д.В. – научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Долевое участие каждого автора:

Петрова М.М. – 20%;

Шнайдер Н.А. – 20%;

Дмитренко Д.В. – 10%;

Петров А.В. – 20%;

Каскаева Д.С. – 15%;

Евсюков А.А. – 15%.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.20. – Кардиология;

3.1.18. – Внутренние болезни;

3.3.3. – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Ojha N., Dhamoon A.S. Myocardial Infarction [Internet]. 2023 Aug [cited 2024 Sept 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537076/>.
2. Попов А.П., Сопрунов Н.И. Заболевание сердца: ишемическая болезнь сердца (ИБС). Вестник науки. 2019; 2 (11): 49–53.
3. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В. Ишемическая болезнь сердца. Colloquium-journal. 2020; 29 (81): 32-37. DOI: 10.24412/2520-2480-2020-2981-32-37.
4. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4076. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
5. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2024 Aug [cited 2024 Oct 13]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
6. Нго Билонг Экеди Анж Вероник, Аксельрод А.С., Щекочихин Д.Ю. и соавт. Современный алгоритм диагностики ишемической болезни сердца: достижения и перспективы. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 12 (5): 418–428. DOI: 10.17116/kardio201912051418.
7. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 2 (Literature Review). Journal of Clinical Practice. 2020; 11 (4): 70–82. DOI: 10.17816/clinpract48893.
8. Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (2): 2590. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2590.
9. Lozano-Velasco E., Inácio J.M., Sousa I., et al. miRNAs in Heart Development and Disease. Int J Mol Sci. 2024; 25 (3): 1673. DOI: 10.3390/ijms25031673.
10. Mahjoob G., Ahmadi Y., Fatima Rajani H., et al. Circulating microRNAs as predictive biomarkers of coronary artery diseases in type 2 diabetes patients. J Clin Lab Anal. 2022; 36 (5): e24380. DOI: 10.1002/jcla.24380.
11. Pérez-Cremades D., Chen J., Assa C., et al. MicroRNA-mediated control of myocardial infarction in diabetes. Trends Cardiovasc Med. 2023; 33 (4): 195-201. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.01.004.
12. Nappi F., Avtaar Singh S.S., Jitendra V., et al. The Roles of microRNAs in the Cardiovascular System. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24 (18): 14277. DOI: 10.3390/ijms241814277.
13. Bostjancic E., Zidar N., Glavac D. MicroRNA microarray expression profiling in human myocardial infarction. Dis Markers. 2009; 27 (6): 255-268. DOI: 10.3233/DMA-2009-0671.
14. Wang K.J., Zhao X., Liu Y.Z., et al. Circulating MiR-19b-3p, MiR-134-5p and MiR-186-5p are promising novel biomarkers for early diagnosis of acute myocardial infarction. Cell Physiol. Biochem. 2016; 38(3): 1015–1029. DOI: 10.1159/000443053.

15. Singh G.B., Cowan D.B., Wang D.Z. Tiny Regulators of Massive Tissue: MicroRNAs in Skeletal Muscle Development, Myopathies, and Cancer Cachexia. *Front Oncol.* 2020; 10: 598964. DOI: 10.3389/fonc.2020.598964.
16. Huang X., Wang J. miR-1 Mediated AMPK Pathway on Cardiomyocyte Apoptosis in Hypertensive Rats. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2022; 68 (7): 135–140. DOI: 10.14715/cmb/2022.68.7.22.
17. Cheng Y., Tan N., Yang J., et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond).* 2010; 119 (2): 87–95. DOI: 10.1042/CS20090645.
18. Ai J., Zhang R., Li Y., et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 391 (1): 73–77. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.11.005.
19. Yu Y., Liu H., Yang D., et al. Aloe-emodin attenuates myocardial infarction and apoptosis via up-regulating miR-133 expression. *Pharmacol Res.* 2019; 146: 104315. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104315.
20. Wang G.K., Zhu J.Q., Zhang J.T., et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J.* 2010; 31 (6): 659–666. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq013.
21. D'Alessandra Y., Devanna P., Limana F., et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010; 31 (22): 2765–2773. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq167.
22. Widera C., Gupta S.K., Lorenzen J.M., et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 51 (5): 872–875. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.011.
23. Zhao X., Wang Y., Sun X. The functions of microRNA-208 in the heart. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 160: 108004. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108004.
24. Huang X.H., Li J.L., Li X.Y., et al. miR-208a in Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 773314. DOI: 10.3389/fcvm.2021.773314.
25. Liu C., Zheng H., Xie L., et al. Decreased miR-208 induced ischemia myocardial and reperfusion injury by targeting p21. *Pharmazie.* 2016; 71 (12): 719–723. DOI: 10.1691/ph.2016.6740.
26. Zampetaki A., Willeit P., Tilling L., et al. Prospective Study on Circulating MicroRNAs and Risk of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012; 60 (4): 290–299. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.056.
27. Bonauer A., Carmona G., Iwasaki M., et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. *Science.* 2009; 324 (5935): 1710–1713. DOI: 10.1126/science.1174381.
28. Loyer X., Potteaux S., Vion A.C., et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. *Circ Res.* 2014; 114 (3): 434–443. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302213.
29. Liu G., Friggeri A., Yang Y., et al. miR-147, a microRNA that is induced upon Toll-like receptor stimulation, regulates murine macrophage inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106 (37): 15819–15824. DOI: 10.1073/pnas.0901216106.
30. Son D.J., Kumar S., Takabe W., et al. The atypical mechanosensitive microRNA-712 derived from pre-ribosomal RNA induces endothelial inflammation and atherosclerosis. *Nat Commun.* 2013; 4: 3000. DOI: 10.1038/ncomms4000.
31. Du F., Yu F., Wang Y., et al. MicroRNA-155 deficiency results in decreased macrophage inflammation and attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34 (4): 759–767. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302701.
32. Tabet F., Vickers K.C., Cuesta Torres L.F., et al. HDL-transferred microRNA-223 regulates ICAM-1 expression in endothelial cells. *Nat Commun.* 2014; 5: 3292. DOI: 10.1038/ncomms4292.
33. Wei Y., Zhu M., Corbalán-Campos J., et al. Regulation of Csf1r and Bcl6 in macrophages mediates the stage-specific effects of microRNA-155 on atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35 (4): 796–803. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304723.
34. Rayner K.J., Suárez Y., Dávalos A., et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science.* 2010; 328 (5985): 1570–1573. DOI: 10.1126/science.1189862.
35. Li Y.Q., Zhang M.F., Wen H.Y., et al. Comparing the diagnostic values of circulating microRNAs and

- cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. *Clinics* (Sao Paulo). 2013; 68 (1): 75–80. DOI: 10.6061/clinics/2013(01)oa12.
36. 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 (4): 217–226. DOI: 10.1159/000328869.
 37. Jayawardena E., Medzikovic L., Ruffenach G., et al. Role of miRNA-1 and miRNA-21 in Acute Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Their Potential as Therapeutic Strategy. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (3): 1512. DOI: 10.3390/ijms23031512.
 38. Li Y., Lu J., Bao X., et al. MiR-499-5p protects cardiomyocytes against ischaemic injury via anti-apoptosis by targeting PDCD4. *Oncotarget*. 2016; 7 (24): 35607-35617. DOI: 10.18632/oncotarget.9597.
 39. Zhang Z., Qiao G., Sun Z., et al. Expression of miR-223-3p in a rat model of myocardial infarction and the effects of miR-223-3p on cardiomyocytes. *All Life*. 2020; 13 (1): 407–415. DOI: 10.1080/26895293.2020.1796827.
 40. Balzano F., Deiana M., Dei Giudici S., et al. miRNA Stability in Frozen Plasma Samples. *Molecules*. 2015; 20 (10): 19030-19040. DOI: 10.3390/molecules201019030.

References:

1. Ojha N., Dhamoon A.S. Myocardial Infarction [Internet]. 2023 Aug [cited 2024 Sept 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537076/>
2. Popov A.P., Soprunov N.I. Heart disease: Ischemic heart disease (IHD). *Science Bulletin*. 2019; 2(11): 49-53. in Russian
3. Gmurov D.V., Parfenteva M.A., Semenova Y.V. Coronary heart disease. *Colloquium Journal*. 2020; 29(81): 32-37. in Russian
4. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 4076. in Russian. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
5. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2024 Aug [cited 2024 Oct 13]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
6. Ngo Bilong Ekedi Anzh Veronik , Akselrod A.S., Shchekochikhin D.Iu., et al. Contemporary diagnostic algorithm for coronary artery disease: achievements and prospects. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019; 12(5): 418-428. in Russian. DOI: 10.17116/kardio201912051418.
7. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 2 (Literature Review). *Journal of Clinical Practice*. 2020; 11(4): 70–82. DOI: 10.17816/clinpract48893.
8. Chaulin A.M., Abashina O.E., Duplyakov D.V. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(2): 2590. in Russian. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2590.
9. Lozano-Velasco E., Inácio J.M., Sousa I., et al. miRNAs in Heart Development and Disease. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(3): 1673. DOI: 10.3390/ijms25031673.
10. Mahjoob G., Ahmadi Y., Fatima Rajani H., et al. Circulating microRNAs as predictive biomarkers of coronary artery diseases in type 2 diabetes patients. *J Clin Lab Anal*. 2022; 36(5): e24380. DOI: 10.1002/jcla.24380.
11. Pérez-Cremades D., Chen J., Assa C., et al. MicroRNA-mediated control of myocardial infarction in diabetes. *Trends Cardiovasc Med*. 2023; 33(4): 195-201. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.01.004.
12. Nappi F., Avtaar Singh S.S., Jitendra V., et al. The Roles of microRNAs in the Cardiovascular System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(18): 14277. DOI: 10.3390/ijms241814277.
13. Bostjancic E., Zidar N., Glavac D. MicroRNA microarray expression profiling in human myocardial infarction. *Dis Markers*. 2009; 27(6): 255-268. DOI: 10.3233/DMA-2009-0671.
14. Wang K.J., Zhao X., Liu Y.Z., et al. Circulating MiR-19b-3p, MiR-134-5p and MiR-186-5p are promising

- novel biomarkers for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Cell Physiol. Biochem.* 2016; 38(3): 1015–1029. DOI: 10.1159/000443053.
15. Singh G.B., Cowan D.B., Wang D.Z. Tiny Regulators of Massive Tissue: MicroRNAs in Skeletal Muscle Development, Myopathies, and Cancer Cachexia. *Front Oncol.* 2020; 10: 598964. DOI: 10.3389/fonc.2020.598964.
 16. Huang X., Wang J. miR-1 Mediated AMPK Pathway on Cardiomyocyte Apoptosis in Hypertensive Rats. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2022; 68(7): 135-140. DOI: 10.14715/cmb/2022.68.7.22.
 17. Cheng Y., Tan N., Yang J., et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond).* 2010; 119(2): 87-95. DOI: 10.1042/CS20090645.
 18. Ai J., Zhang R., Li Y., et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 391(1): 73-77. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.11.005.
 19. Yu Y., Liu H., Yang D., et al. Aloe-emodin attenuates myocardial infarction and apoptosis via up-regulating miR-133 expression. *Pharmacol Res.* 2019; 146: 104315. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104315.
 20. Wang G.K., Zhu J.Q., Zhang J.T., et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J.* 2010; 31(6): 659-666. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq013.
 21. D'Alessandra Y., Devanna P., Limana F., et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010; 31(22): 2765-2773. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq167.
 22. Wiedera C., Gupta S.K., Lorenzen J.M., et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 51(5): 872-875. DOI: 10.1016/j.jmcc.2011.07.011.
 23. Zhao X., Wang Y., Sun X. The functions of microRNA-208 in the heart. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 160: 108004. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108004.
 24. Huang X.H., Li J.L., Li X.Y., et al. miR-208a in Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 773314. DOI: 10.3389/fcvm.2021.773314.
 25. Liu C., Zheng H., Xie L., et al. Decreased miR-208 induced ischemia myocardial and reperfusion injury by targeting p21. *Pharmazie.* 2016; 71(12): 719-723. DOI: 10.1691/ph.2016.6740.
 26. Zampetaki A., Willeit P., Tilling L., et al. Prospective Study on Circulating MicroRNAs and Risk of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012; 60 (4): 290-299. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.056.
 27. Bonauer A., Carmona G., Iwasaki M., et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. *Science.* 2009; 324(5935): 1710-1713. DOI: 10.1126/science.1174381.
 28. Loyer X., Poteaux S., Vion A.C., et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. *Circ Res.* 2014; 114(3): 434-443. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302213.
 29. Liu G., Friggeri A., Yang Y., et al. miR-147, a microRNA that is induced upon Toll-like receptor stimulation, regulates murine macrophage inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(37): 15819-15824. DOI: 10.1073/pnas.0901216106.
 30. Son D.J., Kumar S., Takabe W., et al. The atypical mechanosensitive microRNA-712 derived from pre-ribosomal RNA induces endothelial inflammation and atherosclerosis. *Nat Commun.* 2013; 4: 3000. DOI: 10.1038/ncomms4000.
 31. Du F., Yu F., Wang Y., et al. MicroRNA-155 deficiency results in decreased macrophage inflammation and attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(4): 759-767. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302701.
 32. Tabet F., Vickers K.C., Cuesta Torres L.F., et al. HDL-transferred microRNA-223 regulates ICAM-1 expression in endothelial cells. *Nat Commun.* 2014; 5: 3292. DOI: 10.1038/ncomms4292.
 33. Wei Y., Zhu M., Corbalán-Campos J., et al. Regulation of Csf1r and Bcl6 in macrophages mediates the stage-specific effects of microRNA-155 on atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(4): 796-803. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304723.
 34. Rayner K.J., Suárez Y., Dávalos A., et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis.

Science. 2010; 328(5985): 1570-1573. DOI: 10.1126/science.1189862.

35. Li Y.Q., Zhang M.F., Wen H.Y., et al. Comparing the diagnostic values of circulating microRNAs and cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. Clinics (Sao Paulo). 2013; 68(1): 75-80. DOI: 10.6061/clinics/2013(01)oa12.
36. 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(4): 217-226. DOI: 10.1159/000328869.
37. Jayawardena E., Medzikovic L., Ruffenach G., et al. Role of miRNA-1 and miRNA-21 in Acute Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Their Potential as Therapeutic Strategy. Int J Mol Sci. 2022; 23(3): 1512. DOI: 10.3390/ijms23031512.
38. Li Y., Lu J., Bao X., et al. MiR-499-5p protects cardiomyocytes against ischaemic injury via anti-apoptosis by targeting PDCD4. Oncotarget. 2016; 7(24): 35607-35617. DOI: 10.18632/oncotarget.9597.
39. Zhang Z., Qiao G., Sun Z., et al. Expression of miR-223-3p in a rat model of myocardial infarction and the effects of miR-223-3p on cardiomyocytes. All Life. 2020; 13(1): 407-415. DOI: 10.1080/26895293.2020.1796827.
40. Balzano F., Deiana M., Dei Giudici S., et al. miRNA Stability in Frozen Plasma Samples. Molecules. 2015; 20(10): 19030-19040. DOI: 10.3390/molecules201019030.

Информация об авторах:

1. **Петрова М.М.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, e-mail: stk99@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8493-0058; Researcher ID: L-5623-2014; Elibrary (Author ID): 613080; Author ID (Scopus): 23987271200.
2. **Шнайдер Н.А.**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», e-mail: naschnaider@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2840-837X; Researcher ID: M-7084-2014; Elibrary (Author ID): 185359; Author ID (Scopus): 24503222300.
3. **Дмитренко Д.В.**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, заведующий неврологическим центром эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга, заведующая лабораторией медицинской генетики, e-mail: mart2802@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4639-6365; Researcher ID: H-7787-2016; Elibrary (Author ID): 614958; Author ID (Scopus): 55413907300.
4. **Петров А.В.**, студент, e-mail: artvpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2757-4875; Researcher ID: AGZ-3730-2022; Elibrary (Author ID): 1154385; Author ID (Scopus): 57375055400.
5. **Каскаева Д.С.**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, руководитель отделения общей врачебной практики, e-mail: dashakas.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0794-2530; Researcher ID: S-8106-2016; Elibrary (Author ID): 543648; Author ID (Scopus): 48662493200.
6. **Евсюков А.А.**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, e-mail: evsukovsasha@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1575-633X; Elibrary (Author ID): 543649; Author ID (Scopus): 6602687133.

Author information:

1. **Petrova M.M.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department Polyclinic Therapy with Course of Postgraduate Education, e-mail: stk99@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8493-0058; Researcher ID: L-5623-2014; Elibrary (Author ID): 613080; Author ID (Scopus): 23987271200.
2. **Shnayder N.A.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, General Researcher of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology; Leading Researcher of the Center of Collective Usage «Molecular and Cell Technologies», e-mail: naschnaider@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2840-837X;

Researcher ID: M-7084-2014; Elibrary (Author ID): 185359; Author ID (Scopus): 24503222300.

3. **Dmitrenko D.V.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology IPE, Head of the Neurological Center for Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, Head of the Laboratory of Medical Genetics, e-mail: mart2802@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4639-6365; Researcher ID: H-7787-2016; Elibrary (Author ID): 614958; Author ID (Scopus): 55413907300.
4. **Petrov A.V.**, Student, e-mail: artvpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2757-4875; Researcher ID: AGZ-3730-2022; Elibrary (Author ID): 1154385; Author ID (Scopus): 57375055400.
5. **Kaskaeva D.S.**, Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department Polyclinic Therapy with Course of Postgraduate Education, Head of the Department of General Medical Practice, e-mail: dashakas.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0794-2530; Researcher ID: S-8106-2016; Elibrary (Author ID): 543648; Author ID (Scopus): 48662493200.
6. **Evsyukov A.A.**, Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department Polyclinic Therapy with Course of Postgraduate Education, e-mail: evsukovsasha@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1575-633X; Elibrary (Author ID): 543649; Author ID (Scopus): 6602687133.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025