

ОГЛЯДИ

Потенциальная диагностическая и прогностическая роль микро-РНК как биологических маркеров возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности



А. Е. Березин, А. А. Кремзер

Запорожский государственный медицинский университет

В настоящем обзоре рассматривается потенциальная роль различных ткане-специфичных микро-РНК как маркеров кардиоваскулярного ремоделирования и индикаторов прогрессирования сердечной недостаточности (СН). Различную экспрессию разных молекул микро-РНК в кардиомиоцитах и на поверхности циркулирующих мононуклеарных клеток регистрировали при физиологических условиях, тяжелой хронической СН и у пациентов с кардиомиопатией дилатационного типа. Кроме того, установлено, что у больных с тяжелой СН уровень циркулирующей микро-РНК может отражать тяжесть диастолической и систолической дисфункции миокарда. Поскольку каждая микро-РНК может быть связана с массивом однонаправленных процессов, потенциальная возможность управления подобными сигналами рассматривается как многообещающая в отношении перспективы реверсии патологического кардиального ремоделирования. Многие исследователи полагают, что микро-РНК могут представлять не только потенциальные молекулярные мишени для фармакотерапии, но и, возможно, индикаторы риска наступления неблагоприятных клинических исходов при хронической СН. Приведены и обсуждаются данные, затрагивающие диагностический и прогностический потенциал различных микро-РНК у пациентов с дисфункцией миокарда.

Ключевые слова: микро-РНК, сердечная недостаточность, кардиоваскулярное ремоделирование, диагностическая и прогностическая ценность.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сохраняет свое значение как потенциальная терминальная стадия любого кардиоваскулярного заболевания [6, 51]. Действующие клинические рекомендации настойчиво подчеркивают необходимость увеличения продолжительности жизни больных и улучшения ее качества путем ранней верификации диагноза, проведения адекватных профилактических и лечебных мероприятий [12,

30, 35, 53]. При этом одной из стратегий для повышения результативности последних является биомаркерная идентификация риска, тяжести заболевания, вероятного исхода и ответа на лечение (guided-to-treat strategy). Настоящий обзор посвящен диагностическому и прогностическому значению семейства микро-РНК у пациентов с ХСН.

Биогенез и патофизиологическое значение системы микро-РНК

Микро-РНК относятся к семейству высококонсервативных некодируемых рибонуклеиновых кислот (РНК) и представляют собой короткие двухцепочечные молекулы, состоящие из 18—22 нуклеотидных последовательностей, основной

Стаття надійшла до редакції 10 червня 2014 р.

Березин Александр Евгенович, д. мед. н., проф. кафедры 69000, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26

© О. Е. Березин, О. О. Кремзер, 2014

биологической функцией которых является пост-транскрипционное регулирование экспрессии генов [52]. Микро-РНК обеспечивают регуляцию многих биологических процессов, таких как внутриклеточный метаболизм, пролиферация, гиперплазия, гипертрофия, фетальная и постнатальная дифференцировка и созревание, старение, апоптоз, опухолевый рост и метастазирование [45]. В ядерной ДНК матрица синтеза микро-РНК находится в виде участков специальных генов или их интронов, с которых копируется РНК [25]. В составе последней имеется участок двухцепочечной РНК с частично неспаренными нуклеотидами, который и является предшественником будущей микро-РНК [3]. Первичная микро-РНК транскрибируется из РНК с помощью РНК-полимеразы-III. Зрелые микро-РНК генерируются из первичных микро-РНК с помощью двух РНКаз-III, названных Drossha и Dicer [26]. На начальной стадии процессинга ядерная РНКаза Drossha образует комплекс с молекулой DGCR8 (Drossha-DGCR8) и отрезает фрагмент первичной микро-РНК, создавая прекурсор пре-микро-РНК, которая с помощью внутриклеточных мессенджеров экспортин-5 и Rap-ГТФ транспортируется в цитоплазму. Затем РНКаза Dicer из пре-микро-РНК формирует дуплексную (двухцепочечную) молекулу микро-РНК [42]. При этом оба этапа синтеза микро-РНК являются не зависимыми друг от друга [26]. Одна из цепочек образованной микро-РНК деградирует в цитоплазме, а другая инкорпорируется в комплекс ферментов RISC (RNA-induced silencing complex), основная биологическая роль которого состоит в поиске целевой матричной РНК (мРНК). Эта цепочка микро-РНК связывается с 3'-нетранслируемым регионом (3'untranslated region — 3'-UTR) целевого гена посредством механизма частичной комплементарности [16]. Взаимодействие 5'-концевого фрагмента микро-РНК с целевой мРНК обеспечивает остановку трансляции целевого гена [20]. Этот процесс лежит в основе ограничения экспрессии генов посредством деградации мРНК или ингибирования инициации трансляции. Конечный фенотипический ответ обычно зависит от глубины супрессии трансляции, вида ткани (фетальные/зрелые), количества конкурирующих регуляторов соответствующей молекулярной мишени и многого другого. В целом, микро-РНК обеспечивают регуляцию активности как минимум 60 % всех генов организма человека [52].

К настоящему времени описано более 1200 микро-РНК, среди которых около 200 типов экспрессируются в различных тканях сердечно-сосудистой системы и принимают активное участие в регулировании интегральных процессов воспаления, межклеточной кооперации, клеточного роста, дифференцировки и гипертрофии, био-

механического и оксидантного стресса, неоваскуляризации и ангиогенеза [33, 44, 47]. Полагают, что негативное влияние различных коморбидных состояний, таких как атеросклероз, гиперлипидемия, сахарный диабет, инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, в отношении кардиоваскулярного ремоделирования может быть опосредовано изменениями в экспрессии различных типов микро-РНК [15, 50]. Большинство микро-РНК обладают достаточно высокой тканеспецифичностью и низкой микро-РНК-специфичностью. Это означает, что одни и те же виды микро-РНК способны оказывать разнонаправленное влияние в отношении экспрессии целевого гена в различных клетках и тканях (например, фетальных). Кроме того, даже высокоспецифичные для определённых клеток микро-РНК, такие как микро-РНК-208, могут способствовать супрессии трансляции в широком диапазоне интенсивности — от полной остановки до кратковременного угнетения [52]. Необходимо отметить, что в процессы кардиоваскулярного ремоделирования, лежащего в основе формирования и прогрессирования ХСН, вовлекаются клетки различных типов и происхождения, и потенциальная возможность влиять на эти процессы присутствует как у кардиомиоцитарных микро-РНК, так и у микро-РНК, экспрессирующихся на клетках иных тканей сердечно-сосудистой системы (рисунок). Поскольку абсолютная тканеспецифичность для микро-РНК является казуистической редкостью, существуют попытки градации видов микро-РНК в зависимости от ожидаемого конечного фенотипического ответа. Так, выделяют микро-РНК с пролиферативной (-145, -195, -208, -499), фибропластической (-29, -30, -133) и проангиогенной активностью (-23, -27, -126, 130a, -210, -296), антиангиопоэтическими свойствами (-17, -92, -132), с провоспалительным (-10ab, -133, 146a, -155, -181b, -221/222) и проапоптотическим (-15ab, -16, -21, -24) потенциалом, а также микро-РНК, модулирующие процессы старения (-21, -34ab, -217), дифференцировки (-1, -143), аритмогенеза (-1, -133) и межклеточную кооперацию (-150). Возможные молекулярные мишени, необходимые для реализации этих эффектов, указаны в таблице.

Если роль внутриклеточных микро-РНК более или менее понятна, то физиологическое значение циркулирующих форм этих молекул до сих пор остается не изученным. Установлено, что микро-РНК способны проникать в кровотоки посредством двух основных процессов, называемых «горизонтальным транспортом» микро-РНК: активного высвобождения из ряда клеток (эндотелиоцитов, Т-лимфоцитов, мононуклеаров, адипоцитов, опухолевых клеток) в виде РНК-липопротеинового комплекса или в составе микровезикул, а также пассивного транспорта в составе некротических или апоптотических телец [4, 24, 39]. Индукторами

этих процессов могут являться широкий спектр цитокинов (фактор некроза опухолей α, интерлейкины, интерферон-γ, адипоцитокины), нейропептидов, гормонов (ангиотензин II, тиреотропный гормон, эндотелин-1), а также физические факторы, такие как повышение напряжения сдвига на эндотелии. Установлено, что в состав РНК-липопротеинового комплекса, кроме микро-РНК, входят липопротеины высокой плотности, а также нуклеофосмин и/или аргонавт-2 (S. Ramachandran, V. Palanisamy, 2012). В свою очередь, микроvesикулы представлены частицами трех видов, отличающимися друг от друга размерами, а именно: микро-частицы (100 нм — 1 мкм), экзосомы (30—100 нм) и апоптозные тела (1—3 мкм) [34]. В последних микро-РНК находятся вместе с гистонами и фрагментами ДНК [39]. Полагают, что основная биологическая роль циркулирующих микро-РНК состоит в модуляции межклеточной кооперации, однако точные механизмы этого процесса не ясны [54]. Напротив, нативные микро-РНК, не защищенные липопротеиновым комплексом или не входящие в состав микроvesикул, подвергаются немедленной деградации циркулирующей рибонуклеазой и не способны оказывать какой-либо биологический эффект [24]. Необходимо отметить, что циркулирующие микро-РНК в составе микроvesикул или РНК-липопротеинового комплекса присутствуют не только в крови, но и в других биологических жидкостях, таких как слюна и моча. Кроме того, наличие «защищенных» микро-РНК обнаружено в липидном ядре атеромы и перинфарктной зоне миокарда [27]. Полагают, что экспрессия молекул клеточной адгезии на эндотелиоцитах, мононуклеарах, а также трансэндотелиальная миграция моноцитов, пролиферация гладкомышечных клеток и их секреторная активность, образование тромба внутри атеромы, мононуклеарная продукция провоспалительных цитокинов могут быть опосредованы «горизонтальным» транспортом микро-РНК [5, 31, 41]. Таким обра-

зом, тканевые и циркулирующие микро-РНК способны вовлекаться в различные звенья патогенеза ХСН на различных стадиях кардиоваскулярного континуума. Это, в свою очередь, создает условия для использования их в качестве потенциальных биомаркеров ХСН.

Циркулирующие микро-РНК как биологические маркеры сердечной недостаточности

Гипотеза о том, что уровень циркулирующих микро-РНК может рассматриваться в качестве индикатора ХСН, была первоначально подвергнута проверке в анимационной модели инфаркта миокарда. X. Ji и соавт. в пионерских в этом направлении работах впервые установили в эксперименте, что микро-РНК-208 обладает миокардиальной специфичностью, близкой к абсолютной, а уровень этой молекулы в плазме является мощным индикатором миокардиального повреждения [22]. В последующем оказалось, что концентрации микро-РНК-132, микро-РНК-133, микро-РНК-208а и микро-РНК-499 могут рассматриваться в качестве достаточно надежных биологических маркеров некроза миокарда, хотя высокоспецифичной для кардиомиоцитов остается только микро-РНК-208а, тогда как остальные типы микро-РНК представлены еще и в эндотелиальных прогениторных клетках, эндотелиоцитах, а также миоцитах скелетных мышц [1, 2, 10, 49]. На модели гипертрофии миокарда левого желудочка установлено, что увеличение клеточной массы тесно сопряжено со снижением экспрессии микро-РНК типов -1 и -133 [28, 48]. Необходимо отметить, что профиль циркулирующих микро-РНК не соответствует характеру тканевой экспрессии последних и зависит от этиологии ХСН [8]. Типичным примером является микро-РНК-21, избыточная экспрессия которой наблюдается при ХСН ишемического генеза, тогда как у пациентов с ХСН, развившейся

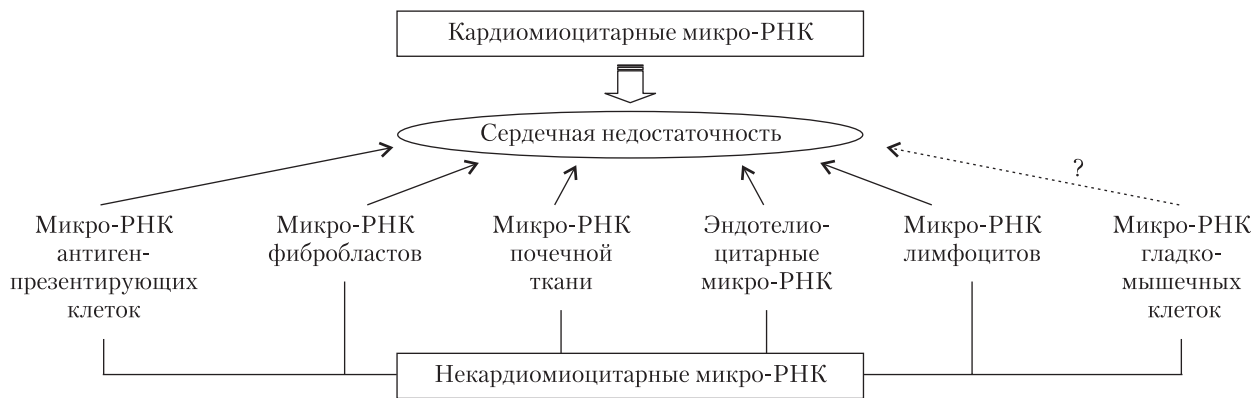


Рисунок. Основные формы тканеспецифических микро-РНК, принимающих непосредственное участие в патогенезе сердечной недостаточности

Т а б л и ц а

Биологическое значение и тканевая экспрессия различных типов микро-РНК, участвующих в патогенезе сердечной недостаточности. Модифицировано с изменениями из работ V. Oliveira-Carvalho, V. O. Carvalho, M. M. Silva, G. V. Guimarães, E. A. Bocchi (2012), M. Yamakuchi (2012), E. E. Creemers, A. A. Wilde, Y. M. Pinto (2011)

Тип микро-РНК	Биологическое значение	Клетки, экспрессирующие микро-РНК	Экспрессия при СН	Молекулярная мишень	Фенотипический ответ при СН
1	Регулятор внутриклеточного метаболизма и пролиферации кардиомиоцитов фетально и постнатально, регулятор апоптоза, стимулятор синтеза NO-синтазы и белков теплового шока	Кардиомиоциты, миоциты	Снижена	Промоутер гена апоптоза Bcl-2, кальмодулина, Mef2a, коннексина-43, фибронектина, калиевых каналов KCNJ2 и каналов пейсмекера HCN2, субъединицы V56α фосфатазы 2A	Аритмогенез, нарушение проводимости, гипертрофия миокарда, дилатация, провоспалительная активация
10a, b	Регулятор интенсивности воспалительной реакции	АПК, лимфоциты	Снижена	PI3K/Akt	Провоспалительная активация
15a, b 16	Индуктор апоптоза, регулятор супрессии постнатального митоза	Кардиомиоциты	Повышена	Промоутер гена апоптоза Bcl-2	Стимуляция апоптоза
21	Синтез этой микро-РНК осуществляется активированными фибробластами, а также эндотелиоцитами, которые активируются напряжением сдвига на эндотелии, ГМК и кардиомиоцитами	Фибробласты, ГМК, ЭПК, эндотелиоциты, кардиомиоциты	Повышена	MAP-киназа, промоутер гена апоптоза Bcl-2, Toll-подобный рецептор-4	Супрессия апоптоза и модуляция активности NO-синтазы. Регуляция митотической активности для ГМК. Способствует продукции ФНО-α, ИЛ-13, супрессии гомолога фосфатазы и тензина, повышению экспрессии MMP-2
23a, b	Участует в реализации процессов гипертрофии миокарда, супрессор пролиферации фибробластов в фетальных тканях	Кардиомиоциты, фибробласты	Повышена	MuRF1	Формирование гипертрофии, ингибирование продукции внеклеточного матрикса
24	Регулятор неоваскуляризации после ИМ, ингибитор апоптоза кардиомиоцитов	Кардиомиоциты, ЭПК, эндотелиоциты	Повышена	KLF2, интегрин-5-α	Ингибирование ангиогенеза, стимуляция апоптоза
27a, b	Регулятор экспрессии гена β-миозина, индуктор гипертрофии кардиомиоцитов в анимационной модели	Кардиомиоциты	Повышена	NF-κB, тирозинкиназа, тромбоспондин	Формирование гипертрофии, ингибирование ангиогенеза
31	Регулятор экспрессии молекул клеточной адгезии	ЭПК, эндотелиоциты	Повышена	Jak1, NF-κB, интегрин-5-α	Повышение экспрессии МХП-1, E-селектина, молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелиоцитов
34a, b	Индуктор старения	ЭПК, эндотелиоциты	Повышена	PI3K/Akt, Ets-1	Супрессия неоваскуляризации и ангиогенеза
92a	Ингибитор ангиогенеза	ЭПК, эндотелиоциты	Снижена	KLF2, KLF4, интегрин-5-α	Ингибирование экспрессии NO и тромбомодулина, повышение сосудистого тонуса, супрессия ангиогенеза
100	Регулятор синтеза субъединиц β-адренорецепторов	Кардиомиоциты	Повышена	NF-κB, PI3K/Akt	Повышение продукции субъединиц адренорецепторов
101a, b	Ингибитор ангиогенеза	ЭПК, эндотелиоциты	Снижена	Ets-1	Снижение миграции ЭПК и эндотелиоцитов

Т а б л и ц а . П р о д о л ж е н и е

Тип микро-РНК	Биологическое значение	Клетки, экспрессирующие микро-РНК	Экспрессия при СН	Молекулярная мишень	Фенотипический ответ при СН
103	Синтезируется в ответ на ишемию	Кардиомиоциты	Повышена	PI3K/Akt	Реализация феномена прекодиционирования
125a, b	Регулятор экспрессии эндотелина-1 в эндотелиоцитах	ЭПК, эндотелиоциты	Повышена	Ets-1	Контроль над васкулярным гомеостазом
130a	Осуществление пост-транскрипционного контроля над экспрессией FOG-2	Кардиомиоциты	Повышена	Промоутеры генов FOG-2, GAX, HOXA5	Активация оксидантного стресса
132	Модулятор ангиогенеза	ЭПК, эндотелиоциты	Повышена	Ets-1	Супрессия ангиогенеза
133	Регулятор дифференцировки миоцитов, синтеза субъединиц β-адренорецепторов, модулятор фетального процессинга	Кардиомиоциты, миоциты скелетных мышц	Снижена	RhoA; Cdc42, Nelf-A/WHSC2, каспаза-9	Реализация феномена «фетализации» тканей, супрессия апоптоза, гипертрофия кардиомиоцитов, аритмии
143	Регулятор пролиферации ГМК, адипоцитарной дифференцировки и межклеточной кооперации	ГМК	Повышена	PI3K/Akt	Экспрессия увеличивается под влиянием статинов и напряжения сдвига на эндотелии
145	Модулятор дифференцировки фибробластов и прогениторных мезенхимальных стволовых клеток в ГМК	Фибробласты, ГМК, мезенхимальные прогениторные клетки, мультипотентные стволовые клетки	Повышена	PI3K/Akt	Неоваскуляризация, ангиогенез, репарация тканей
150	Регулятор дифференцировки, межклеточной кооперации и клеточного роста	ЭПК, моноциты, эндотелиоциты, АПК	Снижена	Ets-1	Не ясен
181	Регулятор Т-клеточной чувствительности к антигенной стимуляции	Т-лимфоциты	Повышена	NF-κB, импортин-α3	Снижение экспрессии адгезивных молекул и E-селектина на поверхности Т-лимфоцита
195	Модулятор гипертрофии клеток	Кардиомиоциты, миоциты скелетных мышц, ГМК	Снижена	MHC-α промоутер	Реализация гипертрофии клеток-мишеней
199a	Естественный регулятор клеточной архитектоники	Кардиомиоциты	Повышена	NF-κB	Репарация тканей
208	Кардиоспецифическая микро-РНК, синтез которой индуцирован миокардиальным повреждением независимо от его этиологии	Кардиомиоциты	Повышена	THRAP1	Реализация феномена прекодиционирования. Повышение выживаемости ткани в условиях ишемии и реперфузии
210	Дериват фактора, индуцируемого гипоксией-1-α	Мононуклеары	Повышена	MAP-киназы, NF-κB, глицеро-3-фосфатдегидрогеназа, НАДФ-α субкомплекс-4, тирозинкиназа эфрин-α-3	Ангиогенез, миграция ЭПК, эндотелиоцитов, опухолевый рост и метастазирование

Т а б л и ц а . П р о д о л ж е н и е

Тип микро-РНК	Биологическое значение	Клетки, экспрессирующие микро-РНК	Экспрессия при СН	Молекулярная мишень	Фенотипический ответ при СН
222	Вовлекается в регулирование процессов пролиферации ГМК, воспалительной реакции за счет повышения экспрессии гена ФНО- α и неоангиогенеза	Кардиомиоциты, ЭПК, эндотелиоциты, ГМК, АПК, фибробласты, лимфоциты	Снижена	МАР-киназы, NF- κ B, Ets-1	Ингибирование пролиферации и миграции эндотелиоцитов, повышение пролиферации ГМК, ускорение роста неоинтимы фетальных тканей и снижение реэндотелизации после баллонной дилатации
320	Регулирует интенсивность		Повышена	МАР-киназы, NF- κ B	Повышение выживаемости ткани в условиях ишемии и реперфузии
144	клеточного повреждения, индуцированного ишемией	Кардиомиоциты	Снижена	PI3K/Akt	Участвует в реализации феномена прекодиционирования, препятствует цитолизу кардиомиоцитов при ишемическом/реперфузионном повреждении
451					
499	Регулятор дифференцировки	Кардиомиоциты, ЭПК, эндотелиоциты	Повышена	МАР-киназы, NF- κ B, Ets-1	«Фетализация» тканей

ЭПК – эндотелиальные прогениторные клетки, АПК – антигенпрезентирующие клетки, NO – оксид азота, ИМ – инфаркт миокарда, FOG-2 – кофактор внутриклеточного фактора транскрипции GATA 2 (multi-zinc finger protein Friend of GATA 2), Jak1 – Янус-киназа-1, THRAP1 – рецептор тиреоидного гормона, ассоциированного с протеином-1, NF- κ B – ядерный фактор транскрипции, Ets-1 – эндотелиальный фактор транскрипции, KLF – Кюфель-подобные факторы (Kruppel-like factors), MuRF1 – мышечно-специфический протеин-1 безымянного пальца (Muscle specific ring finger protein 1), относящийся к семейству KLF, MAP – митогенактивированная протеинкиназа, МХП-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, PI3K/Akt – фосфоинозитол-3-киназная система, МНС – тяжелые цепи миозина (myosin heavy chain).

вследствие гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии, содержание этой молекулы может быть, напротив, снижено [11]. В этой связи нет достаточных оснований для экстраполяции данных, полученных на модели ХСН ишемического генеза, на дисфункцию миокарда иной этиологии [21]. Количество исследований, посвященных оценке экспрессии различных микро-РНК в миокарде больных с ХСН, невелико, поскольку они сопряжены с выполнением достаточно травматичных инвазивных процедур. Тем не менее, в ряде клинических наблюдений удалось продемонстрировать, что пул циркулирующих микро-РНК-423-5p позитивно ассоциируется с тяжестью ХСН [46]. Напротив, для микро-РНК-126 описана негативная корреляция с выраженностью дисфункции миокарда у больных с ХСН [17]. В последующем рядом исследователей было высказано предположение, что некоторые микро-РНК, экспрессия которых индуцируется фактором ишемии 1- α , а уровень тесно ассоциирован с выраженностью нарушений микроциркуляции, тяжестью атеросклероза и почечной дисфункции, могут быть полезными с точки зрения дополнительной идентификации тяжести ХСН [7, 29]. Действительно, концентрация микро-РНК-210 возрастала пропорционально функциональному классу ХСН без непосредственной ассоциации с уровнем мозгово-

го натрийуретического пептида (МНУП) [14]. Авторы пришли к заключению, что содержание микро-РНК-210 может обладать дополнительной прогностической ценностью у пациентов с ХСН в случае использования серийных измерений МНУП как индикатора адекватности лечения. Вместе с тем для микро-РНК типов -423-5p, -320a, -22 и -92b были получены иные данные [19]. Оказалось, что у больных с ХСН уровень циркулирующих микро-РНК указанных типов с чувствительностью 90 % ассоциируется с важнейшими прогностическими показателями, такими как интервал комплекса QRS на ЭКГ, передне-задние размеры левого предсердия и левого желудочка (ЛЖ), а также с концентрацией МНУП [19]. В то же время у пациентов с клиническими признаками ХСН и сниженной фракцией выброса ЛЖ диагностический потенциал NT-proBNP превышал таковой у микро-РНК типов -103, 142-3p, -199a-3p, -23a, -27b, -324-5p, -342-3p [13]. Интересно, что профиль кардиоспецифичных микро-РНК (-15, -23, -25, -195) после имплантации больным с тяжелой ХСН механического поддерживающего устройства проявляет отчетливую тенденцию к нормализации [32, 40]. Эти данные свидетельствуют о возможности оценки уровня циркулирующих микро-РНК как биологических маркеров ХСН и степени тяжести последней.

Прогностическое значение микро-РНК у пациентов с сердечной недостаточностью

Сведения о прогностическом потенциале микро-РНК ограничены. В ряде небольших исследований установлена негативная ассоциативная взаимосвязь между тканевой экспрессией микро-РНК -21, -126, -155, непосредственно регулирующих Toll-подобный рецептор-4, и выживаемостью пациентов с ХСН, развившейся вследствие дилатационной кардиомиопатии [43]. Для пациентов с ХСН ишемического генеза установлена высокая предсказуемая ценность в отношении вероятности выживания эндотелиальных микро-РНК типов -126 и -508-5p (отношение шансов (ОШ) 0,19; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,06–0,58; $p = 0,003$ и ОШ 2,292; 95 % ДИ 1,37–3,84; $p = 0,002$ соответственно) [37]. Кроме того, 30-дневная смертность пациентов с острым инфарктом миокарда вследствие впервые возникшей сердечной

недостаточности тесно ассоциировалась с уровнем циркулирующих микро-РНК-208b (ОШ 1,79; 95 % ДИ 1,38–2,23; $p = 0,00001$) и микро-РНК-499-5p (ОШ 1,70; 95 % ДИ 1,31–2,20; $p = 0,00005$) [18]. В целом полученные данные поддерживают гипотезу о существовании взаимосвязи между этиологической природой ХСН и особым профилем микро-РНК с диагностическим и прогностическим потенциалом.

В заключение необходимо отметить, что представители семейства микро-РНК, вероятно, могут рассматриваться как индикаторы ХСН, позволяющие индивидуализировать прогноз и повысить диагностическую ценность традиционных биомаркерных систем. Однако для уточнения их места и роли в стратегии диагностики, профилактики и лечения дисфункции миокарда требуются дополнительные исследования с более высокой статистической мощностью.

Литература

- Adachi T., Nakanishi M., Otsuka Y. et al. Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction // *Clin. Chem.* – 2010. – 56 (7). – P. 1183–1185.
- 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). – P. 73–77.
- Bartel D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions // *Cell.* – 2009. – 136 (2). – P. 215–233.
- Berda-Haddad Y., Robert S., Salers P. et al. Sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1alpha // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* – 2011. – 108. – P. 20684–20689.
- Boulanger C. M., Amabile N., Tedgui A. Circulating microparticles: a potential prognostic marker for atherosclerotic vascular disease // *Hypertension.* – 2006. – 48 (2). – P. 180–186.
- Bradley E. H., Curry L., Horwitz L. I. et al. Hospital strategies associated with 30-day readmission rates for patients with heart failure // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2013. – 6 (4). – P. 444–450.
- Chan S. Y., Zhang Y. Y., Hemann C. et al. MicroRNA-210 controls mitochondrial metabolism during hypoxia by repressing the iron-sulfur cluster assembly proteins ISCU1/2 // *Cell. Metab.* – 2009. – 10. – P. 273–284.
- 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). – P. 87–95.
- Creemers E. E., Wilde A. A., Pinto Y. M. Heart failure: advances through genomics // *Nat. Rev. Genet.* – 2011. – 12. – P. 357–362.
- 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). – P. 2765–2773.
- da Costa Martins P. A., De Windt L. J. miR-21: a miRaculous Socratic paradox // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – 87 (3). – P. 397–400.
- Dickstein K., Vardas P. E., Auricchio A. et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythmological Association // *Europace.* – 2010. – 12 (11). – P. 1526–1536.
- Ellis K. L., Cameron V. A., Troughton R. W. et al. Circulating microRNAs as candidate markers to distinguish heart failure in breathless patients // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013 May 21. – [Epub ahead of print].
- Endo K., Naito Y., Ji X. et al. MicroRNA 210 as a Biomarker for Congestive Heart Failure // *Biol. Pharm. Bull.* – 2013. – 36 (1). – P. 48–54.
- Fernandez-Valverde S. L., Taft R. J., Mattick J. S. MicroRNAs in beta-cell biology, insulin resistance, diabetes and its complications // *Diabetes.* – 2011. – 60. – P. 1825–1831.
- Friedman R. C., Farh K. K. H., Burge C. B., Bartel D. P. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs // *Genome Research.* – 2009. – 19 (1). – P. 92–105.
- Fukushima Y., Nakanishi M., Nonogi H. et al. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure // *Circ. J.* – 2011. – 75. – P. 336–340.
- Gidlöf O., Smith J. G., Miyazu K. et al. Circulating cardio-enriched microRNAs are associated with long-term prognosis following myocardial infarction // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2013. – 13. – P. 12.
- Goren Y., Kushnir M., Zafrir B. et al. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – 14 (2). – P. 147–154.
- He L., Hannon G. J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation // *Nat. Rev. Genet.* – 2004. – 5 (7). – P. 522–531.
- Ikeda S., Kong S. W., Lu J. et al. Altered microRNA expression in human heart disease // *Physiol. Genomics.* – 2007. – 31 (3). – P. 367–373.
- Ji X., Takahashi R., Hiura Y. et al. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury // *Clin. Chem.* – 2009. – 55 (11). – P. 1944–1949.
- Kannel W. B. Incidence and epidemiology of heart failure // *Heart Fail Rev.* – 2000. – 5 (2). – P. 167–173.
- Kosaka N., Iguchi H., Yoshioka Y. et al. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells // *J. Biol. Chem.* – 2010. – 285 (23). – P. 17442–17452.
- Krol J., Loedige I., Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay // *Nat. Rev. Genet.* – 2010. – 11 (9). – P. 597–610.
- Kuehbach A., Urbich C., Zeiher A. M., Dimmeler S. Role of Dicer and Drosha for endothelial microRNA expression and angiogenesis // *Circ. Res.* – 2007. – 101 (1). – P. 59–68.
- Leroyer A. S., Isobe H., Leseche G. et al. Cellular origins and thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – 49 (7). – P. 772–777.

28. Liu N., Bezprozvannaya S., Williams A.H. et al. microRNA-133a regulates cardiomyocyte proliferation and suppresses smooth muscle gene expression in the heart // *Genes Dev.* – 2008. – 22 (23). – P. 3242–3254.
29. Lorenzen J.M., Kielstein J.T., Hafer C. et al. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – 6. – P. 1540–1546.
30. Malcom J., Arnold O., Howlett J.G. et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure – 2008 update: best practices for the transition of care of heart failure patients, and the recognition, investigation and treatment of cardiomyopathies // *Can. J. Cardiol.* – 2008. – 24 (1). – P. 21–40.
31. Mallat Z., Hugel B., Ohan J. et al. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity // *Circulation.* – 1999. – 99 (3). – P. 348–353.
32. Matkovich S.J., Van Booven D.J., Youker K.A. et al. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support // *Circulation.* – 2009. – 119 (9). – P. 1263–1271.
33. Matkovich S.J., Wang W., Tu Y. et al. MicroRNA-133a protects against myocardial fibrosis and modulates electrical repolarization without affecting hypertrophy in pressure-overloaded adult hearts // *Circ. Res.* – 2010. – 106 (1). – P. 166–175.
34. Mause S.F., Weber C. Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange // *Circ. Research.* – 2010. – 107 (9). – P. 1047–1057.
35. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – 14 (8). – P. 803–869.
36. Oliveira-Carvalho V., Carvalho V.O., Silva M.M. et al. MicroRNAs: a new paradigm in the treatment and diagnosis of heart failure? // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2012. – 98 (4). – P. 362–369.
37. Qiang L., Hong L., Ningfu W. et al. Expression of miR-126 and miR-508-5p in endothelial progenitor cells is associated with the prognosis of chronic heart failure patients // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Feb 25. Pii: S0167–5273 (13)00219–2.
38. Qin B., Yang H., Xiao B. Role of microRNAs in endothelial inflammation and senescence // *Mol. Biol. Reports.* – 2012. – 39. – P. 4509–4518.
39. Ramachandran S., Palanisamy V. Horizontal transfer of RNAs: exosomes as mediators of intercellular communication // *Wiley Interdisciplinary Reviews.* – 2012. – 3. – P. 286–293.
40. Ramani R., Vela D., Segura A. et al. A micro-ribonucleic acid signature associated with recovery from assist device support in 2 groups of patients with severe heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – 58 (22). – P. 2270–2278.
41. Rautou P.E., Leroyer A.S., Ramkhalawon B. et al. Microparticles from human atherosclerotic plaques promote endothelial ICAM-1-dependent monocyte adhesion and transendothelial migration // *Circ. Research.* – 2011. – 108 (3). – P. 335–343.
42. Ruby J.G., Jan C.H., Bartel D.P. Intronic micro-RNA precursors that bypass Drosha processing // *Nature.* – 2007. – 448 (7149). – P. 83–86.
43. Satoh M., Minami Y., Takahashi Y. et al. A cellular microRNA, let-7i, is a novel biomarker for clinical outcome in patients with dilated cardiomyopathy // *J. Card. Fail.* – 2011. – 17 (11). – P. 923–929.
44. Sayed D., Hong C., Chen I.Y. et al. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy // *Circ. Res.* – 2007. – 100 (3). – P. 416–424.
45. Schroen B., Heymans S. MicroRNAs and Beyond: The Heart Reveals Its Treasures // *Hypertension.* – 2009. – 54. – P. 1189–1194.
46. 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). – P. 1035–1039.
47. Urbich C., Kuehnbacher A., Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis // *Cardiovasc. Research.* – 2008. – 79 (4). – P. 581–588.
48. 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). – P. 18255–18260.
49. 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). – P. 659–666.
50. Weber C., Schober A., Zerneck A. MicroRNAs in arterial remodeling, inflammation and atherosclerosis // *Current Drug Targets.* – 2010. – 11 (8). – P. 950–956.
51. Wong C.M., Hawkins N.M., Jhund P.S. et al. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: the CHARM programme // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Jun 27. Pii: S0735–1097 (13)02536–9.
52. Yamakuchi M. MicroRNAs in Vascular Biology // *Int. J. Vasc. Med.* – 2012. – P. 794898.
53. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* – 2013. – Jun 5. [in press].
54. Zhu H., Fan G.C. Extracellular/circulating microRNAs and their potential role in cardiovascular disease // *Am. J. Cardiovasc. Disease.* – 2011. – 1. – P. 138–149.

Потенційна діагностична та прогностична роль мікро-РНК як біологічних маркерів виникнення і прогресування серцевої недостатності

О. Є. Березін, О. О. Кремзер

Запорізький державний медичний університет

У цьому огляді розглядається потенційна роль різних тканинно-специфічних мікро-РНК як маркерів серцево-судинного ремоделювання та індикаторів прогресування серцевої недостатності (СН). Різну експресію різних молекул мікро-РНК в кардіоміоцитах і на поверхні мононуклеарних клітин, що циркулюють, реєстрували за фізіологічних умов, тяжкої хронічної СН і в пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією. Крім того, встановлено, що у хворих із тяжкою СН рівень мікро-РНК, що циркулює, може відображати тяжкість діастолічної та систолічної дисфункції міокарда. Оскільки кожна мікро-РНК може бути пов'язана з масивом односпрямованих процесів, потенційна можливість керування подібними сигналами розглядається як обнадійлива щодо перспективи реверсії патологічного кардіального ремоделювання. Багато дослідників вважають, що мікро-РНК можуть становити не тільки потенційні молекулярні мішені для фармакотерапії, а й, можливо, індикатори ризику настання несприятливих клінічних результатів при хронічній СН. Наведено та обговорюються дані, що впливають на діагностичний і прогностичний потенціал різних мікро-РНК у пацієнтів з дисфункцією міокарда.

Ключові слова: мікро-РНК, серцева недостатність, кардіоваскулярне ремоделювання, діагностична та прогностична значущість.

Potential diagnostic and prognostic role of micro-RNA as biological markers of manifestation and progression of heart failure

O. E. Berezin, O. O. Kremser

Zaporizhzhia State Medical University

The review discusses the potential role of various tissue-specific micro-RNAs as markers of cardiovascular remodeling and indicators of the progression of heart failure (HF). Differential expression of various micro-RNAs in the cardiomyocytes and on the surface of circulating mononuclear cells was detected in physiological conditions and severe HF in patients with cardiomyopathy. In addition, it was found that the level of circulating micro-RNAs may reflect the severity of diastolic and systolic myocardial dysfunction in patients with severe HF. Because each micro-RNA can be associated with a unidirectional array of processes, the potential for control of such signals is regarded as a promising prospect in respect of reversion of pathological cardiac remodeling. Many researchers believe that micro-RNAs can represent not only potential molecular targets for pharmacotherapy, but perhaps can be indicators of risk of adverse clinical outcomes in chronic HF. The authors present and discuss data that reveal the diagnostic and prognostic potential of various micro-RNAs in patients with myocardial dysfunction.

Key words: micro-RNA, heart failure, cardiovascular remodeling, diagnostic and prognostic value.