

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ миРНК
В КАЧЕСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА
И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ**

**Д.Е. Иваношук^{1,2,3}, А.С. Розанов¹, П.С. Орлов^{1,2,3}, С.В. Михайлова¹,
Е.В. Шахтшнейдер^{1,2,3}, М.В. Кручинина², М.И. Воевода^{1,2,3}**

¹ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

²НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

³ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Сердечно-сосудистые заболевания, в частности инфаркт миокарда (ИМ), являются одной из самых распространенных причин смертности в мире. На сегодняшний день в стратегии оценки риска инфаркта и постинфарктных осложнений существенную проблему представляют чувствительность и прогностическая ценность современных методов и маркеров, поэтому выявление новых маркеров, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью, является актуальной задачей. В последнее время большое внимание уделяется изучению внеклеточных РНК, которые относительно стабильны в биологических жидкостях и циркулируют, в том числе, в кровяном русле. В статье представлен обзор некоторых миРНК (miRNA), которые рассматриваются в качестве потенциальных маркеров для диагностики инфаркта миокарда и предсказания его неблагоприятных последствий.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ремоделирование миокарда, miRNA, миРНК, диагностические маркеры, РНК, экспрессия генов.

Иваношук Динара Евгеньевна – м.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; м.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, НГУ, e-mail: dinara2084@mail.ru

Розанов Алексей Сергеевич – канд. биол. наук, н.с. лаборатории молекулярных биотехнологий, e-mail: sibiryak.n@gmail.com

Орлов Павел Сергеевич – м.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; м.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, НГУ, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Михайлова Светлана Васильевна – канд. биол. наук, н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru

Шахтшнейдер Елена Владимировна – канд. мед. наук, рук. сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; зам. руководителя филиала по научной работе, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, с.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, НГУ, e-mail: 2117409@mail.ru

Кручинина Маргарита Витальевна – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории гастроэнтерологии, e-mail: 2117409@mail.ru

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, зам. директора по научной работе, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; рук. научного направления фундаментальных и клинических исследований, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; рук. лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, НГУ, e-mail: mvovoda@ya.ru

Сердечно-сосудистые заболевания, в частности инфаркт миокарда (ИМ), являются одной из самых распространенных причин смертности в мире. В основе ИМ лежит атеросклеротическое повреждение артерий, на фоне которого развивается нарушение кровоснабжения миокарда с последующим развитием некротического процесса [1]. Некроз миокарда после инфаркта сопровождается сердечной недостаточностью, разрывом миокарда, аритмией, а также может приводить к внезапной сердечной смерти. Важную роль в ранней диагностике ИМ играет количественное измерение ряда биологических параметров [2]. При первичном благоприятном исходе ИМ происходит ремоделирование тканей пораженного участка сердечной мышцы, в котором принимают участие как разрастающиеся кардиомиоциты, так и клетки соединительной ткани. У ряда пациентов вследствие неблагоприятного ремоделирования сердца развивается сердечная недостаточность, повышается риск внезапной сердечной смерти, а также разрыва сердца [3].

На сегодняшний день в стратегии оценки риска инфаркта и постинфарктных осложнений существенной проблемой является чувствительность и прогностическая ценность современных методов и маркеров, поэтому выявление новых маркеров, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью, является актуальной задачей. В этом контексте целесообразно исследовать наиболее доступный биоматериал, в частности биологические жидкости, содержащие различные биомолекулы, концентрация которых может изменяться при патологических процессах, а следовательно, потенциально служить биомаркерами повреждения миокарда при ИМ. Наиболее известными белковыми маркерами этого процесса являются две изоформы тропонина: сTnT и сTnI, которые легко детектируются в крови и обладают высокой специфичностью и чувствительностью к некрозу миокарда, независимо от клинических синдромов (ИМ, острый коронарный синдром, иные сердечно-сосудистые заболевания), однако не являются предикторами возникновения патологии до появления симптомов [4, 5]. У пациентов с клинически диагностированным острым ИМ концентрация сTnT и сTnI в сыворотке увеличивается в первые 3 ч и остается повышенной в течение 10 дней после начала заболевания. Концентрация тропонина сTnI в крови может отображать размер очага при ИМ [6].

Помимо белковых молекул, в плазме (сыворотке) крови обнаруживаются нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК). Увеличение количества плазменной РНК показано при различных патологических процессах, сопровождающихся не-

крозом, таких как травма, инсульт, сахарный диабет, респираторный дистресс-синдром, аутоиммунные заболевания, острый коронарный синдром [7], инфекционные заболевания [8]. При онкологических заболеваниях изменение уровня циркулирующих нуклеиновых кислот отражает прогрессирование процесса опухолеобразования и может являться предиктором ответа на проводимую химиотерапию [9]. В последнее время большое внимание уделяется изучению внеклеточных РНК, которые циркулируют в кровяном русле. Сыворотка и плазма крови человека содержат различные классы РНК: микроРНК (миРНК), малые некодирующие (piRNA), кодирующие (мРНК), длинные некодирующие (lncRNAs), малые ядрышковые (snoRNAs), циркулирующие (circRNAs), гидовая (gRNAs), малые ядерные (snRNAs) [10, 11].

Наиболее изученным классом являются миРНК, показана их связь с различными заболеваниями, включая сердечную недостаточность [12, 13], злокачественные новообразования [14, 15] и рассеянный склероз [16, 17], а также решающая роль в механизмах развития ИМ, таких как разрыв атеросклеротической бляшки, тромбообразование и некроз клеток сердца после закупорки коронарной артерии [18]. миРНК представляют собой небольшие (около 22 пар нуклеотидов) некодирующие РНК, которые способны влиять на генные сети посредством транскрипционной и трансляционной регуляции [19]. Они способны связываться с 3'-UTR областью мРНК таргетного гена и ингибировать ее трансляцию или инициировать деградацию [20].

В крови миРНК обнаруживаются в экзосомах, микровезикулах и апоптотических тельцах [21, 22], а также в виде комплекса с липопротеинами [23] или белком аргонавт-2 (argonaute-2) [24]. Исследования *in vitro* показали, что, попадая в клетки реципиента, миРНК функционально активны и способны выступать в качестве химических мессенджеров для регулирования межклеточных взаимодействий [19]. Таким образом, профилирование миРНК может отражать состояние отдельных групп клеток и детектировать специфические изменения в экспрессии. Возможность измерения неинвазивными методами, относительная стабильность в жидкостях организма, чувствительность к патологическим изменениям в клетках делает миРНК перспективными диагностическими маркерами патологических процессов как в их начале, так и при контроле проводимой терапии [25].

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ миРНК ПРИ ИМ

Сократительная способность сердечной мышцы контролируется различными факторами, в

том числе миозинами. Миозины — большое семейство белков, основной функцией которых является гидролиз АТФ и преобразование выделяющейся энергии в механическое движение [26]. Каждый из трех генов, кодирующих тяжелые цепи миозина (*MYH6*, *MYH7* и *MYH7b*), одним из своих интронов кодирует миРНК (соответственно miR-208a, miR-208b и miR-499) [27].

MiR-208a и miR-208b кодируются интронами генов тяжелых цепей сердечного миозина альфа и бета и дифференциально экспрессируются вместе с ним в сердце мыши. Показано, что обе миРНК имеют сходный нуклеотидный состав и способны репрессировать одни и те же гены-мишени. Кроме того, miR-208a достаточно для индукции аритмий, ее сверхэкспрессия приводила к развитию гипертрофии, а делеция — к нарушению сердечной проводимости и нарушению экспрессии необходимых транскрипционных факторов [28]. Исследования на культуре мышечных миоцитов показали, что супрессия miR-208a приводила к улучшению сердечной деятельности за счет уменьшения гипертрофии, фиброза и апоптоза [29]. Позже на модельных животных показано существенное увеличение количества miR-208a в сыворотке крови (в 36 раз в первые 4 ч и в 103 раза в первые 24 ч), при этом уровень ее экспрессии не изменялся в пораженном участке миокарда [30]. Показана ассоциация miR-208a с острым ИМ по сравнению с контролем (чувствительность и специфичность теста соответственно 90,9 и 100 %), она была выявлена в 100 % случаев ИМ (время забора крови в течение 4 ч от начала появления симптомов), в то время как тропониновый тест детектировал повышение концентрации cTnI в 85 % случаев. Авторы отметили, что чувствительность теста может быть существенно повышена за счет детектирования в первые часы появления симптомов [31]. Позже у трех из девяти человек с острым ИМ и подъемом сегмента ST в плазме крови детектировался очень низкий уровень экспрессии miR-208a, в то время как у остальных она не обнаруживалась вовсе [32].

Значимое повышение уровня miR-208b и независимую корреляцию с содержанием тропонина cTnI и высокочувствительного тропонина hsTnT наблюдали у лиц с ИМ по сравнению с контролем [33–35] и у пациентов с нестабильной стенокардией [33, 36]. Детекция miR-208b в крови возможна уже в первый час после появления болей в груди [34]. В течение 12 ч у пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST уровень miR-208b в плазме крови увеличивался в 3000 раз [37], по данным других авторов — в 1600 раз, достигая максимума, при этом коррелировал с уровнем тропонина cTnI и фракцией выброса сердца [35].

В качестве маркера ИМ можно рассматривать miR-499, которая обнаруживается во всех отделах сердца, но особенно в желудочках [38, 39]. Уровень ее в крови существенно повышается у лиц с острым ИМ в первые 12 ч и не детектируется у пациентов с острым коронарным синдромом без ИМ, застойной сердечной недостаточностью и лиц контрольной группы без сердечной патологии [40]. miR-499 кодируется интроном миозинового гена *MYH7B* и участвует в его регуляции. На моделях трансгенных мышей показано, что повышающийся уровень miR-499 в сердце приводит к гипертрофии кардиомиоцитов и стресс-зависимой дисфункции сердца [39]. Исследование содержания miR-499 у лиц с ИМ, вирусным миокардитом, острой сердечной недостаточностью и диастолической дисфункцией показало его 100-кратное увеличение в плазме крови лиц с ИМ и корреляцию с концентрацией тропонина T, тем самым, судя по всему, свидетельствуя о повреждении кардиомиоцитов. Шестикратное повышение уровня miR-499 наблюдалось у лиц с вирусным миокардитом и двукратное — у пациентов с острой сердечной недостаточностью [35].

В одной из работ изучалось содержание miR-499 и miR-208b в сравнении с уровнем высокочувствительного тропонина hs-cTnT у пациентов с острым ИМ, как с подъемом сегмента ST, так и без него, и болями в груди менее 12 ч. Хотя экспрессия обеих миРНК была существенно повышена при ИМ уже в первый час после появления болей в груди, большую прогностическую точность и позитивную корреляцию с hs-cTnT показала miR-499 [34].

Исследование кинетики экспрессии miR-499 у пациентов с ИМ в пяти временных точках (при поступлении, через 12 и 24 ч, на третий и седьмой день) показало линейную пропорциональную зависимость от повреждения миокарда и положительную корреляцию с концентрацией cTnI и креатинкиназы MB (СК-МВ). Уровень ее был существенно повышен в первые 12 ч после ИМ, а затем возвращался к исходному, не отличающемуся от показателей здорового контроля. Предполагается, что специфичная для сердца miR-499 может высвобождаться в кровотоке из некротического миокарда на ранней стадии ИМ и затем изменяться параллельно с прогрессированием ИМ [41]. Изменение уровня miR-499 зафиксировано как у пациентов с нестабильной стенокардией напряжения, так и с ИМ без подъема сегмента ST в течение первых 3 ч [42].

Исследования миРНК, специфичных для мышечной ткани, идентифицировали miR-1 и miR-133 (miR-133a, miR-133b), которые экспрессируются в скелетных мышцах, сердце и играют важную роль в регуляции их функцио-

нального состояния [43]. У человека экспрессия miR-1 и miR-133 повышается на поздних стадиях развития мышц и пропорциональна способности миобластов образовывать миотрубки [44]. miR-1 представлена двумя транскриптами (miR-1-1 и miR-1-2), а miR-133 – тремя: miR-133a (miR-133a-1 и miR-133a-2) и miR-133b. Обе миРНК образуют бицистронные транскрипты miR-1-1/miR-133a-2, miR-1-2/miR-133a-1 и miR-206/miR-133b, которые кодируются интронами генов *C20orf166* (20q13.33), *MIB1* (18q11.2) и межгенным пространством бр12.2 соответственно [46]. Во время развития miR-133 и miR-1 совместно транскрибируются, но при этом имеют разные мишени. miR-1 способствует дифференцировке мышечных клеток, действуя на транскрипционный репрессор экспрессии мышечных генов – гистондеацетилазу-4 (HDAC4), а miR-133 способствует пролиферации миобластов путем подавления генов-мишеней, в частности гена фактора ответа на сыворотку (SRF) [45]. Нарушение экспрессии этих миРНК показано при гипертрофии, сердечной недостаточности и remodelировании сердечной мышцы [43, 46].

Исследования аутопсийного материала пациентов с ИМ также показали дисрегуляцию экспрессии miR-133 и miR-1 [47]. У пациентов с ИМ показано четырехкратное увеличение содержания miR-133 в плазме крови по сравнению с контролем, которое коррелировало с концентрацией сердечного тропонина I и снижалось до уровня контроля через 7 дней после ИМ. Однако не выявлено никаких различий внутри группы с ИМ у пациентов с брадиаритмией, тахикардией или без нее [48], но обнаружена корреляция с повышенным риском смерти [36]. В другом исследовании достоверное увеличение уровня miR-1 (но не miR-133) детектировалось у пациентов с ИМ по сравнению с контролем [49]. На модельных животных с ИМ показано двухсоткратное увеличение сывороточного содержания miR-1 после ИМ с достижением пика через 6 ч, через 3 дня он возвращался к базальному уровню и имел положительную корреляцию с размером инфаркта миокарда и концентрацией СК-МВ [50]. Существенное увеличение уровня miR-1 показано у пациентов с ИМ по сравнению с лицами со стабильной стенокардией, нестабильной стенокардией напряжения, иными сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровым контролем [31, 36].

Y.Q. Li с коллегами также показали, что уровень всех четырех плазменных миРНК (miR-1, miR-133a, miR-208b и miR-499) был значительно выше у пациентов с острым ИМ, чем у здоровых лиц. Экспрессия специфичных для сердца миРНК у пациентов с острым инфарктом

миокарда была близка к базовой к моменту выписки из стационара [51]. Повышенный уровень miR-133a у пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST был связан с уменьшением размера «спасенного» миокарда (различия между фактическим размером инфаркта и возможным), большим размером ИМ и более выраженным реперфузионным повреждением [52].

Метаанализ этих четырех миРНК, который включал 19 исследований, показал, что все они могут быть использованы в качестве диагностических биомаркеров ИМ, но большей прогностической ценностью обладали miR-499 (чувствительность 88 % и специфичность 87 %), miR-133a (чувствительность 89 % и специфичность 87 %), чем miR-208b (чувствительность 78 % и специфичность 88 %) и miR-1 (чувствительность 63 % и специфичность 76 %) [53]. Прогностическую ценность miR-499 подтвердил результат еще одного метаанализа, который включал 26 исследований (1973 человека с ИМ и 1236 – контроля), в нем установлена чувствительность 76 %, специфичность 82 % [54]. Недавний метаанализ, проведенный на 10 контролируемых исследованиях типа «случай–контроль» и включающий более 1000 пациентов, подтвердил прогностическую ценность измерения уровня miRNA-133a в сыворотке или плазме крови, которая сопоставима с описанными выше: чувствительность 84 %, специфичность 82 % [55]. В другом метаанализе, включающем 6 исследований и около 826 пациентов с ИМ и 426 – контроля, установлено, что miRNA-208b может использоваться в качестве биомаркера ИМ (чувствительность 82 %, специфичность 83 %) [56].

Помимо вышеназванных, в качестве диагностических маркеров ИМ рассматриваются другие миРНК. Так, у пациентов с ИМ (с подъемом сегмента ST и без) зафиксирована повышенная экспрессия miR-221-3р, также связанная с содержанием тропонина, со значениями шкалы GRACE, Synthax и систолической функцией миокарда левого желудочка [57]. У 90 пациентов с острым ИМ в четырех контрольных точках (при поступлении, через 6, 12 и 24 ч) в крови исследовали уровень miR-124 и его корреляцию с концентрацией тропонина cTnI и изоэнзима СК-МВ. Выявлено увеличение содержания miR-124 у пациентов с ИМ с достижением пика через 6 ч после появления симптомов, причем повышение было более ранним, чем возрастание уровня тропонина cTnI и изоэнзима СК-МВ, но с позитивной корреляцией. Чувствительность составила 53 %, специфичность – 91 %; авторы заключают, что miR-124 может рассматриваться в качестве раннего диагностического маркера ИМ [58].

В экспериментах на модельных животных с ишемией и реперфузией показано снижение экспрессии miR-320. При нокаутировании miR-320 наблюдался цитопротективный эффект, а ее сверхэкспрессия усиливала гибель и апоптоз кардиомиоцитов [59]. В проспективном исследовании с участием лиц с острой болью в груди, среди которых у 224 человек в дальнейшем был диагностирован острый ИМ, исследовали содержание нескольких miРНК, в том числе miR-320a. Установлено, что у пациентов с острым ИМ наблюдалось существенное увеличение уровня miR-320a по сравнению с остальными [34].

В качестве прогностического маркера развития ИМ рассматривают miR-92a, которая была идентифицирована в качестве кандидата при проведении крупномасштабного анализа микрочипов экспрессии miРНК в клетках эндотелия. На мышинных моделях показано, что анти-miРНК, в отличие от miR-92a, предотвращала эндотелиальную дисфункцию и сдерживала образование атеросклеротических бляшек [60]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* сверхэкспрессия miR-92a приводила к блокировке ангиогенеза, а введение анти-miРНК против miR-92a приводило к ускоренному росту кровеносных сосудов и функциональному восстановлению поврежденных тканей [61]. В ответ на клеточную активацию или апоптоз происходит высвобождение небольших мембранных везикул из клеток эндотелия [62]. Экспрессия miR-92a и количество эндотелиальных везикул CD31⁺/CD42b были выше в плазме крови лиц с ИМ, чем пациентов со стабильной стенокардией и здоровых людей. Также обнаружена положительная корреляция между уровнем эндотелиальных микрочастиц CD31⁺/CD42b⁻ и miR-92a у больных с ИМ, что может служить дополнительным диагностическим потенциалом при исследовании ИМ [63].

Перспективным для исследования представляется и miR-223, которая вовлечена в гипертрофию кардиомиоцитов и некроз. Экспрессия ее увеличена в пограничных зонах инфарктных тканей миокарда у людей с сердечной недостаточностью после ИМ [64]. На клеточных культурах показано, что miR-223 усиливает пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток в сердечных фибробластах и таким образом опосредует сердечный фиброз после ИМ [65]. Ее уровень в крови у пациентов с ИМ существенно повышен по сравнению с контролем [34].

Установлена корреляция между уровнем miR-21 в плазме крови и наличием у пациентов сердечной недостаточности, величиной фракции выброса и содержанием мозгового натрийуретического пептида [66]. В другом исследовании обнаружено, что содержание miR-21 в

плазме крови пациентов с ИМ существенно больше, чем у здоровых лиц и больных сердечной недостаточностью [67]. Механизм действия miR-21 заключается в ингибировании апоптоза через PDCD4/AP-1 в инфарктных кардиомиоцитах и стимулировании экспрессии фактора роста сосудов эндотелия. На мышинных моделях ИМ показан терапевтический эффект от введения в клетки миокарда внеклеточных везикул, обогащенных miR-21 [68].

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ miРНК ПРИ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА

Терапия после ИМ заключается в регенерации новой функциональной ткани миокарда — образовании новых сократительных кардиомиоцитов и реваскуляризации в поврежденной области. Сердце взрослого млекопитающего может регенерировать во время физиологического старения и после травм, тем не менее его регенеративная способность очень ограничена и не может компенсировать потерю количества функциональной ткани после ИМ. Стимуляция регенеративной способности человеческого сердца может быть основным вариантом восстановления сердечной функции после ИМ [69].

Ремоделирование левого желудочка после ИМ — динамичный процесс, который зависит от размера инфаркта, генетических и эпигенетических факторов [70]; в последнее время наблюдается рост интереса к роли в нем воспалительного процесса [71]. Раннее выявление патологических признаков ремоделирования левого желудочка является серьезной клинической проблемой при лечении пациентов с постинфарктным синдромом. Натрийуретические пептиды считаются современным золотым стандартом биомаркера повреждения сердечной мышцы. Ограничением использования служит то, что их содержание повышается только после изменения функции левого желудочка (ЛЖ) и существенного ремоделирования [72]. Большинство случаев сердечной недостаточности после ИМ происходит с сохраненной функцией ЛЖ и не может быть зафиксировано изменениями концентрации натрийуретических пептидов [73].

Ремоделирование левого желудочка после ИМ состоит из нескольких фаз и вовлекает несколько типов клеток сердца, включая кардиомиоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки и лейкоциты [74]. Острая фаза после ИМ отмечается гибелью кардиомиоцитов и последующим привлечением эффекторов воспаления для удаления мертвых клеток и начала процесса восстановления. Далее следует подострая фаза, когда воспалительный процесс завершается, а пролиферация фи-

бробластов и секреция белков внеклеточного матрикса приводят к образованию рубцов. Хроническое продолжение этих процессов и влияние молекулярных изменений на сердечную функцию определяют исход ремоделирования [74, 75].

На сегодняшний день для процесса ремоделирования сердца найдено значительное количество дифференциально регулируемых миРНК, что указывает на их потенциальную роль в развитии сердечных заболеваний [76] (таблица). В то же время ставится под сомнение целесообразность исследования отдельных miRNA в силу низкой чувствительности такого анализа. В случае же исследования пула miRNA их совместная статистическая значимость и прогностическая ценность могут быть достаточно высокими. Так, для 11 miRNA (miR-193b-5p, miR-15a-5p, miR-29a-5p, miR-629-5p, miR-200a-3p, miR-4485-3p, miR-1278, miR-212-5p, miR-208a-3p, miR-221-5p и miR-423-5p) отношение шансов

неблагоприятного ремоделирования составляет 0,712, 95%-й доверительный интервал 0,582–0,841, $p < 0,05$. В разных комбинациях выше-названные миРНК регулируют экспрессию генов-мишеней, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [77]. В аналогичном исследовании, включавшем 15 miRNA (miR-21-5p, miR-29a-3p, miR-29b-3p, miR-29c-3p, miR-30a-5p, miR-30d-5p, miR-100-5p, miR-146a-5p, miR-146b-5p, miR-150-5p, miR-194-5p, miR-223-3p, miR-378c, miR-423-5p, miR-744-5p), получены еще более высокие уровни значимости, достигшие $p = 0,007$ [78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно констатировать, что концентрация миРНК в плазме крови может иметь прогностическое значение в процессе как развития ИМ, так и моделирования сердца после ИМ.

миРНК, ассоциированные с процессами ремоделирования

миРНК	Ген	Локализация на хромосоме (по версии генома GRCh38/hg38)
miR-21-5p	<i>MIR21</i>	chr17:59,841,266-59,841,337
miR-29a-3p	<i>MIR29A</i>	chr7: 130876747-130876810
miR-29b-3p	<i>MIR29B1</i>	chr7:130,877,459-130,877,539
miR-29c-3p	<i>MIRN29C</i>	chr1:207,801,852-207,801,939
miR-30a-5p	<i>MIRN30A</i>	chr6:71,403,551-71,403,621
miR-30d-5p	<i>MIR30D</i>	chr8:134,804,876-134,804,945
miR-100-5p	<i>MIR100</i>	chr11:122,152,229-122,152,308
miR-146a-5p	<i>MIR146A</i>	chr5:160,485,352-160,485,450
miR-146b-5p	<i>MIR146B</i>	chr10:102,436,512-102,436,584
miR-150-5p	<i>MIR150</i>	chr19:49,500,785-49,500,868
miR-194-5p	<i>MIR194</i>	chr1:220,118,157-220,118,241
miR-223-3p	<i>MIR223</i>	chrX:66,018,870-66,018,979
miR-378c	<i>MIR378C</i>	chr10:130,962,588-130,962,668
miR-423-5p	<i>MIR423</i>	chr17:30,117,079-30,117,172
miR-744-5p	<i>MIR744</i>	chr17:12,081,899-12,081,996
miR-193b-5p	<i>MIR193B</i>	chr16:14,303,967-14,304,049
miR-15a-5p	<i>MIR15A</i>	chr13:50,049,119-50,049,201
miR-29a-5p	<i>MIR29A</i>	chr7:130,876,747-130,876,810
miR-629-5p	<i>MIR629</i>	chr15:70,079,372-70,079,468
miR-200a-3p	<i>MIR200A</i>	chr1:1,167,863-1,167,952
miR-4485-3p	<i>MIR4485</i>	chr11:10,508,270-10,508,326
miR-1278	<i>MIR1278</i>	chr1:193,136,503-193,136,583
miR-212-5p	<i>MIR212</i>	chr17:2,050,271-2,050,380
miR-208a-3p	<i>MIR208A</i>	chr14:23,388,596-23,388,666
miR-221-5p	<i>MIR221</i>	chrX:45,746,157-45,746,266
miR-423-5p	<i>MIR423</i>	chr17:30,117,079-30,117,172

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке интеграционного проекта 0324-2018-0040 и РФФИ (грант № 17-04-02120).

ЛИТЕРАТУРА

1. Saleh M., Ambrose J.A. Understanding myocardial infarction // *F1000Res*. 2018. Vol. 7. ID 1378.
2. Mythili S., Malathi N. Diagnostic markers of acute myocardial infarction // *Biomed. Rep.* 2015. Vol. 3, N 6. P. 743–748.
3. Ishii H., Amano T., Matsubara T., Murohara T. Pharmacological intervention for prevention of left ventricular remodeling and improving prognosis in myocardial infarction // *Circulation*. 2008. Vol. 118. P. 2710–2718.
4. Heil B., Tang W.H. Biomarkers: their potential in the diagnosis and treatment of heart failure // *Cleve. Clin. J. Med.* 2015. Vol. 82. P. S28–S35.
5. Daniels L.B., Laughlin G.A., Clopton P., Maisel A.S., Barrett-Connor E. Minimally elevated cardiac troponin T and elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality in older adults: results from the Rancho Bernardo Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52, N 6. P. 450–459.
6. Vasile V.C., Babuin L., Giannitsis E., Katus H.A., Jaffe A.S. Relationship of MRI-determined infarct size and cTnI measurements in patients with ST-elevation myocardial infarction // *Clin. Chem.* 2008. Vol. 54, N 3. P. 617–619.
7. Swaminathan R., Butt A.N. Circulating nucleic acids in plasma and serum: recent developments // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1075. P. 1–9.
8. Chan K.C., Lo Y.M. Circulating nucleic acids as a tumor marker // *Histol. Histopathol.* 2002. Vol. 17. P. 937–943.
9. Fleischacker M., Schmidt B. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer – a survey. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. Vol. 1775. P. 181–232.
10. Esteller M. Non-coding RNAs in human diseases // *Nat. Rev. Genet.* 2011. Vol. 12. P. 861–874.
11. Yuan T., Huang X., Woodcock M., Du M., Dittmar R., Wang Y., Tsai S., Kohli M., Boardman L., Patel T., Wang L. Plasma extracellular RNA profiles in healthy and cancer patients // *Sci Rep.* 2016. Vol. 6. ID 19413.
12. Melman Y.F., Shah R., Danielson K., Xiao J., Simonson B., Barth A., Chakir K., Lewis G.D., Lavender Z., Truong Q.A., Kleber A., Das R., Rosenzweig A., Wang Y., Kass D.A., Singh J.P., Das S. 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, N 25. P. 2202–2216.
13. Dickinson B.A., Semus H.M., Montgomery R.L., Stack C., Latimer P.A., Lewton S.M., Lynch J.M., Hullinger T.G., Seto A.G., van Rooij E. Plasma microRNAs serve as biomarkers of therapeutic efficacy and disease progression in hypertension-induced heart failure // *Eur. J. Heart Failure*. 2013. Vol. 15, N 6. P. 650–659.
14. Balaj L., Lessard R., Dai L., Cho Y.-J., Pomeroy S.L., Breakefield X.O., Skog J. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences // *Nat. Commun.* 2011. Vol. 2, N 1. ID 9.
15. Ohshima K., Inoue K., Fujiwara A., Hatakeyama K., Kanto K., Watanabe Y., Muramatsu K., Fukuda Y., Ogura S.-i., Yamaguchi K., Mochizuki T. Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, N 10. ID e13247.
16. Chen C., Zhou Y., Wang J., Yan Y., Peng L., Qiu W. Dysregulated microRNA involvement in multiple sclerosis by induction of T helper 17 cell differentiation // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. ID 1256.
17. Gandhi R. miRNA in multiple sclerosis: search for novel biomarkers // *Mult. Scler. J.* 2015. Vol. 21, N 9. P. 1095–1103.
18. Sun T., Dong Y.H., Du W., Shi C.-Y., Wang K., Tariq M.-A., Wang J.-X., Li P.-F. The role of microRNAs in myocardial infarction: from molecular mechanism to clinical application // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, N 4. ID 745.
19. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. Vol. 9. ID 402.
20. Krol J., Loedige I., Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay // *Nat. Rev. Genet.* 2010. Vol. 11, N 9. P. 597–610.
21. Iftikhar H., Carney G.E. Evidence and potential in vivo functions for biofluid miRNAs: From expression profiling to functional testing: Potential roles of extracellular miRNAs as indicators of physiological change and as agents of intercellular information exchange // *Bioessays*. 2016. Vol. 38, N 4. P. 367–378.
22. Gallo A., Tandon M., Alevizos I., Illei G.G. The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 3. ID e30679.
23. Vickers K.C., Palmisano B.T., Shoucri B.M., Shamburek R.D., Remaley A.T. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins // *Nat. Cell Biol.* 2011. Vol. 13, N 4. P. 423–433.
24. Arroyo J.D., Chevillet J.R., Kroh E.M., Ruf I.K., Pritchard C.C., Gibson D.F., Mitchell P.S., Bennett C.F., Pogosova-Agadjanyan E.L., Stirewalt D.L., Tait J.F., Tewari M. Argonaute 2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011. Vol. 108, N 12. P. 5003–5008.
25. Poller W., Dimmeler S., Heymans S., Zeller T., Haas J., Karakas M., Leistner D.-M., Jakob P., Nakagawa S., Blankenberg S., Engelhardt S., Thum T., Weber C., Meder B., Hajjar R., Landmesser U. Non-coding RNAs in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39, N 29. P. 2704–2716.
26. Sellers J.R. Myosins: a diverse superfamily // *Biochim. Biophys. Acta.* 2000. Vol. 1496, N 1. P. 3–22.
27. van Rooij E., Sutherland L.B., Qi X., Richardson J.A., Hill J., Olson E.N. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA // *Science*. 2007. Vol. 316, N 5824. P. 575–579.
28. Callis T.E., Pandya K., Seok H.Y., Tang R.-H., Tatsuguchi M., Huang Z.-P., Chen J.-F., Deng Z., Gunn B., Shumate J., Willis M.S., Selzman C.H.,

- Wang D.-Z. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice // *J. Clin. Invest.* 2009. Vol. 119. P. 2772–2786.
29. Tony H., Meng K., Wu B., Yu A., Zeng Q., Yu K., Zhong Y. MicroRNA-208a dysregulates apoptosis genes expression and promotes cardiomyocyte apoptosis during ischemia and its silencing improves cardiac function after myocardial infarction // *Mediators Inflamm.* 2015. Vol. 25. ID 479123.
 30. Xiao J., Shen B., Li J., Lv D., Zhao Y., Wang F., Xu J. Serum microRNA-499 and microRNA-208a as biomarkers of acute myocardial infarction // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014. Vol. 7, N 1. P. 136–141.
 31. Wang G.K., Zhu J.Q., Zhang J.-T., Li Q., Li Y., He J., Qin Y.-W., Jing Q. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. P. 659–666.
 32. D'Alessandra Y., Devanna P., Limana F., Straino S., di Carlo A., Brambilla P.G., Rubino M., Carena M.C., Spazzafumo L., de Simone M., Micheli B., Biglioli P., Achilli F., Martelli F., Maggolini S., Marenzi G., Pompilio G., Capogrossi M.C. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31, N 22. P. 2765–2773.
 33. Han Z., Zhang L., Yuan L., Liu X., Chen X., Ye X., Yang C., Yan Z. Change of plasma microRNA-208 level in acute myocardial infarction patients and its clinical significance // *Ann. Transl. Med.* 2015. Vol. 3, N 20. ID 307.
 34. Devaux Y., Vausort M., Goretti E., Nazarov P.V., Azuaje F., Gilson G., Corsten M.F., Schroen B., Lair M.L., Heymans S., Wagner D.R. Use of circulating microRNAs to diagnose acute myocardial infarction // *Clin. Chem.* 2012. Vol. 58. P. 559–567.
 35. Corsten M.F., Dennert R., Jochems S., Kuznetsova T., Devaux Y., Hofstra L., Wagner D.R., Staessen J.A., Heymans S., Schroen B. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010. Vol. 3, N 6. P. 499–506.
 36. 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. Vol. 51. P. 872–875.
 37. Gidlöf O., Andersson P., van der Pals J., Götberg M., Erlinge D. 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. Vol. 118, N 4. P. 217–226.
 38. Liang Y., Ridzon D., Wong L., Chen C. Characterization of microRNA expression profiles in normal human tissues // *BMC Genom.* 2007. Vol. 8. ID 166.
 39. Shieh J.T., Huang Y., Gilmore J., Srivastava D. Elevated miR-499 levels blunt the cardiac stress response // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, N 5. ID e19481.
 40. Adachi T., Nakanishi M., Otsuka Y., Nishimura K., Hirokawa G., Goto Y., Nonogi H., Iwai N. Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction // *Clin. Chem.* 2010. Vol. 56, N 7. P. 1183–1185.
 41. Chen X., Zhang L., Su T., Li H., Huang Q., Wu D., Yang C., Han Z. Kinetics of plasma microRNA-499 expression in acute myocardial infarction // *J. Thorac. Dis.* 2015. Vol. 7, N 5. P. 890–896.
 42. Shalaby S.M., El-Shal A.S., Shoukry A., Khedr M.H., Abdelraheim N. Serum miRNA-499 and miRNA-210: a potential role in early diagnosis of acute coronary syndrome // *IUBMB Life.* 2016. Vol. 68. P. 673–82.
 43. Matkovich S.J., Wang W., Tu Y., Eschenbacher W.H., Dorn L.E., Condorelli G., Diwan A., Nerbonne J.M., Dorn G.W. MicroRNA-133a protects against myocardial fibrosis and modulates electrical repolarization without affecting hypertrophy in pressure-overloaded adult hearts // *Circ. Res.* 2010. Vol. 106. P. 166–175.
 44. Koutsoulidou A., Mastroiannopoulos N.P., Furling D., Uney J.B., Phylactou L.A. Expression of miR-1, miR-133a, miR-133b and miR-206 increases during development of human skeletal muscle // *BMC Dev. Biol.* 2011. Vol. 11, N 1. ID 34.
 45. Chen J.F., Mandel E.M., Thomson J.M., Wu Q., Callis T.E., Hammond S.M., Conlon F.L., Wang D.-Z. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation // *Nat. Genet.* 2006. Vol. 38, N 2. P. 228–233.
 46. Townley-Tilson W.H., Callis T.E., Wang D. MicroRNAs 1, 133, and 206: Critical factors of skeletal and cardiac muscle development, function, and disease // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2010. Vol. 42. P. 1252–1255.
 47. Bostjancic E., Zidar N., Stajer D., Glavac D. MicroRNAs miR-1, miR-133a, miR-133b and miR-208 are dysregulated in human myocardial infarction // *Cardiology.* 2010. Vol. 115. P. 163–169.
 48. Wang R., Li N., Zhang Y., Ran Y., Pu J. Circulating microRNAs are promising novel biomarkers of acute myocardial infarction // *Intern. Med.* 2011. Vol. 50. P. 1789–1795.
 49. Ai J., Zhang R., Li Y., Pu J., Lu Y., Jiao J., Li K., Yu B., Li Z., Wang R., Wang L., Li Q., Wang N., Shan H., Li Z., Yang B. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 391. P. 73–77.
 50. Cheng Y., Tan N., Yang J., Liu X., Cao X., He P., Dong X., Qin S., Zhang C. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction // *Clin. Sci. (Lond).* 2010. Vol. 119. P. 87–95.
 51. Li Y.Q., Zhang M.F., Wen H.Y., Hu C.L., Liu R., Wei H.Y., Ai C.M., Wang G., Liao X.X., Li X. Comparing the diagnostic values of circulating microRNAs and cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction // *Clinics (Sao Paulo).* 2013. Vol. 68, N 1. P. 75–80.
 52. Eitel I., Adams V., Dieterich P., Fuernau G., de Waha S., Desch S., Schuler G., Thiele H. Relation of circulating microRNA-133a concentrations with myocardial damage and clinical prognosis in ST-elevation myocardial infarction // *Am. Heart J.* 2012. Vol. 164. P. 706–714.
 53. Cheng C., Wang Q., You W., Chen M., Xia J. MiRNAs as biomarkers of myocardial infarction: a meta-analysis // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 2. ID e88566.
 54. Wang Q., Ma J., Jiang Z., Wu F., Ping J., Ming L. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers

- for acute myocardial infarction in Asian populations. A systematic review and meta-analysis // *Medicine* (Baltimore). 2017. Vol. 96, N. 24. ID e7173.
55. **Zhu L., Liu F., Xie H., Feng J.** Diagnostic performance of microRNA-133a in acute myocardial infarction: A meta-analysis // *Cardiol. J.* 2018. Vol. 25, N 2. P. 260–267.
 56. **Zhang W.Q., Xie B.Q.** A meta-analysis of the relations between blood microRNA-208b detection and acute myocardial infarction // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 21. P. 848–854.
 57. **Coskunpinar E., Cakmak H.A., Kalkan A.K., Tiryakoglu N.O., Erturk M., Ongen Z.** Circulating miR-221-3p as a novel marker for early prediction of acute myocardial infarction // *Gene.* 2016. Vol. 591, N 1. P. 90–96.
 58. **Guo M.L., Guo L.L., Weng Y.Q.** Implication of peripheral blood miRNA-124 in predicting acute myocardial infarction // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 21. P. 1054–1059.
 59. **Ren X.P., Wu J., Wang X., Sartor M.A., Qian J., Jones K., Nicolaou P., Pritchard T.J., Fan G.-C.** MicroRNA-320 is involved in the regulation of cardiac ischemia/reperfusion injury by targeting heat-shock protein 20 // *Circulation.* 2009. Vol. 119, N 17. P. 2357–2366.
 60. **Loyer X., Potteaux S., Vion A.-C., Guérin C.L., Boukroun S., Rautou P.-E., Ramkhalawon B., Esposito B., Daloz M., Paul J.-L., Julia P., Maccario J., Boulanger C.M., Mallat Z., Tedgui A.** Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice // *Circ. Res.* 2014. Vol. 114, N 3. P. 434–443.
 61. **Bonauer A., Carmona G., Iwasaki M., Mione M., Koyanagi M., Fischer A., Burchfield J., Fox H., Doebele C., Ohtani K., Chavakis E., Potente M., Tjwa M., Urbich C., Zeiher A.M., Dimmeler S.** MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice // *Science.* 2009. Vol. 324, N 5935. P. 1710–1713.
 62. **Nomura S.** Microparticle and atherothrombotic diseases // *J. Atheroscler. Thromb.* 2016. Vol. 23, N 1. P. 1–9.
 63. **Zhang Y., Cheng J., Chen F., Wu C., Zhang J., Ren X., Pan Y., Nie B., Li Q., Li Y.** Circulating endothelial microparticles and miR-92a in acute myocardial infarction // *Biosci. Rep.* 2017. Vol. 37, N 2. pii BSR20170047.
 64. **van Rooij E., Sutherland L.B., Thatcher J.E., DiMaio J.M., Naseem R.H., Marshall W.S., Hill J.A., Olson E.N.** Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008. Vol. 105. P. 13027–13032.
 65. **Liu X., Xu Y., Deng Y., Li H.** MicroRNA-223 regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction by targeting RASA1 // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 46, N 4. P. 1439–1454.
 66. **Zhang J., Xing Q., Zhou X., Li J., Li Y., Zhang L., Zhou Q., Tang B.** Circulating miRNA-21 is a promising biomarker for heart failure // *Mol. Med. Rep.* 2017. Vol. 16, N 5. P. 7766–7774.
 67. **Zhang Y., Liu Y.J., Liu T., Zhang H., Yang S.J.** Plasma microRNA-21 is a potential diagnostic biomarker of acute myocardial infarction // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016. Vol. 20, N 2. P. 323–329.
 68. **Song Y., Zhang C., Zhang J., Jiao Z., Dong N., Wang G., Wang Z., Wang L.** Localized injection of miRNA-21-enriched extracellular vesicles effectively restores cardiac function after myocardial infarction // *Theranostics.* 2019. Vol. 9, N 8. P. 2346–2360.
 69. **Li N., Rochette L., Rosenblatt-Velin N.** Heart regeneration after myocardial infarction: the role of microRNAs // *Non-coding RNA Investigation.* 2018. Vol. 2, N 5. ID 26.
 70. **Heusch G., Libby P., Gersh B., Yellon D., Böhm M., Lopaschuk G., Opie L.** Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure // *Lancet.* 2014. Vol. 383. P. 1933–1943.
 71. **Abbate A., Kontos M.C., Abouzaki N.A., Melchior R.D., Thomas C., van Tassel B.W., Oddi C., Carbone S., Trankle C.R., Roberts C.S., Mueller G.H., Gambill M.L., Christopher S., Markley R., Vetovec G.W., Dinarello C.A., Biondi-Zoccai G.** Comparative safety of interleukin-1 blockade with anakinra in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the VCU-ART and VCU-ART2 pilot studies) // *Am. J. Cardiol.* 2015. Vol. 115. P. 288–292.
 72. **Talwar S., Squire I.B., Downie P.F., McCullough A.M., Campton M.C., Davies J.E., Barnett D.B., Ng L.L.** Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction // *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21. P. 1514–1521.
 73. **Sanders-van Wijk S., van Empel V., Davarzani N., Maeder M.T., Handschin R., Pfisterer M.E., Brunner-La Rocca H.P.** Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction // *Eur. J. Heart Fail.* 2015. Vol. 17. P. 1006–1014.
 74. **Burchfield J.S., Xie M., Hill J.A.** Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2 // *Circulation.* 2013. Vol. 128. P. 388–400.
 75. **Anzai T.** Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling: a double-edged sword // *Circ. J.* 2013. Vol. 77. P. 580–587.
 76. **Gupta S., Chatterjee P.** Role of non-coding RNA in cardiac remodeling // *Non-coding RNA Investigation.* 2019. Vol. 3. ID 12.
 77. **Shah R., Ziegler O., Yeri A., Liu X., Murthy V., Rabideau D., Xiao C.Y., Hanspers K., Belcher A., Tackett M., Rosenzweig A., Pico A.R., Januzzi J.L., Das S.** MicroRNAs associated with reverse left ventricular remodeling in humans identify pathways of heart failure progression // *Circ. Heart Fail.* 2018. Vol. 11. ID e004278.
 78. **Danielson K.M., Shah R., Yeri A., Liu X., Camacho Garcia F., Silverman M., Tanriverdi K., Das A., Xiao C., Jerosch-Herold M., Heydari B., Abbasi S., Van Keuren-Jensen K., Freedman J.E., Wang Y.E., Rosenzweig A., Kwong R.Y., Das S.** Plasma circulating extracellular RNAs in left ventricular remodeling post-myocardial infarction // *EBio Medicine.* 2018. Vol. 32. P. 172–181.

**miRNA AS DIAGNOSTIC MARKERS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
AND HEART MUSCLE REMODELING**

**D.E. Ivanoshchuk^{1,2,3}, A.S. Rozanov¹, P.S. Orlov^{1,2,3}, S.V. Mikhaylova¹, E.V. Shakhtshneyder^{1,2,3},
M.V. Kruchinina², M.I. Voevoda^{1,2,3}**

*¹Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev av., 10*

*²Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

*³Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2*

Cardiovascular diseases, in particular myocardial infarction (MI), are one of the most common causes of death in the world. Today, a significant problem for assessing of MI and post-infarction complications risks is the insufficient sensitivity and prognostic values of modern methods and markers. Therefore, the identification of new markers with high specificity and sensitivity is an important task. Recently, much attention has been paid to the study of extracellular RNAs, which are relatively stable in biological fluids. In this article, we overviewed some miRNAs, which are considered as potential markers for the diagnosis of MI and prediction of its adverse effects.

Keywords: myocardial infarction, remodeling, miRNA, diagnostic markers, RNA, gene expression.

*Статья поступила 1 июня 2019 г.,
принята в печать 18 июня 2019 г.*