

МикроРНК как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний

У. А. Халилова

В. В. Скворцов¹, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Резюме. Сердечно-сосудистые заболевания, особенно ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются наиболее распространенными заболеваниями во всем мире. Более 50% смертности приходится на данную патологию. В последние десятилетия существует тенденция к «омоложению» сердечно-сосудистых заболеваний — прежде всего гипертонической болезни и ИБС, что вызывает особую тревогу. Общеизвестно, что основным этиологическим моментом развития ИБС является атеросклероз. ИБС включает в себя целый ряд клинических диагнозов (стенокардия, инфаркт миокарда и т. д.) и связана с атеросклерозом, распространенным дегенеративным заболеванием, при котором липиды и фиброзный матрикс откладываются в артериальной стенке с формированием атероматозной бляшки. Разрыв нестабильных бляшек в коронарных артериях приводит к высвобождению тромбогенного содержимого в просвет сосуда, приводя к тромбозу коронарных артерий, окклюзии и последующему инфаркту миокарда — критическому состоянию с высокой смертностью [5]. Несмотря на большое количество известных факторов риска, влияющих на развитие данного заболевания, существуют данные, подтвержденные крупными исследованиями, о наличии генетической предрасположенности к нему.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистые болезни, генетические факторы, ишемическая болезнь сердца, ген, полиморфизм, микроРНК, атеротромботическая болезнь, острый инфаркт миокарда, тромбоцит, коагуляция, гемостаз, скрининг, ранняя диагностика, биомаркеры, сердечные тропонины.

Для цитирования: Халилова У. А., Скворцов В. В. МикроРНК как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний // Лечащий Врач. 2021; 7 (24): 34-38. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.007

Micro-RNA as a predictor of cardiovascular diseases

U. A. Khalilova, V. V. Skvortsova¹

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Cardiovascular diseases, especially coronary heart disease (CHD), are the most common diseases worldwide. More than 50% of mortality occurs in this pathology. In recent decades, there is a tendency to «rejuvenate» cardiovascular diseases — primarily hypertension and CHD, which is of particular concern [6, 8]. It is generally recognized that atherosclerosis is the main etiological moment in the development of coronary heart disease. CHD includes a number of clinical diagnoses (angina pectoris, myocardial infarction, etc.) and is associated with atherosclerosis, a common degenerative disease in which lipids and the fibrous matrix are deposited in the arterial wall with the formation of an atheromatous plaque. Rupture of unstable plaques in the coronary arteries leads to the release of thrombogenic contents into the lumen of the vessel, leading to coronary artery thrombosis, occlusion and subsequent myocardial infarction, critical state with high mortality [5]. Despite the large number of known risk factors affecting the development of this disease, there is evidence, confirmed by large studies, about the presence of a genetic predisposition to this disease.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular diseases, genetic factors, ischemic heart disease, gene, polymorphism, micro-RNA, atherothrombotic disease, acute myocardial infarction, platelet, coagulation, hemostasis, screening, early diagnosis, biomarkers, cardiac troponins.

For citation: Skvortsov V. V., Khalilova U. A. Micro-RNA as a predictor of cardiovascular diseases // Lechaschy Vrach. 2021; 7 (24): 34-38. DOI: 10.51793/OS.2021.24.7.007

В настоящее время современные генетические технологии распознали гены, участвующие в регуляции эмбрионального развития сосудов и сердца (вазкулогенез и ангиогенез). Кроме того, изучены и расшифрованы карты генов врожденных аномалий крупных сосудов и пороков сердца. Благодаря молекулярной генетике выявлены основные нарушения электрофизиологии сердца (аритмий и кардиомиопатий) и решены основные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) мультифакториальной природы — атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) [28, 29].

Как же все-таки наследуются мультифакториальные болезни (МФЗ) сердца и сосудов и как отличить их от моногенных заболеваний? Во-первых, генетическая диагностика и медико-генетическое консультирование осуществляются совершенно иным способом. Во-вторых, огромную роль в этиологии и патогенезе данной группы болезней играет взаимосвязь многочисленных модифицированных (курение, пищевые привычки и двигательная активность, стресс, дислипидемия, АГ, ожирение и характер распределения жира в организме, сахарный диабет) и немодифицированных (мужской пол, отягощенный наследственный анамнез, возраст) факторов риска ССЗ. Вот почему генетическая расшифровка этих заболеваний оставляет желать лучшего. Однако надежда

¹ Контактная информация: vskvortsov1@ya.ru

возлагается именно на генетические технологии, которые показывают неплохие результаты в расшифровке основных пусковых механизмов развития МФЗ сердечно-сосудистой системы (ССЗ) [26, 27].

Рассмотрим основные задачи молекулярно-генетических исследований в кардиологии:

1) изучение патофизиологии болезней на молекулярном уровне дает возможность идентифицировать болезни разной этиологии, распознать основные метаболические пути, выявить новые молекулы, определяющие метаболические пути, разработать новые методы лечения на основе обнаруженных мишеней;

2) создание генетических тестов выявляет лиц, склонных к заболеванию, проведение фармакогенетического тестирования важно и для эффективной терапии [19].

Подавляющее большинство ССЗ по своей генетической природе относятся к полигенным заболеваниям. Широкая часть популяции представлена полиморфизмом генов, ответственных за предрасположенность к данной группе болезней. Среди здоровой популяции аллели, ассоциированные с МФЗ, встречаются с частотой около 10% [13, 14]. В отличие от моногенных заболеваний (наследуемых по законам Менделя), в основе которых лежат редко встречающиеся мутации «главных» генов, частота появления которых достаточно высока, проявления МФЗ (полигенные заболевания, представленные множеством аллелей генов) по отдельности незначительны, в связи с чем болезнь является результатом аддитивного действия неблагоприятной комбинации (генетических ансамблей) функционально патогенных аллелей у конкретного человека.

К примеру, в развитии ИБС играет роль взаимодействия гена конкретного человека и факторов внешней среды. Современная теория патогенеза атеросклероза позволяет определить группы кандидатных генов, нарушения структуры и функции которых принимают участие в патогенезе атерогенных заболеваний, включая ИБС [51].

Ученые признают, что в патогенезе, а также в ближайшем и отдаленном прогнозах ССЗ имеют значение многочисленные анамнестические, клинические, биохимические и функциональные факторы. Однако нет единого мнения отечественных и зарубежных экспертов о степени вклада этих факторов в формирование отдаленных исходов [15].

Человека нельзя назвать идеальным объектом генетического исследования, потому что у него маленькое количество потомков, большой хромосомный ряд, недопустимо экспериментальное скрещивание и относительно поздно включается репродуктивная функция. С точки зрения медицинской генетики существует несколько методов исследования человека — генеалогический (семейный), близнецовый, цитогенетический, биохимический и популяционно-статистический [40].

С помощью близнецового метода удалось внести существенный вклад в изучение связи между генетическими факторами и острым коронарным синдромом (ОКС) помимо тех исследований, которые проводились другими методами медицинской генетики. Благодаря им также осуществлялись семейные исследования [4].

В настоящий момент клиническая медицина активно использует генетические методы для решения ряда следующих задач:

- диагностика наследственных и инфекционных заболеваний;
- патогенетическое лечение наследственных заболеваний;

- генотерапия наследственных, вирусных и онкологических болезней;
- производство лекарств на основе генной инженерии;
- первичная и вторичная профилактика наследственных заболеваний [2].

Благодаря идеям «новой биологии» в последние годы в медицине появилось новое направление — генетическая кардиология, которая включает в себя концепции и технологии молекулярной генетики для изучения этиологии и патогенеза клинического полиморфизма ССЗ у человека. Впервые были исследованы молекулярные основы семейных случаев ЭКГ-синдрома удлиненного интервала QT (LQTS) и кардиомиопатий [3].

Результаты генетических исследований дают нам полное представление о биологической сущности ССЗ, позволяют проводить раннюю диагностику, адекватное лечение и профилактику, что в итоге влияет на улучшение качества жизни больных [39].

Основная тактика в поиске генетических факторов риска развития МФЗ — это анализ генов (анализ ассоциаций полиморфизма генов), которые играют важную роль в развитии заболеваний [9]. В ходе генетического анализа ССЗ кардиологи и генетики сталкиваются с несколькими феноменами, затрудняющими процесс изучения и расшифровки полученных данных, а именно:

- 1) клинический полиморфизм моногенных форм;
- 2) генетическая гетерогенность большинства моногенных заболеваний;
- 3) клинический континуум МФЗ;
- 4) гетерогенность МФЗ по многим генам [19].

Как говорилось ранее, многие менделирующие (моногенные) заболевания относятся к ранним формам ССЗ, например, семейная гиперхолестеринемия. Однако в большинстве случаев ранних ССЗ тип наследования менее простой. Генетическая склонность к ИБС обусловлена сложными взаимодействиями множества генов, а также факторами окружающей среды, образа жизни, случайными факторами. Таким образом, ССЗ, ассоциированные с атеросклерозом, — это МФЗ. Точные механизмы этих взаимодействий пока недостаточно хорошо изучены. Вероятно, поэтому семейный анамнез в настоящее время не включен наряду с другими установленными факторами риска, такими как дислипидемия, АГ и курение, в большинство широко применяемых алгоритмов оценки сердечно-сосудистого риска (SCORE и др., исключение составляет алгоритм PROCAM) [12].

Предполагается, что расшифровка генома человека представит медицинскому сообществу огромный спектр всех важнейших вариантов генетических дефектов, создающих предрасположенность к развитию коронарных заболеваний сердца и ассоциированных с атеросклеротическими ССЗ [34, 38]. Наиболее частым ССЗ во всем мире является острый инфаркт миокарда (ОИМ), который представляет собой главную угрозу здоровью человека. Благодаря ранней диагностике и своевременной терапии повреждение сердечной мышцы сводится к минимуму, что в свою очередь помогает значительно снизить смертность и улучшить прогноз.

В настоящий момент анализ сердечного тропонина Т (сTnT) является золотым стандартом диагностики ОИМ. Хотя сердечный тропонин помог клиницистам своевременно ставить диагноз и снижать смертность [11], но что делать с ложноположительными результатами у пациентов с хронической стабильной ИБС? Кроме того, уровень тропонина может повышаться и при других состояниях, таких как поврежде-

дение скелетных мышц [17], почечная недостаточность [18], сердечная недостаточность [19, 20] и другие повреждения, связанные с питанием. По данным многих авторов, ложноположительные результаты наблюдались и у здоровых лиц. Несмотря на то, что серийный анализ сердечного тропонина, с одной стороны, повышает его специфичность, но, с другой стороны, он может вызвать задержку в диагностике и лечении ОИМ. Отсюда следует, что необходимы новые биомаркеры с высокой чувствительностью и специфичностью, которые позволили бы проводить раннюю диагностику ОИМ и тем самым повышать выживаемость, избегать осложнений и улучшать качество жизни [31, 32].

В последние несколько лет были исследованы нуклеиновые кислоты, в частности микроРНК как биомаркер с повышенной чувствительностью и специфичностью при диагностике и прогнозировании различных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых.

МикроРНК представляет собой РНК, содержащую от 20 до 24 нуклеотидов, которые не обладают потенциалом кодировать белки, однако могут отрицательно регулировать гены. Действие микроРНК опосредовано их неполной гибридизацией с 3'-нетранслируемой областью целевой мРНК, имеющей комплементарные сайты [16].

Необходимо отметить, что микроРНК легко обнаружить в образцах крови, что позволяет использовать их в качестве биомаркеров заболеваний. Их стабильность в периферической крови осуществляется благодаря транспорту молекулами-носителями, такими как ЛПВП, белки, аргонант-2, экзосомы. В этом обзоре мы разберем экспрессию различных микроРНК, участвующих в дифференцировке кардиомиоцитов, в регуляции свертывающей системы крови и других биологических процессах, которые приводят непосредственно к ОИМ. Цель состоит в том, чтобы с помощью биомаркеров провести раннюю диагностику инфаркта миокарда, в результате чего мы сможем, в лучшем случае, избежать некроза миокарда, в худшем — сохранить большую часть рабочего миокарда благодаря своевременной диагностике. В итоге обоих сценариев мы получаем снижение смертности и улучшение качества жизни [24].

Разрыв атеросклеротической бляшки сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда [1]. Данные процессы регулируются биомаркерами кровообращения. В результате происходит ремоделирование эндотелия сосудов, что сопровождается увеличением концентрации маркеров воспаления и факторов свертывания крови. Остро возникший и резко выраженный дисбаланс между потребностью сердечной мышцы в кислороде и его доставкой приводит к ОИМ [22].

В работах ряда авторов говорится о роли микроРНК в метаболических процессах, которые приводят к некрозу кардиомиоцитов. Однако нет прямой связи между состоянием бляшки и наличием ишемии на уровне миокарда. Как и в случае высокочувствительных сердечных тропонинов, циркулирующие микроРНК в основном используются для оценки некроза миоцитов, который возникает после разрыва бляшки.

По данным последних исследований известно, что в качестве биомаркеров ОИМ могут быть использованы четыре специфических микроРНК — микроРНК-1, микроРНК-133а, микроРНК-208 и микроРНК-499. МикроРНК-1, микроРНК-133а представляют собой специфичные для мышц микроРНК, которые регулируют рост и дифференцировку кардиомио-

цитов [36, 37]. Они обильно представлены как в скелетных мышцах, так и в кардиомиоцитах [21, 23]. МикроРНК-208а, микроРНК-208b и микроРНК-499 являются кардиоспецифичными микроРНК, которые имеют общие интроны с MYH6, MYH7 и MYH7b соответственно. MYH6 и MYH7 кодируют α - и β -изоформы тяжелой цепи сердечного миозина соответственно [40].

Несколько исследований продемонстрировали связь между ОИМ и микроРНК-208b. У пациентов с ОИМ, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), наблюдается 500-тысячекратное увеличение концентрации циркулирующей микроРНК-208b. В это исследование были включены пациенты, имеющие несколько факторов риска: перенесенный ОИМ (10,6%), шунтирование коронарной артерии (7,1%) и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (10,8%).

В другом исследовании отмечалось увеличение в 3000 раз концентрации циркулирующей микроРНК-208b у пациентов с ОИМ с меньшими сердечно-сосудистыми факторами риска [19]. Кроме того, еще в одном клиническом испытании у группы пациентов с ОИМ, поступивших в больницу общего профиля, наблюдалось уже 40-кратное повышение концентрации микроРНК-208b [25]. При этом концентрация циркулирующей микроРНК-208b у пациентов с ОИМ была значительно выше, чем у больных с болью в груди и нестабильной стенокардией [48].

Как правило, пациенты со слабовыраженной симптоматикой и незначительными изменениями на ЭКГ обычно не включаются в группу исследования пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ. Такое разделение групп позволяет получить более достоверные данные по изменениям концентрации биомаркеров при ОИМ.

Существует значительная корреляция между концентрациями микроРНК-208b и сердечного тропонина Т в плазме крови [10, 43]. Это позволяет предположить, что микроРНК-208b может нести прогностическую ценность. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить корреляцию между наличием осложнений ОИМ, таких как гипотензия и аритмия, и первичными исходами для пациентов, такими как уровень смертности.

Однако в случае определения микроРНК-208b с помощью количественного анализа ПЦР в реальном времени (RT-qPCR) возможны ограничения в точной диагностике ОИМ, поскольку концентрации в плазме могут быть слишком низкими. По крайней мере, у 20% пациентов с ОИМ могут быть обнаружены неопределяемые концентрации циркулирующей микроРНК-208b [50]. Подобные концентрации микроРНК-208b могут быть обнаружены как у пациентов с ОИМ, так и у здоровых людей [33].

В другом исследовании отмечалось четырехкратное увеличение концентрации микроРНК-208 в посмертном миокарде пациентов, умерших от ОИМ, по сравнению с пациентами, умершими от несердечных заболеваний [47]. В моделях ОИМ на животных концентрация микроРНК-208 в кровообращении достигает пика примерно через 3 часа и снижается до исходных цифр через 24 часа [35]. Это может свидетельствовать о том, что изменение экспрессии микроРНК-208 в периферической крови времязависимое. Отсюда следует, что в исследуемых группах необходимо соблюдать временные рамки определения концентрации микроРНК-208. Несоответствия во временных точках измерения в разных группах исследования способны объяснить степень перекрытия наблюдаемой концентрации, а также разные резуль-

таты, представленные в этих исследованиях [7, 8], что требует дальнейшего изучения.

В исследовании при участии пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST максимальное значение сердечного тропонина I достигло своего пика через 180 минут, а микроРНК-133а и микроРНК-1 достигли максимума концентрации через 156 ± 72 мин от появления симптомов. Концентрации микроРНК-1 и микроРНК-133а в плазме возвращаются к исходному уровню через 12 часов, и обе микроРНК также обнаруживаются в моче через 24 часа после появления симптомов [49].

В недавнем исследовании у пациента с ОИМ, развившимся на фоне транскоронарной абляции гипертрофии перегородки по поводу обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, циркулирующая микроРНК-1 достигла своего пика примерно через 75 минут, тогда как микроРНК-133а и микроРНК-208 повышаются и выходят на плато через 75 и 105 минут соответственно [45].

Идентификация микроРНК, которые участвуют в ранних событиях разрыва бляшки, будет иметь важное значение для диагностики ОИМ на его ранних стадиях. Обогащенная эндотелием микроРНК-126, которая не участвует в регуляции атеросклеротического поражения, при этом снижается на 78% в течение 4 часов после начала ОИМ [44].

Концентрация микроРНК-126 в плазме также снижается на 30% у пациентов с ИБС [43]. В исследовании на основе микрочипов у пациентов с ОИМ наблюдалось двукратное увеличение циркулирующих концентраций микроРНК-145, которая участвует в репарации неоинтимы [32, 33]. Повышенные концентрации циркулирующей микроРНК-145 могут отражать увеличение транскрипции после повреждения эндотелия.

Кроме того, концентрация циркулирующей микроРНК-145 снижается на 50% у стабильных пациентов с ИБС по сравнению со здоровым контролем [42]. Четкой связи между циркулирующей микроРНК-145 и ОИМ пока не известно. По последним данным, был идентифицирован целый ряд других микроРНК, которые не регулируются при ОИМ. Причем большое количество этих микроРНК (микроРНК-663b, микроРНК-145, микроРНК-1291, микроРНК-30с, микроРНК-134, микроРНК-186, микроРНК-223, микроРНК-1915 и микроРНК-181с) имеют неизвестные функции в регуляции каскада реакций при заболеваниях ССС. Кроме того, циркулирующие микроРНК также могут предоставить прогностическую информацию после перенесенного ОИМ. К примеру, микроРНК-155 и микроРНК-380 показали соответственно четырехкратное и трехкратное увеличение у пациентов, умерших от сердечных приступов в течение 1 года после перенесенного ОИМ, по сравнению с выжившими аналогичного возраста [30].

Заключение

Таким образом, эра генетических исследований с каждым годом идет вперед. В частности, изучение микроРНК поможет в будущем докторам точно диагностировать ОИМ. Кроме того, многие микроРНК с точностью помогут дифференцировать боли в груди. Исследования роли молекул микроРНК при ССЗ с диагностическими маркерами позволят принципиально изменить современные медицинские перспективы таких больных, тем самым улучшив качество их жизни и увеличив ее продолжительность [46].

В настоящий момент исследователи продолжают изучать действие микроРНК при ССЗ. Методы, позволяющие точно

и быстро измерять микроРНК для диагностики ССЗ (в частности ОИМ), станут важной целью, которую необходимо достичь в будущем. Однако для достижения конечных результатов и выявления нового биомаркера в целях скрининга заболеваний ССС необходимы более крупные исследования [41]. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Parahuleva M. S., Euler G., Mardini A. et al. Identification of microRNAs as potential cellular monocytic biomarkers in the early phase of myocardial infarction: a pilot study // Scientific Reports. 2017; 7 (1): 15974.
2. Wu A. H. B., Christenson R. H., Greene D. N., Jaffe A. S., Kavsak P. A., Ordonez-Llanos J., Apple F. S. Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: expert opinion from the Academy of the American Association for clinical chemistry and the task force on clinical applications of cardiac bio-markers of the International Federation of clinical chemistry and laboratory medicine // Clin. Chem. 2018; 64: 645-655.
3. Thygesen K. What's new in the fourth universal definition of myocardial infarction? // Eur. Heart J. 2018; 39: 3757-3758.
4. De Filippi C., Seliger S. The cardiac troponin renal disease diagnostic conundrum: past, present, and future // Circulation. 2018; 137: 452-454.
5. Gori M., Senni M., Metra M. High-sensitive cardiac troponin for prediction of clinical heart failure: are we ready for prime time? // Circulation. 2017; 135: 1506-1508.
6. Seliger S. L., Hong S. N., Christenson R. H., Kronmal R., Daniels L. B., Lima J. A. C., de Lemos J. A., Bertoni A., de Filippi C. R. High-sensitive cardiac troponin T as an early biochemical signature for clinical and subclinical heart failure: MESA (multiethnic study of atherosclerosis) // Circulation. 2017; 135: 1494-1505.
7. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D. Fourth universal definition of myocardial infarction // Circulation. 2018; 138: e618-e651.
8. Clerici A., Zaninotto M., Ripoli A., Masotti S., Prontera C., Passino C., Plebani M. The 99th percentile of reference population for cTnI and cTnT assay: methodology, pathophysiology and clinical implications // Clin. Chem. Lab. Med. 2017; 55: 1634-1651.
9. Cavender M. A., White W. B., Jarolim P., Bakris G. L., Cushman W. C., Kupfer S., Gao Q., Mehta C. R., Zannad F., Cannon C. P., Morrow D. A. Serial measurement of high-sensitivity troponin I and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus in the EXAMINE trial (examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care) // Circulation. 2017; 135: 1911-1921.
10. Sze J., Mooney J., Barzi F., Hillis G. S., Chow C. K. Cardiac troponin and its relationship to cardiovascular outcomes in community populations – a systematic review and meta-analysis // Heart Lung Circ. 2016; 25: 217-228.
11. Willeit P., Welsh P., Evans J. D. W., Tschiderer L., Boachie C., Jukema J. W., Ford I., Trompet S., Stott D. J., Kearney P. M., Mooijart S. P., Kiechl S., Di Angelantonio E., Sattar N. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants // J. Am. Coll. Cardiol. 2017; 70: 558-568.
12. Marjot J., Kaier T. E., Martin E. D., Reji S. S., Copeland O., Iqbal M., Goodson B., Hamren S., Harding S. E., Marber M. S. Quantifying the release of biomarkers of myocardial necrosis from cardiac myocytes and intact myocardium // Clin. Chem. 2017; 63: 990-996.
13. Sorensen N. A., Neumann J. T., Ojeda F., Schwemer T., Renne T., Schnabel R. B., Zeller T., Karakas M., Blankenberg S., Westermann D. Challenging the 99th percentile: a lower troponin cutoff leads to low mortality of chest pain patients // Int. J. Cardiol. 2017; 232: 289-293.
14. Bustin S. A., Wittwer C. T. MIQE: a step toward more robust and reproducible quantitative PCR // Clin. Chem. 2017; 63: 1537-1538.

15. Chiarella-Redfern H. H., Rayner K. J., Suuronen E. J. Spatio-temporal expression patterns of microRNAs in remodelling and repair of the infarcted heart // *Histol. Histopathol.* 2015; 30: 141-149.
16. Chiarella-Redfern H. H., Rayner K. J., Suuronen E. J. Spatio-temporal expression patterns of microRNAs in remodelling and repair of the infarcted heart // *Histol. Histopathol.* 2015; 30: 141-149.
17. Benning L., Robinson S., Follo M., Heger L. A., Stallmann D., Duerschmied D., Hortmann M. Digital PCR for quantifying circulating microRNAs in acute myocardial infarction and cardiovascular disease // *Journal of Visualized Experiments.* 2018; 137: e57950.
18. Gallo W., Esguerra J. L. S., Eliasson L., Melander O. miRNA483-5p associates with obesity and insulin resistance and independently associates with new onset diabetes mellitus and cardiovascular disease // *PLOS One.* 2018; 13: e206974.
19. Hollander J. E., Than M., Mueller C. State-of-the-art evaluation of emergency department patients presenting with potential acute coronary syndromes // *Circulation.* 2016; 134: 547-564.
20. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., ESC Scientific Document Group, A. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal.* 2018; 39: 119-177.
21. Katta S., Karnewar S., Panuganti D., Jerald M. K. S., Sastry B. K. S., Kotamraju S. Mitochondria-targeted esculetin inhibits PAI-1 levels by modulating STAT3 activation and miR-19b via SIRT3: Role in acute coronary artery syndrome // *Journal of Cellular Physiology.* 2018; 233: 214-225.
22. Leistner D. M., Boeckel J. N., Reis S. M., Thome C. E., De Rosa R., Keller T., Zeiher A. M. Transcoronary gradients of vascular miRNAs and coronary atherosclerotic plaque characteristics // *European Heart Journal.* 2016; 37: 1738-1749.
23. Li X., Kong D., Chen H., Liu S., Hu H., Wu T., Lu Z. miRNA155 acts as an anti-inflammatory factor in atherosclerosis-associated foam cell formation by repressing calcium-regulated heat stable protein 1 // *Scientific Reports.* 2016; 6: 21789.
24. Li S., Lee C., Song J., Lu C., Liu J., Cui Y., Chen H. Circulating microRNAs as potential biomarkers for coronary plaque rupture // *Oncotarget.* 2017; 8: 48145-48156.
25. Robinson S., Follo M., Haenel D., Mauler M., Stallmann D., Tewari M., Hortmann M. Droplet digital PCR as a novel detection method for quantifying microRNAs in acute myocardial infarction // *International Journal of Cardiology.* 2018; 257: 247-254.
26. Roffi M., Patrono C., Collet J. P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., ESC Scientific Document Group, J. J. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal.* 2016; 37: 267-315.
27. Wang K. J., Zhao X., Liu Y. Z., Zeng Q. T., Mao X. B., Li S. N., Chen Z. J. Circulating MiRNA19b-3p, MiRNA134-5p, and MiRNA186-5p are promising novel biomarkers for early diagnosis of acute myocardial infarction // *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2016; 38: 1015-1029.
28. Zhironov I. V., Kochetov A. G., Zaseeva A. V. et al. MicroRNA in the diagnosis of chronic heart failure: state of the problem and the results of a pilot study // *Systemic Hypertension.* 2016; 13 (1): 39-46.
29. Kochetov A. G., Lyang O. V., Gimadiev R. R. et al. Expression of circulating microRNA in chronic heart failure in patients with cardiovascular pathologies // *Laboratory Services.* 2016; 1: 26-32.
30. Rupaimoole R., Slack F. J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases // *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16: 203-222.
31. Kervadec A., Bellamy V., El Harane N., Arakélian L., Vanneaux V., Cacciapuoti I., et al. Cardiovascular progenitor-derived extracellular vesicles recapitulate the beneficial effects of their parent cells in the treatment of chronic heart failure // *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35: 795-807.
32. Joanne P., Kitsara M., Boitard S.-E., Naemetalla H., Vanneaux V., Pernot M., et al. Nanofibrous clinical-grade collagen scaffolds seeded with human cardiomyocytes induces cardiac remodeling in dilated cardiomyopathy // *Biomaterials.* 2016; 80: 157-168.
33. Liu X., Yuan L., Chen F., Zhang L., Chen X., Yang C., et al. Circulating miR-208b: a potentially sensitive and reliable biomarker for the diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction // *Clin Lab.* 2017; 63: 101-109.
34. 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; 21 (4): 848-854.
35. 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; 96: e7173.
36. Yuan L., Liu X., Chen F., Zhang L., Chen X., Huang Q., et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNA-133a in patients with acute myocardial infarction // *Clin Lab.* 2016; 62: 1233-1241.
37. Cortez-Dias N., Costa M. C., Carrilho-Ferreira P., Silva D., Jorge C., Calisto C., et al. Circulating miR-122-5p/miR-133b ratio is a specific early prognostic biomarker in acute myocardial infarction // *Circ J.* 2016; 80: 2183-2191.
38. Truscott M., Islam A. B., Frolov M. V. Novel regulation and functional interaction of polycistronic miRNAs // *RNA.* 2016; 22: 129-138.
39. Dall C., Khan M., Chen C.-A., Angelos M. G. Oxygen cycling to improve survival of stem cells for myocardial repair: a review // *Life Sci.* 2016; 153: 124-131.
40. Zong L., Zhu Y., Liang R., Zhao H.-B. Gap junction mediated miRNA intercellular transfer and gene regulation: a novel mechanism for intercellular genetic communication // *Sci Rep.* 2016; 6: 19884.
41. Danese E., Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome // *Ann Transl Med.* 2016; 4: 194.
42. García-Giménez J. L., Mena-Mollá S., Beltrán-García J., Sanchis-Gomar F. Challenges in the analysis of epigenetic biomarkers in clinical samples // *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55 (10): 1474-1477.
43. Nagalingam R. S., Safi H. A., Czubyrt M. P. Gaining myocytes or losing fibroblasts: challenges in cardiac fibroblast reprogramming for infarct repair // *J Mol Cell Cardiol.* 2016; 93: 108-114.
44. Rizzacasa B., Morini E., Mango R. et al. miR-423 is differentially expressed in patients with stable and unstable coronary artery disease: a pilot study // *PLoS One.* 2019; 14 (5): e0216363.
45. Poller W., Dimmeler S., Heymans S. et al. Non-coding RNAs in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives // *European Heart Journal.* 2018; 39 (29): 2704-2716.
46. Zhu L., Liu F., Xie H., J. Feng Diagnostic performance of microRNA-133a in acute myocardial infarction: a metaanalysis // *Cardiology Journal.* 2018, vol. 25.
47. Liu G., Niu X., Meng X., Zhang Z. Sensitive miRNA markers for the detection and management of NSTEMI acute myocardial infarction patients // *Journal of Thoracic Disease.* 2018; 10 (6): 3206-3215.
48. Xue S., Liu D., Zhu W. et al. Circulating miR-17-5p, miR-126-5p and miR-145-3p are novel biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction // *Frontiers in Physiology.* 2019; vol. 10.
49. Xue S., Zhu W., Liu D. et al. Circulating miR-26a-1, miR-146a and miR-199a-1 are potential candidate biomarkers for acute myocardial infarction // *Molecular Medicine.* 2019; 25 (1): 18.
50. Fan P. C., Chen C. C., Peng C. C. et al. A circulating miRNA signature for early diagnosis of acute kidney injury following acute myocardial infarction // *Journal of Translational Medicine.* 2019; 17 (1): 139.
51. Khan J., Lieberman J. A., Lockwood C. M. Variability in, variability out: best practice recommendations to standardize pre-analytical variables in the detection of circulating and tissue microRNAs // *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55: 608-621.