

Уровни отдельных циркулирующих микроРНК при гипертрофической кардиомиопатии ассоциированы с эхокардиографическими показателями

М.В. Писклова^{1,2}, Н.М. Баулина¹, И.С. Киселев¹, Д.А. Затейшиков^{1,3}, О.О. Фаворова^{1,2}, О.С. Чумакова^{1,3,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница №17» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – самая частая наследственная патология сердца; она характеризуется гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), которую нельзя объяснить гемодинамическими причинами. В основе патогенеза заболевания лежит дисфункция саркомера, однако только у 1/2 больных с фенотипом ГКМП обнаруживаются мутации в генах белков саркомера. Заболеванию присуща как генетическая, так и выраженная клиническая гетерогенность, в связи с чем все больше исследований фокусируется на изучении регуляции экспрессии генов при ГКМП и влияния ее нарушений на клинический фенотип. Один из уровней регуляции экспрессии генов – посттранскрипционный – опосредуется через короткие некодирующие микроРНК, ингибирующие синтез белков. **Цель.** Выявить взаимосвязи между уровнями циркулирующих микроРНК, для которых ранее показана ассоциация с ГКМП, и клиническими параметрами больных с фенотипом ГКМП.

Материалы и методы. Проведен поиск взаимосвязи уровней miR-499a-5p, miR-454 и miR-339-5p в плазме крови с клиническими параметрами у 33 больных с ГКМП, обследованных в период с 2019 по 2021 г.

Результаты. У 49% больных найдены варианты в ГКМП-ассоциированных генах. Клинических различий между больными с наличием и отсутствием генетических вариантов не наблюдали. Уровень miR-499a-5p коррелировал с фракцией выброса ЛЖ, уровень miR-454 – с параметрами диастолической функции ЛЖ, а miR-339-5p – с размером левого предсердия.

Заключение. Уровни отдельных циркулирующих микроРНК у больных с ГКМП коррелируют с эхокардиографическими параметрами.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, микроРНК, эхокардиография

Для цитирования: Писклова М.В., Баулина Н.М., Киселев И.С., Затейшиков Д.А., Фаворова О.О., Чумакова О.С. Уровни отдельных циркулирующих микроРНК при гипертрофической кардиомиопатии ассоциированы с эхокардиографическими показателями. Терапевтический архив. 2023;95(4):302–308. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202162

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Писклова Мария Владиславовна** – лаборант-исследователь ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», аспирант ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(926)346-10-42; e-mail: pisklova_maria@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7844-3328

✉ **Maria V. Pisklova.** E-mail: pisklova_maria@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7844-3328

Баулина Наталья Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-8767-2958

Natalia M. Baulina. ORCID: 0000-0001-8767-2958

Киселев Иван Сергеевич – ст. науч. сотр. лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0003-3366-4113

Ivan S. Kiselev. ORCID: 0000-0003-3366-4113

Затейшиков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0001-7065-2045

Dmitry A. Zateyshchikov. ORCID: 0000-0001-7065-2045

Фаворова Ольга Олеговна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., зав. лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», гл. науч. сотр. НИЛ «Медицинская геномика» Научно-исследовательского института трансляционной медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-5271-6698

Olga O. Favorova. ORCID: 0000-0002-5271-6698

Чумакова Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», доц. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА, врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ №17». ORCID: 0000-0003-2373-1183

Olga S. Chumakova. ORCID: 0000-0003-2373-1183

The levels of certain circulating microRNAs in hypertrophic cardiomyopathy are associated with echocardiographic parameters

Maria V. Pisklova^{✉1,2}, Natalia M. Baulina¹, Ivan S. Kiselev¹, Dmitry A. Zateyshchikov^{1,3}, Olga O. Favorova^{1,2}, Olga S. Chumakova^{1,3,4}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁴City Clinical Hospital №17, Moscow, Russia

Abstract

Background. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common inherited heart disease; it is characterized by left ventricular (LV) hypertrophy that cannot be explained by hemodynamic causes. It is believed that sarcomere dysfunction underlies the pathogenesis of this disease, however, only half of patients with the HCM phenotype have mutations in sarcomere-encoding genes. HCM is distinguished by both high genetic and clinical heterogeneity and therefore more studies are seeking to investigate a regulation of gene expression in HCM and how the abnormalities in this process can affect disease phenotype. One of the levels of regulation of gene expression – a post-transcriptional level – is mediated by short non-coding microRNAs that inhibit protein synthesis.

Aim. To identify the correlations between levels of circulating microRNAs, previously shown to be associated with HCM, and clinical parameters of HCM patients.

Materials and methods. Correlation analysis of miR-499a-5p, miR-454 and miR-339-5p plasma levels and clinical parameters of 33 HCM patients, examined from 2019 to 2021, has been performed.

Results. Variants in HCM-associated genes were found in 49% of patients. There were no clinical differences between genotype-positive and genotype-negative patients. MiR-499a-5p level correlated with LV ejection fraction, miR-454 level – with LV diastolic function parameters and miR-339-5p level – with left atrium dimension.

Conclusion. Levels of certain circulating microRNAs correlate with echocardiographic parameters in HCM patients.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, HCM, microRNA, echocardiography

For citation: Pisklova MV, Baulina NM, Kiselev IS, Zateyshchikov DA, Favorova OO, Chumakova OS. The levels of certain circulating microRNAs in hypertrophic cardiomyopathy are associated with echocardiographic parameters. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(4):302–308. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202162

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – наследственная патология сердца с частой встречаемостью в популяции 1:200–1:500, которая ассоциирована с прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН) и внезапной сердечной смертью (ВСС) преимущественно у молодых людей [1]. ГКМП характеризуется гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), которая не может быть объяснена повышением пред- или постнагрузки на ЛЖ, как, например, при артериальной гипертензии (АГ) [2].

Первоначальное представление о ГКМП как моногенном заболевании, вызванном исключительно мутациями в генах белков саркомера [3], претерпело значительные изменения в связи с выраженной клинической и генетической гетерогенностью заболевания. На сегодняшний день сформировалось представление о том, что фенотип ГКМП может определяться сложным комплексом межгенных взаимодействий и вовлечением механизмов регуляции экспрессии генов на различных уровнях.

Одним из механизмов регуляции генной экспрессии на посттранскрипционном уровне является воздействие специфических микроРНК – коротких (20–22 п.н.) некодирующих молекул РНК, способных комплементарно связываться со своими мишенями – матричными РНК (мРНК), приводя к их деградации или ингибированию трансляции и тем самым – к снижению количества белка. Изменения в уровнях тех или иных микроРНК обнаружены и при наследственных кардиомиопатиях [4]. МикроРНК присутствуют во всех тканях организма и благодаря способности высвобождаться из клеток обнаруживаются также в различных биологических жидкостях – в плазме крови, цереброспинальной жидкости и моче [5]. Показано, что изменения уровней различных циркулирующих в плазме микроРНК могут отражать патофизиологические процес-

сы, происходящие в сердце [6]. Поскольку молекулам микроРНК в периферической крови свойственна высокая стабильность [6], а сама кровь в отличие от ткани сердца представляет собой доступный биологический материал, отдельные циркулирующие микроРНК могут оказаться перспективными биомаркерами ГКМП.

В нашем предыдущем исследовании с помощью высокопроизводительного секвенирования мы идентифицировали 35 микроРНК плазмы крови, уровни которых изменяются у больных с ГКМП в сравнении со здоровыми добровольцами [7]. Изменение концентраций четырех из этих микроРНК (снижение уровней miR-208b, miR-454, miR-499a-5p и повышение уровня miR-339-5p) наблюдали не только в общей группе больных, но и по отдельности в подгруппах больных с тяжелой обструктивной и легкой формами ГКМП. Настоящая работа направлена на поиск взаимосвязей между уровнями этих ассоциированных с ГКМП, согласно данным [7], микроРНК и клиническими параметрами больных с ГКМП.

Материалы и методы

В исследование включены 33 больных с ГКМП, прошедших обследование в период с 2019 по 2021 г. ГКМП диагностировали на основании критериев Европейского общества кардиологов от 2014 г. [8]. Индивидов с системными аутоиммунными, вирусными, бактериальными и онкологическими заболеваниями, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), а также с заболеваниями, относящимися к фенокопиям ГКМП, в исследование не включали. На момент включения проводили сбор личного и семейного анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), определение уровней креатинина и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в периферической крови. Про-

токол исследования (№8 от 25.10.2019) одобрен Этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ №17» г. Москвы и соответствовал Хельсинкской декларации. Все исследуемые дали письменное согласие на участие в исследовании.

Для всех больных в аккредитованных лабораториях проведено таргетное секвенирование основных генов, ассоциированных с ГКМП (*ACTC1, ALPK3, DES, FHL1, FHOD3, GLA, LAMP2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PRKAG2, RPTN11, TNNC1, TNNT2, TPM1, TRIM63, TTR*) и оценен уровень патогенности выявленных вариантов.

Для определения уровней циркулирующих микроРНК у больных собирали образцы цельной крови, которую центрифугировали при 1000 g 10 мин при комнатной температуре. Плазму, освобожденную от тромбоцитов, получали путем ее двойного центрифугирования при 2500 g 15 мин. МикроРНК выделяли из плазмы с помощью набора miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, Германия). Обратную транскрипцию и последующую количественную полимеразную цепную реакцию в реальном времени (RT-qPCR) проводили с использованием наборов TaqMan microRNA Reverse Transcription Kit и TaqMan miRNA Assays (все ThermoFisher Scientific, США) соответственно. В качестве эндогенного контроля для расчета относительных уровней исследуемых микроРНК использовали микроРНК *C. elegans cel-miR-39-3p*. Уровни микроРНК отображали в виде $2^{-\Delta Ct}$, где Ct – цикл реакции полимеразной цепной реакции, в котором флуоресцентный сигнал превысил фоновый уровень, а ΔCt исследуемой микроРНК = Ct микроРНК - Ct *cel-miR-39-3p*.

Статистический анализ проводили, используя программу GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). Корреляции уровней микроРНК с данными клинического исследования оценивали с использованием непараметрического критерия Фридмана ($p < 0,05$) для множественных сравнений; степень взаимосвязи переменных характеризовалась величиной коэффициента корреляции (r).

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных с ГКМП

В табл. 1 суммированы результаты клинического обследования включенных в исследование больных с ГКМП. Среди них 67% имели сопутствующую АГ, чем можно объяснить и большую долю больных с фибрилляцией предсердий – ФП (36%) по сравнению с другими исследованиями (12–24%) [9], так как установлено, что АГ повышает риск развития ФП у больных с ГКМП [10]. Частота приема β -адреноблокаторов оказалась ниже, чем в других исследованиях (51% против 74%), а антикоагулянтов – выше (36% против 27%) [11, 12]. По другим клиническим характеристикам наши больные не отличались от больных крупных международных регистров ГКМП [11–13]. Двое (6,1%) пациентов имели выраженную гипертрофию ЛЖ (≥ 30 мм). Больных с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $< 50\%$ не выявлено. Типичные для ГКМП изменения на ЭКГ встречались с частотой, сопоставимой с наблюдавшейся в других исследованиях [14, 15]. Больных с нормальной ЭКГ не отмечено.

Генетический анализ больных с ГКМП

В табл. 2 приведены результаты генетического анализа, выявившего у исследованных больных носительство вариантов основных генов, ассоциированных с ГКМП – патогенных (P), вероятно патогенных (LP) и неопределенного значения (VUS). Как однозначно патогенные классифицированы варианты, выявленные в гене *MYBPC3* у 5 больных и в гене *MYH7* у 4 больных; одна и та же мутация *c.3697C>T* в гене

MYBPC3 присутствовала у 3 больных. Еще у 5 больных обнаружены LP варианты в генах *TPM1* (у 2 больных), *MYBPC3*, *TRIM63* и *TNNT2*. Из этих 14 больных, несущих P или LP варианты, у 5 выявлены также VUS в генах *FLNC*, *FHOD3*, *MYBPC3* (у 2 больных) и *TRIM63*. У 2 больных обнаружены только VUS в гене *MYBPC3* или гене *FLNC*. У остальных 17 пациентов вариантов в исследованных генах не обнаружено.

Таким образом, у 16 из 33 больных найден генетический вариант, с большей или меньшей вероятностью ответственный за развитие заболевания. Эти данные согласуются с имеющейся на сегодняшний день обширной статистикой результатов генетических исследований в когортах больных с ГКМП в мире [8, 12, 13]. Как и в других популяциях, среди наших пациентов, имевших положительный результат генетического анализа (P или LP вариант), преобладали носители вариантов в двух генах – *MYBPC3* (36%) и *MYH7* (29%). В нашем исследовании присутствовал один больной (№13) с рецессивной формой ГКМП – компаунд-гетерозигота по гену *TRIM63*, описанный ранее [16]. Сравнение клинических параметров между генотип-положительными (G+) и генотип-отрицательными (G-) больными не выявило значимых различий. При этом носителей VUS относили к группе G+ больных, так как согласно данным регистра SHaRE они характеризуются повышенным риском развития неблагоприятных событий по сравнению с G- больными [13].

Таблица 1. Клинические характеристики больных с ГКМП (n=33)

Table 1. Clinical characteristics of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) patients (n=33)

Параметр	Значение
<i>Личный и семейный анамнез</i>	
Число мужчин, абс. (%)	21 (63,6)
Возраст, годы (мин – макс)	52,1±14,1 (22–76)
ИМТ, кг/м ²	27,9±4,5
ИМТ>30 кг/м ² , абс. (%)	10 (30,3)
Возраст постановки диагноза, годы (мин – макс)	46,1±17,4 (15–72)
Семейная ГКМП, абс. (%)	11 (33,3)
ВСС в семье, абс. (%)	6 (18,2)
5-летний риск ВСС*>6%, абс. (%)	3 (9,1)
Одышка >II класса по NYHA, абс. (%)	2 (6,1)
ФП*, абс. (%)	12 (36,4)
Неустойчивая желудочковая тахикардия, абс. (%)	3 (9,1)
АГ, абс. (%)	19 (57,6)
Ишемическая болезнь сердца**, абс. (%)	3 (9,1)
Сахарный диабет, n	0
Скорость клубочковой фильтрации [^] , мл/мин	94,22±26,05
NT-proBNP, пг/мл (95% ДИ)	581 (475–1411)
NT-proBNP>250 пг/мл, абс. (%)	22 (67)
<i>Лекарственная терапия</i>	
β -Адреноблокаторы, абс. (%)	17 (51,5)
Антикоагулянты, абс. (%)	12 (36,4)

Таблица 1. Клинические характеристики больных с ГКМП (n=33) (Окончание)**Table 1. Clinical characteristics of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) patients (n=33) (End)**

Показатели эхокардиографического исследования сердца	
Максимальная толщина стенки ЛЖ, мм	21,11±4,49
Диаметр ЛП, мм	45,8±6,4
Индекс систолического объема ЛП, мл/м ²	44,4±10,9
Индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, мл/м ²	45,83±11,95
Индекс конечно-систолического объема ЛЖ, мл/м ²	15,2±6,6
ФВ ЛЖ, %	69±7
ФВ≤60%, абс. (%)	5 (15,2)
Отношение E/e'	11,3±5,5
Максимальный градиент давления в выводящем отделе ЛЖ, мм рт. ст. (95% ДИ)	14,0 (7–57)
Градиент давления в выводящем отделе ЛЖ>30 мм рт. ст., абс. (%)	12 (36,4)
Верхушечная форма ГКМП, абс. (%)	5 (15,2)
Показатели электрокардиографического исследования сердца	
Патологические зубцы Q, абс. (%)	7 (21,2)
Инверсии зубца T ^к , абс. (%)	25 (75,8)
Индекс Соколова–Лайона, мм	33,42±12,89

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, NYHA – New York Heart Association, ДИ – доверительный интервал; *риск ВСС, рассчитанный по шкале HCM Risk-SCD; *любая форма; **значимый коронарный атеросклероз; ^показатель функции почек, рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта; *инверсии глубиной ≥1 мм как минимум в 2 смежных отведениях за исключением V1 и aVR.

Анализ взаимосвязи уровней циркулирующих микроРНК с клиническими параметрами больных с ГКМП

Определяли уровни циркулирующих микроРНК miR-208b, miR-454, miR-499a-5p и miR-339-5p, ассоциированных, по данным [7], с ГКМП. У большинства больных miR-208b не детектировалась, поэтому она исключена из дальнейшего анализа.

Проведен корреляционный анализ уровней miR-454, miR-499a-5p и miR-339-5p с лабораторными параметрами, показателями ЭхоКГ и ЭКГ и данными личного и семейного анамнеза, отражающими тяжесть течения ГКМП (табл. 3). Видно, что уровень miR-499a-5p коррелирует с ФВ ЛЖ ($r=0,36$, $p=0,04$); miR-454 – с пиковой скоростью раннего диастолического движения митрального кольца – e' ($r=0,37$, $p=0,04$) и с отношением пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения митрального кольца – E/e' ($r=-0,4$, $p=0,03$); miR-339-5p – с диаметром левого предсердия – ЛП ($r=0,42$, $p=0,02$). Других корреляций не наблюдали.

Так, miR-499, уровень которой в плазме, по нашим данным, положительно коррелирует с ФВ ЛЖ, экспрессируется преимущественно в сердечной мышце [17]. ФВ ЛЖ – основной параметр, отражающий систолическую функцию ЛЖ, которая остается сохраненной или повышена (гиперконтрактивность ЛЖ) у подавляющего числа больных с

Таблица 2. Генетические варианты, выявленные у больных с ГКМП при таргетном секвенировании основных генов, ассоциированных с ГКМП**Table 2. Genetic variants identified in HCM patients by targeted sequencing of major genes associated with HCM**

Пациент	Вариант гена		
	патогенный (P)	вероятно патогенный (LP)	неопределенного значения (VUS)
1	MYBPC3 c.3697C>T	–	–
2	MYBPC3 c.3697C>T	–	–
3	MYBPC3 c.3697C>T	–	–
4	MYBPC3 c.3794A>T	–	–
	MYBPC3 c.3796T>C	–	–
5	MYBPC3 c.743_746del	–	FLNC c.4413A>T
6	MYH7 c.632C>T	–	–
7	MYH7 c.746G>A	–	–
8	MYH7 c.5134C>T	–	–
9	MYH7 c.2156G>A	–	FHOD3 c.1229C>A
10	–	MYBPC3 c.966G>A	–
11	–	TPM1 c.74C>T	MYBPC3 c.932C>T
12	–	TPM1 c.74C>T	MYBPC3 c.932C>T
13	–	TRIM63 c.739C>T	TRIM63 c.224G>A
14	–	TNNT2 c.832C>T	–
15	–	–	MYBPC3 c.624G>C
16	–	–	FLNC c.2635C>T

ГКМП вне зависимости от тяжести клинических проявлений болезни [8], что подтвердилось в настоящем исследовании (см. табл. 1). В недавней работе [18] показана взаимосвязь miR-499 в ткани сердца с ФВ ЛЖ, однако в отличие от нашей работы корреляция являлась отрицательной. Таким образом, функциональное значение обнаруженной ассоциации miR-499-5p с ФВ ЛЖ еще предстоит выяснить, однако можно предположить, что изменение уровня miR-499 коррелирует с гиперконтрактивностью ЛЖ.

Мы также наблюдали отрицательную корреляцию уровня miR-454 в плазме крови с отношением E/e' и по-

Таблица 3. Результаты оценки корреляции уровней циркулирующих микроРНК и клинических показателей у больных с ГКМП

Table 3. Results of correlation analysis of circulating microRNA levels and clinical characteristics in HCM patients

Показатель	miR-499a-5p	miR-454	miR-339-5p
<i>Личный и семейный анализ</i>			
ИМТ	r=0,17 p=0,34	r=0,23 p=0,2	r=0,34 p=0,05
Возраст постановки диагноза	r=-0,03 p=0,88	r=-0,09 p=0,61	r=-0,19 p=0,30
5-летний риск ВСС	r=0,20 p=0,28	r=0,08 p=0,65	r=0,07 p=0,72
<i>Лабораторные показатели</i>			
NT-proBNP	r=0,09 p=0,62	r=-0,09 p=0,63	r=-0,08 p=0,68
<i>Показатели эхокардиографического исследования сердца</i>			
Максимальная толщина стенки ЛЖ	r=-0,35 p=0,85	r=0,09 p=0,62	r=-0,18 p=0,32
Индекс конечно-диастолического объема	r=0,18 p=0,309	r=0,06 p=0,76	r=0,07 p=0,72
Конечно-систолический объем ЛЖ	r=-0,05 p=0,78	r=-0,05 p=0,79	r=-0,10 p=0,58
Диаметр ЛП	r=0,29 p=0,10	r=-0,11 p=0,54	r=0,42 p=0,01
Индекс конечно-систолического объема ЛП	r=0,18 p=0,32	r=0,05 p=0,77	r=0,19 p=0,30
Максимальный градиент давления	r=0,255 p=0,15	r=0,02 p=0,91	r=-0,25 p=0,15
ФВ ЛЖ	r=0,36 p=0,04	r=0,22 p=0,23	r=0,12 p=0,51
e'	r=-0,14 p=0,46	r=0,37 p=0,04	r=0,19 p=0,29
Отношение E/e'	r=0,04 p=0,83	r=-0,40 p=0,03	r=0,04 p=0,85
<i>Показатели электрокардиографического исследования сердца</i>			
Инверсия зубца T	r=0,17 p=0,34	r=0,03 p=0,87	r=-0,01 p=0,98
Индекс Соколова-Лайона	r=0,09 p=0,60	r=0,17 p=0,35	r=0,05 p=0,77

Примечание: r – коэффициент корреляции, значимые корреляции выделены жирным шрифтом.

ложительную корреляцию – с изолированным показателем e'. E/e' – один из наиболее объективных показателей ЭхоКГ, отражающих состояние диастолической функции ЛЖ [19], нарушение которой регистрируется у подавляющего большинства больных с ГКМП [8]. Исследования о связи miR-454 с сердечно-сосудистыми заболеваниями малочисленны. Так, отмечали снижение уровня miR-454 при диастолической дисфункции ЛЖ [20], а также у больных с острой СН, развившейся на фоне ИМ, по сравнению со здоровыми добровольцами [21]. В этой же работе авторы на культуре кардиомиоцитов показали, что miR-454 через NEDD4-2/TrkA активизирует аденилатциклазный сигнальный путь, тем самым защищая кардиомиоциты от апоптоза и уменьшая поражение миокарда при СН, развившейся на фоне ИМ, по сравнению со здоровыми добровольцами. Впервые обнаруженная нами отрицательная корреляция уровня miR-454 с показателем E/e' может отражать ухудшение или улучшение диастолической функции ЛЖ, что делает эту микроРНК кандидатом на роль нового оценочного маркера диастолической функции ЛЖ у больных с ГКМП.

Нами обнаружена также положительная корреляция miR-339-5p с диаметром ЛП. Предыдущие исследования показали, что экспрессия miR-339-5p в ЛЖ повышается в период ишемии миокарда у человека [22]. В культуре неонатальных кардиомиоцитов крыс повышение экспрессии miR-339-5p способствовало развитию гипертрофии кардиомиоцитов и повышению концентрации маркеров гипертрофии [23]. На модели ишемической болезни сердца крыс [24] показано, что повышенная экспрессия miR-339-5p вызывает окислительный стресс, причем опосредованно через SIRT2, а нокдаун miR-339-5p связан с повышенной экспрессией генов, вовлеченных в защитную реакцию на стресс [25]. Полученная нами корреляция уровня данной микроРНК с диаметром ЛП может отражать патологические процессы, такие как гипертрофию кардиомиоцитов и окислительный стресс, происходящие в ЛП при ГКМП, однако эта гипотеза требует дальнейшего изучения.

Согласно данным табл. 2 у 1/2 исследуемых больных найдены генетические варианты, с большей или меньшей вероятностью ответственные за развитие ГКМП. Ранее мы показали, что уровни циркулирующей miR-499a-5p выше у больных с ГКМП – носителей патогенных (P/LP) вариантов гена MYH7, чем у носителей вариантов гена MYBPC3 и у здоровых контролей [7]. В связи с этим мы предположили, что выявленные у исследуемых в настоящей работе больных P и LP варианты в гене MYH7 могут оказывать влияние и на ФВ ЛЖ, коррелированную с уровнем miR-499a-5p (см. табл. 3). Однако сравнение ФВ ЛЖ между носителями мутаций в гене MYH7 и остальными больными различий не показало.

Заключение

Корреляция уровня циркулирующей miR-499-5p с ФВ ЛЖ при ГКМП является еще одним аргументом, свидетельствующим в дополнение к описанному ранее в литературе данным о вовлечении этой микроРНК в регуляцию различных патологических процессов при ГКМП, однако природа выявленной взаимосвязи остается неизвестной. Уровень циркулирующей miR-454 может рассматриваться как новый биомаркер диастолической дисфункции ЛЖ при ГКМП, а уровень miR-339-5p – как маркер патологического ремоделирования ЛП. Требуется подтверждение этих выводов на больших выборках больных.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ №17» г. Москвы (протокол №8 от 25.10.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of City Clinical Hospital №17, Moscow, Russia (Protocol №8 25.10.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №20-15-00353).

Funding source. The study was carried out with the financial support of the Russian Scientific Foundation (grant 20-15-00353).

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ИМ – инфаркт миокарда
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
СН – сердечная недостаточность

ФВ – фракция выброса
ФП – фибрилляция предсердий
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(4):372-89. DOI:10.1016/j.jacc.2021.12.002
- Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А., и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4541 [Gabrusenko SA, Gudkova AY, Koziołova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4541 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4541
- Seidman CE, Seidman J, Robbins J, Watkins H. Identifying Sarcomere Gene Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2011;108(6):743-50. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.110.223834
- Chiti E, Di Paolo M, Turillazzi E, Rocchi A. MicroRNAs in Hypertrophic, Arrhythmogenic and Dilated Cardiomyopathy. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1720. DOI:10.3390/diagnostics11091720
- Cui C, Cui Q. The relationship of human tissue microRNAs with those from body fluids. *Sci Rep.* 2020;10(1):5644. DOI:10.1038/s41598-020-62534-6
- Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1073-84. DOI:10.1038/aps.2018.30
- Baulina N, Pisklova M, Kiselev I, et al. Circulating miR-499a-5p Is a Potential Biomarker of MYH7-Associated Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3791. DOI:10.3390/ijms23073791
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79. DOI:10.1093/eurheartj/ehu284
- Dragasis S, Vlachos K, Kariki O, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy – A contemporary mini-review. *Hellenic J Cardiol.* 2022;67:66-72. DOI:10.1016/j.hjc.2022.05.002
- Guttmann OP, Pavlou M, O'Mahony C, et al. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2017;103(9):672-8. DOI:10.1136/heartjnl-2016-309672
- Neubauer S, Kolm P, Ho CY, et al. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(19):2333-45. DOI:10.1016/j.jacc.2019.08.1057
- Cardim N, Brito D, Rocha Lopes L, et al. The Portuguese Registry of Hypertrophic Cardiomyopathy: Overall results. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2018;37(1):1-10. DOI:10.1016/j.repc.2017.08.005
- Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2018;138(14):1387-98. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200
- Biagini E, Pazzi C, Olivetto I, et al. Usefulness of Electrocardiographic Patterns at Presentation to Predict Long-term Risk of Cardiac Death in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;118(3):432-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.05.023
- Dumont CA, Monserrat L, Soler R, et al. Interpretation of electrocardiographic abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2006;27(14):1725-31. DOI:10.1093/eurheartj/ehl101
- Andreeva S, Chumakova O, Karelkina E, et al. Case Report: Two New Cases of Autosomal-Recessive Hypertrophic Cardiomyopathy Associated With TRIM63-Compound Heterozygous Variant. *Frontiers in Genetics.* 2022;13. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2022.743472>. Accessed: 07.05.2022.
- Bell ML, Buoli M, Leinwand LA. Uncoupling of Expression of an Intronic MicroRNA and Its Myosin Host Gene by Exon Skipping. *Mol Cell Biol.* 2010;30(8):1937-45. DOI:10.1128/MCB.01370-09
- Zhang C, Zhang H, Zhao L, et al. Differential Expression of microRNAs in Hypertrophied Myocardium and Their Relationship to Late Gadolinium Enhancement, Left Ventricular Hypertrophy and Remodeling in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Diagnostics.* 2022;12(8):1978. DOI:10.3390/diagnostics12081978

19. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(2):e34-61. DOI:10.1093/ehjci/jeab154
20. Nair N, Kumar S, Gongora E, Gupta S. Circulating miRNA as novel markers for diastolic dysfunction. *Mol Cell Biochem*. 2013;376(1):33-40. DOI:10.1007/s11010-012-1546-x
21. Wang Y, Pan W, Bai X, et al. microRNA-454-mediated NEDD4-2/TrkA/cAMP axis in heart failure: Mechanisms and cardioprotective implications. *J Cell Mol Med*. 2021;25(11):5082-98. DOI:10.1111/jcmm.16491
22. Saddic LA, Chang TW, Sigurdsson MI, et al. Integrated microRNA and mRNA responses to acute human left ventricular ischemia. *Physiol Genomics*. 2015;47(10):455-62. DOI:10.1152/physiolgenomics.00049.2015
23. Bi X, Zhang Y, Yu Y, et al. MiRNA-339-5p promotes isoproterenol-induced cardiomyocyte hypertrophy by targeting VCP to activate the mTOR signaling. *Cell Biol Int*. 2022;46(2):288-99. DOI:10.1002/cbin.11731
24. Shi L, Zhang Y, Zhang J, et al. MiR-339 is a potential biomarker of coronary heart disease to aggravate oxidative stress through Nrf2/FOXO3 targeting Sirt2. *Ann Palliat Med*. 2021;10(3):2596609. DOI:10.21037/apm-20-603
25. Gartz M, Beatka M, Prom MJ, et al. Cardiomyocyte-produced miR-339-5p mediates pathology in Duchenne muscular dystrophy cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*. 2021;30(23):2347-61. DOI:10.1093/hmg/ddab199

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.09.2022



OMNIDOCTOR.RU