

МикроРНК-499а при заболеваниях сердца: перспективы использования в диагностике

М.В. Писклова^{✉1,2}, Н.М. Баулина^{1,2}, И.С. Киселев^{1,2}, О.О. Фаворова^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Кардиоспецифическая микроРНК-499а (miR-499a) – небольшая (21–22 нуклеотида) некодирующая РНК, которая вовлечена в регуляцию функционирования сердца как в норме, так и при различных патологических состояниях. С каждым годом появляются все новые исследования, расширяющие круг известных биологических процессов, которые подвержены воздействиям miR-499a в миокарде. При острых и хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся повреждением кардиомиоцитов, miR-499a попадает в кровоток и может длительное время там циркулировать. При этом она выявляется в плазме значительно раньше традиционных белковых маркеров, что делает ее новым перспективным биомаркером для ранней диагностики и прогнозирования распространенных заболеваний сердца. В обзоре описаны функции miR-499a человека и ее вовлеченность в развитие заболеваний сердца. Приводятся данные, свидетельствующие о высокой диагностической значимости определения уровня этой микроРНК в крови.

Ключевые слова: микроРНК, miR-499a, сердечно-сосудистая система, заболевания сердца, экспрессия гена, регуляция экспрессии

Для цитирования: Писклова М.В., Баулина Н.М., Киселев И.С., Фаворова О.О. МикроРНК-499а при заболеваниях сердца: перспективы использования в диагностике. Терапевтический архив. 2025;97(4):353–359. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203161

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

MicroRNA-499a in heart diseases: prospects for use in diagnostics. A review

Maria V. Pisklova^{✉1,2}, Natalia M. Baulina^{1,2}, Ivan S. Kiselev^{1,2}, Olga O. Favorova^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Cardiac-specific (or myomiR) miRNA-499a (miR-499a) is a small (21–22 bp) non-coding RNA that is involved in the regulation of cardiac function both under normal and in various pathological conditions. Every year new studies expand the range of known biological processes that are regulated by miR-499a in the heart. In acute and chronic cardiovascular diseases accompanied by cardiomyocyte damage, miR-499a enters the bloodstream and can circulate there for a long time. At the same time, it is detected in plasma significantly earlier than traditional protein biomarkers, which makes it a new promising biomarker for early diagnosis and prognosis of heart diseases. This review describes the functions of human miR-499a and its involvement in the development of heart diseases. The data indicating the high diagnostic value of this miRNA in blood are presented.

Keywords: microRNA, miR-499a, cardiovascular system, heart diseases, gene expression, expression regulation

For citation: Pisklova MV, Baulina NM, Kiselev IS, Favorova OO. MicroRNA-499a in heart diseases: prospects for use in diagnostics. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(4):353–359. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203161

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Писклова Мария Владиславовна** – аспирант ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), лаборант-исследователь Лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: pisklova_maria@mail.ru

Баулина Наталья Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Научно-исследовательской Лаб. «Медицинская геномика» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), ст. науч. сотр. Лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Киселев Иван Сергеевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Научно-исследовательской Лаб. «Медицинская геномика» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), ст. науч. сотр. Лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Фаворова Ольга Олеговна – д-р биол. наук, проф., проф. каф. молекулярной биологии и мед. биотехнологии медико-биологического фак-та, гл. науч. сотр. Научно-исследовательской Лаб. «Медицинская геномика» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), рук. Лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

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

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

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

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

Введение

МикроРНК – класс небольших, длиной 20–24 нуклеотидов, некодирующих РНК, участвующих в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов в многоклеточных организмах [1]. Комплементарное связывание микроРНК с 3'-нетранслируемой областью своих мРНК-мишеней приводит к деградации последних и/или к подавлению их трансляции [2]. Согласно последней версии базы аннотированных микроРНК [3] всего у различных видов найдено 48 860 зрелых микроРНК. Из них 2654 микроРНК обнаружены в организме человека.

МикроРНК присутствуют в тканях или могут циркулировать в биологических жидкостях [4], обладая высокой стабильностью. Они регулируют практически все клеточные процессы и в числе прочих функций обеспечивают нормальную работу сердечно-сосудистой системы (обобщено в [5]). Выявление дифференциально экспрессирующихся микроРНК при различных заболеваниях способствует пониманию механизмов их патогенеза и позволяет предложить новые биомаркеры для их диагностики и прогнозирования исходов [6]. Особый интерес представляют благодаря доступности биоматериала циркулирующие в крови микроРНК. Поскольку заболевания сердца остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире, изучению роли микроРНК в их патогенезе уделяется большое внимание. На данный момент установлены ассоциации уровней экспрессии тех или иных микроРНК со многими сердечными патологиями, включая острую и хроническую сердечную недостаточность (СН), острый коронарный синдром (ОКС), ишемическую болезнь сердца (ИБС), гипертрофию миокарда [7].

К числу микроРНК, вовлеченных в развитие заболеваний сердца, относят кардиоспецифическую микроРНК-499а (miR-499a). Показано, что она эволюционно консервативна и специфически экспрессируется в поперечно-полосатой мускулатуре, характеризуясь особенно высокой экспрессией в миокарде [8]. Настоящий обзор посвящен описанию miR-499a человека и ее вклада в развитие патологий сердца. Приводятся данные, свидетельствующие о перспективности использования этой микроРНК в качестве биомаркера для диагностики и прогнозирования болезней сердца.

Ген, кодирующий miR-499a, и его экспрессия

MiR-499a вместе с близкой по последовательности miR-499b формирует небольшое семейство. У человека гены обеих этих микроРНК, *MIR499A* (122 п.н.) и *MIR499B* (73 п.н.), расположены на длинном плече хромосомы 20 (20q11.22) в интроне 19 гена тяжелой цепи миозина 7b (*MYH7B*) на смысловой и антисмысловой цепях ДНК соответственно (рис. 1, а).

Как и большинство интронных микроРНК, miR-499a экспрессируется координированно с мРНК гена-хозяина *MYH7B* [9, 10]. Показано также, что miR-499a является частью первичного транскрипта *MYH7B*, а ее уровень резко повышается при активации промотора *MYH7B* [10]. Из общего первичного транскрипта *MYH7B* и *MIR499A* вырезается первичная микроРНК, pri-miR-499a (рис. 1, б), которая далее проходит ряд изменений, необходимых для ее созревания. Сначала pri-miR-499a в ядре расщепляется ферментом рибонуклеазой III с образованием предшественника микроРНК, pre-miR-499a, длиной примерно 70 нуклеотидов. Затем pre-miR-499a экспортируется в цитоплазму и там расщепляется цитоплазматической рибонуклеазой Dicer с образованием дуплекса, состоящего из двух почти ком-

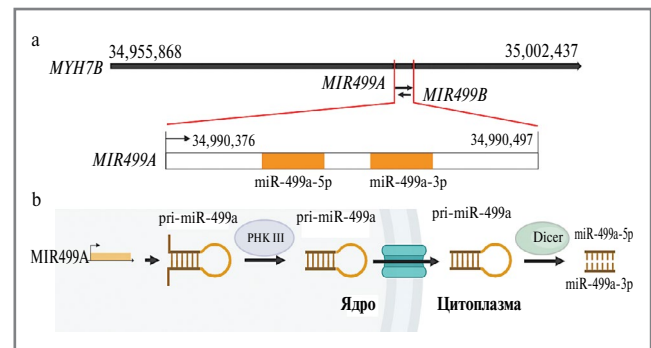


Рис. 1. Хромосомная локализация гена *MIR499A*

и биогенез кодируемой им микроРНК: а – гены *MIR499A* и *MIR499B* человека, кодирующие miR-499a и miR-499b, в составе гена-хозяина *MYH7B*. Оранжевым цветом обозначены участки, кодирующие зрелые -5p и -3p цепи miR-499a. Указаны геномные координаты генов *MYH7B* и *MIR499A* на хромосоме 20; стрелками обозначено направление транскрипции *MIR499A* и *MIR499B*; б – процесс созревания miR-499a-3p и miR-499a-5p из первичного транскрипта *MIR499A* в кардиомиоцитах. Пояснения см. в тексте.

Fig. 1. Chromosomal localization of the *MIR499A* gene and the biogenesis of the encoded miRNA: а – human genes *MIR499A* and *MIR499B*, encoding miR-499a and miR-499b, within the host gene *MYH7B*. Regions encoding the mature -5p and -3p chains of miR-499a are indicated in orange. The genomic coordinates of the *MYH7B* and *MIR499A* genes on chromosome 20 are indicated; arrows indicate the direction of transcription of *MIR499A* and *MIR499B*; б – maturation process of miR-499a-3p and miR-499a-5p from the primary *MIR499A* transcript in cardiomyocytes. See text for explanations.

плементарных микроРНК: miR-499a-5p (длиной 21 нуклеотид) и miR-499a-3p (длиной 22 нуклеотида). Каждая из этих микроРНК может встраиваться в белковый комплекс RISC и далее распознавать ту или иную целевую мРНК-мишень. Полное или неполное комплементарное связывание 5'-концевых нуклеотидов зрелых микроРНК (так называемых затравочных областей) с 3'-нетранслируемыми областями мРНК-мишеней приводит к дестабилизации и деградации этих мРНК или к ингибированию их трансляции соответственно [2, 11].

Каждая отдельная микроРНК характеризуется плеiotропностью – способностью регулировать экспрессию нескольких мРНК-мишеней. Она сочетается с наличием общих мишеней у разных микроРНК (избыточность, или вырожденность их действия). Результатом подобных комплексных взаимодействий между микроРНК и их мишенями является формирование сложных регуляторных сетей. Согласно базе данных MirTarBase miR-499a-5p имеет 58 мишеней, а miR-499a-3p – 61 мишень, только одна из этих мишеней – мРНК LIN54 – общая (рис. 2) [12]. Наличие почти не пересекающихся наборов мишеней miR-499a-5p и miR-499a-3p определяется различиями в последовательности затравочных областей этих двух микроРНК и позволяет распространить эффекты miR-499a-5p и miR-499a-3p, происходящих из единого предшественника, на широкий круг разных биологических процессов.

В отличие от установленного факта экспрессии гена *MIR499A* лишь в последние годы подтверждена экспрессия

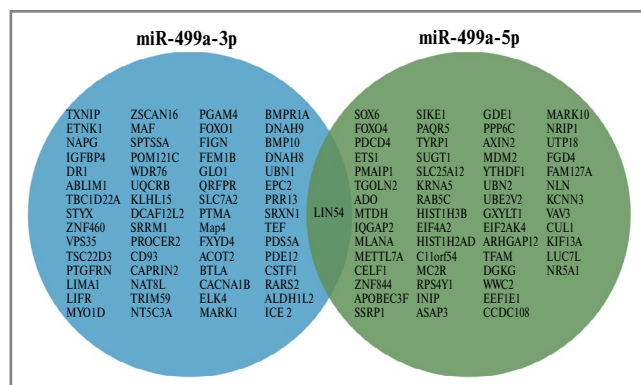


Рис. 2. мРНК-мишени miR-499a-3p и miR-499a-5p, обнаруженные у человека.

Fig. 2. Target mRNAs of miR-499a-3p and miR-499a-5p in humans.

гена *MIR499B*, о чем свидетельствует присутствие miR-499b в плазме крови [13]; ей отводят роль в регуляции генов при различных видах рака [14–16].

MiR-499a регулирует функционирование сердца в норме

В этом и последующих разделах мы остановимся только на miR-499a-5p, так как данных о роли miR-499a-3p в функционировании сердца в норме и при патологии в литературе нет. MiR-499a-5p (далее – miR-499a) наряду с miR-1, miR-133a/b, miR-486, miR-206 и miR-208a/b относится к числу миокардиальных мРНК – группе микроРНК, встречающихся преимущественно в поперечно-полосатой сердечной и скелетной мускулатуре; они участвуют в миогенезе и разных стадиях кардиогенеза, в регенерации мышц, регуляции мышечной массы и переключении типов волокон [17]. В русскоязычной литературе используется более узкий термин – «кардиоспецифические микроРНК», отражающий сосредоточенность именно на сердце.

MiR-499a участвует в поздних стадиях кардиогенеза и в терминальной дифференцировке миоцитов в кардиомиоциты [18, 19]. Сверхэкспрессия miR-499a в эмбриональных стволовых клетках мышей усиливает их дифференцировку в кардиомиоциты с сопутствующей активацией MEF2, SRF и других специфичных для миокарда транскрипционных факторов [20]. В то же время сам MEF2 связывается с интронным энхансером miR-499a и активирует его экспрессию в кардиомиоцитах желудочков [21]. Помимо этого miR-499a может препятствовать дифференцировке миоцитов и индуцировать их пролиферацию. Это происходит посредством подавления транскрипции гена α -1-цепи коллагена типа XXV (*COL25A1*), который активно экспрессируется во время миогенеза и необходим для слияния миоцитов в миофибриллы [22]. MiR-499a также предотвращает апоптоз кардиомиоцитов, снижая уровень Sox6 [23, 24].

Участие miR-499a в заболеваниях сердца

Роль miR-499a довольно давно изучается применительно к широкому спектру заболеваний сердечно-сосудистой системы как с использованием биоматериала от пациентов, так и в модельных экспериментах на животных или клеточных линиях [25–28]. В большинстве исследований острых заболеваний сердца в качестве основного биоматериала выступает плазма крови или цельная кровь. MiR-499a, по

всей вероятности, попадает в кровоток либо в составе секретируемых экзосом, либо в апоптотических тельцах при разрушении кардиомиоцитов, например при остром инфаркте миокарда (ИМ) [29, 30].

Показано, что степень повреждения миокарда прямо коррелирует с концентрацией циркулирующей miR-499a [18, 31]. Так, повышенные уровни циркулирующей miR-499a наблюдали у пациентов с острым ИМ в сравнении со здоровыми [32–34] и с менее острым состоянием – нестабильной стенокардией [35, 36], а также при сравнении нестабильной ИБС со стабильной ИБС или субклиническим атеросклерозом [37]. Уровень miR-499a в плазме быстро повышается и при контролируемой хирургической индукции некроза миокарда, применяемой для устранения обструкции выводящего тракта левого желудочка у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) [38]. Вместе с тем имеются противоположные данные о значительно более высоком уровне miR-499a в крови пациентов с хронической СН в сравнении с пациентами с острой СН. Столь противоречивые результаты могут быть объяснены различиями в дизайне исследований как на уровне подбора пациентов, так и на уровне пробоподготовки.

Уровень циркулирующей miR-499a оказался повышенным у больных с впервые возникшей фибрилляцией предсердий в сравнении с хорошо контролируемой фибрилляцией [39]. Повышенное содержание этой микроРНК в крови при фибрилляции предсердий связывают с ее участием в регуляции экспрессии Ca^{2+} -канала L-типа (*Cav1.2*) [40] и кальций-активируемого калиевого канала-3 малой проводимости (*SK3*) [41]. Полагают, что miR-499a, взаимодействуя со специфической мРНК, подавляет экспрессию этих каналов и тем самым может вносить свой вклад в электрофизиологическое ремоделирование миокарда, которое способствует сохранению фибрилляции [40, 41]. В другом исследовании наблюдали снижение уровня экспрессии miR-499a в миокарде крыс после провоцирования фибрилляции предсердий; авторы полагают, что miR-499a способствует пролиферации и дифференцировке кардиомиоцитов путем прямого воздействия на мРНК гена *SOX6*, последующему подавлению фиброза в миокарде и смягчению проявления фибрилляции предсердий [24]. В исследовании на крысах [42] удалось показать, что miR-499 способна подавлять пролиферацию, миграцию и инвазию предсердных фибробластов и синтез коллагена через ингибирование сигналов трансформирующего фактора роста β /Smad-сигнального каскада. Таким образом, miR-499a, по-видимому, способна разнонаправленно влиять на течение фибрилляции предсердий, используя различные механизмы в зависимости от стадии патологического процесса и набора вовлекаемых генов-мишеней.

В самостоятельном направлении развивались исследования роли miR-499a при ГКМП – наиболее распространенной наследственной патологии сердца с высокой генетической и клинической гетерогенностью. Примерно у 60% пациентов ГКМП обусловлена присутствием патогенных/вероятно патогенных (P/LP) вариантов в саркомерных или саркомер-ассоциированных генах [43]. Повышенный уровень miR-499a наблюдали в плазме больных ГКМП в сравнении со здоровыми [44, 45] и в кардиомиоцитах, полученных при миоэпектомии больных ГКМП, в сравнении с кардиомиоцитами неиспользованных донорских сердец [46]. Согласно данным исследования [44] уровень miR-499a в плазме оказался выше у пациентов-носителей P/LP вариантов в гене *MYH7*, чем у пациентов с вариантами в других генах [44]. Ген *MYH7* кодирует β -тяжелую

цепь миозина (β -MyHC); мутации в этом саркомерном гене являются одной из наиболее частых причин развития ГКМП. Согласно исследованию [47], мутации в *MYH7* могут приводить к компенсаторной активации его транскрипции. Поскольку уровни мРНК-продуктов *MYH7* и *MYH7B* – гена-хозяина для *MIR499A* – коррелируют между собой [48], можно предположить, что мутации в *MYH7* у больных ГКМП стимулируют не только его собственную экспрессию, но и экспрессию генов *MYH7B* и *MIR499A*. Повышение экспрессии *MIR499A* в свою очередь приводит к возрастанию уровня *miR-499a* в кровотоке.

Важно отметить, что наблюдаемые при заболеваниях сердца изменения уровня зрелой *miR-499a* могут быть также связаны с вариативностью ее гена. Известно, что полиморфный вариант rs3746444 гена *MIR499A*, расположенный в затравочной области, изменяет стабильность вторичной структуры этой микроРНК и может оказывать влияние на процесс ее созревания и аффинность связывания с генами-мишенями [49]. Согласно данным метаанализа девяти исследований, включающего 5063 пациентов с ИБС и 4603 здоровых контролей, генотип GG (дикий тип) rs3746444 ассоциирован с повышенным риском ИБС [49]. В другом метаанализе [50], включающем 2507 пациентов с острой формой ИБС – ИМ – и 3796 здоровых добровольцев, напротив, наблюдали ассоциацию альтернативных генотипов AA и AG того же rs3746444 с риском ИМ (отношение шансов 2,04). Такое несоответствие результатов, полученных в крупных метаанализах, может лишь отчасти объясняться отличиями в этническом составе исследуемых групп. Можно предположить, что оно связано с дополнительными патогенетическими механизмами, приводящими к развитию ИМ на фоне ИБС, но этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

В целом подход, основанный на анализе генома, открывает дополнительные возможности при исследовании роли *miR-499a* при различных заболеваниях сердца.

Циркулирующая *miR-499a* как биомаркер заболеваний сердца

Особое внимание исследователей сфокусировано на перспективе использования *miR-499a* в качестве биомаркера заболеваний сердца, поскольку, как уже описано ранее, при острых и хронических повреждениях миокарда эта микроРНК способна выходить в кровяное русло, где становится легкодоступной для анализа.

Показано, что уровень *miR-499a* коррелирует с уровнями традиционных «сердечных» маркеров, таких как N-терминальный пептид натрийуретического гормона, креатининфосфокиназа, сердечный миозин-связывающий белок C, тропонины T и I [33, 35, 38, 51, 52]. Однако в сравнении с ними *miR-499a* более привлекательна, поскольку детектируется в крови на самых ранних этапах повреждения миокарда [31, 53, 54].

Диагностическую значимость циркулирующей *miR-499a* исследовали при остром ИМ и ИМ без подъема сегмента ST [32, 36, 55, 56], а также при ОКС [36] и ГКМП [44] (табл. 1). Значения площади под кривой (area under the curve – AUC) в этих работах лежали в диапазоне от 0,851 до 0,999. Результаты метаанализа [57], включающего 14 исследований, показали, что циркулирующая *miR-499a* является надежным биомаркером для диагностики пациентов с острым ИМ: при сравнении с индивидами без ИМ AUC составляет 0,98 (при чувствительности 0,84 и специфичности 0,97). Значения положительного отношения правдоподобия (positive likelihood ratio) указывают на то, что у

Таблица 1. Диагностическая значимость уровня *miR-499a* в плазме крови при заболеваниях сердца (во всех случаях уровень *miR-499a* оказался выше у исследуемых пациентов, чем в группе сравнения)
Table 1. Diagnostic value of *miR-499a* levels in blood plasma in heart diseases (in all cases, the level of *miR-499a* was higher in the studied patients than in the comparison group)

Заболевание сердца у пациента/ группа сравнения	Размеры исследуемой группы/ группы сравнения	Значение AUC (чувствительность и специфичность, если приведены)	Ссылка
Острый ИМ/ здоровые добровольцы	80/50	0,999 (0,98; 1,00)	[32]
ИМ/не ИМ*	1989/1732	0,980 (0,84; 0,97)	[57]
ИМ/загрудинная боль, не связанная с ССЗ	38/45	0,921	[38]
ИМ без подъема сегмента ST/ здоровые добровольцы	145/30	0,995 (0,98; 1,00)	[55]
Острый ИМ/ стабильная стенокардия	41/32	0,852	[33]
ИМ/ нестабильная стенокардия	68/92	0,736 (0,6; 0,81)	[36]
ОКС/здоровые добровольцы	160/48	0,851 (0,87; 0,77)	[36]
ГКМП: <i>MYH7</i> +/ <i>MYH7</i> -	7/22	0,950 (0,86; 0,91)	[44]

Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, *MYH7*+ и *MYH7*- – пациенты с ГКМП, имеющие/не имеющие мутацию в гене *MYH7*; *метаанализ 14 исследований. Группа сравнения сформирована как объединенная группа индивидов без ИМ.

человека с острым ИМ в 31 раз увеличивается вероятность иметь повышенный уровень *miR-499a* по сравнению с человеком без острого ИМ.

В нескольких исследованиях оценку уровней циркулирующей *miR-499a* использовали для того, чтобы дифференцировать заболевания сердца. Уровни этой микроРНК хорошо отличали острый ИМ от стабильной стенокардии (AUC 0,852) [33], но существенно хуже – от нестабильной стенокардии (AUC 0,736) [36]. Наблюдали также четкую дифференциацию острого ИМ от внезапной сердечной смерти (AUC 0,898) при исследовании образцов миокарда, сохраненных в парафиновых блоках [56].

Важно отметить, что по сравнению с другими маркерами повреждения миокарда *miR-499a*, как правило, демонстрировала большую эффективность при диагностике острого ИМ. Она характеризовалась значением AUC, составляющим 0,921, сходным с AUC для высокочувствительного сердечного тропонина (AUC 0,925), но превышающим значения AUC для тропонина I и сердечного миозин-связывающего белка C, а также для других кардиоспецифи-

ческих микроРНК – miR-1, miR-133a и miR-208b [38]. Наблюдала также высокую диагностическую эффективность miR-499a для выявления пациентов с МУН7-ассоциированной ГКМП на фоне остальных пациентов с ГКМП (AUC 0,95; чувствительность и специфичность 0,86 и 0,91) [44].

Помимо диагностического потенциала изучали также возможность использования miR-499a для прогнозирования патологий сердца. При оценке тяжести ИБС по шкале SYNTAX установили, что уровень miR-499a в крови оказывался тем выше, чем более тяжелое поражение коронарного русла наблюдалось у пациента. Таким образом, miR-499a может служить потенциальным биомаркером для оценки тяжести ИБС (AUC 0,713; чувствительность – 0,54 и специфичность – 0,91) [58]. Уровень циркулирующей miR-499a также положительно коррелировал со значениями SYNTAX Score, хотя сила связи являлась слабой ($r=0,4$). В одной из работ отмечали корреляцию повышенного уровня miR-499a в плазме с риском смертельных исходов в течение первого года после острого ИМ [51], однако статистическая значимость не достигнута. Повышенный уровень miR-499a связан с худшей выживаемостью при ОКС в течение 6 мес [36] и ассоциирован со смертельным исходом в течение 4 лет [59] после проведения чрескожного коронарного вмешательства. По уровню miR-499a также можно успешно выявлять пациентов с тяжелыми неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами в течение 3 мес после выписки [35]. Сочетание уровней miR-499a и miR-22 с оценкой вероятности смертельного исхода в течение 6 мес после выписки позволило авторам достичь очень высокой прогностической эффективности (AUC 0,929; чувствительность и специфичность 1,0 и 0,79 соответственно).

Несмотря на убедительные доказательства преимуществ использования miR-499a в качестве биомаркера для ранней диагностики повреждения миокарда при ИМ и других патологиях сердечно-сосудистой системы (фибрилляция предсердий, ИБС и первичная гипертрофия миокарда), для внедрения в клиническую практику анализа уровня этой микроРНК при заболеваниях сердца необходимо преодолеть существенные ограничения, накладываемые особенностями работы с микроРНК. Так, критически важна стандартизация протоколов забора и хранения образцов, процедуры выделения микроРНК, выбора внутреннего контроля для нормализации уровня микроРНК внутри образца и т.д. Принципиальное значение имеет также метод, используемый для детекции микроРНК. Сейчас уровень микроРНК в основном оценивается с помощью обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени, однако использование цифровой капельной ПЦР может значительно повысить чувствительность анализа. Так, в работах [52, 60] этот метод позволил добиться порога детекции от 0,2 до 0,9 копий/мкл, что как минимум в 2 раза превышает значения, полученные для классической ПЦР в реальном времени (1,1–2,4 копий/мкл). Кроме того, в последние годы появляется все больше работ, которые предлагают аль-

тернативные методы определения уровней микроРНК, не основанные на амплификации их последовательности и потому отличающиеся существенно упрощенной процедурой пробоподготовки и быстротой анализа. В частности, применение новых методов анализа для miR-499a описывается в работах [61–65].

Заключение

Последние исследования неопровержимо показали, что miR-499a вовлечена в функционирование сердца как в норме, так и при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Наблюдаемое при повреждении кардиомиоцитов повышение уровня этой микроРНК в крови коррелирует с возрастанием уровней общепринятых белковых маркеров: N-терминального пептида натрийуретического гормона, креатинфосфокиназы, сердечного миозин-связывающего белка С, сердечных тропонинов I и Т. Однако miR-499a является в плазме значительно раньше этих традиционных маркеров, что делает ее более перспективной для ранней диагностики и прогнозирования распространенных заболеваний сердца. Мониторинг уровня miR-499a при сердечно-сосудистых заболеваниях может также способствовать идентификации их основных патологических механизмов и разработке новых эффективных препаратов для терапии.

В целом накопленные знания позволяют предполагать, что в недалеком будущем, с совершенствованием методов определения микроРНК, miR-499a займет подobaющее ей место в арсенале биомаркеров, используемых в кардиологической практике.

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.

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

Funding source. The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 20-15-00353).

Список сокращений

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ПЦР – полимеразная цепная реакция

СН – сердечная недостаточность
AUC (area under the curve) – площадь под кривой
miR-499a – кардиоспецифическая микроРНК-499a
МУН7В – тяжелая цепь миозина 7b

АНТЕПАТРА/REFERENCES

- MIR499A microRNA 499a [Homo sapiens (human)] – Gene – NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/574501>. Accessed: 17.03.2024.
- O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol.* 2018;9. DOI:10.3389/fendo.2018.00402
- miRBase. Available at: <https://www.mirbase.org/> Accessed: 17.03.2024.
- 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
- Nappi F, Avtaar Singh SS, Jitendra V, et al. The Roles of microRNAs in the Diagnosis of Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):14277. DOI:10.3390/ijms241814277
- Condrat CE, Thompson DC, Barbu MG, et al. miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis. *Cells.* 2020;9(2):276. DOI:10.3390/cells9020276
- Kramna D, Riedlova P, Jirík V. MicroRNAs as a Potential Biomarker in the Diagnosis of Cardiovascular Diseases. *Medicina.* 2023;59(7):1329. DOI:10.3390/medicina59071329
- Liang Y, Ridzon D, Wong L, Chen C. Characterization of microRNA expression profiles in normal human tissues. *BMC Genomics.* 2007;8:166. DOI:10.1186/1471-2164-8-166
- Baskerville S, Bartel DP. Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes. *RNA.* 2005;11(3):241-7. DOI:10.1261/rna.7240905
- Lee LA, Broadwell LJ, Buoli M, Leinwand LA. Nonproductive Splicing Prevents Expression of MYH7b Protein in the Mammalian Heart. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(14):e020965. DOI:10.1161/JAHA.121.020965
- Khvorova A, Reynolds A, Jayasena SD. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. *Cell.* 2003;115(2):209-16. DOI:10.1016/S0092-8674(03)00801-8
- miRTarBase: the experimentally validated microRNA-target interactions database. Available at: https://mirtarbase.cuhk.edu.cn/~miRTarBase/miRTarBase_2022/php/index.php. Accessed: 17.03.2024.
- Zhong Z, Zhong W, Zhang Q, et al. Circulating microRNA expression profiling and bioinformatics analysis of patients with coronary artery disease by RNA sequencing. *J Clin Lab Anal.* 2019;34(1):e23020. DOI:10.1002/jcla.23020
- Han YH, Ma DY, Lee SJ, et al. Bioinformatics Analysis of Novel Targets for Treating Cervical Cancer by Immunotherapy Based on Immune Escape. *Cancer Genomics Proteomics.* 2023;20(4):383-97. DOI:10.21873/cgp.20390
- Liu HM, Ji F, Lu Y, Chen SY. MiR-499b-5p inhibits cervical cancer cell proliferation and induces apoptosis by targeting the Notch1 signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(20):6220-31. DOI:10.26355/eurrev_202110_26992
- Zhang L, Zhang J, Li P, et al. Exosomal hsa_circ_0004658 derived from RBPJ overexpressed-macrophages inhibits hepatocellular carcinoma progression via miR-499b-5p/JAM3. *Cell Death Dis.* 2022;13(1):32. DOI:10.1038/s41419-021-04345-9
- Giagnorio E, Malacarne C, Mantegazza R, et al. MyomiRs and their multifaceted regulatory roles in muscle homeostasis and amyotrophic lateral sclerosis. *J Cell Sci.* 2021;134(12):jcs258349. DOI:10.1242/jcs.258349
- Kaur A, Mackin ST, Schlosser K, et al. Systematic review of microRNA biomarkers in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1113-24. DOI:10.1093/cvr/cvz302
- Espinoza-Lewis RA, Wang DZ. MicroRNAs in Heart Development. *Curr Top Dev Biol.* 2012;100:279-317. DOI:10.1016/B978-0-12-387786-4.00009-9
- Wilson KD, Hu S, Venkatasubrahmanyam S, et al. Dynamic MicroRNA Expression Programs During Cardiac Differentiation of Human Embryonic Stem Cells. *Circulation: Cardiovascular Genetics.* 2010;3(5):426-35. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.109.934281
- Xin Y, Yang C, Han Z. Circulating miR-499 as a potential biomarker for acute myocardial infarction. *Ann Transl Med.* 2016;4(7):135. DOI:10.21037/atm.2016.03.40
- Gonçalves TJM, Boutillon F, Lefebvre S, et al. Collagen XXV promotes myoblast fusion during myogenic differentiation and muscle formation. *Sci Rep.* 2019;9(1):5878. DOI:10.1038/s41598-019-42296-6
- Shi Y, Han Y, Niu L, et al. MiR-499 inhibited hypoxia/reoxygenation induced cardiomyocytes injury by targeting SOX6. *Biotechnol Lett.* 2019;41(6):837-47. DOI:10.1007/s10529-019-02685-3
- Han X, Wang S, Yong Z, et al. Effect of miR-499-5p/SOX6 axis on atrial fibrosis in rats with atrial fibrillation. *Open Med (Wars).* 2023;18(1):20230654. DOI:10.1515/med-2023-0654
- Šigutová R, Evin L, Stejskal D, et al. Specific microRNAs and heart failure: time for the next step toward application? Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia. 2022; p. 166. DOI:10.5507/bp.2022.028
- Kmecova Z, Vetesková J, Lelkova-Zirova K, et al. Disease severity-related alterations of cardiac microRNAs in experimental pulmonary hypertension. *J Cell Mol Med.* 2020;24(12):6943-51. DOI:10.1111/jcmm.15352
- Zhao L, Li W, Zhao H. Inhibition of long non-coding RNA TUG1 protects against diabetic cardiomyopathy induced diastolic dysfunction by regulating miR-499-5p. *Am J Transl Res.* 2020;12(3):718-30.
- Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction). *J Mol Cell Cardiol.* 2016;94:107-21. DOI:10.1016/j.yjmcc.2016.03.015
- Lee GK, Hsieh YP, Hsu SW, Lan SJ. Exploring diagnostic and prognostic predictive values of circulating microRNAs for acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(29):e26627. DOI:10.1097/MD.00000000000026627
- Kuwabara Y, Ono K, Horie T, et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4(4):446-54. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.110.958975
- De Rosa S, Fichtlscherer S, Lehmann R, et al. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs. *Circulation.* 2011;124(18):1936-44. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037572
- Agiannitopoulos K, Pavlopoulou P, Tsamis K, et al. Expression of miR-208b and miR-499 in Greek Patients with Acute Myocardial Infarction. *In Vivo.* 2018;32(2):313-8. DOI:10.21873/invivo.11239
- Li P, Li SY, Liu M, et al. Value of the expression of miR-208, miR-494, miR-499 and miR-1303 in early diagnosis of acute myocardial infarction. *Life Sci.* 2019;232:116547. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116547
- Cheng M, Yang J, Zhao X, et al. Circulating myocardial microRNAs from infarcted hearts are carried in exosomes and mobilise bone marrow progenitor cells. *Nat Commun.* 2019;10:959. DOI:10.1038/s41467-019-08895-7
- Wang X, Tian L, Sun Q. Diagnostic and prognostic value of circulating miRNA-499 and miRNA-22 in acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(8):e23332. DOI:10.1002/jcla.23332
- Wang W, Li T, Gao L, et al. Diagnostic and prognostic impact of circulating microRNA-208b and microRNA-499 in patients with acute coronary syndrome. *Biomark Med.* 2020;14(2):87-95. DOI:10.2217/bmm-2019-0257
- Singh S, de Ronde MWJ, Kok MGM, et al. MiR-223-3p and miR-122-5p as circulating biomarkers for plaque instability. *Open Heart.* 2020;7(1):e001223. DOI:10.1136/openhrt-2019-001223
- Schulte C, Barwari T, Joshi A, et al. Comparative Analysis of Circulating Noncoding RNAs Versus Protein Biomarkers in the Detection of Myocardial Injury. *Circ Res.* 2019;125(3):328-40. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.314937
- da Silva AMG, de Araújo JNG, de Oliveira KM, et al. Circulating miRNAs in acute new-onset atrial fibrillation and their target mRNA network. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(8):1159-66. DOI:10.1111/jce.13612
- Ma R, Wang J, Wu X, et al. MiR-499 is a diagnostic biomarker of paroxysmal atrial fibrillation involved in the development of atrial fibrillation. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(4):4221-31.
- Ling TY, Wang XL, Chai Q, et al. Regulation of the SK3 channel by MicroRNA-499 – potential role in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10(7):1001-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2013.03.005
- Zhao Q, Yang W, Li X, et al. MicroRNA-499-5p inhibits transforming growth factor-β1-induced Smad2 signaling pathway and suppresses fibroblast proliferation and collagen synthesis in

- rat by targeting TGF β -R1. *Mol Biol Rep.* 2023;50(12):9757-67. DOI:10.1007/s11033-023-08755-0
43. Baulina NM, Kiselev IS, Chumakova OS, Favorova OO. Hypertrophic Cardiomyopathy as an Oligogenic Disease: Transcriptomic Arguments. *Mol Biol.* 2020;54(6):840-50. DOI:10.1134/S0026893320060023
 44. 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
 45. Thottakara T, Lund N, Krämer E, et al. A Novel miRNA Screen Identifies miRNA-4454 as a Candidate Biomarker for Ventricular Fibrosis in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Biomolecules.* 2021;11(11):1718. DOI:10.3390/biom11111718
 46. Foglieni C, Lombardi M, Lazzeroni D, et al. Myosins and MyomiR Network in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Biomedicines.* 2022;10(9):2180. DOI:10.3390/biomedicines10092180
 47. Montag J, Petersen B, Flögel AK, et al. Successful knock-in of Hypertrophic Cardiomyopathy-mutation R723G into the MYH7 gene mimics HCM pathology in pigs. *Sci Rep.* 2018;8:4786. DOI:10.1038/s41598-018-22936-z
 48. Broadwell LJ, Smallegan MJ, Rigby KM, et al. Myosin 7b is a regulatory long noncoding RNA (lncMYH7b) in the human heart. *J Biol Chem.* 2021;296:100694. DOI:10.1016/j.jbc.2021.100694
 49. Lu JY, Chen MH, Zhang JF, et al. Association between miR-499 rs3746444 polymorphism and coronary heart disease susceptibility: An evidence-based meta-analysis of 5063 cases and 4603 controls. *Gene.* 2019;698:34-40. DOI:10.1016/j.gene.2019.02.045
 50. Yang Y, Shi X, Du Z, et al. Associations between genetic variations in microRNA and myocardial infarction susceptibility: a meta-analysis and systematic review. *Herz.* 2022;47(6):524-35. DOI:10.1007/s00059-021-05086-3
 51. Hromádka M, Černá V, Pešta M, et al. Prognostic Value of MicroRNAs in Patients after Myocardial Infarction: A Substudy of PRAGUE-18. *Dis Markers.* 2019;2019:2925019. DOI:10.1155/2019/2925019
 52. Robinson S, Follo M, Haenel D, et al. Chip-based digital PCR as a novel detection method for quantifying microRNAs in acute myocardial infarction patients. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1217-27. DOI:10.1038/aps.2017.136
 53. Zhang L, Chen X, Su T, et al. Circulating miR-499 are novel and sensitive biomarker of acute myocardial infarction. *J Thorac Dis.* 2015;7(3):303-8. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.02.05
 54. Yao Y, Du J, Cao X, et al. Plasma Levels of MicroRNA-499 Provide an Early Indication of Perioperative Myocardial Infarction in Coronary Artery Bypass Graft Patients. *PLoS One.* 2014;9(8):e104618. DOI:10.1371/journal.pone.0104618
 55. Liu G, Niu X, Meng X, Zhang Z. Sensitive miRNA markers for the detection and management of NSTEMI acute myocardial infarction patients. *J Thorac Dis.* 2018;10(6):3206-15. DOI:10.21037/jtd.2018.05.141
 56. Pinchi E, Frati P, Aromatario M, et al. miR-1, miR-499 and miR-208 are sensitive markers to diagnose sudden death due to early acute myocardial infarction. *J Cell Mol Med.* 2019;23(9):6005-16. DOI:10.1111/jcmm.14463
 57. Zhao J, Yu H, Yan P, et al. Circulating MicroRNA-499 as a Diagnostic Biomarker for Acute Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *Dis Markers.* 2019;2019:6121696. DOI:10.1155/2019/6121696
 58. Wang W, Li T, Gao L, et al. Plasma miR-208b and miR-499: Potential Biomarkers for Severity of Coronary Artery Disease. *Dis Markers.* 2019;2019:9842427. DOI:10.1155/2019/9842427
 59. Gacoń J, Badacz R, Stepień E, et al. Diagnostic and prognostic micro-RNAs in ischaemic stroke due to carotid artery stenosis and in acute coronary syndrome: a four-year prospective study. *Kardiol Pol.* 2018;76(2):362-9. DOI:10.5603/KPa.2017.0243
 60. Robinson S, Follo M, Haenel D, et al. Droplet digital PCR as a novel detection method for quantifying microRNAs in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2018;257:247-54. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.10.111
 61. Gao YP, Huang KJ, Wang BY, et al. Constructed a self-powered sensing platform based on nitrogen-doped hollow carbon nanospheres for ultra-sensitive detection and real-time tracking of double markers. *Anal Chim Acta.* 2023;1267:341333. DOI:10.1016/j.aca.2023.341333
 62. Shi L, Liu C, Wang H, et al. Framework and Spherical Nucleic Acids Synergistically Enhanced Electrochemiluminescence Nanosensors for Rapidly Diagnosing Acute Myocardial Infarction Based on Circulating MicroRNA Levels. *Anal Chem.* 2022;94(41):14394-401. DOI:10.1021/acs.analchem.2c03144
 63. Cheng X, Ren D, Xu G, et al. Metal-organic frameworks-assisted nonenzymatic cascade amplification multiplexed strategy for sensing acute myocardial infarction related microRNAs. *Biosens Bioelectron.* 2022;196:113706. DOI:10.1016/j.bios.2021.113706
 64. Ren X, Ellis B, Ronan G, et al. A Multiplexed Ion-exchange Membrane-based miRNA (MIX.miR) Detection Platform for Rapid Diagnosis of Myocardial Infarction. *Lab Chip.* 2021;21(20):3876-87. DOI:10.1039/d1lc00685a
 65. Li P, Ye Y, Li Y, et al. A MoS₂ nanosheet-based CRISPR/Cas12a biosensor for efficient miRNA quantification for acute myocardial infarction. *Biosens Bioelectron.* 2024;251:116129. DOI:10.1016/j.bios.2024.116129

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.05.2024

