

Содержание циркулирующей микроРНК-21 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

А.Я. Гудкова^{1,2}, В.Г. Давыдова², Т.Г. Бижанишвили¹, С.А. Пыко³, М.И. Зарайский¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Изучить уровни циркулирующей микроРНК-21 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) разного возраста с симптомным и бессимптомным течением.

Материалы и методы. В исследование включены 49 пациентов с ГКМП в возрасте от 19 до 86 лет (50 [нижний-верхний квартили: 32; 65]), из них 55,1% женщин и 44,9% мужчин. Контрольную группу составили 44 практически здоровых лица, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой группой. Пациенты обследованы согласно рекомендациям Европейского сообщества кардиологов (2014 г.). Определение экспрессии микроРНК в плазме проводилось методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией с детекцией результатов в реальном времени. Вычисление относительного уровня экспрессии гена проводили в соответствии со стандартной процедурой 2-ΔCt.

Результаты. У пациентов с ГКМП обнаружены: отрицательная корреляционная связь между толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу и возрастом пациента ($r=-0,56$; $p<0,001$) и положительная корреляционная связь между толщиной задней стенки левого желудочка в диастолу и возрастом пациента ($r=0,67$; $p<0,001$). Уровень циркулирующей в плазме микроРНК-21 выше у пациентов с ГКМП, чем у здоровых лиц (5,28 [2,64; 13,96] и 0,84 [0,55; 1,23] соответственно; $p<0,001$). У молодых пациентов в возрасте от 19 до 45 лет с симптомным течением ГКМП обнаружены значимо более высокие уровни микроРНК-21 (36,76 [5,66; 42,22]) в сравнении с пациентами бессимптомного течения в возрасте до 45 лет (2,81 [1,45; 5,28]; $p<0,002$) и симптомными пациентами 45 лет и старше (3,88 [2,16; 8,63]; $p<0,002$). Показатели расчетного риска внезапной сердечной смерти значимо выше у молодых симптомных пациентов с ГКМП (6,01 [3,64; 9,67]) в сравнении с пациентами бессимптомного течения в возрасте до 45 лет (2,41 [1,21; 3,89]; $p<0,001$) и симптомными пациентами 45 лет и старше (2,56 [1,67; 4,41]; $p<0,001$).

Заключение. У пациентов с ГКМП уровень циркулирующей микроРНК-21 значимо выше, чем в контрольной группе. Максимальный уровень циркулирующей микроРНК-21 выявлен у пациентов с симптомным течением ГКМП в возрасте до 45 лет.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, возраст до 45 лет и 45 лет и старше, микроРНК-21, внезапная сердечная смерть.

Для цитирования: Гудкова А.Я., Давыдова В.Г., Бижанишвили Т.Г. и др. Содержание циркулирующей микроРНК-21 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Терапевтический архив. 2020; 92 (4): 51–56. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000272

Characterisation of circulating microRNA-21 levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy

A.Ya. Gudkova¹, V.G. Davidova², T.G. Bezhanishvili¹, S.A. Pyko³, M.I. Zarayskiy¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI"

Aim. To study the levels of circulating microRNA-21 in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) of different ages.

Materials and methods. The study included 49 patients with HCM. The proportion of females was 55.1%, males – 44.9%. The average age was 50 [32; 65] (from 19 to 86 years). The control group for microRNA-21 included 44 healthy individuals, respectively, matched by the age and sex with the studied patients. Patients was made in accordance with the recommendations of the European society of cardiology. Plasma microRNA expression was determined by PCR with reverse transcription and real-time detection of results. The relative level of gene expression was calculated in accordance with the standard procedure 2-ΔCt.

Results. Septal wall thickness at end diastole has a significant negative correlation with age in patients with HCM ($r=-0,56$; $p<0,001$). PWTd (posterior wall thickness at end diastole) has a significant positive correlation with age in patients with HCM ($r=0,67$, $p<0,001$).

The level of circulating microRNA-21 in plasma is higher in patients with HCM compared to healthy individuals (5.28 [2.64; 13.96] and 0.84 [0.55; 1.23], respectively; $p<0.001$). Significantly higher levels of microRNA-21 were found in young patients aged from 19 to 45 years with the symptomatic course of HCM (36.76 [5.66; 42.22]) compared to patients with asymptomatic course <45 years of age (2.81 [1.45; 5.28]; $p<0.002$) and symptomatic patients 45 years (3.88 [2.16; 8.63]; $p<0.002$.) The calculated risk of SCD was significantly higher in young symptomatic patients with HCM (6.01 [3.64; 9.67]) compared to patients with asymptomatic course <45 years (2.41 [1.21; 3.89]; $p<0.001$) and symptomatic patients 45 years (2.56 [1.67; 4.41]; $p<0.001$).

Conclusion. The level of circulating microRNA-21 is significantly in patients with HCM compared to control group. The maximum level of circulating microRNA-21 was detected in patients with symptomatic course of HCM at the age of 45 years.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, cardiac remodeling, group of patients age up to 45 years and 45 years and older, microRNA-21, sudden cardiac death.

For citation: Gudkova A.Ya., Davidova V.G., Bezhanishvili T.G., et al. Characterisation of circulating microRNA-21 levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Therapeutic Archive. 2020; 92 (4): 51–56. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000272

ВСС – внезапная сердечная смерть
 ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
 ЗСЛЖд – задняя стенка левого желудочка в диастолу
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИММ – индекс массы миокарда
 КДР – конечно-диастолический размер
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка
 МЖПд – межжелудочковая перегородка в диастолу
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 ФВ – фракция выброса
 ЭхоКГ – эхокардиография
 PCNA (nuclear antigen proliferative cell) – ядерный антиген пролиферирующей клетки

Введение

Помимо матричных РНК, содержащих воспроизводимую в ходе трансляции информацию о первичной структуре белка, в клетках эукариот также синтезируется ряд молекул РНК, не кодирующих белки. Подобные РНК могут быть структурными компонентами органелл (к примеру, рибосомальные РНК), участвовать в синтезе белка (транспортные РНК), обладать ферментативной активностью или выполнять регуляторные функции [1, 2].

МикроРНК или некодирующие молекулы РНК обнаружены в 1993 г. [3], и в течение последующих лет в отечественной и зарубежной литературе представлены убедительные свидетельства их способности регулировать посттранскрипционную экспрессию генов [4, 5].

В 2008 г. впервые сообщено о наличии микроРНК в циркулирующем кровотоке [6].

МикроРНК играют важную роль как в физиологических, так и в патологических процессах, регулируя разнообразные клеточные функции путем ингибирования/активирования экспрессии их целевых генов [4, 5].

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что экспрессия микроРНК-21 изменена при патологии сердечно-сосудистой системы, и уровень микроРНК-21 связан с модулированием активности и экспрессии компонентов, являющихся ключевыми для роста, выживания и гибели кардиомиоцитов [7–9].

В последние годы появилась гипотеза, что циркулирующие микроРНК, в том числе микроРНК-21, могут представлять новый класс маркеров заболеваний сердечно-сосудистой системы и мишеней для будущих терапевтических стратегий [10], например при гипертрофии миокарда, вызванной перегрузкой давлением [11], инфаркте миокарда [7] и хронической сердечной недостаточности [12], а также при кардиоренальном синдроме 4-го типа [13].

Показана связь микроРНК-21 и экспрессии ядерного антигена пролиферирующей клетки (PCNA) при повреждении миокарда в результате ишемии/реперфузии [14]. В ряде исследований при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) обнаружена повышенная экспрессия маркеров пролиферации, в том числе PCNA, Ag-ЯОР – аргентофильных белков, связанных с ядрышкообразующими районами (Ag-NORs, nucleolar organization regions) [15, 16]. ГКМП является наи-

более изученным и самым распространенным наследственным заболеванием миокарда [17]. Возраст пациента на момент манифестации клинических проявлений ГКМП является важной детерминантой выраженности гипертрофии миокарда, тяжести течения и частоты летальных исходов [16, 17]. Клиническая значимость микроРНК-21 при ГКМП исследована в немногочисленных зарубежных работах [18, 19]. Высказаны предположения, что снижение или повышение экспрессии определенных микроРНК, в том числе микро РНК-21, в будущем может стать мишенью для терапевтических стратегий при ГКМП [18].

Цель исследования – изучить уровни циркулирующей микроРНК-21 у пациентов разного возраста с бессимптомным и симптомным вариантом течения ГКМП.

Материалы и методы

С 2015 по 2018 г. в исследование включены 49 пациентов с семейной формой ГКМП, из них 55,1% женщин и 44,9% мужчин в возрасте от 19 до 86 лет (50 [32; 65]), отвечающих требованиям и обследованных в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского сообщества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению ГКМП от 2014 г. [15]. Контрольную группу составили 44 практически здоровых лица, сопоставимых по возрасту и полу с обследуемыми пациентами с ГКМП.

При анализе выделено 3 подгруппы:

- 1) бессимптомные пациенты с ГКМП в возрасте до 45 лет ($n=6$; 31 [26,25; 44]);
- 2) симптомные пациенты с ГКМП в возрасте до 45 лет ($n=15$; 31 [23; 41]);
- 3) симптомные пациенты с ГКМП в возрасте 45 лет и старше ($n=28$; 62 [52,75; 68]).

Расчетный риск внезапной сердечной смерти (ВСС) у больных ГКМП установлен согласно клиническим рекомендациям ESC по диагностике и лечению ГКМП от 2014 г. при помощи калькулятора HCM Risk-SCD [17].

Забор крови для молекулярно-генетических исследований осуществляли на фоне ухудшения в течении симптомной ГКМП. Данное обстоятельство служило основанием для госпитализации и решения вопроса о хирургической и нехирургической редукции межжелудочковой перегородки (МЖП), коррекции желудочковых нарушений сердечного ритма, в том числе постановки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, фибрилляции предсердий с помощью интервенционных методов. Тотальную РНК выделяли из плазмы пациентов. Изучение уровней циркулирующей мик-

Сведения об авторах:

Давыдова Виктория Германовна – аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0002-0233-5555

Бежаншвили Тинатин Гелаевна – клинический ординатор ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-3167-6340

Пыко Светлана Анатольевна – к.т.н., доц. СПбГЭТУ «ЛЭТИ». ORCID: 0000-0001-6625-3770

Зарайский Михаил Игоревич – д.м.н., проф. каф. клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-7605-4369

Контактная информация:

Гудкова Александра Яковлевна – д.м.н., проф. каф. факультетской терапии, зав. лаб. кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», вед. науч. сотр. Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Тел.: +7(911)904-77-28; e-mail: alexagood-1954@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0156-8821

Таблица 1. Сравнительная характеристика ЭхоКГ-показателей у пациентов с ГКМП в возрасте до 45 лет при бессимптомном и симптомном течении заболевания

ЭхоКГ-показатели	Бессимптомные пациенты в возрасте до 45 лет	Симптомные пациенты в возрасте до 45 лет	<i>p</i>
МЖПд, мм	17 [11,8; 25,5]	22 [20; 35]	0,081
ЗСЛЖд, мм	10 [9,6; 10,65]	10 [9; 13]	1,0
ИММ ЛЖ, г/м ²	122 [110,4; 197,5]	169 [141; 198]	0,081
ЛП, мм	42 [39,5; 43,5]	43 [42; 48]	0,230
КДР, мм	49,52±1,64	44,13±1,84	0,033
ФВ ЛЖ, %	66,0±3,36	66,0±1,91	1,0

Таблица 2. Сравнительная характеристика ЭхоКГ-показателей у пациентов с симптомным течением ГКМП в зависимости от возраста

ЭхоКГ-показатели	Симптомные пациенты в возрасте до 45 лет	Симптомные пациенты в возрасте 45 лет и старше	<i>p</i>
МЖПд, мм	22 [20; 35]	19,5 [18,75; 23,25]	0,007
ЗСЛЖд, мм	10 [9; 13]	13 [12; 15]	0,005
ИММ ЛЖ, г/м ²	169 [141; 198]	143,35 [128,25; 166,5]	0,114
ЛП, мм	43 [42; 48]	46 [42,75; 51,25]	0,398
КДР, мм	44,13±1,84	46,38±1,18	0,211
ФВ ЛЖ, %	66,0±1,91	63,94±1,51	0,383

роРНК-21 проводилось методом обратной транскрипции с использованием технологии StemLoop с последующим проведением полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью микроРНК-специфических праймеров и набора реагентов фирмы «Синтол» на амплификаторе DTlite. Вычисление относительного уровня экспрессии гена микроРНК-21 выполняли в соответствии со стандартной процедурой 2-ΔCt.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, IBM SPSS (пробная версия) и MATLAB R2013a (License Number 40502181). Данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, представлены с использованием медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₂₅; Q₇₅). Соответствие распределения нормальному закону проверялось с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Дополнительными факторами, влияющими на выводы о нормальности распределения данных, являлись оценка коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также визуальный анализ гистограмм и нормальных графиков Q-Q. Сравнение средних значений нормально распределенных непрерывных количественных переменных в независимых выборках проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Реализация t-критерия Стьюдента для независимых выборок осуществлена совместно с F-критерием равенства дисперсий Ливиня. Для сравнения количественных переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, использован непараметрический критерий Манна–Уитни. При выявлении связи качественных (номинальных) переменных анализировались таблицы сопряженности и столбчатые диаграммы, иллюстрирующие распределение частот для изучаемых признаков в зависимости от значения качественной переменной. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона χ^2 , при этом, если в некоторых ячейках таблиц сопряженности ожидаемая частота была менее 5, применялся точный метод расчета уровня значимости критерия, предлагаемый пакетом SPSS. Различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. Для

таблиц сопряженности 2×2 при небольшом числе объектов (до 40–50) использовался критерий χ^2 с поправкой на непрерывность, а при нарушении условий его применения (малая частота в ячейках) – точный критерий Фишера.

Результаты

Характеристика эхокардиографических (ЭхоКГ)-показателей у больных ГКМП разного возраста и различным вариантом течения

Результаты анализа ЭхоКГ-показателей у пациентов с ГКМП в исследуемых группах представлены в табл. 1, 2.

В подгруппе пациентов бессимптомного течения в возрасте до 45 лет: толщина МЖП в диастолу (МЖПд) варьировала от 10,6 до 27 мм (17 [11,8; 25,5]), толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ) в диастолу (ЗСЛЖд) – от 9,2 до 11 мм (10 [9,6; 10,65]); размер левого предсердия (ЛП) в диастолу – от 39 до 44 мм (42 [39,5; 43,5]), конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ – от 44 до 54 мм (49,52±1,64). Индекс массы миокарда (ИММ) варьировал от 103 до 262 г/м² (122 [110,4; 197,5]), фракция выброса (ФВ) ЛЖ – от 54 до 73% (66±3,36).

В подгруппе пациентов симптомного течения в возрасте до 45 лет: толщина МЖПд варьировала от 19 до 47 мм (22 [20; 35]), толщина ЗСЛЖд – от 7 до 15,1 мм (10 [9; 13]), размер ЛП в диастолу – от 35 до 68 мм (43 [42; 48]), КДР ЛЖ – от 31 до 60 мм (44,13±1,84). ИММ варьировал от 120 до 255 г/м² (169 [141; 198]), ФВ ЛЖ – от 54 до 78% (66,0±1,91).

В подгруппе пациентов симптомного течения в возрасте 45 лет и старше: толщина МЖПд варьировала от 11 до 27 мм (19,5 [18,75; 23,25]), толщина ЗСЛЖд – от 8 до 21 мм (13 [12; 15]), размер ЛП в диастолу – от 35 до 58 мм (46 [42,75; 51,25]), КДР ЛЖ – от 34 до 56 мм (46,38±1,18), ИММ варьировал от 112 до 232 г/м² (143,35 [128,25; 166,5]), ФВ ЛЖ – от 56 до 81% (63,94±1,51).

При симптомном течении ГКМП в возрасте до 45 лет выявлены тенденции к увеличению толщины МЖПд и ИММ ($p=0,081$), а также значимое уменьшение КДР ЛЖ ($p<0,05$) по сравнению с бессимптомными пациентами в возрасте до 45 лет (см. табл. 1).

Таблица 3. Характеристика уровней циркулирующей микроРНК-21 в общей группе пациентов с ГКМП и подгруппах пациентов разного возраста и варианта течения в сравнении с контролем (Ме [Q25; Q75])

Параметр	Группа контроля (n=44) – 0,84 [0,55; 1,23]	Группа ГКМП (n=49) – 5,28 [2,64; 13,96]	p
микроРНК-21		Группа бессимптомного течения до 45 лет (n=6) – 2,81 [1,45; 5,27]	p<0,001
		Симптомные пациенты до 45 лет (n=15) – 36,76 [5,66; 42,22]	p<0,001
		Симптомные пациенты 45 лет и старше (n=28) – 3,88 [2,16; 8,63]	p<0,001

Таблица 4. Характеристика уровней циркулирующей микроРНК-21 у больных ГКМП разного возраста с симптомным и бессимптомным течением заболевания (Ме [Q25; Q75])

Параметр	Симптомные пациенты до 45 лет (n=15)	Бессимптомные пациенты до 45 лет (n=6)	p
МикроРНК-21	36,76 [5,66; 42,22]	2,81 [1,45; 5,28]	<0,002
Параметр	Симптомные пациенты до 45 лет (n=15)	Симптомные пациенты 45 лет и старше (n=28)	p
МикроРНК-21	36,76 [5,66; 42,22]	3,88 [2,16; 8,63]	<0,002

При сравнении показателей ЭхоКГ у симптомных пациентов с ГКМП выявлено, что в возрасте до 45 лет значимо больше толщина МЖПд ($p<0,01$), в возрасте 45 лет и старше значимо больше толщина ЗСЛЖд ($p<0,01$). Значимые отклонения других ЭхоКГ-показателей отсутствовали (см. табл. 2).

При этом в целом в группе ГКМП обнаружены отрицательная корреляционная связь между толщиной МЖПд и возрастом пациента ($r=-0,56$; $p<0,001$) и положительная корреляционная связь между толщиной ЗСЛЖд и возрастом пациента ($r=0,67$, $p<0,001$); см. рисунок.

Расчетный риск ВСС при ГКМП

В группе ГКМП расчетный риск ВСС в течение 5 лет варьировал от 1,01 до 20,17% (2,98 [2,04; 5,00]), 9 пациентам с расчетным риском ВСС более 6% в рамках профилактики ВСС установлен имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор. Зарегистрирован 1 случай ВСС при расчетном риске ВСС 13,07%.

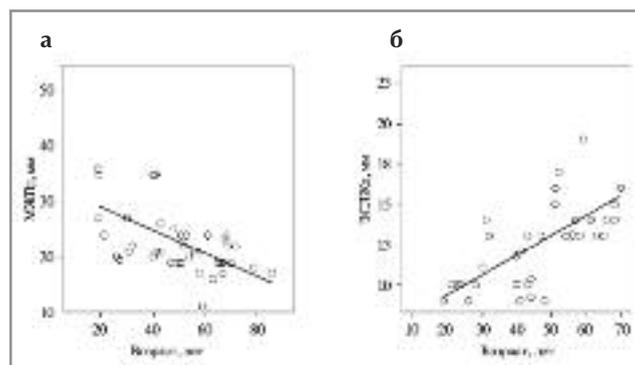
В подгруппе симптомного течения ГКМП до 45 лет расчетный риск ВСС составил от 2,44 до 20,71% (6,01 [3,64; 9,67]) и был значимо выше ($p<0,001$), чем в подгруппе бессимптомных пациентов в возрасте до 45 лет, в которой показатель риска ВСС варьировал от 1,01 до 4,77% (2,41 [1,21; 3,89]), а также был значимо выше ($p<0,001$), чем в подгруппе симптомного течения ГКМП у пациентов 45 лет и старше, в которой риск варьировал от 1,02 до 7,59% (2,56 [1,67; 4,41]).

Характеристика уровней циркулирующей микроРНК-21 в группе пациентов с ГКМП и здоровых лиц

В общей группе ГКМП уровень микроРНК-21 варьировал от 1,07 до 337,79 (5,28 [2,64; 13,96]) и был значимо выше, чем в группе контроля, в которой этот показатель варьировал соответственно от 0,01 до 9,85 (0,84 [0,55; 1,23]; $p<0,001$). Также уровень микроРНК-21 был значимо выше в исследуемых подгруппах, чем в группе контроля: в подгруппе бессимптомных пациентов до 45 лет ($p<0,025$), в подгруппе симптомных пациентов в возрасте до 45 лет ($p<0,001$), в подгруппе симптомных пациентов в возрасте 45 лет и старше ($p<0,001$); табл. 3.

Характеристика уровней циркулирующей микроРНК-21 в подгруппах пациентов с симптомным течением ГКМП разного возраста

Как представлено в табл. 4, уровень микроРНК-21 в подгруппе симптомного течения ГКМП у пациентов в возрасте до 45 лет варьировал от 2,46 до 337,79 (36,76 [5,66; 42,22]),



Корреляции возраста и ЭхоКГ-показателей в группе ГКМП: а – возраст и МЖПд ($r=-0,56$; $p<0,001$); б – возраст и ЗСЛЖд ($r=0,67$; $p<0,001$).

в подгруппе бессимптомного течения ГКМП у пациентов в возрасте до 45 лет этот показатель колебался от 1,62 до 5,28 (2,81 [1,45; 5,28]), в подгруппе симптомного течения ГКМП у пациентов в возрасте 45 лет и старше составлял соответственно от 1,07 до 119,43 (3,88 [2,16; 8,63]). Уровень микроРНК-21 в подгруппе больных ГКМП симптомного течения в возрасте до 45 лет был значимо выше, чем в подгруппе пациентов с бессимптомным течением ГКМП того же возраста ($p<0,002$) и в подгруппе с симптомным течением ГКМП в возрасте 45 лет и старше ($p<0,002$); см. табл. 4.

Таким образом, у пациентов с симптомным течением ГКМП в возрасте до 45 лет обнаружены наиболее высокие показатели расчетного риска ВСС и уровня циркулирующей микроРНК-21. При этом корреляций между уровнем циркулирующей микро РНК-21 и показателями расчетного риска ВСС не обнаружено.

Обсуждение

Факт того, что возраст является важной детерминантой дебюта, тяжести течения и исходов при ГКМП, подтвержден рядом исследований. Выраженная гипертрофия миокарда, гипертрофия МЖП чаще встречаются у детей и пациентов молодого возраста [16, 17, 21]. В нашем исследовании показано, что по мере увеличения возраста пациентов толщина МЖПд уменьшается. Схожие данные получены в ряде исследований, в которых выявлено, что естественное течение заболевания включает спонтанное истончение стенки ЛЖ [20], что влияет на низкую распространенность выраженной гипертрофии миокарда у пациентов с ГКМП в пожилом возрасте [20, 21].

В исследовании установлено, что у пациентов с ГКМП уровень циркулирующей микроРНК-21 значимо выше аналогичного показателя у практически здоровых лиц. Важно отметить значимое по сравнению с контролем повышение уровня циркулирующей микроРНК-21 у молодых пациентов с ГКМП при бессимптомном течении и значимое повышение микроРНК-21 у симптомных пациентов с ГКМП в возрасте до 45 лет по сравнению с бессимптомными того же возраста. Полученные данные согласуются с рядом исследований. Например, с результатами R. Romagosa и соавт. (2014 г.), которые обнаружили, что уровни циркулирующих микроРНК-27а, -199а-5р, -26а, -145, -133а, -143, -199а-3р, -126-3р, -29а, -155, -30а и -21 повышены в плазме пациентов с ГКМП [22].

C. Roma-Rodriguez и соавт. сообщили (2015 г.) о повышении уровней микроРНК-21 как у малосимптомных пациентов, так и при тяжелом течении ГКМП [18]. В нашей работе максимальные уровни циркулирующей микроРНК-21 обнаружены в группе пациентов с симптомным течением ГКМП в возрасте до 45 лет.

В работе T. Thum и соавт. (2008 г.) показано, что микроРНК-21 регулирует работу фибробластов и способствует фиброзу [8]. В работе L. Fang и соавт. (2015 г.) продемонстрировано, что микроРНК могут индуцировать или подавлять гипертрофию и фиброз миокарда, и высказано предположение, что циркулирующие микроРНК-21 могут являться потенциальными биомаркерами диффузного фиброза миокарда у пациентов с ГКМП [23]. Заслуживают внимания также данные C. Wang и соавт. (2014 г.), согласно которым в экзосомах, полученных из фибробластов сердца, обнаружена микроРНК-21 в качестве мощного паракринного фактора, который ассоциирован с механизмами фибробласт-кардиомиоцитарных взаимодействий и гипертрофией миокарда [24].

В 2006 г. нами установлено, что в основе гипертрофии кардиомиоцитов и гиперплазии стромы миокарда у детей и взрослых пациентов с симптомной ГКМП в возрасте до 45 лет лежат повышенная активация ядрышек, увеличение количества PCNA-позитивных ядер кардиомиоцитов и фибробластоподобных клеток. Исследование выполнено в миокарде пациентов с ГКМП, которые были сопоставимы по возрасту, полу, клиническим и морфологическим характеристикам заболевания с аналогичными показателями пациентов с ГКМП в настоящем исследовании [16].

Свидетельства повышенного уровня циркулирующей микроРНК-21 в плазме и повышенной экспрессии аргентофильных ядрышковых белков в кардиомиоцитах и фибробластоподобных клетках миокарда у молодых симптомных пациентов с семейной формой ГКМП, по-видимому, генетически детерминированы и ассоциированы с механизмами собственно гипертрофии и фиброза миокарда у молодых симптомных пациентов с ГКМП. Таким образом, изучение молекул с «тераностическим» потенциалом позволит оптимизировать процесс интеграции результатов диагностики и терапии.

Заключение

У пациентов с ГКМП уровень циркулирующей микроРНК-21 значимо выше по сравнению с контролем. Максимальный уровень циркулирующей микроРНК-21 выявлен у пациентов с симптомным течением семейной формы ГКМП в возрасте до 45 лет.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лавров С.А., Кибанов М.В. Некодирующие РНК и структура хроматина. *Успехи биологической химии*. 2007;47:53-88 [Lavrov SA, Kibanov MV. Non-coding RNA and chromatin structure. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2007;47:53-88 (In Russ.)].
2. Крокер Дж. Районы ядрышкового организатора и фибриллярные центры. Молекулярная клиническая диагностика. *Методы*. 1999:261-79 [Crocker J. Nucleolar organizer region and fibrillar centers. *Molekulyarnaya klinicheskaya diagnostika. Metody*. 1999:261-79 (In Russ.)].
3. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*. 1993;75(5):843-54. doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-y
4. Рогов Е.И., Григоренко А.П., Боринская С.А., Исламгулов Д.В. МикроРНК человека в норме и патологии. Молекулярная биология. 2008;42(5):751-7 [Rogaev EI, Grigorenko AP, Borinskaya SA, Islamgulov DV. Human microRNA in norm and pathology. *Molecular Biology*. 2008;42(5):751-7 (In Russ.)]. doi: 10.1134/S002689330805004X
5. Ha M, Kim V. Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(8):509-24. doi: 10.1038/nrm3838
6. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*. 2008;18(10):997-1006. doi: 10.1038/cr.2008.282
7. Yang L, Wang B, Zhou Q, et al. MicroRNA-21 prevents excessive inflammation and cardiac dysfunction after myocardial infarction through targeting KBTBD7. *Cell Death Dis*. 2018;9(7):769. doi: 10.1038/s41419-018-0805-5
8. Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase organizer in fibroblasts. *Nature*. 2008;456(7224):980-4. doi: 10.1038/nature07511
9. Morrisey EE. The magic and mystery of miR-21. *Clin Invest*. 2010;120(11):3817-9. doi: 10.1172/JCI44596
10. Cheng Y, Zhang C. MicroRNA-21 in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Transl Res*. 2010 Jun;3(3):251-5. doi: 10.1007/s12265-010-9169-7
11. Li X, Wei Y, Wang Z. MicroRNA-21 and hypertension. *Hypertens Res*. 2018 Sep;41(9):649-61. doi: 10.1038/s41440-018-0071-z
12. Zhang J, Xing Q, Zhou X, et al. Circulating miRNA 21 is a promising biomarker for heart failure. *Mol Med Rep*. 2017 Nov;16(5):7766-74. doi: 10.3892/mmr.2017.7575
13. Chuppa S, Liang M, Liu P, et al. MicroRNA-21 regulates peroxisome proliferator-activated receptor alpha, a molecular mechanism of cardiac pathology in Cardiorenal Syndrome Type 4. *Kidney Int*. 2018;93(2):375-89. doi: 10.1016/j.kint.2017.05.014
14. Qin Y, Yu Y, Dong H, et al. MicroRNA 21 inhibits left ventricular remodeling in the early phase of rat model with ischemia-reperfusion injury by suppressing cell apoptosis. *Int J Med Sci*. 2012;9(6):413-23. doi: 10.7150/ijms.4514
15. Matturri L, Milei J, Grana D, Lavezzi A. Characterization of myocardial hypertrophy by DNA content, PCNA expression and apoptotic index. *Int J Cardiol*. 2002;82(1):33-9.
16. Гудкова А.Я. Клинико-морфологические сопоставления и механизмы гипертрофии при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. Дис. ... д.м.н. СПб., 2006 [Gudkova AY. Clinico-morphological comparisons and mechanisms of hypertrophy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Dissertatsiya. Saint Petersburg, 2006 (In Russ.)].
17. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
18. Roma-Rodriguez C, Raposo LR, Fernandes AR. MicroRNAs Based Therapy of Hypertrophic Cardiomyopathy: The Road Traveled So Far. *BioMed Res Int*. 2015. Article ID: 983290. doi: 10.1155/2015/983290

19. Sartorio CL, Lazzeroni D, Bertoli G, Camici PG. Theranostic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy: insights in a long road ahead. *Frontiers in Bioscience*. 2017;22:1724-49. doi: 10.2741/4568
20. Шипилова Т., Удрас А., Лаане П., Кайк Ю. Течение и исходы гипертрофической кардиомиопатии при 15-20-летнем наблюдении. Кардиология. 1996;1:42-6 [Shipilova T, Udras A, Laane P, Kajak Yu. The course and outcome of hypertrophic cardiomyopathy with 15-20 years of follow-up. *Kardiologiya*. 1996;1:42-6 (In Russ.)].
21. Maron B, Piccinino M, Casey S, et al. Relation of extreme left ventricular hypertrophy to age in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2003;91(5):626-8.
22. Roncarati R, Viviani Anselmi C, Losi MA, et al. Circulating miR-29a, among other up-regulated microRNAs, is the only biomarker for both hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(9):920-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.041
23. Fang L, Ellims AH, Moore XL, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for diffuse myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Transl Med*. 2015;13:314. doi: 10.1186/s12967-015-0672-0
24. Bang C, Batkai S, Dangwal S, et al. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest*. 2014;124(5):2136-46. doi: 10.1172/JCI70577

Поступила 18.02.2019