

УДК 616.12-008.46

DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-1-144-156

МИКРОРНК И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.С. Иванченко, А.А. Гагарина, А.В. Ушаков

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Российская Федерация, 295051

Основные положения

- Представлен обзор современных исследований, посвященных изучению возможности применения микроРНК в качестве диагностических биомаркеров, предикторов неблагоприятного исхода и потенциальной терапии хронической сердечной недостаточности.

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности больных кардиологического профиля. Несмотря на существенные достижения современной медицины, во всем мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости ХСН и увеличение числа госпитализаций вследствие ее декомпенсации, в связи с чем представляется актуальным поиск высокочувствительных, специфичных, надежных и стандартизированных биомаркеров для наиболее ранней диагностики и профилактики прогрессирования ХСН. Особый интерес представляет роль микроРНК как одного из важных генетических маркеров развития и прогноза ХСН. В данной статье представлен обзор данных экспериментальных и клинических исследований, включающих обсуждение возможности применения микроРНК для ранней диагностики и определения прогноза ХСН, рассмотрены основные функции и перспективы использования микроРНК в качестве терапевтического агента.

Ключевые слова Сердечная недостаточность • МикроРНК • Биомаркеры

Поступила в редакцию: 09.09.2024; поступила после доработки: 26.10.2024; принята к печати: 19.11.2024

MICRORNA AND CHRONIC HEART FAILURE: PROSPECTS FOR CLINICAL APPLICATION

V.S. Ivanchenko, A.A. Gagarina, A.V. Ushakov

Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Russian Federation, 295051

Highlights

- This review is focused on up-to-date studies investigating possibility of using microRNAs as diagnostic biomarkers, predictors of unfavorable outcome and potential therapy for chronic heart failure.

Abstract

Chronic heart failure is one of the leading causes of disability and mortality in cardiology patients. Despite significant achievements of modern medicine, the incidence of chronic heart failure and its hospitalization rate increase drastically. Therefore, the search for highly sensitive, specific, reliable and standardized biomarkers for the earliest diagnosis and prevention of chronic heart failure complications seems relevant. MicroRNAs (miRNA) are considered as promising novel genetic biomarkers for purposes of diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. This article provides an overview of data from experimental and clinical studies discussing the possibility of using miRNA for early diagnosis

Для корреспонденции: Вера Сергеевна Иванченко, vera.ivanchenko.89@yandex.ru; адрес: бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295051

Corresponding author: Vera S. Ivanchenko, vera.ivanchenko.89@yandex.ru, address: 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, 295051

and determining prognosis of chronic heart failure, as well as a possibility of miRNA therapeutic application.

Keywords Heart failure • MicroRNA • Biomarker

Received: 09.09.2024; received in revised form: 26.10.2024; accepted: 19.11.2024

Список сокращений

ЛЖ	– левый желудочек	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
мРНК	– матричная РНК	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
НТО	– нетранслируемая область	RISC	– РНК-индуцированный комплекс выключения гена
РНК	– рибонуклеиновая кислота		

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время представляет собой крупнейшую неинфекционную пандемию и социально значимую проблему здравоохранения. Согласно данным Европейского общества кардиологов, до 2% населения Европы страдают клинически выраженными формами ХСН, приблизительно столько же имеют высокий риск ХСН и признаки структурного или функционального поражения сердца [1]. По данным Российского кардиологического общества, распространенность ХСН в Российской Федерации варьирует от 7 до 10% среди взрослого населения [2].

Актуальность проблемы ХСН обусловлена не только увеличением количества больных, но и неблагоприятным прогнозом заболевания, ростом числа госпитализаций в связи с развитием осложнений и декомпенсации, а также существенными экономическими затратами на борьбу с прогрессированием ХСН.

ХСН является конечной точкой цепи последовательных патофизиологических процессов, происходящих при различных видах сердечно-сосудистых заболеваний. Среди основных этиологических факторов развития ХСН в настоящее время преобладают артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. Кроме того, существенную роль в формировании ХСН играют нарушения ритма сердца, врожденные и приобретенные пороки, воспалительные заболевания сердца и кардиомиопатии различной этиологии [3].

Несмотря на значительные достижения в кардиологии за последние десятилетия, во всем мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости ХСН. По эпидемиологическим данным, у более чем 16% пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), ХСН является основной причиной госпитализации [4]. Таким образом, представляется актуальным поиск высокочувствительных, специфичных, надежных и стандартизированных маркеров для наиболее ранней диагно-

стики и профилактики прогрессирования ХСН. В последнее время в научной литературе активно обсуждаются эпигенетические механизмы формирования ССЗ, среди которых особый интерес представляет роль микроРНК как одного из важных генетических маркеров развития и прогноза ССЗ, в том числе ХСН.

Цель настоящего обзора заключается в анализе и систематизации данных экспериментальных и клинических исследований, направленных на изучение основных функций микроРНК при ХСН, а также возможности применения микроРНК в качестве диагностического биомаркера и потенциальной терапии ХСН.

Материалами послужили результаты современных релевантных исследований, опубликованных с 2012 г. по настоящее время. Поиск источников проведен в следующих базах данных и электронных библиотеках: eLIBRARY.ru (<https://www.elibrary.ru/defaultx.asp>), Oxford Medicine Online (<https://academic.oup.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Springer (<https://link.springer.com/>). Поиск произведен по следующим ключевым словам: «сердечная недостаточность», «микроРНК», «прогноз», «биомаркеры», heart failure, microRNA, cardiovascular disease, gene expression, biomarkers.

Биогенез и структура микроРНК

Открытие в 1993 г. микроРНК, класса малых высококонсервативных рибонуклеиновых кислот (РНК), позволило ученым поставить новые задачи для дальнейшего исследования регуляции экспрессии генов. В настоящее время известно, что микроРНК вовлечены в регуляцию большого количества белок-кодирующих генов, как отвечающих за нормальный онтогенез, так и вовлеченных в патогенез широкого ряда заболеваний, в частности ССЗ [5].

МикроРНК – класс эндогенных одноцепочечных некодирующих РНК размером 21–25 нуклеотидов,

роль которых заключается в регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне посредством нескольких механизмов, включая ингибирование трансляции и экспрессии матричной РНК (мРНК), а также инициацию деградации, секвестрации и деаденилирования мРНК, что приводит к супрессии синтеза определенных белков [6].

Являясь представителями обширного семейства посттранскрипционных модуляторов, микроРНК регулируют экспрессию различных генов на данном уровне путем связывания с 3'-нетранслируемыми областями (3'-НТО) целевых мРНК. Взаимодействуя с целевой мРНК по принципу комплементарности, микроРНК ингибируют трансляцию или способствуют распаду мРНК. С другой стороны, микроРНК способны взаимодействовать с 5'-НТО мРНК-мишени, что приводит к активации синтеза определенных белков. Кроме того, различные микроРНК могут взаимодействовать с промотерными белковыми структурами, такими как белки-аргонавты, что опосредованно регулирует трансляцию генов-мишеней [7].

В настоящее время известно более 2 500 различных микроРНК в структуре генома человека, экспрессия и функциональная активность которых зависит от их локализации, времени активации и других факторов [8]. Поскольку микроРНК имеют сложные механизмы регуляции, основанные на комплементарном сопряжении оснований с целевой мРНК, одна микроРНК может регулировать экспрессию и функции множества генов, и наоборот, отдельные гены могут регулироваться сразу несколькими микроРНК [9].

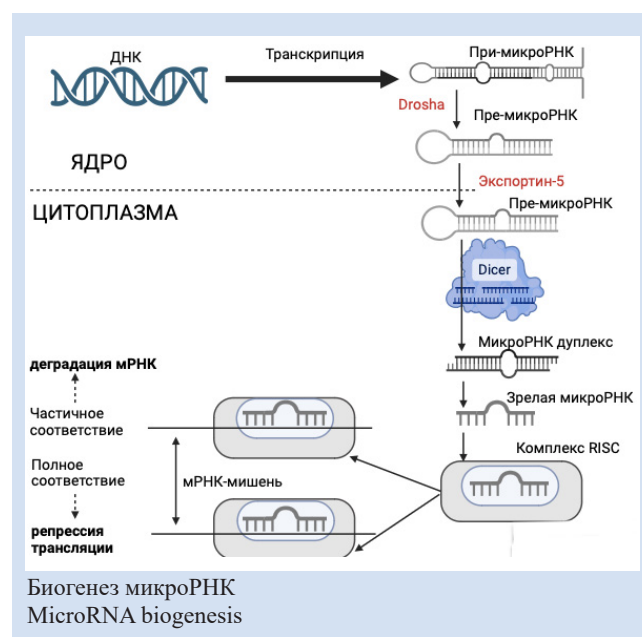
Биогенез микроРНК представляет собой многоступенчатый процесс, включающий транскрипцию, процессинг, сплайсинг, экспорт в цитоплазму, созревание и связывание с мишенью [8]. Первым шагом является синтез в ядре с помощью фермента РНК-полимеразы II при-микроРНК, которая представляет собой крупную структуру, состоящую из нескольких тысяч пар нуклеотидов. Второй шаг состоит из сплайсинга при-микроРНК в ядре с участием Drosha (РНК-специфичной эндонуклеазы типа РНКазы III) и ее кофактора DGCR8 с образованием предшественника микроРНК (пре-микроРНК), состоящей приблизительно из 70 пар нуклеотидов. После чего, пре-микроРНК связывается с транспортным белком экспортином-5, в комплексе с которым переходит из ядра в цитоплазму, где под действием цитоплазматической эндонуклеазы типа РНКазы III, названной Dicer, расщепляется до размеров 20–25 пар нуклеотидов с формированием двуцепочечных микроРНК-дуплексов, состоящих из активной функционально зрелой ведущей и неактивной пассажирской цепей. В дальнейшем ведущая цепь связывается с белками-аргонавтами 2 и другими белками-мишенями, формируя РНК-индуцированный

комплекс выключения гена (RISC), в то время как неактивная цепь подвергается деградации. В конечном итоге RISC взаимодействует с мРНК-мишенью по принципу комплементарности. При полном соответствии микроРНК целевой мРНК происходит ее разрезание и деградация, в случае неполного соответствия – ингибирование трансляции мРНК, и, таким образом, микроРНК оказывают влияние на геном человека (рисунки) [10, 11].

Помимо экспрессии внутри клетки микроРНК выделяются во внеклеточное пространство и циркулируют в кровотоке в составе различных микро-везикул – экзосом, микрочастиц и апоптотических телец – соединяясь с устойчивыми РНК-связывающими белками, такими как белки-аргонавты 2, или формируя комплекс с липопротеинами высокой и низкой плотности. Таким образом, микроРНК могут сохранять стабильность в крови при неблагоприятных условиях, таких как изменение pH окружающей среды, высокая температура, многократные циклы размораживания/замораживания, длительное хранение. Однако свободные экзогенные микроРНК легко подвергаются деградации под действием рибонуклеаз, циркулирующих в кровотоке [12, 13].

МикроРНК и сердечно-сосудистая система

В последние годы многочисленные исследования в области эпигенетики позволили выявить потенциально важную роль микроРНК практически во всех физиологических и патологических процессах в организме, в том числе в функционировании сердечно-сосудистой системы. МикроРНК регулируют процессы роста и дифференцировки кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, контролируют липидный обмен, сердечный ритм и сократимость миокарда. Различные виды микроРНК оказывают разнонаправленное действие на сердечно-сосудистую систему [14].



В ряде исследований установлено, что микроРНК-1, микроРНК-195, микроРНК-133, микроРНК-126, микроРНК-16, микроРНК-590, микроРНК-199, микроРНК-143, микроРНК-208a, микроРНК-499, микроРНК-27-b, микроРНК-497, микроРНК-126, микроРНК-30-d, микроРНК-208b, микроРНК-15a/b и микроРНК-16-1/2 участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки кардиомиоцитов, в поддержании процессов, направленных на сохранение целостности клеток, передачи импульса между кардиомиоцитами, защите от повреждения кардиомиоцитов вследствие ишемии или гипоксии. Некоторые микроРНК, например, микроРНК-130, микроРНК-145/-143, микроРНК-210, играют важную роль в пролиферации, дифференцировке и миграции гладкомышечных клеток сосудов, ангио- и тубулогенезе [15].

Известно, что микроРНК-1 и -133 имеют самый высокий уровень экспрессии в сердце и способны оказывать противоположное влияние на миокард: как стимулируя, так и угнетая процессы дифференцировки и пролиферации кардиомиоцитов. МикроРНК-1 замедляет рост кардиомиоцитов, ингибируя экспрессию кальмодулина и блокируя кальмодулин-зависимый сигнальный путь ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT). Помимо воздействия на кальмодулин микроРНК-1 также взаимодействует с 3'-НТО кардиоспецифичных транскрипционных факторов, ответственных за рост кардиомиоцитов, включая фактор усиления миоцитов 2A, GATA-связывающий белок 4, Notch и Delta-like 1 лиганды [16]. Наряду с микроРНК-1 микроРНК-133 ингибирует пролиферацию кардиомиоцитов за счет супрессии циклина D2 (одного из ключевых белков ядерного комплекса) и сывороточного фактора ответа, необходимого для транскрипции генов [17, 18].

МикроРНК-208a/b и микроРНК-499 кодируются интронами трех специфичных для мышц генов миозина – *Myh-6*, *Myh-7* и *Myh-7b*. По данным экспериментальных исследований, повышение экспрессии микроРНК-208a/b в сердечной мышце ассоциировано с гипертрофией кардиомиоцитов и увеличением случаев аритмий, при этом делеция микроРНК-208a у мышей сопровождалась нарушением сердечной проводимости и снижением экспрессии коннексина 40. Установлено, что повышение экспрессии микроРНК-208a/b способствует посттранскрипционной репрессии генов, кодирующих белок, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли, миостатин и GATA-связывающий белок 4, препятствующих патологическому ремоделированию миокарда [19].

Важная роль микроРНК в формировании атеросклероза продемонстрирована в ряде экспериментальных и клинических исследований. При старении эндотелиальных клеток, для которого

характерно хроническое воспаление, неконтролируемый апоптоз, снижение синтеза и высвобождения оксида азота в эндотелии, наблюдается повышение уровня циркулирующих микроРНК-200, микроРНК-34a, микроРНК-217 и микроРНК-146a, что ассоциируется с дисфункцией эндотелия, развитием атеросклероза и его осложнений [20]. При наличии эндотелиальной дисфункции наблюдались изменения экспрессии микроРНК-31, микроРНК-181b, микроРНК-10a/b, микроРНК-126 и микроРНК-1703p. Установлено, что микроРНК-126, микроРНК-31 и микроРНК-1703p участвуют в воспалительных процессах в сосудистой стенке, контролируя экспрессию молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1, молекулы межклеточной адгезии 1 и E-селектина [21]. МикроРНК-33a/b ингибирует экспрессию генов *SREBP-1* и -2, отвечающих за метаболизм жирных кислот и синтез холестерина [21]. При нестабильности и разрыве атеросклеротической бляшки установлено нарушение регуляции микроРНК-145, микроРНК-127, микроРНК-100 и микроРНК-133a/b. МикроРНК-133a/b ингибирует апоптоз и пролиферацию гладких миоцитов сосудистой стенки, а также уменьшает синтез матричной металлопротеиназы 9, участвующей в процессах деградации коллагена [22]. Кроме этого, микроРНК-155, микроРНК-125a-5p, микроРНК-26a, микроРНК-21 и микроРНК-221 являются важными регуляторами иммунного ответа, влияют на синтез провоспалительных цитокинов и стимулируют неопластический ангиогенез [23]. Так, микроРНК-155 ингибирует поглощение липидов клеткой и иммунный ответ моноцитов и макрофагов, приводящий к образованию пенных клеток и формированию атеросклеротической бляшки, подавляя высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 и 8, а также фактор некроза опухоли альфа. МикроРНК-125a-5p также уменьшает секрецию макрофагами интерлейкина 2 и 6, факторов некроза опухоли альфа и бета, а микроРНК-26a угнетает синтез трансформирующего фактора роста бета 1, который регулирует пролиферацию и апоптоз гладких миоцитов сосудистой стенки [24].

МикроРНК и ХСН

В последние десятилетия, учитывая неуклонный рост заболеваемости и прогрессирования, ХСН является предметом активного изучения, в том числе в области эпигенетики [25].

В ряде современных исследований сообщалось о существенной независимой роли циркулирующих микроРНК как диагностических маркеров, так и маркеров оценки прогноза ХСН. Также была продемонстрирована связь определенных микроРНК с клиническими, лабораторными и структурно-функциональными характеристиками ХСН [26–28].

Результаты метаанализа исследований, посвя-

щенных профилировании экспрессии микроРНК при ХСН с целью выявления новых биомаркеров и терапевтических мишеней, показали, что наиболее часто при ХСН наблюдалось повышение экспрессии микроРНК-21, микроРНК-214 и микроРНК-27b и снижение микроРНК-133a, микроРНК-29a/b, микроРНК-451, микроРНК-185, микроРНК-133b, микроРНК-30e, микроРНК-30b, микроРНК-1, микроРНК-150, микроРНК-486, микроРНК-149 и микроРНК-16-5p [27].

Следующее полногеномное исследование, задачей которого была количественная оценка уровня экспрессии микроРНК в сыворотке крови у пациентов с ХСН методом микрочипов, позволило определить увеличение экспрессии микроРНК-21, микроРНК-650, микроРНК-744, микроРНК-516-5p, микроРНК-1292, микроРНК-182, микроРНК-1228, микроРНК-595, микроРНК-663b, микроРНК-1296, микроРНК-1825, микроРНК-299-3p, микроРНК-662, микроРНК-122, микроРНК-3148 и микроРНК-518e и снижение экспрессии микроРНК-129-3p, микроРНК-3155, микроРНК-3175, микроРНК-583, микроРНК-568, микроРНК-30d, микроРНК-200a-star, микроРНК-1979, микроРНК-371-3p, микроРНК-155-star и микроРНК-502-5p. По результатам ROC-анализа, у больных ХСН прогностическая ценность микроРНК-182 оказалась выше, чем у мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного С-реактивного белка, а регрессионный анализ показал, что микроРНК-182 является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности [29]. Известно, что микроРНК-182 влияет на ряд важных патофизиологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Так, она ингибирует пролиферацию гладких миоцитов сосудистой стенки посредством активации транскрипционного фактора NF-карра В и сигнальных путей PI3K/AKT и ERK. Кроме того, микроРНК-182 стимулирует гипертрофию миокарда посредством активации сигнального пути Akt/mTORC1, усиливает апоптоз кардиомиоцитов за счет снижения экспрессии антиапоптотического гена *Bcl-2*, увеличения экспрессии *Bax* и активации каспазы 3/7, являющихся индукторами апоптоза [30].

В другом крупном когортном исследовании пациентов с ХСН установлено, что более высокие уровни микроРНК-1254 и микроРНК-1306-5p были достоверно связаны с повышенным риском комбинированной конечной точки – смертности от всех причин и госпитализации по поводу прогрессирования ХСН. Однако данные микроРНК не показали лучшую прогностическую ценность по сравнению с классическими предикторами неблагоприятного исхода – возрастом, полом, уровнем мозгового натрийуретического пептида и функцией почек [31].

В следующем исследовании определяли уровень 186 микроРНК с помощью метода полимеразной

цепной реакции в сыворотке крови больных ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ). Наиболее существенно у данных пациентов были повышены микроРНК-423-5p, микроРНК-320a, микроРНК-22 и микроРНК-92b, кроме того, в данной группе наблюдалась значимая связь между сывороточным уровнем микроРНК и такими важными клинико-прогностическими параметрами, как повышенный уровень сывороточного мозгового натрийуретического пептида, широкий комплекс QRS на электрокардиограмме, дилатация ЛЖ и левого предсердия по данным эхокардиографии [26].

Авторы другого исследования поставили задачу выявить микроРНК, специфичные для дифференциальной диагностики ХСН с сохраненной и сниженной систолической функцией ЛЖ. Полученные результаты продемонстрировали повышение экспрессии микроРНК-1233 и микроРНК-671-5p и снижение экспрессии микроРНК-183-3p, микроРНК-190a, микроРНК-193b-3p, микроРНК-193b-5p, микроРНК-211-5p и микроРНК-494 у всех пациентов с ХСН по сравнению с относительно здоровыми лицами контрольной группы. Экспрессия только четырех микроРНК, а именно микроРНК-125a-5p, микроРНК-190a, микроРНК-550a-5p и микроРНК-638, значительно отличалась у больных ХСН с сохраненной и сниженной систолической функцией ЛЖ. Так, наблюдалось значительное повышение сывороточного уровня микроРНК-125a-5p и микроРНК-550a-5p и снижение уровня микроРНК-638 у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ по сравнению с больными ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Экспрессия микроРНК-190a и микроРНК-550a-5p была значительно снижена при ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ [32, 18].

В систематическом обзоре, включившем публикации с 2010 по 2020 г., посвященные оценке роли микроРНК у пациентов с ХСН, определенные микроРНК были идентифицированы в качестве потенциальных диагностических и прогностических биомаркеров ХСН. Так, микроРНК-622, микроРНК-519 и микроРНК-499 были достоверно связаны с наличием ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ, в то время как более низкий уровень микроРНК-22-3p ассоциировался с тяжестью заболевания. МикроРНК-Let-7i-5p, микроРНК-223-5p, микроРНК-423, микроРНК-21, микроРНК-1306-5p и микроРНК-122 были исследованы в нескольких работах и описаны в качестве маркеров прогноза ХСН [25–28]. МикроРНК-Let-7i-5p и микроРНК-223-5p вовлечены в регуляцию воспалительного ответа и фиброза, частично за счет ингибирования экспрессии ангиотезина II и интерлейкина 6 [33]. МикроРНК-423 стимулирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и оксида азота, таким образом оказывая воздействие на состояние

сосудистой стенки, а также регулирует экспрессию каспазы 3/7 и гена *Bcl-2*, стимулируя апоптоз кардиомиоцитов [34].

В другом исследовании проведено глобальное профилирование микроРНК у 30 пациентов с декомпенсированной ХСН и 36 практически здоровых лиц с помощью метода секвенирования нового поколения, который по сравнению с методом количественной полимеразной цепной реакции позволяет обнаруживать новые микроРНК [35]. Из 329 проанализированных микроРНК 20 микроРНК были значительно повышены и 12 микроРНК были значительно снижены у больных ХСН. Среди них наиболее выражено отличались по сравнению с контрольной группой микроРНК-210-3р, микроРНК-628-3р и микроРНК-125а-5р. Повышенная экспрессия микроРНК-210-3р имела положительную корреляцию с уровнем мозгового натрийуретического пептида, а сниженная экспрессия микроРНК-125а-5р отрицательно коррелировала с уровнем мозгового натрийуретического пептида и растворимым ST2 (белок, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2). В когорте пациентов с декомпенсированной ХСН отмечалось повышение экспрессии микроРНК-9-5р и снижение экспрессии микроРНК-125а-5р и микроРНК-10b-5р, которые имели связь с развитием первичной комбинированной конечной точки – летальностью, трансплантацией сердца, имплантацией устройства механической поддержки кровообращения.

В пилотном исследовании, которое было направлено на оценку возможности циркулирующих микроРНК выступать в роли диагностического маркера ХСН и для дифференцирования стадий ХСН, было обнаружено повышение 12 микроРНК (микроРНК-1, микроРНК-154, микроРНК-21, микроРНК-221, микроРНК-376а, микроРНК-379, микроРНК-382, микроРНК-409-5р, микроРНК-423-5р, микроРНК-499-5р, микроРНК-654-5р и микроРНК-744) в плазме больных ХСН всех функциональных классов по сравнению с контрольной группой [36]. Среди них был обнаружен кластер из трех микроРНК (микроРНК-1, микроРНК-423-5р, микроРНК-499-5р), экспрессия которых была повышена у больных II–IV функционального класса ХСН, то есть у симптомных пациентов. Эти микроРНК были также описаны и в более ранних исследованиях как вовлеченные в процессы гипертрофии кардиомиоцитов, старения и апоптоза клеток. Более того, установлены положительная связь микроРНК-423-5р с уровнем мозгового натрийуретического пептида и конечным диастолическим объемом ЛЖ, а также отрицательная корреляция уровня микроРНК-499-5р с пиковым потреблением кислорода, что указывало на потенциальную возможность данных микроРНК выступать в качестве маркера тяжести ХСН и ремоделирования ЛЖ. На-

конец, микроРНК-221 была наиболее информативным биомаркером для дифференцирования больных ХСН I функционального класса и практически здоровых лиц.

Исследована экспрессия микроРНК у пациентов с ХСН в комбинации с сахарным диабетом [37]. Отмечена повышенная экспрессия микроРНК-216а у пациентов с ХСН как с сахарным диабетом, так и без него, причем в обеих группах наблюдалась отрицательная взаимосвязь уровня микроРНК-216а с фракцией выброса ЛЖ. Были установлены различия в экспрессии шести микроРНК при сравнении пациентов с сахарным диабетом и без него: микроРНК-34b, микроРНК-34с, микроРНК-199b, микроРНК-210, микроРНК-650 и микроРНК-223. Авторами проанализированы биологические функции данных микроРНК. Так, семейство микроРНК-34 играет важную роль в регуляции апоптоза кардиомиоцитов за счет повышения экспрессии белка p53. МикроРНК-199b регулируется сигнальным путем кальциневрин/ядерный фактор активированных Т-клеток, и ее повышенная экспрессия связана с фиброзом ЛЖ. Одной из мишеней микроРНК-210 является фактор, индуцируемый гипоксией 1 альфа (HIF-1α), который активируется на фоне окислительного стресса, являющегося ключевой патогенетической особенностью сахарного диабета. Более того, снижение экспрессии микроРНК-210 наблюдается при инфаркте миокарда, а инъекция вектора, несущего микроРНК-210, интрамиокардиально в острый период способствовала уменьшению размера инфаркта и улучшению сократительной функции, что позволяет предположить ее роль в восстановительных процессах на фоне гипоксии [35].

В отношении диабетической кардиомиопатии известно, что высокий уровень глюкозы стимулирует экспрессию микроРНК-1 в кардиомиоцитах за счет активации сигнального пути MEK 1/2, что в свою очередь ведет к супрессии белков теплового шока, предохраняющих кардиомиоциты от ишемического повреждения, и тем самым способствует их апоптозу. Кроме того, в диабетическом сердце белком-мишенью микроРНК-1 является рианодиновый рецептор 2-го типа, расположенный в саркоплазматическом ретикулуле и регулирующий транспортировку кальция, таким образом микроРНК-1 играет важную роль в процессе релаксации кардиомиоцитов. Также при сахарном диабете, который часто сочетается с ХСН, гипертрофией ЛЖ, ишемической болезнью сердца, наблюдается повышение экспрессии микроРНК-21, однако ее роль при ССЗ противоречива. С одной стороны, микроРНК-21 оказывает протективный эффект, ингибируя апоптоз кардиомиоцитов за счет снижения экспрессии c-Jun N терминальной киназы, митоген-активируемой протеинкиназы, p38 и каспазы 3. С другой стороны, в ряде исследований описано

ее профибротическое действие, поскольку микроРНК-21 играет ключевую роль в увеличении синтеза коллагена и развитии фиброза миокарда, активируя фибробласты внеклеточного матрикса сердца посредством запуска сигнальных каскадов трансформирующего фактора роста бета 1/Smad7, JNK/SAPK и p38 [16].

Краткое описание механизмов действия и экспрессии микроРНК при ХСН приведено в *таблице*.

Перспективы применения микроРНК при ХСН

Активное изучение микроРНК открыло возможности для разработки новых терапевтических стратегий на основе введения в организм внеклеточных микроРНК. В клинических и экспериментальных испытаниях наиболее активно исследуют две опции, заключающиеся в применении имитаторов микроРНК (мимики) и антагонистов микроРНК (антагомиры). Так, при снижении экспрессии конкретной микроРНК могут быть использованы микроРНК мимики, которые представляют собой синтетические двуцепочечные олигонуклеотиды, напоминающие предшественников микроРНК. В клетках-мишенях они расщепляются до одноцепочечных микроРНК, которые способны связываться с 3'-НТО целевой мРНК. Антагомиры – это одноцепочечные антисмысловые олигонуклеотидные молекулы, которые напрямую прочно связываются с комплиментарной микроРНК и предотвращают ее сопряжение с целевой мРНК. Для повышения стабильности и улучшения доставки в клетку антагомиры наиболее часто соединяют с холестерином, N-ацетилгалактозамином, аденоассоциированными вирусными векторами, а также применяют химические модификации РНК [48, 13].

Несмотря на целый ряд трудностей, связанных с терапией на основе микроРНК, были проведены первая и вторая фазы клинических испытаний, в которых исследовали терапевтический потенциал микроРНК для лечения не ССЗ. Так, мимик микроРНК-34а в настоящее время проходит клинические испытания у пациентов с первичным раком печени, другими солидными образованиями и в онкогематологии [47]. В другом исследовании изучается безопасность и эффективность применения мимики микроРНК-16 у пациентов со злокачественной плевральной мезотелиомой, не отвечающих на стандартную терапию [49]. На сегодняшний день наиболее известным препаратом на основе микроРНК является миравирсен – антагонист микроРНК-122, который активно исследуется у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, нечувствительных к стандартной терапии интерфероном альфа и рибавирином [50].

На данный момент терапевтический потенциал большинства микроРНК апробирован в рамках целого ряда экспериментальных исследований,

посвященных ССЗ. Так, I. Karakikes и соавт. было продемонстрировано, что внутривенное введение мимики микроРНК-1 крысам с гипертрофией ЛЖ на фоне перегрузки давлением приводило к регрессу гипертрофии и фиброза миокарда, уменьшению апоптоза кардиомиоцитов и нормализации обмена кальция [51]. В исследовании H.Q. Sang с соавт. было показано, что введение мимики микроРНК-133а крысам с ХСН способствовало уменьшению конечного диастолического давления ЛЖ и фиброза миокарда за счет воздействия на протеинкиназу В [52]. В. Kura и коллегами продемонстрировано, что применение антагомира 21 у мышей приводило к уменьшению фиброза внеклеточного матрикса сердца и улучшению функции миокарда за счет ингибирования сигнального пути ERK-MAPK [14–16]. В современном исследовании A. Foinquinos с соавт. установлено, что антагомир 132 обладал достаточным профилем безопасности, благоприятной фармакокинетикой и доклинической эффективностью не только у мышей, но и у более крупных животных с ХСН, его применение приводило к уменьшению массы миокарда и дилатации полостей сердца, а также улучшению систолической функции ЛЖ [53].

Наиболее знаковым прорывом в применении микроРНК при ХСН за последние несколько лет следует отметить работу J. Täubel с коллегами, которые опубликовали результаты первого клинического испытания ингибитора микроРНК-132 (CDR132L) у пациентов с ХСН [54]. Следует отметить, что микроРНК-132 способствует гипертрофии и ремоделированию миокарда, ингибируя экспрессию антигипертрофических транскрипционных факторов FOXO3 и генов, участвующих в обмене кальция в кардиомиоцитах, среди которых Ca^{2+} -АТФаза сарко/эндоплазматического ретикула, а также ингибирует экспрессию сиртуина 1, запуская процессы воспаления и оксидативного стресса [44–47]. Первая фаза исследования, выполненного под руководством J. Täubel, включала 28 пациентов и подтвердила безопасность и хорошую переносимость CDR132L, более того, наблюдались значимое снижение уровня натрийуретического пептида и сужение комплекса QRS на электрокардиограмме, а также положительная динамика маркеров фиброза миокарда. Полученные результаты демонстрируют важный этап становления нового направления терапии больных ХСН [54].

Заключение

Клиническая значимость циркулирующих микроРНК в качестве новых диагностических маркеров и предикторов долгосрочного прогноза у больных ХСН не вызывает сомнений. Сочетанное применение микроРНК с традиционными биомаркерами ССЗ поможет улучшить стратификацию ри-

Экспрессия и механизм действия микроРНК у больных ХСН
MicroRNA expression in patients with chronic heart failure and its mechanism of action

МикроРНК / MicroRNA	Механизм действия / Mechanism of action	Экспрессия при ХСН / Expression in chronic heart failure	Источник литературы / Reference
МикроРНК-499, микроРНК-499-5p / MicroRNA-499, microRNA-499-5p	Регуляция пролиферации и дифференцировки кардиомиоцитов, поддержание процессов, направленных на сохранение целостности клеток, передачи импульса между кардиомиоцитами / Regulation of cardiomyocyte proliferation and differentiation, maintenance of processes aimed at retaining cell integrity and impulse transmission between cardiomyocytes	Повышена / Increased	[36]
МикроРНК-423, микроРНК-423-5p / MicroRNA-423, microRNA-423-5p	Влияет на состояние сосудистой стенки, стимулируя экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и оксида азота, а также индуцирует апоптоз кардиомиоцитов за счет регуляции экспрессии каспазы 3/7 и Bcl-2-белка / Affects vascular wall by increasing expression of vascular endothelial growth factor and nitric oxide, induces apoptosis of cardiomyocytes by regulating the expression of caspase 3/7 and Bcl-2	Повышена / Increased	[28, 36]
МикроРНК-21 / MicroRNA-21	Ингибирует апоптоз кардиомиоцитов за счет снижения экспрессии c-Jun N терминальной киназы, митоген-активируемой протеинкиназы, p38 и каспазы 3; способствует развитию фиброза миокарда, активируя фибробласты внеклеточного матрикса сердца посредством запуска сигнального каскада трансформирующего фактора роста бета 1/Smad7 / Inhibits cardiomyocyte apoptosis by reducing expression of c-Jun N terminal kinase, mitogen-activated protein kinase, p38 and caspase-3; promotes myocardial fibrosis and activates extracellular matrix fibroblasts by triggering the transforming growth factor beta-1/Smad7 signaling cascade	Повышена / Increased	[16]
МикроРНК-133a/b / MicroRNA-133a/b	Ингибирует гипертрофию миокарда за счет супрессии циклина D2 и сывороточного фактора ответа / Inhibits myocardial hypertrophy due to suppression of cyclin D2 and serum response factor	Снижена / Decreased	[17, 27]
МикроРНК-27a/b / MicroRNA-27a/b	Вовлечена в регулирование оксидативного стресса, гипертрофии кардиомиоцитов за счет воздействия на редокс-чувствительный сигнальный путь Nrf2/keap1 / Regulates oxidative stress and cardiomyocyte hypertrophy by affecting the redox-sensitive Nrf2/keap1 signaling pathway	Повышена / Increased	[27, 38]
МикроРНК-182, микроРНК-182-3p, микроРНК-182-5p / MicroRNA-182, microRNA-182-3p, microRNA-182-5p	Ингибируют пролиферацию гладких миоцитов посредством активации сигнального пути PI3K/AKT, стимулирует гипертрофию и ремоделирование миокарда за счет активации сигнального пути Akt/mTORC, усиливает апоптоз кардиомиоцитов за счет снижения экспрессии гена Bcl-2, увеличения экспрессии Bax и активации каспазы 3/7 / Inhibits proliferation of smooth myocytes through activation of the PI3K/AKT signaling pathway, stimulates myocardial hypertrophy and remodeling through activation of the Akt/mTORC signaling pathway, enhances cardiomyocyte apoptosis by reducing expression of Bcl-2, increasing expression of Bax and activating caspase 3/7	Повышена / Increased	[29, 39]
МикроРНК-214 / MicroRNA-214	Стимулирует пролиферацию фибробластов и фиброз миокарда / Stimulates fibroblast proliferation and myocardial fibrosis	Повышена / Increased	[40]
МикроРНК-1254 / MicroRNA-1254	Модулирует экспрессию гена, который кодирует белок-регулятор клеточного цикла и апоптоза 1 (CCAR1) / Modulates expression of a gene that encodes Cell Division Cycle And Apoptosis Regulator 1 (CCAR1)	Повышена / Increased	[41]
МикроРНК-1306-5p / MicroRNA-1306-5p	Подавляет апоптоз фибробластов внеклеточного матрикса сердца за счет воздействия на гомологичный белок-антагонист киллер Bcl-2 / Suppresses apoptosis of fibroblasts in myocardial extracellular matrix by affecting Bcl-2 homologous antagonist killer	Повышена / Increased	[31]
МикроРНК-125a-5p / MicroRNA-125a-5p	Стимулирует ангиогенез, ингибирует пролиферацию и активацию фибробластов, увеличивает поляризацию макрофагов посредством ингибирования экспрессии тканевого фактора роста бета и сигнального пути ERK1/2 / Stimulates angiogenesis, inhibits fibroblast proliferation and activation, increases macrophage polarization through inhibition of tissue growth factor-beta expression and ERK1/2 signaling pathway	Снижена / Decreased	[42]
МикроРНК-Let-7i-5p / MicroRNA-Let-7i-5p	Ослабляет вызванное ангиотензином II воспаление и фиброз внеклеточного матрикса сердца за счет ингибирования экспрессии интерлейкина 6 / Attenuates angiotensin II-induced inflammation and fibrosis of the cardiac extracellular matrix by inhibiting interleukin-6 expression	Повышена / Increased	[33]
МикроРНК-129, микроРНК-129-3p, микроРНК-129-5p / MicroRNA-129, microRNA-129-3p, microRNA-129-5p	Угнетает экспрессию фактора 3, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли альфа и тормозит транскрипционный фактор NF-каппа В, что способствует ингибированию апоптоза и оксидативного стресса в миокарде / Suppresses expression of Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Factor 3 and downregulates transcription factor NF-kappa B that inhibits apoptosis and oxidative stress in the myocardium	Снижена / Decreased	[43]
МикроРНК-210 / MicroRNA-210	Стимулируется фактором, индуцируемым гипоксией 1 альфа, регулирует ответ кардиомиоцитов в условиях гипоксии, митохондриальный энергетический метаболизм за счет воздействия на глицерол-3-фосфатдегидрогеназу / Its expression is stimulated by hypoxia-inducible factor-1 alpha; regulates response of cardiomyocytes in case of hypoxia, regulates mitochondrial energy metabolism through its effect on glycerol-3-phosphate dehydrogenase	Повышена / Increased	[44]
МикроРНК-1 / MicroRNA-1	Индуктирует ангиогенез путем репрессии мРНК, кодирующей серил-тРНК-синтетазу; ингибирует апоптоз за счет модулирования пути PTEN/Akt; влияет на рост кардиомиоцитов, ингибируя экспрессию кальмодулина и блокируя кальмодулин-зависимый сигнальный путь ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), взаимодействует с 3'-НТО кардиоспецифичных транскрипционных факторов, ответственных за рост кардиомиоцитов / Induces angiogenesis by repressing the mRNA encoding seryl-tRNA synthetase; inhibits apoptosis by modulating the PTEN/Akt pathway; influences cardiomyocyte proliferation by inhibiting expression of calmodulin and blocking the calmodulin-dependent signaling pathway of the nuclear factor of activated T cells (NFAT), interacts with the 3'-UTR of cardiac-specific transcription factors responsible for cardiomyocyte proliferation	Снижена / Decreased	[16, 45]
МикроРНК-30 / MicroRNA-30	Угнетает процессы аутофагии за счет прямого ингибирования экспрессии белка беклин 1, контролирующего образование аутофагосомы; обладает антиапоптотическим эффектом, ингибирует оксидативный стресс и воспаление / Inhibits autophagy by directly suppressing expression of Beclin-1, which controls the formation of autophagosomes; exhibits anti-apoptotic effect, prevents oxidative stress and inflammation	Снижена / Decreased	[46]
МикроРНК-132 / MicroRNA-132	Способствует ремоделированию миокарда, ингибируя экспрессию анти-гипертрофических транскрипционных факторов FOXO3 и генов, участвующих в обмене кальция в кардиомиоцитах и их сократимости, среди которых Ca ²⁺ -АТФаза сарко/эндоплазматического ретикулума; ингибирует экспрессию сиртуина 1, запуская процессы воспаления и оксидативного стресса / Promotes myocardial remodeling by inhibiting expression of antihypertrophic transcription factors FOXO3 and genes involved in myocardium calcium metabolism and cardiomyocyte contraction, including sarco/endoplasmic reticulum Ca ²⁺ -ATPase. Inhibits sirtuin 1 expression, triggering inflammation and oxidative stress	Повышена / Increased	[47]

Примечание: мРНК – матричная РНК; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.
Note: mRNA – messenger RNA.

ска и прогнозирование неблагоприятных исходов у больных ХСН.

Поскольку микроРНК могут регулировать широкий спектр генов, а один ген может регулироваться несколькими микроРНК, то данные сложные взаимодействия указывают на участие микроРНК во всех важнейших физиологических и патологических процессах – от ангиогенеза и пролиферации клеток до гипертрофии и фиброза миокарда. Соответственно, микроРНК обладают огромным потенциалом для восстановления функции кардиомиоцитов и уменьшения неблагоприятного ремо-

делирования сердца, а также для предотвращения прогрессирования ХСН.

Конфликт интересов

В.С. Иванченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Гагарина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Ушаков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Иванченко Вера Сергеевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4595-8357

Гагарина Алина Анатольевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8512-1204

Ушаков Алексей Витальевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7020-4442

Author Information Form

Ivanchenko Vera S., PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No.1, Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “V.I. Vernadsky Crimean Federal University”, Simferopol, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4595-8357

Gagarina Alina A., PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No.1, Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “V.I. Vernadsky Crimean Federal University”, Simferopol, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8512-1204

Ushakov Alexey V., PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No.1, Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “V.I. Vernadsky Crimean Federal University”, Simferopol, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7020-4442

Вклад авторов в статью

ИВС – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных исследования, написание и корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГАА – вклад в концепцию исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

УАВ – анализ данных исследования, написание и корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

IVS – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GAA – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

UAV – data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2022;24(1):4-131. doi: 10.1002/ehf.2333.
- Российское кардиологическое общество (РКО). Хро-

ническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.

- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федера-

ции: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4–14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628

5. Wong L.L., Wang J., Liew O.W., Richards A.M., Chen Y.T. MicroRNA and Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):502. doi: 10.3390/ijms1704050.

6. Pozniak T., Shcharbin D., Bryszewska M. Circulating microRNAs in Medicine. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3996. doi: 10.3390/ijms23073996.

7. Komatsu S., Kitai H., Suzuki H.I. Network Regulation of microRNA Biogenesis and Target Interaction. *Cells.* 2023;12(2):306. doi: 10.3390/cells12020306.

8. Çakmak H.A., Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan Med J.* 2020;37(2):60-71. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94.

9. Siasos G., Bletsas E., Stampoulouloglou P.K., Oikonomou E., Tsigkou V., Paschou S.A., Vlasos K., Marinos G., Vavuranakis M., Stefanadis C., Tousoulis D. MicroRNAs in cardiovascular disease. *Hellenic J Cardiol.* 2020;61(3):165-173. doi: 10.1016/j.hjc.2020.03.003.

10. Leitão A.L., Enguita F.J. A Structural View of miRNA Biogenesis and Function. *Noncoding RNA.* 2022;8(1):10. doi: 10.3390/ncrna8010010.

11. Жиров И.В., Кочетов А.Г., Засеева А.В., Лянг О.В., Скворцов А.А., Абрамов А.А., Гимадиев Р.Р., Масенко В.П., Терещенко С.Н. МикроРНК в диагностике хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы и результаты пилотного исследования. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 39-46.

12. Kalayinia S., Arjmand F., Maleki M., Malakootian M., Singh C.P. MicroRNAs: roles in cardiovascular development and disease. *Cardiovasc Pathol.* 2021;50:107296. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107296.

13. Севрукевич Д.В. МикроРНК в клинической практике: маленькие молекулы глобального значения. Инновационные технологии в медицине. 2016;3-4(10):129-141.

14. Shen N.N., Wang J.L., Fu Y.P. The microRNA Expression Profiling in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:856358. doi: 10.3389/fcvm.2022.856358.

15. Peters L.J.F., Biessen E.A.L., Hohl M., Weber C., van der Vorst E.P.C., Santovito D. Small Things Matter: Relevance of MicroRNAs in Cardiovascular Disease. *Front Physiol.* 2020;11:793. doi: 10.3389/fphys.2020.00793.

16. Kura B., Kalocayova B., Devaux Y., Bartekova M. Potential Clinical Implications of miR-1 and miR-21 in Heart Disease and Cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):700. doi: 10.3390/ijms21030700.

17. Song Z., Gao R., Yan B. Potential roles of microRNA-1 and microRNA-133 in cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(1):57-64. doi: 10.31083/j.rcm.2020.01.577.

18. Кукава Н.Г., Шахнович Р.М., Осьмак Г.Ж., Баулина Н.М., Матвеева Н.А., Фаворова О.О. Участие микроРНК в развитии ишемической болезни сердца. Кардиология. 2019;59(10):78-87. doi:10.18087/cardio.2019.10.n558

19. Zhao X., Wang Y., Sun X. The functions of microRNA-208 in the heart. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;160:108004. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108004.

20. Nemezc M., Alexandru N., Tanko G., Georgescu A. Role of MicroRNA in Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(12):87. doi: 10.1007/s11906-016-0696-8.

21. Silva D.C.P.D., Carneiro F.D., Almeida K.C., Fernandes-Santos C. Role of miRNAs on the Pathophysiology of Cardiovascular Diseases. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(5):738-746. doi: 10.5935/abc.20180215.

22. Badacz R., Przewłocki T., Legutko J., Żmudka K., Kablak-Ziembicka A. microRNAs Associated with Carotid Plaque Development and Vulnerability: The Clinician's Perspective. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15645. doi: 10.3390/ijms232415645.

23. Knoka E., Trusinskis K., Mazule M., Briede I., Crawford W., Jegere S., Kumsars I., Narbutė I., Sondore D., Lejnieks A., Erglis A. Circulating plasma microRNA-126, microRNA-145, and microRNA-155 and their association with atherosclerotic plaque characteristics. *J Clin Transl Res.* 2020;5(2):60-67. PMID: 32377580; PMCID: PMC7197049.

24. Hao L., Wang X.G., Cheng J.D., You S.Z., Ma S.H., Zhong X., Quan L., Luo B. The up-regulation of endothelin-1 and down-regulation of miRNA-125a-5p, -155, and -199a/b-3p in human atherosclerotic coronary artery. *Cardiovasc Pathol.* 2014;23(4):217-23. doi: 10.1016/j.carpath.2014.03.009.

25. Жиров И.В., Баулина Н.М., Насонова С.Н., Осьмак Г.Ж., Матвеева Н.А., Миндзаев Д.Р., Фаворова О.О., Терещенко С.Н. Полнотранскриптомный анализ экспрессии микроРНК в мононуклеарных клетках у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности различной этиологии. Терапевтический архив. 2019; 91(9): 62-67. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000294

26. Goren Y., Kushnir M., Zafir B., Tabak S., Lewis B.S., Amir O. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(2):147-54. doi: 10.1093/eurjhf/hfr155.

27. Gholaminejad A., Zare N., Dana N., Shafie D., Mani A., Javanmard S.H. A meta-analysis of microRNA expression profiling studies in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2021;26(4):997-1021. doi: 10.1007/s10741-020-10071-9.

28. Figueiredo R., Adão R., Leite-Moreira A.F., Mâncio J., Brás-Silva C. Candidate microRNAs as prognostic biomarkers in heart failure: A systematic review. *Rev Port Cardiol.* 2022;41(10):865-885. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2021.03.020.

29. Çakmak H.A., Coskunpinar E., Ikitimur B., Barman H.A., Karadag B., Tiryakioglu N.O., Kahraman K., Vural V.A. The prognostic value of circulating microRNAs in heart failure: preliminary results from a genome-wide expression study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015;16(6):431-7. doi: 10.2459/JCM.0000000000000233.

30. Fang F., Zhang X., Li B., Gan S. miR-182-5p combined with brain-derived neurotrophic factor assists the diagnosis of chronic heart failure and predicts a poor prognosis. *J Cardiothorac Surg.* 2022;17(1):88. doi: 10.1186/s13019-022-01802-0.

31. Bayés-Genis A., Lanfear D.E., de Ronde M.W.J., Lupón J., Leenders J.J., Liu Z., Zuithoff N.P.A., Eijkemans M.J.C., Zamora E., De Antonio M., Zwinderman A.H., Pinto-Sietsma S.J., Pinto Y.M. Prognostic value of circulating microRNAs on heart failure-related morbidity and mortality in two large diverse cohorts of general heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):67-75. doi: 10.1002/ehfj.984.

32. Wong L.L., Armugam A., Sepramaniam S., Karolina D.S., Lim K.Y., Lim J.Y., Chong J.P., Ng J.Y., Chen Y.T., Chan M.M., et al. Circulating microRNAs in heart failure with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(4):393-404. doi: 10.1002/ehfj.223.

33. Vegter E.L., Ovchinnikova E.S., van Veldhuisen D.J., Jaarsma T., Berezikov E., van der Meer P., Voors A.A. Low circulating microRNA levels in heart failure patients are associated with atherosclerotic disease and cardiovascular-related rehospitalizations. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(8):598-609. doi: 10.1007/s00392-017-1096-z.

34. Blum A., Meerson A., Rohana H., Jabaly H., Nahul N., Celesh D., Romanenko O., Tamir S. MicroRNA-423 may regulate diabetic vasculopathy. *Clin Exp Med.* 2019;19(4):469-477. doi: 10.1007/s10238-019-00573-8.

35. Galluzzo A., Gallo S., Pardini B., Birolo G., Fariselli P., Boretto P., Vitacolonna A., Peraldo-Neia C., Spilinga M., Volpe A., Celentani D., Pidello S., Bonzano A., Matullo G., Giustetto C., Bergerone S., Crepaldi T. Identification of novel circulating microRNAs in advanced heart failure by next-generation sequencing. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2907-2919. doi: 10.1002/ehf2.13371.

36. D'Alessandra Y., Chiesa M., Carena M.C., Beltrami A.P., Rizzo P., Buzzetti M., Ricci V., Ferrari R., Fucili A., Livi U., Aleksova A., Pompilio G., Colombo G.I. Differential Role of Circulating microRNAs to Track Progression and Pre-Symptomatic Stage of Chronic Heart Failure: A Pilot Study. *Biomedicines*. 2020;8(12):597. doi: 10.3390/biomedicines8120597.
37. Greco S., Fasanaro P., Castelvécchio S., D'Alessandra Y., Arcelli D., Di Donato M., Malavazos A., Capogrossi M.C., Menicanti L., Martelli F. MicroRNA Dysregulation in Diabetic Ischemic Heart Failure Patients. *Diabetes*. 2012;61 (6): 1633–1641 doi: 10.2337/db11-0952.
38. Tian C., Hu G., Gao L., Hackfort B.T., Zucker I.H. Extracellular vesicular MicroRNA-27a* contributes to cardiac hypertrophy in chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;143:120-131. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.04.032.
39. Pei G., Chen L., Wang Y., He C., Fu C., Wei Q. Role of miR-182 in cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1181515. doi: 10.3389/fcell.2023.1181515.
40. Han R., Li K., Li L., Zhang L., Zheng H. Expression of microRNA-214 and galectin-3 in peripheral blood of patients with chronic heart failure and its clinical significance. *Exp Ther Med*. 2020;19(2):1322-1328. doi: 10.3892/etm.2019.8318.
41. de Gonzalo-Calvo D., Cediél G., Bär C., Núñez J., Revuelta-Lopez E., Gavara J., Ríos-Navarro C., Llorente-Cortes V., Bodí V., Thum T., Bayes-Genis A. Circulating miR-1254 predicts ventricular remodeling in patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A cardiovascular magnetic resonance study. *Sci Rep*. 2018;8(1):15115. doi: 10.1038/s41598-018-33491-y.
42. Gao L., Qiu F., Cao H., Li H., Dai G., Ma T., Gong Y., Luo W., Zhu D., Qiu Z., Zhu P., Chu S., Yang H., Liu Z. Therapeutic delivery of microRNA-125a-5p oligonucleotides improves recovery from myocardial ischemia/reperfusion injury in mice and swine. *Theranostics*. 2023;13(2):685-703. doi: 10.7150/thno.73568.
43. Yan F., Cui W., Chen Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome-Loaded microRNA-129-5p Inhibits TRAF3 Expression to Alleviate Apoptosis and Oxidative Stress in Heart Failure. *Cardiovasc Toxicol*. 2022;22(7):631-645. doi: 10.1007/s12012-022-09743-9.
44. Endo K., Naito Y., Ji X., Nakanishi M., Noguchi T., Goto Y., Nonogi H., Ma X., Weng H., Hirokawa G., Asada T., Kakinoki S., Yamaoka T., Fukushima Y., Iwai N. MicroRNA 210 as a biomarker for congestive heart failure. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(1):48-54. doi: 10.1248/bpb.b12-00578.
45. Sygitowicz G., Tomaniak M., Błaszczuk O., Kołtowski Ł., Filipiak K.J., Sitkiewicz D. Circulating microribonucleic acids miR-1, miR-21 and miR-208a in patients with

symptomatic heart failure: Preliminary results. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(12):634-42. doi: 10.1016/j.acvd.2015.07.003.

46. Zhang X., Dong S., Jia Q., Zhang A., Li Y., Zhu Y., Lv S., Zhang J. The microRNA in ventricular remodeling: the miR-30 family. *Biosci Rep*. 2019;39(8):BSR20190788. doi: 10.1042/BSR20190788.

47. Zhou H., Tang W., Yang J., Peng J., Guo J., Fan C. MicroRNA-Related Strategies to Improve Cardiac Function in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:773083. doi: 10.3389/fcvm.2021.773083.

48. Комина А.В., Лаврентьев С.Н., Рукша Т.Г. МикроРНК и малые интерферирующие РНК как инструменты направленной регуляции клеточных процессов для терапии онкологических заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (1): 160-171. doi:10.20538/16820363-2020-1-160-171.

49. Viteri S., Rosell R. An innovative mesothelioma treatment based on miR-16 mimic loaded EGFR targeted minicells (TargomiRs). *Transl Lung Cancer Res*. 2018 Feb;7(Suppl 1):S1-S4. doi: 10.21037/tlcr.2017.12.01.

50. Janssen H.L., Reesink H.W., Lawitz E.J., Zeuzem S., Rodriguez-Torres M., Patel K., van der Meer A.J., Patick A.K., Chen A., Zhou Y., Persson R., King B.D., Kauppinen S., Levin A.A., Hodges M.R. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med*. 2013;368(18):1685-94. doi: 10.1056/NEJMoa1209026.

51. Karakikes I., Chaanine A.H., Kang S., Zeuzem S., Rodriguez-Torres M., Patel K., van der Meer A.J., Patick A.K., Chen A., Zhou Y., Persson R., King B.D., Kauppinen S., Levin A.A., Hodges M.R. Therapeutic cardiac-targeted delivery of miR-1 reverses pressure overload-induced cardiac hypertrophy and attenuates pathological remodeling. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000078. doi: 10.1161/JAHA.113.000078.

52. Sang H.Q., Jiang Z.M., Zhao Q.P., Xin F. MicroRNA-133a improves the cardiac function and fibrosis through inhibiting Akt in heart failure rats. *Biomed Pharmacother*. 2015;71:185-9. doi: 10.1016/j.biopha.2015.02.030.

53. Foinquinos A., Batkai S., Genschel C., Viereck J., Rump S., Gyöngyösi M., Traxler D., Riesenhuber M., Spannbauer A., Lukovic D. Preclinical development of a miR-132 inhibitor for heart failure treatment. *Nat Commun*. 2020;11(1):633. doi: 10.1038/s41467-020-14349-2.

54. Täubel J., Hauke W., Rump S., Viereck J., Batkai S., Poetsch J., Rode L., Weigt H., Genschel C., Lorch U., Theek C., Levin A.A., Bauersachs J., Solomon S.D., Thum T. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2021;42(2):178-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa898

REFERENCES

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4-131. doi: 10.1002/ehf.2333.
2. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083(In Russian)
3. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475 (In Russian)
4. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628 (In Russian)
5. Wong L.L., Wang J., Liew O.W., Richards A.M., Chen Y.T. MicroRNA and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):502. doi: 10.3390/ijms1704050.
6. Pozniak T., Shcharbin D., Bryszewska M. Circulating microRNAs in Medicine. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3996. doi: 10.3390/ijms23073996.
7. Komatsu S., Kitai H., Suzuki H.I. Network Regulation of microRNA Biogenesis and Target Interaction. *Cells*. 2023;12(2):306. doi: 10.3390/cells12020306.
8. Çakmak H.A., Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan Med J*. 2020;37(2):60-71. doi: 10.4274/

balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94.

9. Siasos G., Bletsas E., Stampouloglou P.K., Oikonomou E., Tsigkou V., Paschou S.A., Vlasos K., Marinos G., Vavuranakis M., Stefanadis C., Tousoulis D. MicroRNAs in cardiovascular disease. *Hellenic J Cardiol.* 2020;61(3):165-173. doi: 10.1016/j.hjc.2020.03.003.

10. Leitão A.L., Enguita F.J. A Structural View of miRNA Biogenesis and Function. *Noncoding RNA.* 2022;8(1):10. doi: 10.3390/ncrna8010010.

11. Zhironov I.V., Kochetov A.G., Zaseeva A.V., Liang O.V., Skvortsov A.A., Abramov A.A., Gimadiev R.R., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. MicroRNA in the diagnosis of chronic heart failure: state of the problem and the results of a pilot study. *Systemic Hypertension.* 2016; 13 (1): 39-46. (In Russian)

12. Kalayinia S., Arjmand F., Maleki M., Malakootian M., Singh C.P. MicroRNAs: roles in cardiovascular development and disease. *Cardiovasc Pathol.* 2021;50:107296. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107296.

13. Sevruckevich D.V. MicroRNA in Clinical Practice: Small Molecules of Global Importance. *Innovative Technologies in Medicine.* 2016;3-4(10):129-141. (In Russian)

14. Shen N.N., Wang J.L., Fu Y.P. The microRNA Expression Profiling in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:856358. doi: 10.3389/fcvm.2022.856358.

15. Peters L.J.F., Biessen E.A.L., Hohl M., Weber C., van der Vorst E.P.C., Santovito D. Small Things Matter: Relevance of MicroRNAs in Cardiovascular Disease. *Front Physiol.* 2020;11:793. doi: 10.3389/fphys.2020.00793.

16. Kura B., Kalocayova B., Devaux Y., Bartekova M. Potential Clinical Implications of miR-1 and miR-21 in Heart Disease and Cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):700. doi: 10.3390/ijms21030700.

17. Song Z., Gao R., Yan B. Potential roles of microRNA-1 and microRNA-133 in cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(1):57-64. doi: 10.31083/j.rcm.2020.01.577.

18. Кукава Н.Г., Шахнович Р.М., Осьмак Г.Ж., Байлина Н.М., Матвеева Н.А., Фаворова О.О. Участие микроРНК в развитии ишемической болезни сердца. *Кардиология.* 2019;59(10):78-87. doi:10.18087/cardio.2019.10.n558 [Kukava N.G., Shkhnovich R.M., Osmak G.Z., Baulina N.M., Matveeva N.A., Favorova O.O. The Role of microRNA in the Development of Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya.* 2019;59(10):78-87. doi:10.18087/cardio.2019.10.n558 (In Russian)]

19. Zhao X., Wang Y., Sun X. The functions of microRNA-208 in the heart. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;160:108004. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108004.

20. Nemezc M., Alexandru N., Tanko G., Georgescu A. Role of MicroRNA in Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(12):87. doi: 10.1007/s11906-016-0696-8.

21. Silva D.C.P.D., Carneiro F.D., Almeida K.C., Fernandes-Santos C. Role of miRNAs on the Pathophysiology of Cardiovascular Diseases. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(5):738-746. doi: 10.5935/abc.20180215.

22. Badacz R., Przewłocki T., Legutko J., Żmudka K., Kablak-Ziembicka A. microRNAs Associated with Carotid Plaque Development and Vulnerability: The Clinician's Perspective. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15645. doi: 10.3390/ijms232415645.

23. Knoka E., Trusinskas K., Mazule M., Briede I., Crawford W., Jegere S., Kumsars I., Narbutė I., Sondore D., Lejnieks A., Erglis A. Circulating plasma microRNA-126, microRNA-145, and microRNA-155 and their association with atherosclerotic plaque characteristics. *J Clin Transl Res.* 2020;5(2):60-67. PMID: 32377580; PMCID: PMC7197049.

24. Hao L., Wang X.G., Cheng J.D., You S.Z., Ma S.H., Zhong X., Quan L., Luo B. The up-regulation of endothelin-1 and down-regulation of miRNA-125a-5p, -155, and -199a/b-3p in human atherosclerotic coronary artery. *Cardiovasc Pathol.*

2014;23(4):217-23. doi: 10.1016/j.carpath.2014.03.009.

25. Zhironov I.V., Baulina N.M., Nasonova S.N., Osmak G.Z., Matveyeva N.A., Mindzaev D.R., Favorova O.O., Tereshchenko S.N. Full-transcriptome analysis of miRNA expression in mononuclear cells in patients with acute decompensation of chronic heart failure of various etiologies. *Therapeutic archive.* 2019;91(9):62-67. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000294 (In Russian)

26. Goren Y., Kushnir M., Zafir B., Tabak S., Lewis B.S., Amir O. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(2):147-54. doi: 10.1093/eurjhf/hfr155.

27. Gholaminejad A., Zare N., Dana N., Shafie D., Mani A., Javanmard S.H. A meta-analysis of microRNA expression profiling studies in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2021;26(4):997-1021. doi: 10.1007/s10741-020-10071-9.

28. Figueiredo R., Adão R., Leite-Moreira A.F., Mâncio J., Brás-Silva C. Candidate microRNAs as prognostic biomarkers in heart failure: A systematic review. *Rev Port Cardiol.* 2022;41(10):865-885. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2021.03.020.

29. Cakmak H.A., Coskunpinar E., Ikitimur B., Barman H.A., Karadag B., Tiryakioglu N.O., Kahraman K., Vural V.A. The prognostic value of circulating microRNAs in heart failure: preliminary results from a genome-wide expression study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015;16(6):431-7. doi: 10.2459/JCM.0000000000000233.

30. Fang F., Zhang X., Li B., Gan S. miR-182-5p combined with brain-derived neurotrophic factor assists the diagnosis of chronic heart failure and predicts a poor prognosis. *J Cardiothorac Surg.* 2022;17(1):88. doi: 10.1186/s13019-022-01802-0.

31. Bayés-Genis A., Lanfear D.E., de Ronde M.W.J., Lupón J., Leenders J.J., Liu Z., Zuihthoff N.P.A., Eijkemans M.J.C., Zamora E., De Antonio A.H., Zwinderman A.H., Pinto-Sietsma S.J., Pinto Y.M. Prognostic value of circulating microRNAs on heart failure-related morbidity and mortality in two large diverse cohorts of general heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):67-75. doi: 10.1002/ehf.984.

32. Wong L.L., Armugam A., Sepramaniam S., Karolina D.S., Lim K.Y., Lim J.Y., Chong J.P., Ng J.Y., Chen Y.T., Chan M.M., et al. Circulating microRNAs in heart failure with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(4):393-404. doi: 10.1002/ehf.223.

33. Vegter E.L., Ovchinnikova E.S., van Veldhuisen D.J., Jaarsma T., Berezhikov E., van der Meer P., Voors A.A. Low circulating microRNA levels in heart failure patients are associated with atherosclerotic disease and cardiovascular-related rehospitalizations. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(8):598-609. doi: 10.1007/s00392-017-1096-z.

34. Blum A., Meerson A., Rohana H., Jabaly H., Nahul N., Celest D., Romanenko O., Tamir S. MicroRNA-423 may regulate diabetic vasculopathy. *Clin Exp Med.* 2019;19(4):469-477. doi: 10.1007/s10238-019-00573-8.

35. Galluzzo A., Gallo S., Pardini B., Birolo G., Fariselli P., Boretto P., Vitacolonna A., Peraldo-Neia C., Spilinga M., Volpe A., Celentani D., Piddello S., Bonzano A., Matullo G., Giustetto C., Bergerone S., Crepaldi T. Identification of novel circulating microRNAs in advanced heart failure by next-generation sequencing. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2907-2919. doi: 10.1002/ehf2.13371.

36. D'Alessandra Y., Chiesa M., Carena M.C., Beltrami A.P., Rizzo P., Buzzetti M., Ricci V., Ferrari R., Fucili A., Livi U., Aleksova A., Pompilio G., Colombo G.I. Differential Role of Circulating microRNAs to Track Progression and Pre-Symptomatic Stage of Chronic Heart Failure: A Pilot Study. *Biomedicines.* 2020;8(12):597. doi: 10.3390/biomedicines8120597.

37. Greco S., Fasanaro P., Castelvécchio S., D'Alessandra Y., Arcelli D., Di Donato M., Malavazos A., Capogrossi M.C., Menicanti L., Martelli F. MicroRNA Dysregulation in Diabetic

Ischemic Heart Failure Patients. *Diabetes*. 2012;61 (6): 1633–1641 doi: 10.2337/db11-0952.

38. Tian C., Hu G., Gao L., Hackfort B.T., Zucker I.H. Extracellular vesicular MicroRNA-27a* contributes to cardiac hypertrophy in chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;143:120-131. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.04.032.

39. Pei G., Chen L., Wang Y., He C., Fu C., Wei Q. Role of miR-182 in cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1181515. doi: 10.3389/fcell.2023.1181515.

40. Han R., Li K., Li L., Zhang L., Zheng H. Expression of microRNA-214 and galectin-3 in peripheral blood of patients with chronic heart failure and its clinical significance. *Exp Ther Med*. 2020;19(2):1322-1328. doi: 10.3892/etm.2019.8318.

41. de Gonzalo-Calvo D., Cediell G., Bär C., Núñez J., Revuelta-Lopez E., Gavara J., Ríos-Navarro C., Llorente-Cortes V., Bodí V., Thum T., Bayes-Genis A. Circulating miR-1254 predicts ventricular remodeling in patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A cardiovascular magnetic resonance study. *Sci Rep*. 2018;8(1):15115. doi: 10.1038/s41598-018-33491-y.

42. Gao L., Qiu F., Cao H., Li H., Dai G., Ma T., Gong Y., Luo W., Zhu D., Qiu Z., Zhu P., Chu S., Yang H., Liu Z. Therapeutic delivery of microRNA-125a-5p oligonucleotides improves recovery from myocardial ischemia/reperfusion injury in mice and swine. *Theranostics*. 2023;13(2):685-703. doi: 10.7150/thno.73568.

43. Yan F., Cui W., Chen Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome-Loaded microRNA-129-5p Inhibits TRAF3 Expression to Alleviate Apoptosis and Oxidative Stress in Heart Failure. *Cardiovasc Toxicol*. 2022;22(7):631-645. doi: 10.1007/s12012-022-09743-9.

44. Endo K., Naito Y., Ji X., Nakanishi M., Noguchi T., Goto Y., Nonogi H., Ma X., Weng H., Hirokawa G., Asada T., Kakinoki S., Yamaoka T., Fukushima Y., Iwai N. MicroRNA 210 as a biomarker for congestive heart failure. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(1):48-54. doi: 10.1248/bpb.b12-00578.

45. Sygitowicz G., Tomaniak M., Błaszczuk O., Kołtowski Ł., Filipiak K.J., Sitkiewicz D. Circulating microribonucleic acids miR-1, miR-21 and miR-208a in patients with symptomatic heart failure: Preliminary results. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(12):634-42. doi: 10.1016/j.acvd.2015.07.003.

46. Zhang X., Dong S., Jia Q., Zhang A., Li Y., Zhu Y., Lv S., Zhang J. The microRNA in ventricular remodeling: the

miR-30 family. *Biosci Rep*. 2019;39(8):BSR20190788. doi: 10.1042/BSR20190788.

47. Zhou H., Tang W., Yang J., Peng J., Guo J., Fan C. MicroRNA-Related Strategies to Improve Cardiac Function in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:773083. doi: 10.3389/fcvm.2021.773083.

48. Komina A.V., Lavrentiev S.N., Ruksha T.G. MicroRNAs and small interfering RNAs as tools for the directed regulation of cellular processes for cancer therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (1): 160-171. doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-160-171 (In Russian)

49. Viteri S., Rosell R. An innovative mesothelioma treatment based on miR-16 mimic loaded EGFR targeted minicells (TargomiRs). *Transl Lung Cancer Res*. 2018 Feb;7(Suppl 1):S1-S4. doi: 10.21037/tlcr.2017.12.01.

50. Janssen H.L., Reesink H.W., Lawitz E.J., Zeuzem S., Rodriguez-Torres M., Patel K., van der Meer A.J., Patick A.K., Chen A., Zhou Y., Persson R., King B.D., Kauppinen S., Levin A.A., Hodges M.R. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med*. 2013;368(18):1685-94. doi: 10.1056/NEJMoa1209026.

51. Karakikes I., Chaanine A.H., Kang S., Zeuzem S., Rodriguez-Torres M., Patel K., van der Meer A.J., Patick A.K., Chen A., Zhou Y., Persson R., King B.D., Kauppinen S., Levin A.A., Hodges M.R. Therapeutic cardiac-targeted delivery of miR-1 reverses pressure overload-induced cardiac hypertrophy and attenuates pathological remodeling. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000078. doi: 10.1161/JAHA.113.000078.

52. Sang H.Q., Jiang Z.M., Zhao Q.P., Xin F. MicroRNA-133a improves the cardiac function and fibrosis through inhibiting Akt in heart failure rats. *Biomed Pharmacother*. 2015;71:185-9. doi: 10.1016/j.biopha.2015.02.030.

53. Foinquinos A., Batkai S., Genschel C., Viereck J., Rump S., Gyöngyösi M., Traxler D., Riesenhuber M., Spannbauer A., Lukovic D. Preclinical development of a miR-132 inhibitor for heart failure treatment. *Nat Commun*. 2020;11(1):633. doi: 10.1038/s41467-020-14349-2.

54. Täubel J., Hauke W., Rump S., Viereck J., Batkai S., Poetzsch J., Rode L., Weigt H., Genschel C., Lorch U., Theek C., Levin A.A., Bauersachs J., Solomon S.D., Thum T. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2021;42(2):178-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa898

Для цитирования: Иванченко В.С., Гагарина А.А., Ушаков А.В. МикроРНК и хроническая сердечная недостаточность: перспективы применения в клинической практике. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(1): 132-144. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-1-132-144

To cite: Ivanchenko V.S., Gagarina A.A., Ushakov A.V. MicroRNA and chronic heart failure: prospects for clinical application. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(1): 132-144. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-1-132-144