УДК 616.12: 577.2
DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-3-85-95

ПОСТТРАНСКРИПЦИОННОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ В РАЗВИТИИ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА: ЗНАЧЕНИЕ микроРНК

А.В. Понасенко, А.В. Цепокина ✉

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ул. Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В настоящее время поиск биомаркеров, необходимых для раннего выявления предрасположенности к развитию того или иного заболевания, является крайне перспективным направлением. Врожденные пороки сердца – заболевание, обусловленное взаимодействием различных факторов, как эндогенных, так и экзогенных. В статье приведены данные последних лет о роли микроРНК в развитии врожденных пороков сердца.

Резюме

Врожденные пороки сердца являются наиболее распространённой аномалией плода и одной из главных причин детской инвалидизации и смертности. Врожденные пороки сердца представляет собой гетерогенную группу сердечных аномалий, включающую дефект предсердной перегородки, дефекты клапанного аппарата и аномалии оттока. Генетическая, эпигенетическая или экологическая основа врожденного порока сердца в каждом конкретном эпизоде заболевания остается недостаточно понятной. Вероятнее всего, механизм формирования порока является многофакторным и полиэтиологичным. Тем не менее, разрабатываемые новые современные технологии генетической диагностики, включая полиморфизм замен одного нуклеотида, варианты числа копий, секвенирование следующего поколения, ускоряет обнаружение генетических причин аномалий сердца. Недавние исследования предполагают роль малых некодирующих РНК (микроРНК) в патогенезе врожденных пороков сердца. Установлено, что микроРНК координируют развитие сердца и стимулируют патологические процессы в нем, включая фиброз или гипертрофию и нарушение ангиогенеза. Таким образом, возможность изучения микроРНК и путей их влияния при формировании разных пороков сердца демонстрирует большой потенциал в качестве терапевтических мишеней в регенеративной медицине. В этом обзоре мы представляем прошлые и недавние генетические открытия, даём обзор функции микроРНК, сигнальные пути, через которые реализуются их функции и выясняем их роль в отдельных врожденных пороках сердца.

Ключевые слова Врождённые пороки сердца • Эмбриогенез • микроРНК

Поступила в редакцию: *25.07.19;* ***поступила после доработки:*** *08.08.19;* ***принята к печати:*** *24.08.19*

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

POSTTRANSCRIPTIONAL REGULATION IN CONGENITAL HEART DISEASE: THE ROLE OF miRNA

A.V. Ponasenko, A.V. Tsepokina ✉

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• To date, the search of biomarkers for the early detection of disease liability is a relevant research field. Congenital heart defects are caused by the interaction of both endogenous and exogenous factors. The article reviews the recent data and evidences on the role of miRNA in the development of congenital heart disease.

Abstract

Congenital heart disease is the most common fetal abnormality resulting in high pediatric disability and mortality. Congenital heart disease is a heterogeneous group

Для корреспонденции: *Цепокина Анна Викторовна, e-mail: cepoav1991@gmail.com; адрес: 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6*
Corresponding author: *Tsepokina Anna V., e-mail: cepoav1991@gmail.com; address: Russian Federation, 650002, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd.*

of cardiac abnormalities including atrial septal defect, valvular defects and cardiac outflow tract anomalies. Genetic, epigenetic and ecological factors leading to the development of congenital heart defects in each particular case remain poorly understood. Nevertheless, multifactorial and polygenic mechanisms underlying the disease may be suggested. Moreover, advanced genetic technologies including single nucleotide polymorphism testing, copy number variation and next-generation sequencing ensure early detection of genetic causes of heart abnormalities. Recent studies suggested the contributing role of small non-coding RNA (miRNA) in the pathogenesis of congenital heart defects. miRNA is known to coordinate the development of heart and stimulate such pathological processes like fibrosis, hypertrophy and impaired angiogenesis. Thus, the study of miRNA and its impact on the pathogenesis of various heart diseases has demonstrated its promising potential for therapeutic targets in regenerative medicine. The review presents recent genetic findings, miRNA functions, signaling pathways and evidences on its role in the development of certain congenital heart defects.

Keywords Congenital heart diseases • Embryogenesis • miRNA

Received: *25.07.19;* ***received in revised form:*** *08.08.19;* ***accepted:*** *24.08.19*

Список сокращений

ВПС – врожденные пороки сердца
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
КоА – коарктация аорты
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ТФ – тетрада Фалло
GWAS – полногеномный поиск ассоциаций

Введение

Врождённые пороки сердца (ВПС) − наиболее распространённая врождённая аномалия, представляющая важную причину детской заболеваемости и смертности, затрагивающая приблизительно 4–14 на 1000 новорожденных детей [1, 2] однако с учётом гораздо более высокой анте- и интранатальной смертности, среди живорождённых число пациентов с различными вариантами ВПС составляет 0,7–1,2% [3]. Аномалии, характеризующие ВПС, представляют собой гетерогенную группу, включающую такие дефекты, как отсутствие закрытия фетальных коммуникаций, гипертрофии или аплазии желудочков, дефекты клапанного аппарата, неестественные сужения сосудов и т.д. Чрезвычайно важна своевременная диагностика этой патологии и проведение соответствующей хирургической коррекции. Если лечения не проводится, то на 1-м году жизни умирают около 55% детей с ВПС, а до 5-летнего возраста – 85%. Несмотря на то, что хирургические методы коррекции пороков в детском возрасте к настоящему времени значительно усовершенствовались, однако большое количество детей имеют неудовлетворительные клинические исходы. Все больше исследований демонстрируют ключевую роль дефектов генома в патогенезе ВПС. Стоит отметить, что точная генетическая, эпигенетическая или экологическая основа ВПС до настоящего времени остаётся недостаточно изученной, хотя вполне ясно, что патофизиологическая основа содержит многофакторные механизмы [4]. Так, на сегодняшний день установлено, что генетическая составляющая и тератогены являются одними из определяющих в развитии ВПС, но очень мало данных в отношении этиологии отдельных случаев, которые составляют 80% от числа выявленных ВПС [5]. Тем не менее развитие и внедрение в научную практику новых технологий в исследовании генетической составляющей ВПС, включая вариации числа копий (CNV) последовательностей ДНК, однонуклеотидные вариации (SNV), секвенирования следующего поколения (NGS), ускоряют обнаружение генетических причин аномалии сердца. Недавние исследования посвящены изучению малых некодирующих РНК в патогенезе ВПС [4]. Данный обзор посвящен современным научным исследованиям в области генетики, которые связаны с патогенезом врождённых пороков сердца.

Патофизиологические механизмы формирования ВПС

Кардиогенез приходится на период со 2 по 8 неделю внутриутробного развития [6]. Эмбриогенез сердца − достаточно сложный процесс, начинающийся с дифференцировки многоклеточной линии и последующей организацией пространственного распределения клеток в сердечную трубку, и заканчивающийся формированием полноценного четырехкамерного сердца. Чаще всего дефекты формируются именно в этот период и фенотипически проявляются в виде различных аномалий, связанных с тканевой недостаточностью или со структурными и функциональными дефектами.

В отдельных случаях пороки несовместимы с

нормальным развитием и жизнеспособностью эмбриона, что увеличивает риски антенатальной гибели плода. В других условиях наличие аномалии допускает живорождение, но увеличивает риск перинатальной и младенческой смертности и связано с инвалидизацией в детском возрасте [6].

Развитие сердца и его функции находятся под контролем большого количества транскрипционных факторов, сигнальных белков и других комплексов, обеспечивающих нормальное течение морфогенеза и миогенеза [7]. Считается, что нарушение морфогенетических процессов, задействованных в координации развития сердца, приводит к неправильному течению эмбриогенеза и. как следствие, к формированию дефектов различной сложности [8]. Развитие молекулярной биологии позволило сделать значительный шаг в понимании транскрипционной регуляции развития сердца. Так, в многочисленных исследованиях показано, что сеть основных транскрипционных факторов, вовлеченных в патогенез ВПС, включает в себя *NKX2, MEF2, GATA4, TBX5, ISL1 и HAND2* [6, 9–13].

Кроме того, на сегодняшний день определены ассоциации развития ВПС с однонуклеотидными вариациями в генах, кодирующих различные сигнальные белки, помимо транскрипционных факторов. Так, в базе GWAS [14] представлено 108 генов, содержащих сайты с вариантными однонуклеотидными заменами, ассоциированные с развитием ВПС.

С 2014 г. опубликовано 10 научных работ, основанных на данных GWAS. Все работы являются разрозненными как по популяционной, так и по фенотипической составляющей исследований. В последнем опубликованном исследовании [15] по данной проблеме в популяции исландцев изучали взаимосвязь однонуклеотидных вариаций, идентифицированных посредством секвенирования всего генома, с развитием такой патологии как коарктация аорты (КоА) (120 случаев несиндромальных врожденных сужений аорты и 355 166 контролей). Обнаружена связь с редкой (частота = 0,34%) миссенс-мутацией p.Arg721Trp в *MYH6* (ОШ = 44,2 (95% ДИ = 20,5–95,5); $p = 5{,}0\times10^{-22}$), кодирующей субъединицу альфа-тяжелой цепи сердечного миозина, существенного белка саркомера. Приблизительно 20% людей с КоА в Исландии несут эту мутацию, однако в других популяциях данная ассоциация никем не подтверждена.

В масштабном GWAS-исследовании (1940 детей с ВПС и 2976 здоровых девочек и мальчиков), совмещённом с мета-анализом, Agopian с соавторами также определили только одну значимую ассоциацию [16]. Установленный патогенетический сайт однонуклеотидной замены rs72820264 находится в межгенной области на хромосоме 6p24.3 на расстоянии в 416kb от ближайшего вышерасположенного гена (*MRDS1/OFCC1*) и в 638kb от ближайшего нижерасположенного гена (*HULC*). Ассоциация идентифицирована в мета-анализе и связана с генотипом при наследственном дефекте межжелудочковой перегородки с обструкцией выводного тракта левого желудочка ($p = 2{,}1\times10^{-8}$, минорная частота аллелей: 0,12 [1,000 Genomes release 17]). Семь дополнительных сайтов однонуклеотидных замен в этом регионе (6p24.3) имели менее убедительные доказательства ассоциации ($p\leq10^{-5}$). Мета-анализ также выявил 24 дополнительных однонуклеотидных полиморфизма в 14 регионах ($p\leq10^{-5}$). Таким образом, в исследовании показано, что лишь немногие замены одного нуклеотида дают большой риск развития несиндромальных ВПС.

В целом авторы всех исследований сходятся во мнении, что необходима дополнительная работа как для учета вклада однонуклеотидных замен, которые создают слабый или умеренный риск, так и в продолжение поиска других генетических факторов, обуславливающих патогенез ВПС.

Так как развитие сердца предполагает сложное взаимодействие между различными типами клеток: кардиомиоцитами, эндокардиальными эпикардиальными и сосудистыми, фибробластов и клеток проводящей системы, то вовлечение в процесс морфогенеза молекулярных факторов регуляции экспрессии генов, работа которых обеспечивает тот или иной этап, неоспоримо. Регуляция экспрессии генов позволяет клеткам контролировать собственную структуру и функцию и является основой дифференцировки клеток, морфогенеза и адаптации. Осуществляется такая регуляция посредством множества биологических факторов, в том числе и большим семейством микроРНК, которые в последнее десятилетие привлекает все большее внимание исследователей.

На современном этапе развития науки известно, что микроРНК координируют развитие сердца и стимулируют патофизиологические процессы в сердце, включая фиброз или гипертрофию и нарушение ангиогенеза. Таким образом, нарушение в системе регуляции этих координаторов может определять как формирование аномалий, выражающихся в фенотипе ВПС на эмбриональном этапе развития плода, так и, по крайней мере, частично, клинические исходы у многих пациентов с ВПС [2].

Значение микроРНК в координации и дисрегуляции морфогенеза формирования сердца

Известно, что микроРНК представляют собой небольшие некодирующие молекулы РНК, состоящие из 18–25 нуклеотидов, обладающие свойством регулировать экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [17].

Информация об ассоциациях микроРНК с различными заболеваниями представлена в многочисленных базах данных. Установлено, что экспрессия

микроРНК может влиять на многие внутриклеточные сигнальные пути, которые вносят свой вклад в патогенез различных заболеваний, таких как диабет, рак и различные заболевания сердечно-сосудистого континуума [18, 19]. Показано, что микроРНК являются ключевыми регуляторами в период эмбрио- и морфогенеза сердца, а также в процессах роста и дифференциации клеток миокарда [20]. Предыдущие исследования признали важную роль микроРНК не только в эмбриональном кардиогенезе, но также в прогрессировании ВПС у живорожденных. В 2005 г. Zhao и соавторы впервые продемонстрировали подавляющее влияние сверхэкспрессии микроРНК-1 на транскрипционный фактор *HAND2*, играющий важную роль в пролиферации желудочковых кардиомиоцитов, что предотвращает расширение миокарда желудочков. Параллельно обнаружено, что из-за кластеризации их генов в основном микроРНК-1 коэкспрессируется с микроРНК-133 [21]. Дальнейшие исследования подтвердили, что снижение экспрессии микроРНК-1 и микроРНК-133 связано с гипертрофией сердца, а их гаплоиндуктивность связана с повышенным риском формирования дефекта межжелудочковой перегородки [22–24]. Также в исследовании микроматричного анализа микроРНК (в том числе микроРНК-433, has- микроРНК-222-3p и has-let микроРНК-7e-5p), подтверждённого количественной полимеразной цепной реакцией, подавление микроРНК экспрессии генов *NOTCH1, HAND1, ZFPM2 (GATA4)* и *GATA3* может играть важную роль в развитии дефекта межжелудочковой перегородки. С другой стороны, Bittel (2014) идентифицировал, что микроРНК-421 более высоко экспрессируется в кардиомиоцитах при тетраде Фалло по сравнению с нормальными тканями и что экспрессия микроРНК-421 обратно коррелирует с экспрессией – регулятором путей *Notch* и *Wnt*. Кроме того, с формированием тетрады Фалло, по-видимому, связана и экспрессия микроРНК-22 [25]. Что касается аномалии формирования двустворчатого аортального клапана, то Yanagawa [26] продемонстрировал, что для этой категории пациентов характерно подавление экспрессии микроРНК-141. Некоторые недавние исследования также показали, что повышение уровней микроРНК-22, микроРНК -375, микроРНК-19b и микроРНК-29c у матери связано с наличием ВПС у плода, что позволяет предположить, что концентрация микроРНК в материнской сыворотке может являться потенциальным клиническим биомаркером для раннего неинвазивного выявления ВПС плода [25–28].

Биогенез и функции микроРНК

МикроРНК представляют собой небольшие (около 22 пар нуклеотидов) некодирующие РНК, функция которых заключается в подавлении экспрессии генов посредством их связывания с 3'UTR мРНК-мишени [29]. Для микроРНК-опосредованной регуляции генов описаны три механизма регуляции: деградация мРНК, трансляционная репрессия и микроРНК-опосредованный распад мРНК. На сегодняшний день насчитывается более 2000 различных микроРНК. И независимо от того, какие механизмы реализуются в каждом конкретном случае, все микроРНК регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне.

Как правило, в геноме микроРНК размещены в межгенных областях или интронах генов, кодирующих белки. Установлено, что большинство охарактеризованных сайтов микроРНК расположены во внутреннем пространстве двух кодирующих белок генов и имеют по отношению к ним различное направление транскрипции. Это указывает на то, что микроРНК могут транскрибироваться как независимые единицы. Однако есть некоторые свидетельства и того, что микроРНК могут транскрибироваться и совместно с близлежащими генами [30]. Длина кодирующего микроРНК участка может быть длиной от нескольких десятков до сотен нуклеотидов. Генерация зрелой микроРНК – это многоэтапный биологический процесс. Биогенез микроРНК начинается с синтеза pri-микроРНК. Процессы преобразования происходят непосредственно в ядре, и несколько ферментов играют критическую роль в этом процессе. Во-первых, транскрибция первичной микроРНК (pri-miRNAs) обеспечивается ферментом полимераза II (pol II). Далее, после транскрибции, 5'-кепированная и 3'-полиаденилированная pri-микроРНК образует специфическую вторичную структуру в форме «шпильки» и входит в большой комплекс, называемый микропроцессорным комплексом (500–650 кДа), состоящий из Drosha (эндонуклеаза РНКазы III) и кофактор DGCR8/Pasha. После распознавания специфических участков и связывания с кофактором эндонуклеаза Drosha вырезает определенные участки петли шпильки и высвобождается pre-микроРНК длинной 60–70 нуклеотидов. Затем пре-микроРНК транспортируются в цитоплазму с помощью Exportin-5 (Exp5), где в дальнейшем образуется зрелая короткая одноцепочечная молекула микроРНК [31, 32], которая и реализует заложенную функцию.

Помимо ядра и цитоплазмы клетки микроРНК присутствуют и в свободной циркуляции: они обнаружены в различных биологических жидкостях организма, в том числе и в сыворотке крови [33].

Экспрессия микроРНК в тканях миокарда

Из-за доступности обнаружения в различных биологических материалах, возможности прогнозирования мишени репрессии трансляции и использовании в качестве мишеней таргетной терапии

интерес к изучению микроРНК во всех областях медицинских исследований возрастает с каждым годом. Эта тенденция отмечается и в кардиологии, в том числе и при изучении патогенеза формирования врожденных аномалий.

Продемонстрировано, что экспрессия микроРНК обнаруживается на протяжении всего эмбриогенеза сердца [34]. Так, выявлен ряд микроРНК, экспрессирующихся в ткани сердца плода: микроРНК-21, микроРНК -29a, микроРНК -129, микроРНК -210, микроРНК -211, микроРНК -320, микроРНК -423 и let-7c [35].

В 2013 г. Li с соавторами [36] опубликовали данные, которые демонстрируют связь двух микроРНК (микроРНК-1-1 и микроРНК-181c), регулирующих гены *BMPR2* и *SOX9*, с развитием дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП). В данном исследовании определены 25 микроРНК, способных экспрессироваться в тканях миокарда. Из всех выбранных микроРНК только для двух miR-1-1 и miR-181 установлены статистически значимые ассоциации. Показано, что экспрессия miR-1-1 постепенно увеличивается с возрастом, и самый высокий уровень экспрессии наблюдается у взрослых, что указывает на значение этой микроРНК в клеточных и патофизиологических функциях, не относящихся к миогенезу [37]. С точки зрения патофизиологии интересен и факт изменения экспрессии микроРНК-181, который, по литературным данным, участвует в передаче сигнала от Т-клеточного рецептора во время активации Т-лимфоцитов [38].

Другой коллектив китайских ученых сосредоточил свое внимание на дефектах межжелудочковой перегородки (ДМЖП) как на наиболее распространенной аномалии. На основе результатов анализа микрочипов обнаружено 36 дифференциально экспрессируемых микроРНК. По сравнению с контрольной группой при ДМЖП повышена экспрессия 15 микроРНК, а экспрессия 21 микроРНК подавлена. Подтверждение результатов методом ПЦР в реальном времени показало, что уровень экспрессии 8 микроРНК соответствовал ранее проведенному анализу. Генный онтологический анализ показал, что гены-мишени выявленных микроРНК связаны, главным образом, с морфогенезом правого желудочка сердца. Генами-мишенями для hsa-let-7e-5p, hsa-miR-222-3p и hsa-miR-433 явились *NOTCH1*, *HAND1, ZFPM2* и *GATA3* соответственно [24].

Одна из последних и крупномасштабных работ в этом направлении опубликована в 2018 г. Авторы установили, что в тканях миокарда при ДМЖП экспрессированы 22 микроРНК, в их числе 19 с пониженной регуляцией, 3 – с повышенной. Подтверждение результатов секвенирования методом qPCR показало значимые различия в экспрессии в тканях пораженного и здорового сердца. При помощи базы данных, содержащей информацию о генах-мишенях, идентифицировано 10 677 генов, в том числе гены, ассоциированные с развитием сердца (*NOTCH1, NOTCH2, GATA3, GATA5, GATA6, ZFPM2, HAND2, NKX2-3, NKX2-5, NKX2-8, TBX1, TBX2, TBX3, TBX5, TBX18, TBX2, HEY1, HEY2, MEF2C* и *FOXH1*). Выявленные гены-мишени связаны со многими биологическими функциями, включая деление и пролиферацию клеток, клеточную адгезию, а также морфогенез сердца [39]. Однако заключительные выводы авторами так и не сделаны.

Еще один коллектив китайских ученых сосредоточил свое внимание на влиянии микроРНК на развитие «синих» врожденных пороков сердца. В исследование было включено 20 пациентов, перенесших операцию на сердце, из них 10 были пациенты с ВПС с обогащением малого круга кровообращения, а 10 – с обеднением. В качестве биологического материала были использованы образцы ткани миокарда, полученные во время операции. Показано, что у пациентов с цианотическими пороками снижена регуляция микроРНК-184 в тканях миокарда [40].

Выявлено 70 различных микроРНК, экспрессируемых в тканях сердца пациентов с ДМПП. Однако после валидации результатов и проведения биоинформатического анализа из этого числа выделено пять кластеров микроРНК (miR-29 и miR-143/145, miR-17-92, miR-106b-25 и miR-503/424) с разной степенью регуляции и ассоциированных с развитием ДМПП [41].

Наиболее распространённым осложнением врожденных пороков сердца является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ). В своем исследовании Chen с соавторами (2016) уделили внимание именно этой патологии. Сравнение проводили между двумя группами пациентов, имеющих дефект межпредсердной перегородки и ЛАГ и имеющих ДМПП, но не имеющих ЛАГ. Методом секвенирования установлено 1286 микроРНК, которые отличались по уровню экспрессии. В дальнейшем выбраны микроРНК, связанные с ремоделированием легочной артерии и антиангиогенезом микроРНК -130a, микроРНК -27b, микроРНК -18a и микроРНК -19a. В результате после валидирования установлена только ассоциация с микроРНК-19a, обладающей повышенной регуляцией. Стоит отметить, что и в плазме пациентов с ЛАГ уровень данной микроРНК повышен в 17 раз [42].

За последние годы опубликовано достаточно большое количество работ, посвященных изучению значения микроРНК в патогенезе тетрады Фалло (ТФ) [27, 43–45]. Во всех работах отмечается, что уровень циркулирующих микроРНК в крови пациентов с аномалией значительно отличается от таковых у здоровых пациентов. Однако единого мнения о значении конкретных микроРНК и определения

патогенетических путей, ими контролируемых, при формировании данной аномалии в настоящее время нет. К примеру, в работе O'Brien идентифицированы 61 ассоциированных микроРНК, а Liang продемонстрировал результаты, в которых уже 75 микроРНК могут представлять потенциальный интерес для дальнейшего изучения, а также в качестве терапевтических мишеней.

Циркулирующая микроРНК как биомаркер аномалий плода

Установлено, что микроРНК, которые экспрессируются в тканях миокарда, могут быть выявлены свободноциркулирующими в периферической крови у беременных женщин, вынашивающих плод с аномалией развития.

Так, Zhu с соавт. [25] методом секвенирования SOLiD провели оценку содержания микроРНК в сыворотке крови 6 женщин, три из которых вынашивали плод с диагностированным ВПС, а трое были здоровы и не имели беременности. В результате скрининга выявлено 11 микроРНК, из них 9 с повышенной регуляцией и 2 − с пониженной. Подтверждение результатов провели методом qПЦР при участии 27 женщин с диагностированным ВПС у плода, находящихся на 22–28 неделе беременности. Установлено, что из 11 первоначально отобранных микроРНК наибольшую прогностическую значимость имеют только четыре – микроРНК-19b, микроРНК-22, микроРНК-29c, микроРНК-375. Все четыре микроРНК имели выраженное увеличение в сыворотке крови у женщин, вынашивающих плод с ВПС.

Например, в 2018 г. Song с соавторами опубликовали работу, в которой обследовали 26 детей с дефектами перегородок и 27 условно-здоровых детей, с параллельным анализом данных их родителей. В начале исследования из сыворотки крови обследуемых выделяли микроРНК и проводили ПЦР с использованием HotStart DNA Taq polymerase (учет на ViiA 7 Real-Time PCR System). По результатам определения уровня микроРНК в сыворотке крови из 84 выделили 3 значимых микрРНК: hsa-let-7a, hsa-let-7b и hsa-микроРНК-486. Для всех трех микроРНК таргетными являются гены, кодирующие транскрипционные факторы *TBX2* и *HAND1*, от функционирования которых зависит нормальное развитие сердца. Авторы установили, что при ДМЖП у детей в сыворотке крови повышен уровень hsa-let- 7a ($p = 0{,}002$) и hsa-let-7b ($p<0{,}001$), но не при ДМПП, в то время как уровень hsa-miR-486 в сыворотке выше и при ДМПП и при ДМЖП по сравнению с контрольной группой. Прогностическое значение имело обнаружение высоких концентраций hsa-let-7a у матерей, имеющих детей с ДМПП, и это можно использовать в качестве диагностического биомаркера развития ВПС [46].

Циркулирующая микроРНК как биомаркер послеоперационных осложнений хирургической коррекции ВПС

Золотым стандартом лечения врожденных пороков сердца является хирургическая коррекция. Однако процент послеоперационных осложнений остается на высоком уровне, что вызывает необходимость поиска биологических маркеров прогнозирования послеоперационных осложнений. На сегодняшний день доказана роль циркулирующих в плазме или сыворотке микроРНК в развитии послеоперационных осложнений у взрослого населения. Данные об изучении роли циркулирующих микроРНК в течение послеоперационного периода у детей ограничены.

В 2016 г. группа исследователей, изучая циркулирующую микроРНК (микроРНК-208a, -208b, -499), установила, что у детей уровень микроРНК в плазме повышался через 12 часов после операции и коррелировал с высоким уровнем тропонина в сыворотке крови [47].

Позже, в 2017 г., опубликована еще одна работа, посвященная изучению микроРНК у детей после хирургического вмешательства. Всего в исследование было включено 14 детей, подвергшихся операции на сердце. Оценку экспрессии микроРНК проводили на микроматрицах с использованием массива SurePrint G3 miRNA. Валидацию проводили методом qПЦР. Методом секвенирования выявлено 90 различных микроРНК, экспрессия которых значительно изменялась в тканях миокарда. Для валидации результатов выбрано 9 микроРНК (микроРНК-328-5p, -4750-5p, -210-5p, -423-3p, -143-3p, -564, -770-5p, -874-5p и -93-5p), выбранных на основании различного уровня экспрессии и взаимосвязи с заболеваниями сердечно-сосудистого континуума. В результате статистически значимые отличия подтвердили для 6 микроРНК (микроРНК-210-5p, -423-3p, -143-3p, -564, -770-5p, -874-5p и -93-5p) в образцах миокарда до операции и после. Проанализировав связь этих микроРНК с биологическими функциями, установили, что гены-мишени в общем направлены на следующие процессы: сигнальная трансдукция и развитие сердечно-сосудистой и кровеносной системы [48].

Более позднее исследование Keren Zloto (2018 г.) также посвящено изучению циркулирующих микроРНК в сыворотке крови у пациентов с врожденными пороками сердца, перенесших операцию на открытом сердце. Определяли концентрацию микроРНК -208a, -208b, и -499 в трех временных точках (6, 12 и 24 часа после операции). Установлено, что экспрессия микроРНК в первые 6 часов после операции значительно возрастает и превышает дооперационные уровни. Через 12 часов после вмешательства уровень снизился, но все равно был выше, чем до операции. На 1-е сутки уже наблюдалось

значительное снижение по сравнению с 12 часами, но выше, чем в дооперационном периоде [49].

Интерес представляет последняя работа Stoica с соавт. (2019), в которой установлено, что концентрация микроРНК-1 в плазме крови увеличивается в течение операции и в послеоперационном периоде. Кроме того, авторы отмечают изменение уровней микроРНК-1 в зависимости от тактики хирургической коррекции; так, установлена значимая ассоциация между содержанием микроРНК-1 в плазме и продолжительностью поперечного зажима аорты [50]. Как было сказано ранее, микроРНК-1 и ее ген-мишень, транскрипционный фактор *HAND2*, ответственны за дифференцировку кардиомиоцитов. Согласно данным этой работы оперативное вмешательство на сердце активирует процессы, связанные с регенерацией. Однако итогов и дальнейшего развития работы авторы не предлагают.

Полиморфизм микроРНК

Помимо изучения экспрессии микроРНК в тканях сердца, а также циркулирующей микроРНК в плазме или сыворотке, отдельное внимание исследователей также уделяется изучению полиморфизма микроРНК.

Jian-Bing Huang с соавторами оценили роль полиморфизма микроРНК в развитии ТФ у детей в китайской популяции. В исследование включены полиморфные сайты микроРНК -196a2 (rs11614913) и -146a (rs2910164), таргетным геном которых является HOX. Результаты данного исследования показали, что miR-196a2 rs11614913 T>C чаще встречался у пациентов с ТФ, по сравнению с контрольной группой [40]. Как известно, ген HOX кодирует транскрипционный фактор, обеспечивающий нормальное течение морфогенеза, и ранее показано, что полиморфизм микроРНК-196a2 в сайте rs11614913 может играть важную роль в прогнозировании развития ВПС [51].

Помимо самой микроРНК, особое внимание уделяется пре-микроРНК – предшественнику микроРНК, однако полученные данные малочисленны и недоказательны. Так, в работе китайских исследователей отмечается роль pre-miR-138 в предрасположенности к развитию ВПС. Показано, что аллель A полиморфного сайта rs139365823 связан с повышенным риском развития ВПС [52] Однако в другом исследовании этого же коллектива авторов не получено значимых ассоциаций с pri-miR-218 [53].

Заключение

Несмотря на то, что биогенез микроРНК изучен, а ее биологические функции прогнозируемы, исследование комплексного участия как отдельных видов микроРНК, так и кластеров, угнетающих определенные гены в патогенезе развития врожденных аномалий сердца, остается к настоящему времени в зачаточном состоянии. Большинство научных работ проведено на китайской популяции, нет ни одного системного мета-анализа, и большинство вопросов, связанных как с регуляцией тканевой экспрессии, так и с свободноциркулирующими микроРНК, полиморфизмом сайтов кодирования, остаются открытыми. Отдельным вопросом является значение изменения уровней экспрессии микроРНК при хирургической коррекции пороков развития. Нет ни одного достоверного доказательства влияния изменения экспрессии микроРНК во время и после оперативного вмешательства на ухудшение или улучшение функционирования миокарда.

Таким образом, открытых вопросов о значении микроРНК в патогенезе как формирования, так и прогрессирования врожденных пороков сердца на сегодняшний день поставлено много, что требует проведения хорошо спланированных многоцентровых масштабных исследований.

Конфликт интересов

А.В. Понасенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Цепокина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ №546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Информация об авторах

Понасенко Анастасия Валериевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3002-2863

Цепокина Анна Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального

Author Information Form

Ponasenko Anastasia V., PhD, Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3002-2863

Tsepokina Anna V., researcher assistant at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research

государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация. **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation. **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Вклад авторов в статью

ПАВ – получение и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ЦАВ – получение и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

PAV – data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

TsAV – data collection and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабалдин А.В., Глебова Л.А., Бачина А.В., Счастливцев Е.Л., Потапов В.П. Особенности эпидемиологии врожденных пороков сердца у детей г. Кемерово как крупного промышленного центра. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014;(4):38-46. https://doi.org/10.17802/2306-1278-2014-4-38-46

2. Hoelscher S.C., Doppler S.A., Dreßen M., Lahm H., Lange R., Krane M. MicroRNAs: pleiotropic players in congenital heart disease and regeneration. J Thorac Dis. 2017; 9(1):S64-S81. doi: 10.21037/jtd.2017.03.149

3. van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A., Takkenberg J.J., Roos-Hesselink J.W. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2011;58 (21):2241–2247. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025.

4. Muntean I., Togănel R., Benedek T. Genetics of Congenital Heart Disease: Past and Present. Biochem Genet. 2017; 55(2):105-123. doi: 10.1007/s10528-016-9780-7.

5. Blue G.M., Kirk E.P., Sholler G.F., Harvey R.P., Winlaw D.S. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. Med J Aust. 2012; 197(3):155–159. doi.org/10.5694/mja12.10811

6. Bruneau B.G. The developmental genetics of congenital heart disease. Nature. 2008; 451(7181): 943 948. doi: 10.1038/nature06801.

7. Olson E.N. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. Science. 2006; 313 (5795): 1922 1927. doi: 10.1126/science.1132292

8. Dueñas A., Expósito A., Aranega A., Franco D. The Role of Non-Coding RNA in Congenital Heart Diseases. Journal of cardiovascular development and disease. 2019; 6(2): 15. doi: 10.3390/jcdd6020015.

9. Liu C.X., Shen A.D., Li X.F., Jiao W.W., Bai S., Yuan F., Guan X.L., Zhang X.G., Zhang G.R., Li Z.Z. Association of TBX5 gene polymorphismwith ventricular septal defect in the Chinese Han population. Chin Med J (Engl). 2009;122 (1):30–34. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.01.006

10. Zhang W.M., Li X.F., Ma Z.Y., Zhang J., Zhou S.H., Li T., Shi L., Li Z.Z. GATA4 and NKX2.5 gene analysis in Chinese Uygur patients with congenital heart disease. Chin Med J (Engl) 2009;122 (4):416-419. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.04.0011

11. Tong Y. F. Mutations of NKX2. 5 and GATA4 genes in the development of congenital heart disease. Gene. 2016; 588 (1): 86-94. doi: 10.1016/j.gene.2016.04.061

12. Qiao X.H., Wang F., Zhang X.L., Huang R.T., Xue S., Wang J., Qiu X.B., Liu X.Y., Yang Y.Q. MEF2C loss-of-function mutation contributes to congenital heart defects. International journal of medical sciences. 2017; 14 (11): 1143-1153. doi: 10.7150/ijms.21353.

13. Ma L., Wang J., Li L., Qiao Q., Di R.M., Li X.M., Xu Y.J., Zhang M., Li R.G., Qiu X.B., Li X., Yang Y.Q. ISL1 loss-of-function mutation contributes to congenital heart defects. Heart Vessels. 2019; 34(4):658-668. doi: 10.1007/s00380-018-1289-z.

14. GWAS Catalog [Internet]. Available from: https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0005207

15. Bjornsson T., Thorolfsdottir R.B., Sveinbjornsson G., Sulem P., Norddahl G.L., Helgadottir A., Gretarsdottir S., Magnusdottir A., Danielsen R., Sigurdsson E.L., Adalsteinsdottir B., Gunnarsson S.I., Jonsdottir I., Arnar D.O., Helgason H., Gudbjartsson T., Gudbjartsson D.F., Thorsteinsdottir U., Holm H., Stefansson K. A rare missense mutation in MYH6 associates with non-syndromic coarctation of the aorta. Eur Heart J. 2018 7; 39(34):3243-3249. doi: 10.1093/eurheartj/ehy142.

16. Agopian A.J., Goldmuntz E., Hakonarson H., Sewda A., Taylor D., Mitchell LE; Pediatric Cardiac Genomics Consortium. Genome-Wide Association Studies and Meta-Analyses for Congenital Heart Defects. Circ Cardiovasc Genet. 2017; 10(3):e001449. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001449.

17. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 2004;116(2):281-297. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5

18. Trionfini P., Benigni A., Remuzzi G. MicroRNAs in kidney physiology and disease. Nat Rev Nephrol.2015;11(1):23-33. doi: 10.1038/nrneph.2014.202.

19. Simpson L.J., Ansel K.M. MicroRNA regulation of lymphocyte tolerance and autoimmunity. J Clin Invest.2015; 125 (6):2242-2249. doi: 10.1172/JCI78090.

20. Papageorgiou N., Tousoulis D., Androulakis E., Siasos G., Briasoulis A., Vogiatzi G., Kampoli A.M., Tsiamis E., Tentolouris C., Stefanadis C. The role of microRNAs in cardiovascular disease. Curr Med Chem. 2012; 19(16):2605–2610. doi : 10.2174/092986712800493048

21. Zhao Y., Samal E., Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis. Nature. 2005; 436(7048): 214–220. doi:10.1038/nature03817

22. Catalucci D., Latronico M. V. G., Condorelli, G. MicroRNAs Control Gene Expression. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008; 1123(1): 20–29. doi:10.1196/annals.1420.004

23. Smith T., Rajakaruna C., Caputo M., Emanueli C. MicroRNAs in congenital heart disease. Ann Transl Med. 2015;3 (21): 333. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.12.25.

24. Li D., Ji L., Liu L., Liu Y., Hou H., Yu K., Sun Q., Zhao Z. Characterization of circulating microRNA expression in patients with a ventricular septal defect. PLoS One. 2014;9(8):e106318. doi: 10.1371/journal.pone.0106318.

25. Zhu S., Cao L., Zhu J., Kong L., Jin J., Qian L., Han S. Identification of maternal serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for prenatal detection of fetal congenital heart defects. Clinica Chimica Acta. 2013; 424: 66-72. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.010.

26. Yanagawa B., Lovren F., Pan Y., Garg V., Quan A., Tang G., Singh K.K., Shukla P.C., Kalra N.P., Peterson M.D., Verma S. miRNA-141 is a novel regulator of BMP-2-mediated calcification in aortic stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012; 144 (1):256-262. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.097.

27. Zhang J., Chang J.J., Xu F., Ma X.J., Wu Y., Li W.C., Wang H.J., Huang G.Y., Ma D. MicroRNA deregulation in right ventricular outflow tract myocardium in nonsyndromic Tetralogy of Fallot. Can J Cardiol. 2013; 29 (12):1695–1703. doi: 10.1016/j.cjca.2013.07.002.

28. Xie W.Q., Zhou L., Chen Y., Ni B. Circulating microRNAs as potential biomarkers for diagnosis of congenital heart defects. World J Emerg Med. 2016;7 (2):85-89. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2016.02.001.

29. El-Khoury V., Pierson S., Kaoma T., Bernardin F., Berchem G. Assessing cellular and circulating miRNA recovery: the impact of the RNA isolation method and the quantity of input material. Sci Rep. 2016; 6: 19529. doi: 10.1038/srep19529

30. Alexiou P., Vergoulis T., Gleditzsch M., Prekas G., Dalamagas T., Megraw M., Grosse I., Sellis T., Hatzigeorgiou A.G. miRGen 2.0: a database of microRNA genomic information and regulation. Nucleic Acids Res. 2010. doi: 10.1093/nar/gkp888.

31. Кучер А. Н., Бабушкина Н. П. Роль микро-РНК в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Молекулярная медицина. 2012; (1): 10-17.

32. Аушев В. Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением. Клиническая онкогематология. 2015;8 (1). 1-12.

33. Kosaka N., Iguchi H., Yoshioka Y., Takeshita F., Matsuki Y., Ochiya T. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells. J Biol Chem. 2010; 285 (23):17442–17452. doi: 10.1074/jbc.M110.107821.

34. Pokhrel S., Guotian Y. MicroRNA and Its Role in Cardiovascular Disease. World Journal of Cardiovascular Diseases. 2017; 7: 340-357. doi: 10.4236/wjcd.2017.710032.

35. Romain S.P.R., Tomaszewski C.G., Samani N. MicroRNAs in Cardiovascular Disease: An Introduction for Clinicians. Heart. 2015; 101: 921-928.
https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305402

36. Li J., Cao Y., Ma X.J., Wang H.J., Zhang J., Luo X., Chen W., Wu Y., Meng Y., Zhang J., Yuan Y., Ma D., Huang G.Y. Roles of miR-1-1 and miR-181c in ventricular septal defects. International journal of cardiology. 2013; 168 (2): 1441-1446. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.048.

37. Rao P.K., Kumar R.M., Farkhondeh M., Baskerville S., Lodish H.F. Myogenic factors that regulate expression of muscle-specific microRNAs. Proc Natl Acad Sci 2006;103 (23): 8721–8726. doi:org/10.1073/pnas.0602831103

38. Xue Q., Guo Z.Y., Li W., Wen W.H., Meng Y.L., Jia L.T., Wang J., Yao L.B., Jin B.Q., Wang T., Yang A.G. Human activated CD4 T lymphocytes increase IL-2 expression by downregulating microRNA-181c. Mol Immunol 2011; 48 (4):592–599. doi: 10.1016/j.molimm.2010.10.021.

39. Chai H., Yan Z., Huang K., Jiang Y., Zhang L. MicroRNA expression, target genes, and signaling pathways in infants with a ventricular septal defect. Molecular and cellular biochemistry. 2018; 439(1-2): 171-187. doi: 10.1007/s11010-017-3146-2.

40. Huang J.B., Mei J., Jiang L.Y., Jiang Z.L., Liu H., Zhang J.W., Ding F.B. MiR-196a2 rs11614913 T> C polymorphism is associated with an increased risk of Tetralogy of Fallot in a Chinese population. Acta Cardiologica Sinica. 2015; 31 (1): 18-23. doi: 10.6515/ACS20140310B

41. Han S., Wang W. J., Duan L., Hou Z. L., Zeng J. Y., Li L., Wang, H. S. MicroRNA profiling of patients with sporadic atrial septal defect. Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2019; 1-10.

42. Chen W., Li S. Circulating microRNA as a novel biomarker for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. Pediatric cardiology. 2017; 38(1): 86-94. doi: 10.1007/s00246-016-1487-3.

43. Bittel D.C., Kibiryeva N., Marshall J.A., O'Brien J.E. MicroRNA-421 dysregulation is associated with Tetralogy of Fallot. Cells. 2014;13(3):713–723. doi: 10.3390/cells3030713.

44. O'Brien J.E., Kibiryeva N., Zhou X.G., Marshall J.A., Lofland G.K., Artman M., Chen J., Bittel D.C. Noncoding RNA expression in myocardium from infants with Tetralogy of Fallot. Circ Cardiovasc Genet. 2012; 5 (3):279–286. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961474.

45. Liang D., Xu X., Deng F., Feng J., Zhang H., Liu Y., Zhang Y., Pan L., Liu Y., Zhang D., Li J., Liang X., Sun Y., Xiao J., Chen Y.H. MiRNA-940 reduction contributes to human Tetralogy of Fallot development. J Cell Mol Med. 2014; 18 (9):1830–1839. doi: 10.1111/jcmm.12309.

46. Song Y., Higgins H., Guo J., Harrison K., Schultz E.N., Hales B.J., Moses E.K., Goldblatt J., Pachter N., Zhang G. Clinical significance of circulating microRNAs as markers in detecting and predicting congenital heart defects in children. J Transl Med.2018; 16(1): 42. doi: 10.1186/s12967-018-1411-0.

47. Abu-Halima M., Poryo M., Ludwig N., Mark J., Marsollek I., Giebels C., Petersen J., Schäfers H.J., Grundmann U., Pickardt T., Keller A., Meese E., Abdul-Khaliq H. Differential expression of microRNAs following cardiopulmonary bypass in children with congenital heart diseases. Journal of translational medicine. 2017; 15 (1): 117. doi: 10.1186/s12967-017-1213-9.

48. Bolkier Y., Nevo-Caspi Y., Salem Y., Vardi A., Mishali D., Paret, G. Micro-RNA-208a, -208b, and -499 as biomarkers for myocardial damage after cardiac surgery in children. Pediatric Critical Care Medicine. 2016; 17(4): e193–e197. doi:10.1097/pcc.0000000000000644

49. Zloto K., Tirosh-Wagner T., Bolkier Y., Bar-Yosef O., Vardi A., Mishali D., Nevo-Caspi Y., Paret G. MiRNA-208a as a Sensitive Early Biomarker for the Postoperative Course Following Congenital Heart Defect Surgery. Pediatr Cardiol. 2018; 39(8):1565-1571. doi: 10.1007/s00246-018-1931-7.

50. Stoica S.C., Dorobantu D.M., Vardeu A., Biglino G., Ford K.L., Bruno D.V., Zakkar M., Mumford A., Angelini G.D., Caputo M., Emanueli C. MicroRNAs as potential biomarkers in congenital heart surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2019. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.03.062.

51. Xu J., Hu Z., Xu Z., Gu H., Yi L., Cao H., Chen J., Tian T., Liang J., Lin Y., Qiu W., Ma H., Shen H., Chen Y. Functional variant in microRNA-196a2 contributes to the susceptibility of congenital heart disease in a Chinese population. Human mutation. 2009; 30(8): 1231-1236. doi: 10.1002/humu.21044.

52. Gao X., Yang L., Luo H., Tan F., Ma X., Lu, C. A rare Rs139365823 polymorphism in Pre-miR-138 is associated with risk of congenital heart disease in a Chinese population. DNA and cell biology. 2018;37(2): 109-116. https://doi.org/10.1089/dna.2017.4013

53. Gao X., Yang L., Ma Y., Yang J., Zhang G., Huang G., Huang Q., Chen L., Fu F., Chen Y., Su D., Dong Y., Ma X., Lu C., Peng X. No association of functional variant in pri-miR-218 and risk of congenital heart disease in a Chinese population. Gene. 2013;523(2): 173-177. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.119.

REFERENCES

1. Shabaldin A.V., Glebova L.A., Bachina A.V., Schastlivcev E.L., Potapov V.P. Features of epidemiology of congenital heart diseases at children kemerovo, as large industrial centre. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2014;(4):38-46. (In Russian) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2014-4-38-46

2. Hoelscher S.C., Doppler S.A., Dreßen M., Lahm H., Lange R., Krane M. MicroRNAs: pleiotropic players in congenital heart disease and regeneration. J Thorac Dis. 2017; 9(1):S64-S81. doi: 10.21037/jtd.2017.03.149

3. van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A., Takkenberg J.J., Roos-Hesselink J.W. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2011;58 (21):2241–2247. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025.

4. Muntean I., Togănel R., Benedek T. Genetics of Congenital Heart Disease: Past and Present. Biochem Genet. 2017; 55(2):105-123. doi: 10.1007/s10528-016-9780-7.

5. Blue G.M., Kirk E.P., Sholler G.F., Harvey R.P., Winlaw D.S. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. Med J Aust. 2012; 197(3):155–159. doi.org/10.5694/mja12.10811

6. Bruneau B.G. The developmental genetics of congenital heart disease. Nature. 2008; 451(7181): 943 948. doi: 10.1038/nature06801.

7. Olson E.N. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. Science. 2006; 313 (5795): 1922 1927. doi: 10.1126/science.1132292

8. Dueñas A., Expósito A., Aranega A., Franco D. The Role of Non-Coding RNA in Congenital Heart Diseases. Journal of cardiovascular development and disease. 2019; 6(2): 15. doi: 10.3390/jcdd6020015.

9. Liu C.X., Shen A.D., Li X.F., Jiao W.W., Bai S., Yuan F., Guan X.L., Zhang X.G., Zhang G.R., Li Z.Z. Association of TBX5 gene polymorphismwith ventricular septal defect in the Chinese Han population. Chin Med J (Engl). 2009;122 (1):30–34. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.01.006

10. Zhang W.M., Li X.F., Ma Z.Y., Zhang J., Zhou S.H., Li T., Shi L., Li Z.Z. GATA4 and NKX2.5 gene analysis in Chinese Uygur patients with congenital heart disease. Chin Med J (Engl) 2009;122 (4):416-419. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.04.0011

11. Tong Y. F. Mutations of NKX2. 5 and GATA4 genes in the development of congenital heart disease. Gene. 2016; 588 (1): 86-94. doi: 10.1016/j.gene.2016.04.061

12. Qiao X.H., Wang F., Zhang X.L., Huang R.T., Xue S., Wang J., Qiu X.B., Liu X.Y., Yang Y.Q. MEF2C loss-of-function mutation contributes to congenital heart defects. International journal of medical sciences. 2017; 14 (11): 1143-1153. doi: 10.7150/ijms.21353.

13. Ma L., Wang J., Li L., Qiao Q., Di R.M., Li X.M., Xu Y.J., Zhang M., Li R.G., Qiu X.B., Li X., Yang Y.Q. ISL1 loss-of-function mutation contributes to congenital heart defects. Heart Vessels. 2019; 34(4):658-668. doi: 10.1007/s00380-018-1289-z.

14. GWAS Catalog [Internet]. Available from: https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0005207

15. Bjornsson T., Thorolfsdottir R.B., Sveinbjornsson G., Sulem P., Norddahl G.L., Helgadottir A., Gretarsdottir S., Magnusdottir A., Danielsen R., Sigurdsson E.L., Adalsteinsdottir B., Gunnarsson S.I., Jonsdottir I., Arnar D.O., Helgason H., Gudbjartsson T., Gudbjartsson D.F., Thorsteinsdottir U., Holm H., Stefansson K. A rare missense mutation in MYH6 associates with non-syndromic coarctation of the aorta. Eur Heart J. 2018 7; 39(34):3243-3249. doi: 10.1093/eurheartj/ehy142.

16. Agopian A.J., Goldmuntz E., Hakonarson H., Sewda A., Taylor D., Mitchell LE; Pediatric Cardiac Genomics Consortium. Genome-Wide Association Studies and Meta-Analyses for Congenital Heart Defects. Circ Cardiovasc Genet. 2017; 10(3):e001449. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001449.

17. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 2004;116(2):281-297. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5

18. Trionfini P., Benigni A., Remuzzi G. MicroRNAs in kidney physiology and disease. Nat Rev Nephrol.2015;11(1):23-33. doi: 10.1038/nrneph.2014.202.

19. Simpson L.J., Ansel K.M. MicroRNA regulation of lymphocyte tolerance and autoimmunity. J Clin Invest.2015; 125 (6):2242-2249. doi: 10.1172/JCI78090.

20. Papageorgiou N., Tousoulis D., Androulakis E., Siasos G., Briasoulis A., Vogiatzi G., Kampoli A.M., Tsiamis E., Tentolouris C., Stefanadis C. The role of microRNAs in cardiovascular disease. Curr Med Chem. 2012; 19(16):2605–2610. doi : 10.2174/092986712800493048

21. Zhao Y., Samal E., Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis. Nature. 2005; 436(7048): 214–220. doi:10.1038/nature03817

22. Catalucci D., Latronico M. V. G., Condorelli, G. MicroRNAs Control Gene Expression. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008; 1123(1): 20–29. doi:10.1196/annals.1420.004

23. Smith T., Rajakaruna C., Caputo M., Emanueli C. MicroRNAs in congenital heart disease. Ann Transl Med. 2015;3 (21): 333. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.12.25.

24. Li D., Ji L., Liu L., Liu Y., Hou H., Yu K., Sun Q., Zhao Z. Characterization of circulating microRNA expression in patients with a ventricular septal defect. PLoS One. 2014;9(8):e106318. doi: 10.1371/journal.pone.0106318.

25. Zhu S., Cao L., Zhu J., Kong L., Jin J., Qian L., Han S. Identification of maternal serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for prenatal detection of fetal congenital heart defects. Clinica Chimica Acta. 2013; 424: 66-72. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.010.

26. Yanagawa B., Lovren F., Pan Y., Garg V., Quan A., Tang G., Singh K.K., Shukla P.C., Kalra N.P., Peterson M.D., Verma S. miRNA-141 is a novel regulator of BMP-2-mediated calcification in aortic stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012; 144 (1):256-262. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.097.

27. Zhang J., Chang J.J., Xu F., Ma X.J., Wu Y., Li W.C., Wang H.J., Huang G.Y., Ma D. MicroRNA deregulation in right ventricular outflow tract myocardium in nonsyndromic Tetralogy of Fallot. Can J Cardiol. 2013; 29 (12):1695–1703. doi: 10.1016/j.cjca.2013.07.002.

28. Xie W.Q., Zhou L., Chen Y., Ni B. Circulating microRNAs as potential biomarkers for diagnosis of congenital heart defects. World J Emerg Med. 2016;7 (2):85-89. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2016.02.001.

29. El-Khoury V., Pierson S., Kaoma T., Bernardin F., Berchem G. Assessing cellular and circulating miRNA recovery: the impact of the RNA isolation method and the quantity of input material. Sci Rep. 2016; 6: 19529. doi: 10.1038/srep19529

30. Alexiou P., Vergoulis T., Gleditzsch M., Prekas G., Dalamagas T., Megraw M., Grosse I., Sellis T., Hatzigeorgiou A.G. miRGen 2.0: a database of microRNA genomic information and regulation. Nucleic Acids Res. 2010. doi: 10.1093/nar/gkp888.

31. Kucher A. N., Babushkina N. P. The role of micrornas in the development of the diseases of cardiovascular system. Molecular medicine. 2012; (1): 10-17. (In Russian)

32. Aushev V.N. MicroRNA: Small Molecules of Great Significance. Klin. Onkogematol. 2015; 8(1): 1–12 (In Russian)

33. Kosaka N., Iguchi H., Yoshioka Y., Takeshita F., Matsuki Y., Ochiya T. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells. J Biol Chem. 2010; 285 (23):17442–17452. doi: 10.1074/jbc.M110.107821.

34. Pokhrel S., Guotian Y. MicroRNA and Its Role in Cardiovascular Disease. World Journal of Cardiovascular Diseases. 2017; 7: 340-357. doi: 10.4236/wjcd.2017.710032.

35. Romain S.P.R., Tomaszewski C.G., Samani N. MicroRNAs in Cardiovascular Disease: An Introduction for Clinicians. Heart. 2015; 101: 921-928.
https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305402

36. Li J., Cao Y., Ma X.J., Wang H.J., Zhang J., Luo X., Chen W., Wu Y., Meng Y., Zhang J., Yuan Y., Ma D., Huang G.Y. Roles of miR-1-1 and miR-181c in ventricular septal defects. International journal of cardiology. 2013; 168 (2): 1441-1446. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.048.

37. Rao P.K., Kumar R.M., Farkhondeh M., Baskerville S., Lodish H.F. Myogenic factors that regulate expression of muscle-specific microRNAs. Proc Natl Acad Sci 2006;103 (23): 8721–8726. doi:org/10.1073/pnas.0602831103

38. Xue Q., Guo Z.Y., Li W., Wen W.H., Meng Y.L., Jia L.T., Wang J., Yao L.B., Jin B.Q., Wang T., Yang A.G. Human activated CD4 T lymphocytes increase IL-2 expression by downregulating microRNA-181c. Mol Immunol 2011; 48 (4):592–599. doi: 10.1016/j.molimm.2010.10.021.

39. Chai H., Yan Z., Huang K., Jiang Y., Zhang L. MicroRNA expression, target genes, and signaling pathways in infants with a ventricular septal defect. Molecular and cellular biochemistry. 2018; 439(1-2): 171-187. doi: 10.1007/s11010-017-3146-2.

40. Huang J.B., Mei J., Jiang L.Y., Jiang Z.L., Liu H., Zhang J.W., Ding F.B. MiR-196a2 rs11614913 T> C polymorphism is associated with an increased risk of Tetralogy of Fallot in a Chinese population. Acta Cardiologica Sinica. 2015; 31 (1): 18-23. doi: 10.6515/ACS20140310B

41. Han S., Wang W. J., Duan L., Hou Z. L., Zeng J. Y., Li L., Wang, H. S. MicroRNA profiling of patients with sporadic atrial septal defect. Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2019; 1-10.

42. Chen W., Li S. Circulating microRNA as a novel biomarker for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. Pediatric cardiology. 2017; 38(1): 86-94. doi: 10.1007/s00246-016-1487-3.

43. Bittel D.C., Kibiryeva N., Marshall J.A., O'Brien J.E. MicroRNA-421 dysregulation is associated with Tetralogy of Fallot. Cells. 2014;13(3):713–723. doi: 10.3390/cells3030713.

44. O'Brien J.E., Kibiryeva N., Zhou X.G., Marshall J.A., Lofland G.K., Artman M., Chen J., Bittel D.C. Noncoding RNA expression in myocardium from infants with Tetralogy of Fallot.

Circ Cardiovasc Genet. 2012; 5 (3):279–286. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961474.

45. Liang D., Xu X., Deng F., Feng J., Zhang H., Liu Y., Zhang Y., Pan L., Liu Y., Zhang D., Li J., Liang X., Sun Y., Xiao J., Chen Y.H. MiRNA-940 reduction contributes to human Tetralogy of Fallot development. J Cell Mol Med. 2014; 18 (9):1830–1839. doi: 10.1111/jcmm.12309.

46. Song Y., Higgins H., Guo J., Harrison K., Schultz E.N., Hales B.J., Moses E.K., Goldblatt J., Pachter N., Zhang G. Clinical significance of circulating microRNAs as markers in detecting and predicting congenital heart defects in children. J Transl Med.2018; 16(1): 42. doi: 10.1186/s12967-018-1411-0.

47. Abu-Halima M., Poryo M., Ludwig N., Mark J., Marsollek I., Giebels C., Petersen J., Schäfers H.J., Grundmann U., Pickardt T., Keller A., Meese E., Abdul-Khaliq H. Differential expression of microRNAs following cardiopulmonary bypass in children with congenital heart diseases. Journal of translational medicine. 2017; 15 (1): 117. doi: 10.1186/s12967-017-1213-9.

48. Bolkier Y., Nevo-Caspi Y., Salem Y., Vardi A., Mishali D., Paret, G. Micro-RNA-208a, -208b, and -499 as biomarkers for myocardial damage after cardiac surgery in children. Pediatric Critical Care Medicine. 2016; 17(4): e193–e197. doi:10.1097/pcc.0000000000000644

49. Zloto K., Tirosh-Wagner T., Bolkier Y., Bar-Yosef O., Vardi A., Mishali D., Nevo-Caspi Y., Paret G. MiRNA-208a as a Sensitive Early Biomarker for the Postoperative Course Following Congenital Heart Defect Surgery. Pediatr Cardiol. 2018; 39(8):1565-1571. doi: 10.1007/s00246-018-1931-7.

50. Stoica S.C., Dorobantu D.M., Vardeu A., Biglino G., Ford K.L., Bruno D.V., Zakkar M., Mumford A., Angelini G.D., Caputo M., Emanueli C. MicroRNAs as potential biomarkers in congenital heart surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2019. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.03.062.

51. Xu J., Hu Z., Xu Z., Gu H., Yi L., Cao H., Chen J., Tian T., Liang J., Lin Y., Qiu W., Ma H., Shen H., Chen Y. Functional variant in microRNA-196a2 contributes to the susceptibility of congenital heart disease in a Chinese population. Human mutation. 2009; 30(8): 1231-1236. doi: 10.1002/humu.21044.

52. Gao X., Yang L., Luo H., Tan F., Ma X., Lu, C. A rare Rs139365823 polymorphism in Pre-miR-138 is associated with risk of congenital heart disease in a Chinese population. DNA and cell biology. 2018;37(2): 109-116. https://doi.org/10.1089/dna.2017.4013

53. Gao X., Yang L., Ma Y., Yang J., Zhang G., Huang G., Huang Q., Chen L., Fu F., Chen Y., Su D., Dong Y., Ma X., Lu C., Peng X. No association of functional variant in pri-miR-218 and risk of congenital heart disease in a Chinese population. Gene. 2013;523(2): 173-177. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.119.

Для цитирования: *А.В. Понасенко, А.В. Цепокина. Посттранскрипционное регулирование в развитии врождённых пороков сердца: значение микроРНК. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (3): 85-95. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-85-95*

To cite: *A.V. Ponasenko, A.V. Tsepokina. Posttranscriptional regulation in congenital heart disease: the role of miRNA. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (3): 85-95. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-85-95*