

***Коняев В.В.¹, Свеклина Т.С.¹, Козлов В.А.^{2,3}, Колюбаева С.Н.¹,****Кучмин А.Н.¹, Октысюк П.Д.¹, Слизов П.А.¹**

МикроРНК КАК АСПЕКТ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Суворовский проспект, д. 63 а, г. Санкт-Петербург 191124, Российская Федерация;²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Московский проспект, д. 15, г. Чебоксары 428015, Российская Федерация;³ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, улица Михаила Сеспеля, д. 27, г. Чебоксары 428003, Российская Федерация

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку:** Коняев Владислав Вячеславович, клинический ординатор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ВМедА им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; адрес: Суворовский проспект, д. 63 а, г. Санкт-Петербург 191124, Российская Федерация, e-mail: konyaevvladislav@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8347-2286

Свеклина Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ВМедА им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-9546-7049

Козлов Вадим Авенирович, д.б.н., к.м.н., доцент, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»; ведущий научный сотрудник, ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-7488-1240

Колюбаева Светлана Николаевна, д.б.н., профессор кафедры биологии, старший научный сотрудник, НИЛ ВМедА им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-2441-9394

Кучмин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ВМедА им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-2888-9625

Октысюк Полина Дмитриевна, клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ВМедА им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0003-1956-2110

Слизов Павел Алексеевич, младший научный сотрудник, НИЛ (тканевой инженерии) НИО (медико-биологических исследований) НИЦ ВМедА им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-6885-5273

РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является широко распространенным клиническим синдромом, проявляющимся в исходе любого сердечно-сосудистого заболевания. Именно поэтому внимание исследователей разных стран приковано к проблеме молекулярных и патофизиологических аспектов этого синдрома. Несмотря на наличие существенного арсенала диагностических методик для постановки диагноза ХСН, клиницисты до сих пор сталкиваются со сложностями дифференциальной диагностики со схожими по клинической картине состояниями. В связи с чем научное сообщество сфокусировалось на различных эпигенетических регуляторных механизмах, обеспечивающих поддержание гомеостаза сердца. Одним из таких регуляторов является класс малых некодирующих РНК (микроРНК). МикроРНК являются

важными регуляторами транскрипции и посттранскрипционной экспрессии генов и, как считается, координируют трансляцию матричных РНК (мРНК). Различные виды микроРНК принимают участие не только в структурном ремоделировании сердца, но и апоптозе, ангиогенезе, а также хроническом воспалении, которые имеют место в развитии и прогрессировании ХСН. В настоящее время все больше исследований доказывают потенциал микроРНК в качестве диагностического маркера заболеваний, за счет присутствия во всех биологических жидкостях, устойчивости в образце, наличия надежных и точных методов диагностики. В данном обзоре основное внимание уделяется базовой биологии и механизму действия микроРНК в отношении патофизиологии ХСН.

Ключевые слова: микроРНК, хроническая сердечная недостаточность, эпигенетические факторы, сердечно-сосудистые заболевания, диагностические маркеры

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

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

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке. Авторский вклад (по системе Credit): Коняев В.В. – создание рукописи и ее редак-

тирование, проведение исследования; Свеклина Т.С. – концептуализация и методология исследования; Козлов В.А. – концептуализация и методология исследования; Колюбаева С.Н. – методология и администрирование данных; Кучмин А.Н. – создание рукописи и ее редактирование, администрирование данных; Октысюк П.Д. – создание черновика рукописи; Слизов П.А. – создание черновика рукописи.

 **KONYAEVVLADISLAV@YANDEX.RU**

Для цитирования: Коняев В.В., Свеклина Т.С., Козлов В.А., Колюбаева С.Н., Кучмин А.Н., Октысюк П.Д., Слизов П.А. МикроРНК как аспект диагностики хронической сердечной недостаточности: обзор литературы. Евразийский кардиологический журнал. 2025;(4):96-103. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-96-103>

Рукопись получена: 31.03.2025 | **Рецензия получена:** 24.06.2025 | **Принята к публикации:** 30.09.2025

© Группа авторов, 2025

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



***Vladislav V. Konyaev¹, Tatiana S. Sveklna¹, Vadim A. Kozlov^{2,3}, Svetlana N. Kolyubaeva¹, Alexey N. Kuchmin¹, Polina D. Oktysyuk¹, Pavel A. Slizhov¹**

MIRNA PROFILING AS A DIAGNOSTIC FEATURE OF CONGESTIVE HEART FAILURE. A SCOPING REVIEW

¹S.M. KIROV MILITARY MEDICAL ACADEMY, 63A SUVOROVSKY AVE., ST. PETERSBURG 191124, RUSSIAN FEDERATION;

²I.N. ULJANOV CHUVASH STATE UNIVERSITY, MOSKOVSKY PROSPECT, 15, CHEBOKSARY 428015, RUSSIAN FEDERATION;

³POSTGRADUATE DOCTORS' TRAINING INSTITUTE, MIKHAIL SESPEL STREET, 27, CHEBOKSARY 428003, RUSSIAN FEDERATION

Information about authors:

***Corresponding author: Vladislav V. Konyaev**, clinical intern, Internal diseases propadeutics Department, S.M. Kirov Military Medical Academy, 63a Suvorovsky Ave., St. Petersburg 191124, Russian Federation, e-mail: konyaevvladislav@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8347-2286

Tatiana S. Sveklna, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Internal diseases propadeutics Department, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-9546-7049

Vadim A. Kozlov, Dr. of Sci. (Biol.), Cand. of Sci. (Med.), professor of the Department of medical biology with course of microbiology and virology, I.N. Uljanov Chuvash State University; Leading Researcher, Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-7488-1240

Svetlana N. Kolyubaeva, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the biology department and senior fellow at the research laboratory, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-2441-9394

Alexey N. Kuchmin, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Internal diseases propadeutics Department, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-2888-9625

Polina D. Oktysyuk, clinical intern, Internal diseases propadeutics, Department, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-1956-2110

Pavel A. Slizhov, junior researcher, SIL (tissue engineering) SID (Biomedical Research) of SIC, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-6885-5273

SUMMARY

Congestive heart failure (CHF) is a highly prevalent clinical syndrome that winds up any starting point of a cardiovascular continuum. It is therefore a precious point on the agenda for the world leading scientists and investigators, who aim to understand the full spectrum of its underlying molecular and pathophysiological defects. In spite of a wide range of modern diagnostics techniques, it is still a clinical burden to correctly diagnose CHF among other clinically similar nosology's. As a consequence, extreme attention is now brought to the epigenetics of a sustaining heart homeostasis. Small non-coding RNAs, called microRNAs (miRNAs) are considered to play an important role in cardiac metabolism management. MiRNA do not only regulate transcription and post-translational gene expression

patterns but also account for the matrixRNAs (mRNAs) translation. Various types of miRNAs are involved in certain pathophysiological processes, such as cardiac structural remodeling, cellular apoptosis, angiogenesis and persistent inflammation – all accounting for the CHF progression. Potential use of miRNAs as a CHF diagnostic biomarker is now actively proposed by a large number of studies. Reasons behind include their prevalence in all types of investigative fluids, sample stability and most importantly, an ability to be precisely spotted with the aid of modern techniques. Current article is primarily dedicated to the underlying biology of miRNAs action and their role in CHF development.

Keywords: miRNA, congestive heart failure, epigenetic signalling, cardiovascular diseases, diagnostic biomarkers

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Konyaev V.V.: writing – review & editing, investigation; Sveklna T.S.: conceptualization and

methodology; Kozlov V.A.: conceptualization and methodology; Kolyubaeva S.N.: methodology and data curation; Kuchmin A.N.: writing – review & editing, data curation; Oktysyuk P.D.: writing – original draft; Slizhov P.A.: writing – original draft.

✉ KONYAEVVLADISLAV@YANDEX.RU

For citation: Vladislav V. Konyaev, Tatiana S. Sveklna, Vadim A. Kozlov, Svetlana N. Kolyubaeva, Alexey N. Kuchmin, Polina D. Oktysyuk, Pavel A. Slizhov. MiRNA profiling as a diagnostic feature of congestive heart failure. A scoping review. Eurasian heart journal. 2025;(4):96-103. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2025-4-96-103>

Received: 31.03.2025 | **Revision Received:** 24.06.2025 | **Accepted:** 30.09.2025

© Collective of authors, 2025

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается важнейшей проблемой современного здравоохранения. Наибольший вклад в структуру инвалидизации и смертности вносит ХСН, распространенность которой за последние 20 лет увеличилась с 6,1% до 8,2% [1]. Результаты Фрамингемского исследования показали, что риск развития ХСН у детей в будущем, у которых хотя бы один из родителей имел диагностированную ХСН, увеличивается на 70%, из чего следует, что примерно 18% случаев ХСН в этой популяции обусловлены наследственными факторами [2]. В соответствии с современными представлениями о механизмах развития ХСН, наиболее значительный вклад в генетическую предрасположенность к развитию этого состояния вносят однонуклеотидные полиморфизмы генов, участвующие в экспрессии белков рецепторного и ферментативного аппарата регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) [3]. Кроме однонуклеотидных замен, не ведущих к изменению аминокислотной последовательности белков, но меняющих экспрессию генов, ассоциированных с развитием ХСН, дополнительным механизмом патогенеза ХСН могут быть эпигенетические факторы или эпимутации – пластичные модификации, происходящие на уровне компактизации ДНК и гистонов, не меняющие генетический код, но меняющие экспрессию генов, регулируя доступность факторов транскрипции к промоторам генов. Среди известных эпигенетических механизмов регуляции активности генов можно назвать метилирование и ацетилирование ДНК, модификации гистонов и появление в результате транскрипции ДНК или синтеза исключительно РНК-синтетаз и/или РНК нуклеаз регуляторных некодирующих РНК, например, таких как микроРНК. Последние, являясь регуляторными элементами экспрессии гена на уровне трансляции, могут уничтожать мРНК (РНК-интерференция) [4], либо регулировать активность факторов транскрипции, подавляя трансляцию белков [5]. Изучение факторов эпигенетической регуляции, участвующих в формировании фенотипа ХСН, в настоящее время находятся в стадии накопления фактов, тем не менее, полученный массив данных уже достаточно велик, поэтому для более целостного восприятия необходимо структурирование имеющегося массива знаний.

Цель публикации – обобщить известные сведения о некоторых возможных эпигенетических путях развития хронической сердечной недостаточности.

МикроРНК как эпигенетический регулятор

Образование конкретных микроРНК может быть как эпизодическим явлением, не приводящим к серьезным последствиям, так и становиться постоянным процессом, запуская каскад самоподдерживающихся процессов патогенеза ССЗ и других заболеваний, в последствие осложняющихся развитием ХСН. Изменение эпигенетической регуляции может происходить в течение жизни, что является следствием особенностей образа жизни и воздействия факторов внешней среды (стресс, загрязнение окружающей среды, вредные и тяжелые производства, дефицит или избыток в воде микроэлементов, например, мышьяка или селена, вода с избытком хлорида натрия etc.) и приобретаемых вредных привычек (курение, чрезмерное употребление алкоголя, наркомания и т.п.) и объясняет, почему у людей даже с идентичным геномом (монозиготные близнецы), выросших в различающихся биогеохимических и социальных условиях, наблюдаются сильные различия клинических фенотипов и профилей риска ССЗ [6]. Следует отметить, что эпигенетические изменения, однажды возникнув, могут наследоваться как по отцовской, так и

материнской линии и передаваться из поколения в поколение на протяжении до шести поколений, даже в отсутствии поддерживающего влияния вызвавшей их причины [7]. Унаследованные эпигенетические сигналы у потомства могут привести к преждевременным изменениям в транскрипции и ранним фенотипам ССЗ (дисфункция эндотелия, диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка, аномалии скелетных мышц). Эпигенетическое ремоделирование профилей экспрессии индивидуальных геномов может способствовать непосредственно наблюдаемой в настоящее время пандемии кардиометаболических нарушений, воспалительных изменений и сопутствующих заболеваний, являющихся причинно-следственными факторами развития ХСН [8].

Среди эпигенетических факторов наиболее весомый вклад в систему транскрипционной и посттранскрипционной регуляции при заболеваниях сердца и кровеносных сосудов вносит относительно недавно открытый класс малых некодирующих РНК, называемых микроРНК (миРНК), которые, как полагают, «тонко настраивают» трансляцию матричных РНК (мРНК) [9].

МикроРНК – это короткие некодирующие молекулы РНК, состоящие из 21–25 нуклеотидов, которые не принимают прямого участия в синтезе белка, но при этом вносят свой вклад в транскрипционную и посттранскрипционную экспрессию генов и потому их относят к эпигенетическим факторам регуляции. МикроРНК обнаруживаются во всех типах микроорганизмов, включая бактерии и вирусы [10]. К настоящему времени описано около 2000 микроРНК, а также их присутствие в различных биологических жидкостях (плазме, сыворотке, моче и т.д.) и участие в различных процессах как в физиологических условиях, так и при патологии, но лишь у некоторых микроРНК определены функции *in vivo*. Биогенез и взаимодействие мРНК и микроРНК на этапе трансляции белка показан на рисунке. Кроме канонического пути биогенеза микроРНК, зависящие от белков Drosha и Dicer, существуют пути их синтеза без участия этих белков [11].

Как правило, микроРНК комплементарно взаимодействуют с мРНК-мишеней, в конечном итоге это приводит к деградации мРНК и, соответственно, прекращению трансляции конкретного белка несмотря на то, что транскрипция его мРНК может продолжаться. Кроме того, описано взаимодействие микроРНК и с другими участками мРНК, такими как 5'-нетранслируемая область, кодирующая последовательность и непосредственно с промоторами генов. Таким образом, микроРНК могут оказывать влияние на все этапы экспрессии гена – от активации промотора, до блокады трансляции. Соответственно влияние микроРНК на экспрессию их генов-мишеней процесс динамичный и многофакторный и зависит от субклеточного расположения микроРНК, интенсивности транскрипции микроРНК и мРНК-мишеней, сродства микроРНК и мРНК [12] (рис. 1).

Разновидности микроРНК и индуцированные микроРНК механизмы формирования ХСН

МикроРНК встречаются как в виде внутриклеточных (цитоплазматических) формы, так и виде внеклеточных форм. Внеклеточные микроРНК в жидкостях организма стабильно существуют в так называемой «упаковке» в виде экзосом. Внеклеточные микроРНК могут быть загружены в липопротеины высокой плотности (ЛПВП) или связаны белком AGO2 вне везикул. Все эти три способа действия защищают микроРНК от деградации и гарантируют их стабильность. Благодаря таким механизмам защиты, микроРНК имеют потенциал в качестве кандидатов на роль неинвазивных биомаркеров различных онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [17].

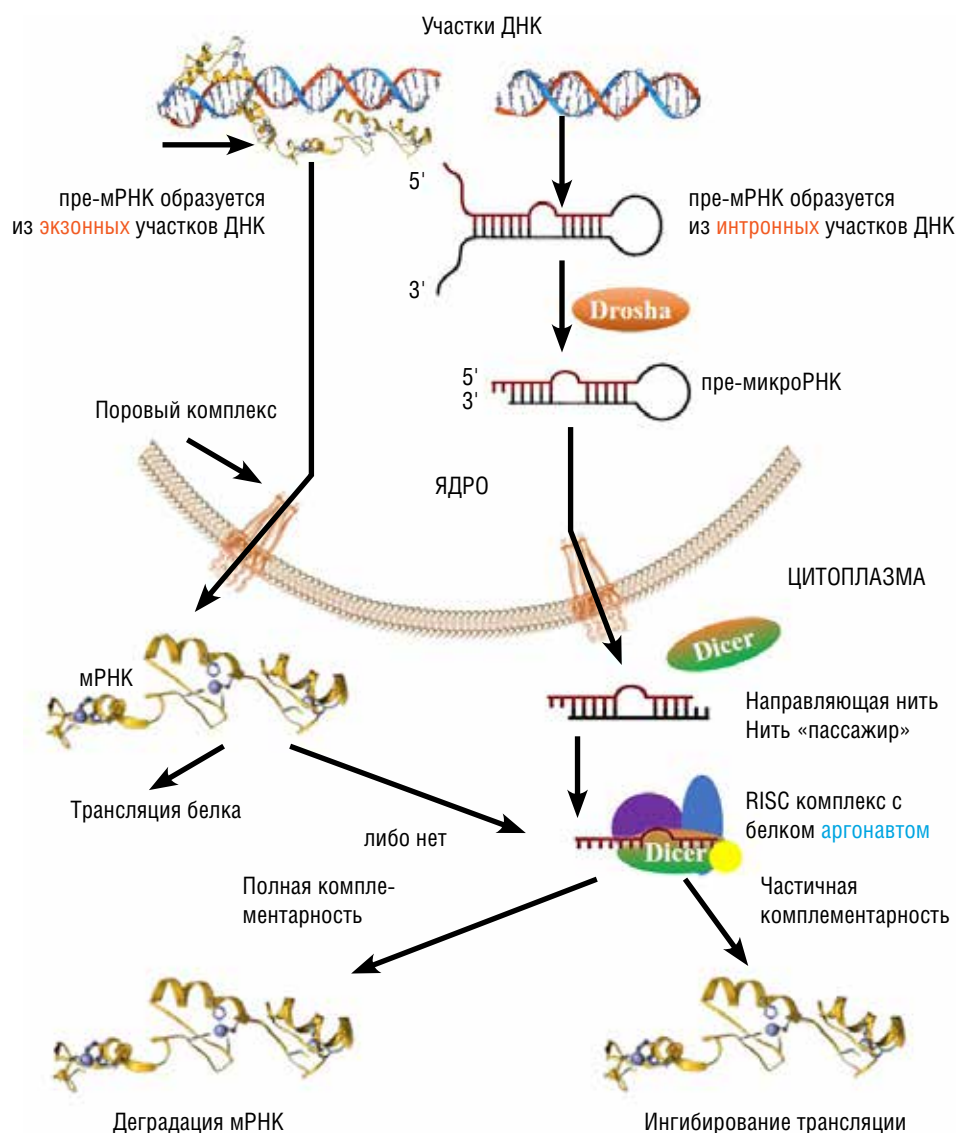


Рисунок 1. Биогенез и взаимодействие мРНК и микроРНК (рисунок авторов, по Novina C.D., Sharp P.A., 2004 [13])

Описание рисунка. Биогенез микроРНК наиболее часто регулируется за счет канонического пути. В данном случае гены микроРНК происходят из межгенных, интронных, экзонных или полицистронных локусов путем транскрипции РНК-полимеразой II в длинный первичный транскрипт микроРНК (при-микроРНК). Эта при-микроРНК впоследствии расщепляется рибонуклеазой Drosha с образованием пре-микроРНК – шпильковой структуры длиной 70 нуклеотидов. Далее другая рибонуклеаза, Dicer, перерабатывает пре-микроРНК с образованием микроРНК длиной 22 нуклеотида – микроРНК*-дуплекс. Две нити этого дуплекса неполностью комплементарны друг другу, и после загрузки в РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (RISC – RNA-Induced Silencing Complex) путём объединения с одним из белков семейства Argonaute (AGO) и двух вспомогательных белков PACT (белковый активатор интерферона, индуцируемый протеинкиназой) и TRBP (белок, связывающий транскрипционную РНК TAR вируса ВИЧ [1]) одна из двух нитей, «пассажир», разрушается, а другая, «направляющая», доставляется к своей мРНК-мишени [13]. Комплекс RISC распознает мРНК-мишени за счет своей стартовой последовательности, которая обычно охватывает нуклеотиды в позициях 2–7 зрелой микроРНК. Из-за небольшого размера стартовой последовательности или несовершенства спаривания оснований несколько микроРНК могут регулировать одну мРНК-мишень, и наоборот, одна микроРНК может распознавать несколько мРНК-мишеней.

В результате нацеливания на мРНК микроРНК регулируют экспрессию генов, либо подавляя трансляцию транскрипта в случае неполного спаривания оснований микроРНК с мРНК, либо способствуя его дегградации в случае полной комплементарности микроРНК и мРНК [14–16].

Figure 1. mRNA and miRNA biogenesis and interactions (original picture, adapted from Novina C.D., Sharp P.A., 2004 [13])

Description of the figure. There is a certain canonical regulation pattern of miRNA biogenesis. Primarily, long strain of pri-miRNA is synthesized by RNAPolymerase II via transcription of various genome patterns, including introns, exons or polycistronic loci. Pri-miRNA is then denaturated into a pri-miRNA hairpin, comprsizing 70 nbp by another ribonuclease - Drosha, with its following conversion into double stranded miRNA*-duplex (22 nbp) by the Dicer ribonuclease. The duplex strands are not fully complementary to each other. Thus, as they are later joined together and aploaded into an RNA-induced silencing complex (RISC) with the aid of supplementary proteins (AGO family protein, PACT and TRBP proteins [1]) one of the strands, called "landing strand" is denatured while the "leading strand" gets delivered to its target-mRNA [13]. RISC identifies target-mRNA through its starting nucleotides pattern covering loci 2-7 of the miRNA. However, due to the small size and imperfect nature of the binding site few miRNA are able to regulate one target-mRNA and vice versa. As a result, miRNAs regulate gene expression either by inhibiting translation through incomplete miRNA-mRNA base pairing or by accelerating its degradation in case of full complementarity with a target-mRNA [14–16].

Гомеостаз в сердце поддерживается за счет динамических межклеточных взаимодействий. Когда он нарушается, например, в ответ на повреждение миокарда, происходит ремоделирование сердца. При этом такие изменения затрагивают не только основной структурно-функциональный элемент сердца – кардиомиоцит, но и другие клеточные ряды (фибробласты, клетки гладкой мускулатуры сосудов, эндотелиальные и иммунные клетки). Патологическая концентрическая гипертрофия миокарда является независимым фактором риска и показателем неблагоприятного прогноза у пациентов с СН. Стоит отметить, что в данном случае микроРНК играют далеко не последнюю роль в регуляции процессов структурной перестройки, при этом они могут выступать как в качестве повреждающих, так и кардиопротекторных факторов. Например, экспрессия микроРНК-155 была не только активирована, но и положительно коррелировала с индексом массы левого желудочка, который является прогностическим маркером у пациентов с СН. При исследовании микроРНК-155 в лабораторных условиях на трансгенных животных также подтверждено непосредственное участие в ремоделировании сердца. Нокаут микроРНК-155 снижал структурную перестройку за счёт ее воздействия на индуцируемый опухолевым белком p53 ядерный белок 1 (TP53INP1) [18]. Развитие гипертрофии миокарда тесно связано с кардиальными стрессорными факторами, в ответ на которые фибробласты сердца начинают секретировать микроРНК-р-21-3р и микроРНК-27а-5р, которые могут поглощаться кардиомиоцитами, и потенцировать гипертрофию посредством трансляционного ингибирования белков SORBS2 или PDLIM5. Кроме того, в ответ на стресс кардиомиоциты в межклеточную среду выделяют экзосомы [19,20], богатые микроРНК-27а, микроРНК-28-3р и микроРНК-34а. Они поглощаются соседними кардиомиоцитами, активируя сигнальный путь Nrf2/ARE, что приводит к гипертрофии миокарда [21,22]. Далеко не последнее место в развитии СН занимает микроРНК-195-3р. По диагностической значимости уровень экспрессии этой микроРНК в значительной степени уступал исследованию связи плазменных концентраций NTproBNP и фракции выброса левого желудочка. Тем не менее оказалось, что сверхэкспрессия микроРНК-195-3р в миокарде под контролем промотора гена α -цепи миозина приводит к патологическому ремоделированию сердца. Гипертрофия миокарда с дезорганизацией кардиомиоцитов и, в последующем, расширение желудочков, непосредственно вели к потере эффективности их сокращения [23]. Исследования функции микроРНК-375-3р также выявили ее связь с гипертрофией миокарда. Подавление экспрессии этой микроРНК уменьшало количество BNP и β -МНС (изоформа тяжелой цепи миозина) в первичных кардиомиоцитах крыс, обработанных ангиотензином II, что указывает на стимулирующее воздействие микроРНК-375-3р на гипертрофию. Однако экспрессия микроРНК-375-3р временно увеличивалась, но затем снижалась в миокарде крыс с моделью поперечного сужения аорты (ТАС) и в модели гипертрофии первичных кардиомиоцитов, вызванной ангиотензином II. Этот аномальный паттерн экспрессии показал, что miR-375-3р может играть регулируемую роль только на ранних стадиях гипертрофии сердца [24].

Механизмы развития фиброза сердца при участии микроРНК

МикроРНК-208 является одной из наиболее специфических для сердца. Она связана с патогенезом гипертрофии, аритмии, инфаркта миокарда, фиброза миокарда, коронарного атеросклероза и сердечной недостаточности. МикроРНК-208 включает два подтипа: микроРНК-208а, кодируемый в интроне гена α -МНС

(тяжелая цепь миозина альфа, *Myh6*), и микроРНК-208b, кодируемый геном β -МНС (*Myh7*), оба гена которых расположены в 14-й хромосоме человека. Сверхэкспрессия микроРНК-208а подавляет TNF α 1 (ген TNF α 1 кодирует белок, содержащий домен TNF α , участвующий в пролиферации эндотелиальных клеток и проапоптотических процессах, а также предположительно является фактором транскрипции (OMIM * 609520) и экспрессию миостатина, тем самым способствуя патологической гипертрофии кардиомиоцитов и фиброзу. Циклин-зависимый ингибитор киназы 1A (p21), регулятор клеточного цикла на стадии G1, является одной из мишеней микроРНК-208 и активируется миостатином. Снижение экспрессии способствует выработке АФК, по сути, воздействуя на p21, что приводит к апоптозу кардиомиоцитов [25]. Эксперименты, проведенные на клетках сердца крыс, показывают, что TGF- β (трансформирующий фактор роста бета – белок-цитокин), регулятор пролиферации, клеточной дифференцировки и ряда аналогичных функций в большинстве клеток индуцирует экспрессию микроРНК-208а в условиях механического растяжения, а активация экспрессии микроРНК-208а, в свою очередь, способствует экспрессии эндоглина и стимулирует образование коллагена I, в результате чего кардиомиоциты дифференцируются в миофибробласты, что становится причиной фиброза сердца [26].

МикроРНК и нарушение обмена кальция в миокарде

Множество микроРНК также могут влиять на Ca^{2+} -зависимый путь развития СН. Такие молекулы, как микроРНК-1, микроРНК-145, микроРНК-26, микроРНК-133 оказывают кардиопротекторное действие. Было показано, что степень экспрессии микроРНК-1 у исследуемых снижалась по мере увеличения класса СН по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Этот эффект был сильнее у пациентов с IV классом по NYHA, чем у пациентов со II или III классом. Также была доказана значительная отрицательная корреляция между снижением экспрессии микроРНК-1 в сыворотке крови и гипертрофией левого желудочка [21]. МикроРНК-145 также способна оказывать влияние на внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} . Кардиопротекторные эффекты обусловлены преимущественно изменением передачи сигналов β -адренорецептора и хроническим ингибированием гиперактивированных каскадов Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II. Это предотвращает структурные изменения в сердце: снижает фиброз миоцитов и улучшает сократительную способность, положительно влияя на электрофизиологические свойства миокарда [27]. Исследования на миоцитах HL-1 и миоцитах, выделенных у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, показали, что аномальные уровни экспрессии микроРНК-208 подавляют экспрессию и функцию субъединиц Ca^{2+} -каналов L-типа ($\alpha 1c$ и $\beta 2$, кодируемых генами *CACNA1C* и *CACNB2* соответственно) и Ca^{2+} -насоса саркоплазматического ретикулума (SERCA2), выступая в качестве важного посредника нарушения регуляции внутриклеточных концентраций Ca^{2+} во время ремоделирования предсердий [28].

МикроРНК и ремоделирование сердца индуцированное перегрузкой давлением

Кроме того, было обнаружено, что количество микроРНК-217 увеличено в сердцах пациентов с СН, а экзогенная сверхэкспрессия микроРНК-217 в кардиомиоцитах в модели СН, вызванной сужением грудной аорты, продемонстрировала усиление сердечной дисфункции и ремоделирования сердца, индуцированными перегрузкой давлением. Интересно, что микроРНК-217 не только напрямую регулирует гипертрофию сердца, но и кос-

венно способствует сердечному фиброзу через внеклеточные везикулы, полученные из кардиомиоцитов, воздействуя на PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted – фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, продуцируемая одноименным геном PTEN) в обеих клетках. Аналогичным образом работает микроРНК-21 в модели СН, вызванной поперечным сужением аорты. Биоинформационный анализ позволил установить, что обогащённая микроРНК-21 также определяет взаимодействие между макрофагами и фибробластами и способствует пролиферации миофибробластов, что приводит к кардиофиброзу [21].

Помимо этих механизмов повышение экспрессии микроРНК-145 ингибирует SOX9-опосредованную передачу (SOX9 – транскрипционный фактор, продуцируемый одноименным геном) сигналов в сигнальном пути АКТ/GSK-3 β / β -катенина (GSK-3 β – внутриклеточная серин/треониновая киназа, участвующая в регуляции метаболизма, клеточной пролиферации, апоптоза и др. Ингибирует белок β -катенин, участвующий в клеточной адгезии и регуляции экспрессии генов сигнальном пути Wnt, регулирующий эмбриогенез и клеточную дифференцировку [29]), а также блокирует MAP3K3 (цитозольная серин/треониновая протеинкиназа семейства MAP3K, продуцируемая геном MAP3K3), приводя в конечном итоге к улучшению сердечной функции и уменьшению фиброза сердца, подавляя прогрессию сердечной недостаточности [30,31]. К другим антифиброзным микроРНК относятся микроРНК-24, -29, -30, -31 и -133, в то время как микроРНК-133 и -30 регулируют экспрессию фактора роста соединительной ткани – ключевой молекулы в процессе фиброза, которая стимулирует синтез внеклеточного матрикса. Было замечено, что повышенная экспрессия микроРНК-133 и микроРНК-30 может снижать синтез фактора роста соединительной ткани, и, как следствие, приводит к уменьшению отложения коллагена [21].

Помимо гипертрофии и фиброза, как ведущих факторов развития СН, важную роль в течении заболеваний сердца представляют апоптоз, ангиогенез, а также хроническое воспаление.

МикроРНК и сосудистое русло миокарда

Прогрессирование гипертрофического роста вплоть до СН происходит без дополнительного образования новых кровеносных сосудов и связано со снижением плотности капилляров. На сегодняшний день известно, что нарушение взаимодействия между кардиомиоцитами и эндотелиальными клетками в основном связано с паракринными факторами роста, выделяемыми кардиомиоцитами. Они включают различные секретируемые частицы, в том числе белки и пептиды, такие как факторы роста, гормоны, цитокины и белки внеклеточного матрикса. МикроРНК как молекула, имеющая важное значение в паракринной регуляции, тоже не является исключением [32]. В регуляции миокардиального ангиогенеза продемонстрировала свою роль микроРНК-200с-3р. При повышении ее уровня, за счет высвобождения гипертрофированными кардиомиоцитами с помощью экзосом, осуществляется влияние на эндотелиальные клетки. Следствием чего стало истончение капилляров и снижение ангиогенной способности, путем ингибирования экспрессии многих генов, которые ранее были связаны с поддержанием нормального роста и подвижности клеток (CFL2, IL-8, RECK, NDN), апоптоза клеток (PMAIP1), регуляции передачи сигналов (KDELС1) или межклеточных коммуникаций (VAMP7 и LRRK2) [33]. Другую связь микроРНК с сосудистой сетью сердца показывает исследование, направленное на изучение микро-везикул с высоким содержанием микроРНК-205-5р, результаты которого описывают подавляющее влияние на ангиогенез, за счет воздействия на один из ключевых элементов – фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA) [34].

Противоположный эффект оказывает микроРНК-126. Она потенцирует образование сосудов *de novo* в миокарде, что вызывает все больший интерес с точки зрения терапевтической модели для лечения ишемии миокарда и СН. Помимо этого, микроРНК-126 участвует в регуляции воспаления в сосудистой стенке, контролирует экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1, E-SEL в эндотелиоцитах, оказывая таким образом атеропротекторные свойства [35].

МикроРНК и апоптоз кардиомиоцитов

Апоптоз или запрограммированная гибель клеток обычно обеспечивает надлежащий функциональный и метаболический гомеостаз в многоклеточных организмах. Как и в случае с другими эукариотическими клетками, апоптоз в кардиомиоцитах может быть вызван активацией двух основных путей: внешнего пути, который опосредован рецепторами смерти, и внутреннего пути, который включает митохондриальную проницаемость или трансмембранный потенциал. Известно, что оба пути активируют каспазы-инициаторы (Casp8,9,10) и, наконец, исполнителя апоптоза, каспазу-3 (Casp3). Ряд исследований демонстрируют, что микроРНК-133 и -874 отрицательно регулируют экспрессию Casp3 и Casp8 соответственно и защищают кардиомиоциты от гибели, вызванной окислительным стрессом. Помимо каспаз различные микроРНК также нацелены на семейство В-клеточных лимфом-2 (Bcl2) в рамках внутреннего пути митохондриального апоптоза. Функционально эти микроРНК можно было бы разделить на антиапоптотические и проапоптотические подсемейства. В настоящее время сообщается, что микроРНК-15b, -30b, -34a способствуют гибели клеток кардиомиоцитов путем подавления экспрессии генов Bcl2 (антиапоптотических), тогда как микроРНК-149 и -24 подавляют апоптоз, нацеливаясь на проапоптотические гены PUMA и Bim [36].

Так, например, мишенью для семейства микроРНК-30 является белок p53. При апоптозе, вызванном окислительным стрессом, снижение уровня микроРНК-30 приводит к повышению уровня p53 и белка, связанного с динаменом-1 (Drp1), который инициирует деление митохондрий, что в конечном итоге приводит к апоптозу [37]. МикроРНК-34a аналогично регулирует экспрессию Casp3, Bcl2 и Bax, и способствует апоптозу. О повышении экспрессии также сообщалось в работах, изучающих кардиотоксичность, вызванную доксорубицином. Также рост количества miR-34a наблюдалось как в сыворотке крови пациентов с острым инфарктом миокарда, так и у крыс, подвергшихся инфаркту миокарда [38]. Индукцию клеточного апоптоза также обеспечивает микроРНК-15b в скомпрометированных гипертрофией кардиомиоцитах, за счет нарушения митохондриального мембранного потенциала. Повышенная экспрессия способствовала гибели кардиомиоцитов при моделировании ишемии/реперфузии, в то время как блокирование экспрессии микроРНК-15b оказывало цитопротекторное действие, путем влияния на уровень белка Bcl2 [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МикроРНК все больше демонстрируют свой многообещающий потенциал в качестве уникальных молекулярных маркеров, иллюстрирующих последовательность метаболических путей, лежащих в основе сердечной недостаточности. Следовательно, необходимо более тщательно определить типы молекул микроРНК в качестве эпигенетических модуляторов, участвующих в возникновении и развитии заболевания. Представленные в данном обзоре микроРНК участвуют в регуляции основных процессов, таких как гипертрофия, фиброз, апоптоз, и воспаление, связанных с дисфункцией камер сердца и развитием ХСН. Имеющиеся

данные позволяют продемонстрировать потенциал микроРНК в качестве метода диагностики и прогнозирования заболевания. В то же время для того, чтобы циркулирующие микроРНК вошли в клиническую практику, они должны соответствовать ряду критериев эффективного биомаркера: высокая чувствительность и специфичность в отношении заболевания; исследование с помощью неинвазивных методик; возможность раннего выявления заболевания; чувствительность к динамике заболевания; устойчивость к деградации в образце; возможность точного и надёжного выявления; экономическая доступность, а также ясность для врача и пациента. МикроРНК соответствуют многим из этих критериев. Они характеризуются высокой стабильностью и точностью обнаружения с высокой чувствительностью и специфичностью благодаря их уникальной последовательности. Молекулы циркулирующей микроРНК впервые были обнаружены в крови, но последующие исследования выявили их присутствие во всех известных биологических жидкостях. Как упоминалось выше, часть внеклеточной микроРНК после синтеза упаковывается в двойную клеточную мембрану и в виде экзосом покидает клетку. Экзосомы обеспечивают высокую стабильность даже при длительном хранении, а также устойчивость к неблагоприятным условиям окружающей среды, таким как высокая температура или многократное замораживание и оттаивание, экстремальные значения pH и защита от рибонуклеазной активности [40,41].

Несмотря на положительные стороны, использование микроРНК, как клинического биомаркера, сопровождается рядом серьезных ограничений. Исследователи до сих пор сталкиваются с отсутствием определенности в участии тех или иных представителей микроРНК в различных биологических процессах в организме. Также отсутствуют стандарт по способу получения и обработки имеющихся образцов, их оценки и интерпретации результатов в популяции с учетом этнических или географических различий, а также возраста и пола. Это обусловлено недостаточной согласованностью по поводу применяемой стратегии в диагностике микроРНК при различных заболеваниях между разными группами исследователей [42].

Таким образом, диагностическая ценность микроРНК со временем несомненно растёт, но наряду с этим возникает все большая потребность в продолжении клинических исследований и исследований на животных, чтобы подтвердить их патофизиологическую функцию в сердце при сердечной недостаточности и их полезность в клинической практике. Это важно не только с точки зрения диагностики, но и потенциальной роли микроРНК как терапевтической модели для лечения ХСН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и соавт. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА – ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628> [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. Kardiologiya. 2021;61(4):4-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>]
- Lee D.S., Pencina M.J., Benjamin E.J., et al. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. N Engl J Med. 2006;355:138-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052948>
- Skrzynia C., Berg J.S., Willis M.S., Jensen B.C. Genetics and heart failure: a concise guide for the clinician. Curr Cardiol Rev. 2015;11(1):10-7. <https://doi.org/10.2174/1573403x09666131117170446>
- Chen S., Feng J., Ma L., et al. RNA interference technology for anti-VEGF treatment. Expert Opin Drug Deliv. 2014;11(9):1471-1480. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.926886>
- Tian C., Gao L., Rudebush T.L., et al. Extracellular Vesicles Regulate Sympatho-Excitation by Nrf2 in Heart Failure. Circ Res. 2022;131(8):687-700. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.320916>
- Qin X., Karlsson I.K., Wang Y., et al. The epigenetic etiology of cardiovascular disease in a longitudinal Swedish twin study. Clin Epigenetics. 2021;13(1):129. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01113-6>
- Xavier M.J., Roman S.D., Aitken R.J., Nixon B. Transgenerational inheritance: how impacts to the epigenetic and genetic information of parents affect offspring health. Hum Reprod Update. 2019;25(5):518-540. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz017>
- Desai A.S., Lam C.S.P., McMurray J.J.V., Redfield M.M. How to Manage Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Practical Guidance for Clinicians. JACC Heart Fail. 2023;11(6):619-636. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.03.011>
- Small E.M., Frost R.J., Olson E.N. MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease. Circulation. 2010;121(8):1022-1032. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.889048>
- Абашкин В.М., Дмитрук О.Г., Щербин Д.Г. Малые некодирующие РНК: биологическая роль и биомедицинское применение. Известия Национальной Академии Наук Беларуси. Серия биологических наук. 2018;63(2):232-244. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2018-63-2-232-244> [Abashkin V.M., Dzmitruk O.G., Shcharbin D.G. Small non-coding RNA: biological functions and biomedical application. Vestsi Natsyannaf'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk. 2018;63(2):232-244. (In Russ.). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2018-63-2-232-244>]
- Ha M., Kim V.N. Regulation of microRNA biogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014;15(8):509-524. <https://doi.org/10.1038/nrm3838>
- O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- Novina C.D., Sharp P.A. The RNAi revolution. Nature. 2004;430(6996):161-164. <https://doi.org/10.1038/430161a>
- Rani V., Sengar R.S. Biogenesis and mechanisms of microRNA-mediated gene regulation. Biotechnol Bioeng. 2022;119(3):685-692. <https://doi.org/10.1002/bit.28029>
- Roberts L.B., Kapoor P., Howard J.K., et al. An update on the roles of immune system-derived microRNAs in cardiovascular diseases. Cardiovasc Res. 2021;117(12):2434-2449. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab007>
- García-López J, Briño-Enríquez MA, Del Mazo J. MicroRNA biogenesis and variability. Biomol Concepts. 2013;4(4):367-380. <https://doi.org/10.1515/bmc-2013-0015>
- van Rooij E., Olson E.N. MicroRNAs: powerful new regulators of heart disease and provocative therapeutic targets. J Clin Invest. 2007;117(9):2369-2376. <https://doi.org/10.1172/JCI33099>
- Cao R.Y., Li Q., Miao Y., et al. The Emerging Role of MicroRNA-155 in Cardiovascular Diseases. Biomed Res Int. 2016;2016:9869208. <https://doi.org/10.1155/2016/9869208>
- Valadi H., Ekström K., Bossios A., et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. Nat Cell Biol. 2007;9(6):654-659. <https://doi.org/10.1038/ncb1596>
- Edgar J.R. Q&A: What are exosomes, exactly? BMC Biol. 2016;14:46. <https://doi.org/10.1186/s12915-016-0268-z>
- Sygitowicz G., Maciejak-Jastrzębska A., Sitkiewicz D. MicroRNAs in the development of left ventricular remodeling and postmyocardial infarction heart failure. Pol Arch Intern Med. 2020;130(1):59-65. <https://doi.org/10.20452/pamw.15137>
- Huang Y., Huang Y., Cai Z., et al. MiR-21-3p inhibitor exerts myocardial protective effects by altering macrophage polarization state and reducing excessive mitophagy. Commun Biol. 2024;7(1):1371. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07050-3>
- van Rooij E., Sutherland L.B., Liu N., et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(48):18255-18260. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608791103>
- Feng H., Wu J., Chen P., et al. MicroRNA-375-3p inhibitor suppresses angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy by promoting lactate dehydrogenase B expression. J Cell Physiol. 2019;234(8):14198-14209. <https://doi.org/doi:10.1002/jcp.28116>
- Mohammadi A., Balizadeh Karami A.R., Dehghan Mashtani V., et

- al. Evaluation of Oxidative Stress, Apoptosis, and Expression of MicroRNA-208a and MicroRNA-1 in Cardiovascular Patients. *Rep Biochem Mol Biol*. 2021;10(2):183-196. <https://doi.org/10.52547/rbmb.10.2.183>
26. Zhang X.T., Xu M.G. Potential link between microRNA-208 and cardiovascular diseases. *J Xiangya Med* 2021;6:12. <https://doi.org/10.21037/jxym-21-8>
27. Liu Z., Tao B., Fan S., et al. Over-expression of microRNA-145 drives alterations in β -adrenergic signaling and attenuates cardiac remodeling in heart failure post myocardial infarction. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):11603-11622. <https://doi.org/10.18632/aging.103320>
28. Shyu K.G., Wang B.W., Cheng W.P., Lo H.M. MicroRNA-208a Increases Myocardial Endoglin Expression and Myocardial Fibrosis in Acute Myocardial Infarction. *Can J Cardiol*. 2015;31(5):679-690. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.12.026>
29. MacDonald B.T., Tamai K., He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*. 2009;17(1):9-26. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.06.016>
30. Cui S., Liu Z., Tao B., et al. miR-145 attenuates cardiac fibrosis through the AKT/GSK-3 β / β -catenin signaling pathway by directly targeting SOX9 in fibroblasts. *J Cell Biochem*. 2021;122(2):209-221. <https://doi.org/10.1002/jcb.29843>
31. Liu Y., Hu J., Wang W., Wang Q. MicroRNA-145 Attenuates Cardiac Fibrosis Via Regulating Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 3. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023;37(4):655-665. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07312-w>
32. Yuan Y., Mei Z., Qu Z., et al. Exosomes secreted from cardiomyocytes suppress the sensitivity of tumor ferroptosis in ischemic heart failure. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):121. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01336-4>
33. Ottaviani L., Juni R.P., de Abreu R.C., et al. Intercellular transfer of miR-200c-3p impairs the angiogenic capacity of cardiac endothelial cells. *Mol Ther*. 2022;30(6):2257-2273. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.03.002>
34. Çakmak H.A., Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan Med J*. 2020;37(2):60-71. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94>
35. Головенкин С.Е., Никулина С.Ю., Бубнова М.Г., и соавт. Влияние генетических особенностей пациентов на систолическую и диастолическую функцию после острого инфаркта миокарда (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5536. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5536>
[Golovenkin S.E., Nikulina S.Yu., Bubnova M.G., et al. Influence of genetic characteristics of patients on systolic and diastolic function after acute myocardial infarction: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5536. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5536>]
36. Yan Z., He J.L., Guo L., et al. Activation of caspase-12 at early stage contributes to cardiomyocyte apoptosis in trauma-induced secondary cardiac injury. *Sheng Li Xue Bao*. 2017;69(4):367-377. PMID: 28825094.
37. Wang J., Liew O.W., Richards A.M., Chen Y.T. Overview of MicroRNAs in Cardiac Hypertrophy, Fibrosis, and Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):749. <https://doi.org/10.3390/ijms17050749>
38. Pan J., Zhou L., Lin C., et al. MicroRNA-34a Promotes Ischemia-Induced Cardiomyocytes Apoptosis through Targeting Notch1. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:1388415. <https://doi.org/10.1155/2022/1388415>
39. Liu L., Zhang G., Liang Z., et al. MicroRNA-15b enhances hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis of cardiomyocytes via a mitochondrial apoptotic pathway. *Apoptosis*. 2014;19(1):19-29. <https://doi.org/10.1007/s10495-013-0899-2>
40. Ho P.T.B., Clark I.M., Le L.T.T. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7167. <https://doi.org/10.3390/ijms23137167>
41. Kramna D., Riedlova P., Jirik V. MicroRNAs as a Potential Biomarker in the Diagnosis of Cardiovascular Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(7):1329. <https://doi.org/10.3390/medicina59071329>
42. Kablak-Ziembicka A., Badacz R., Okarski M., et al. Cardiac microRNAs: diagnostic and therapeutic potential. *Arch Med Sci*. 2023;19(5):1360-1381. <https://doi.org/10.5114/aoms/169775>