

МикроРНК: роль в патофизиологии фибрилляции предсердий и возможности использования в качестве биомаркера

Чаулин А.М., Дупляков Д.В.

Самарский государственный медицинский университет
Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ современной медицинской литературы по базе данных PubMed – NCBI. Фибрилляция предсердий является широко распространенным и серьезным сердечно-сосудистым заболеванием. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития фибрилляции предсердий, не совсем ясны. Кроме того, отсутствуют оптимальные биомаркеры для раннего выявления и оценки прогноза пациентов с фибрилляцией предсердий.

В последнее время внимание исследователей привлекли молекулы микроРНК. Накоплено немало данных, согласно которым они участвуют в патогенезе неврологических, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Рассмотрена роль микроРНК в патофизиологии фибрилляции предсердий. Также обсуждается возможность использования микроРНК в качестве биомаркеров для диагностики и прогнозирования фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: микроРНК, фибрилляция предсердий, патофизиология, биомаркер, лабораторная диагностика.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Чаулин А.М., Дупляков Д.В. МикроРНК: роль в патофизиологии фибрилляции предсердий и возможности использования в качестве биомаркера. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (3): 203–212. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-203-212>.

Microrna: the role in the pathophysiology of atrial fibrillation and potential use as a biomarker

Chaulin A.M., Duplyakov D.V.

Samara State Medical University
89, Chapaevskaya Str., Samara, 443099, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to analyze medical literature on the role of microRNA in the pathophysiology of atrial fibrillation and the possibilities of using microRNAs as biomarkers.

The analysis of modern medical literature was carried out using the PubMed – NCBI database.

Atrial fibrillation (AF) is a common and serious cardiovascular disease. The pathophysiological mechanisms underlying the development of atrial fibrillation are not entirely clear. In addition, there are no optimal biomarkers for early detection and assessment of the prognosis for patients with atrial fibrillation. Recently, the attention of researchers has been directed to the molecules of microRNA. There is a lot of evidence that they are involved in the pathogenesis of neurological, oncological, and cardiovascular diseases. This review examines the role of microRNAs in the pathophysiology of atrial fibrillation. The possibility of using microRNA as a biomarker for the diagnosis and prediction of atrial fibrillation is also discussed.

MicroRNAs play a crucial role in the pathophysiology of atrial fibrillation, regulating the mechanisms of atrial remodeling, such as electrical remodeling, structural remodeling, remodeling of the autonomic nervous system, and impaired regulation of calcium levels. The stability of microRNAs and the possibility to study them in various biological fluids and tissues, including blood, make these molecules a promising diagnostic biomarker for various cardiovascular diseases. The presented data clearly indicate that AF is associated with changes in the expression level of various microRNAs, which can be quantified using a polymerase chain reaction. Further research is required to assess the role of microRNAs as biomarkers for atrial fibrillation, in particular to establish precise reference limits.

Key words: microRNA, atrial fibrillation, pathophysiology, biomarker, laboratory diagnostics.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Chaulin A.M., Duplyakov D.V. MicroRNA: the role in the pathophysiology of atrial fibrillation and potential use as a biomarker. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (3): 203–212. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-203-212>.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным устойчивым типом сердечной аритмии. Наиболее часто встречающимися факторами риска ФП являются сердечная недостаточность, диабет, артериальная гипертензия, гипертиреоз, ожирение, пол, а также наличие структурных заболеваний сердца [1].

Многие факторы риска ФП, включая генетические, молекулярные и экологические, способствуют развитию и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. По последним данным, в мире насчитывается более 33 млн человек, страдающих ФП, при этом прослеживаются гендерные особенности заболеваемости – у мужчин частота возникновения ФП в 3 раза выше, чем у женщин [3].

Наиболее простым и часто используемым методом диагностики ФП является электрокардиография (ЭКГ), однако данный метод имеет весомый недостаток, заключающийся в кратковременности записи электрической активности сердца, что ограничивает диагностику у бессимптомных пациентов [4]. Существующие лабораторные биомаркеры повреждения миокарда (сердечные тропонины, натрийуретические пептиды, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, аспатаминотрансфераза и др.) имеют низкую значимость в прогнозировании течения ФП

[5–7]. Повышение сердечных тропонинов при ФП происходит из-за повреждения кардиомиоцитов, которое провоцируется уменьшением кровоснабжения миокарда. Считается, что недостаточное кровоснабжение миокарда при ФП возникает как следствие укорочения фазы расслабления миокарда (диастолы) [7]. По одним данным, тропонины хорошо коррелируют со степенью тяжести аритмии и могут использоваться в качестве прогностических маркеров [8], а по другим сведениям – они малоэффективны [9]. Следовательно, существует необходимость поиска новых и более надежных биомаркеров для ранней диагностики ФП.

В последнее время в связи с открытием новых регуляторных молекул в качестве значимого фактора риска развития ФП также рассматривается генетический компонент [10, 11]. Микрорибонуклеиновые кислоты (микроРНК, англ. – miRNA) были впервые обнаружены группой исследователей под руководством R. Lee в 1993 г. у свободноживущей нематоды *Caenorhabditis elegans* [12]. МикроРНК представляют собой одноцепочечные рибонуклеиновые кислоты, не кодирующие протеин и состоящие примерно из 22 нуклеотидов [13]. Согласно данным ряда исследований, микроРНК играют жизненно важную роль в различных процессах развития организма животных и человека, включая рост, пролиферацию, дифференцировку и метаболизм клеток [14]. У млекопитаю-

щих обнаружено около 2 200 различных микроРНК, которые регулируют примерно треть кодирующих белок генов [15]. Сообщается, что изменение уровня экспрессии микроРНК связано с различными патологическими состояниями, такими как неврологические заболевания, аутоиммунные заболевания, ССЗ и рак. Например, изменение характера экспрессии микроРНК может способствовать трансформации нормальных клеток в злокачественные [16].

Процесс ремоделирования сердца ассоциирован с изменениями экспрессии микроРНК в тканях сердца и крови, при этом уровни микроРНК обладали прогностической и диагностической значимостью [17–19]. Также сообщалось, что модуляция экспрессии микроРНК снижает или увеличивает восприимчивость к развитию ФП *in vivo*. Следовательно, микроРНК могут быть потенциальной мишенью для воздействия терапевтических средств, используемых для лечения ФП [20]. Понимание патофизиологических механизмов, регулируемых микроРНК, является важным шагом для совершенствования диагностических и лечебных стратегий при ФП.

РОЛЬ микроРНК В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ФП

Согласно последним данным, микроРНК играют решающую роль в патофизиологии ФП, регулируя механизмы ремоделирования предсердий. Снижение и усиление экспрессии микроРНК генетически запрограммированы и в нормальных условиях способствуют развитию сердечно-сосудистой системы человека и животных. В то же время изменение уровня экспрессии микроРНК в циркулирующей крови и тканях может происходить и в патологических условиях, связанных с развитием различных ССЗ, включая ФП, которые приводят к ремоделированию миокарда.

К настоящему времени, благодаря многочисленным экспериментальным и клиническим исследованиям, накоплены сведения о роли микроРНК в патогенезе ФП. Можно выделить следующие основные патогенетические звенья инициации и прогрессирования ФП, в регуляции которых участвует микроРНК: электрическое ремоделирование, структурное ремоделирование, ремоделирование вегетативной нервной системы сердца и нарушение внутриклеточного гомеостаза ионов кальция (Ca^{2+}). Последовательному обсуждению участию микроРНК в каждом из данных механизмов посвящена основная часть статьи.

Электрическое ремоделирование при ФП, опосредованное микроРНК

Электрическое ремоделирование кардиомиоцитов является наиболее распространенным изменением, связанным с ФП. Электрическое ремоделирова-

ние происходит за счет уменьшения проводимости тока кальция L-типа (ICaL) и увеличения проводимости внутреннего выпрямляющего калиевого тока (IK1). Изменение электрических свойств Ca^{2+} -активируемых калиевых каналов и ионных каналов коннексина 40, коннексина 43 также вызывает связанное с ФП электрическое ремоделирование [21]. В процессе электрического ремоделирования участвуют несколько различных микроРНК: микроРНК-1, микроРНК-328 и микроРНК-499, каждая из которых проявляет несколько специфических свойств.

МикроРНК-1 обильно экспрессируется в сердечной и скелетной мышцах и играет важную роль в эмбриогенезе (развитии) мышечных тканей. Обнаружено, что микроРНК-1 способствует дифференцировке и пролиферации миоцитов [22]. Изменение экспрессии микроРНК-1 сказывается на электрофизиологии сердца, повышая риск развития сердечных аритмий. Так, исследование на кроличьей модели предсердной тахикардии показало, что гиперэкспрессия микроРНК-1 укорачивает индуцированную тахикардией предсердный эффективный рефрактерный период и увеличивает калиевый выпрямляющий ток (IKs) за счет снижения экспрессии генов *KCNE1* и *KCNB2*, кодирующих субъединицы калиевых каналов.

Нокдаун (инактивация) микроРНК-1, напротив, ослаблял подавление генов *KCNE1* и *KCNB2*, укорочение предсердного эффективного периода и увеличение IKs. Тем самым было установлено, что *KCNE1* и *KCNB2* являются генами-мишенями для микроРНК-1. Также высказано предположение, что целенаправленное подавление этих генов калиевых каналов усиливает продолжительность и частоту возникновения ФП. Таким образом, в исследовании продемонстрирована критическая роль микроРНК-1 в процессе электрического ремоделирования предсердий и клиническая значимость микроРНК-1 в качестве потенциальной терапевтической мишени для ФП [23]. В другом исследовании изучалась экспрессия специфических для сердечной мышцы микроРНК, в том числе микроРНК-1 в правом предсердии послеоперационных пациентов. Было выявлено, что после операции аортокоронарного шунтирования экспрессия микроРНК-1 в ткани миокарда правого предсердия повышается, и это способствует послеоперационному апоптозу кардиомиоцитов, а также играет важную роль в развитии послеоперационной ФП.

Послеоперационная ФП является серьезным осложнением кардиохирургических вмешательств и связана с неблагоприятным прогнозом. Однако не выявлено различий в уровне микроРНК-1 в плазме крови между пациентами с послеоперационной ФП и пациентами с синусовым ритмом или без ФП

в анамнезе [24]. Некоторые исследования показали, что экспрессия микроРНК-1 у пожилых пациентов с ФП ниже, чем у молодых пациентов с синусовым ритмом. Снижение экспрессии микроРНК-1 приводит к активации транскрипции *HCN2* и *HCN4* – генов, кодирующих активируемые гиперполяризацией циклические нуклеотид-зависимые калиевые каналы. Таким образом, установлено, что экспрессия микроРНК-1 снижается с возрастом; а экспрессия *HCN2* и *HCN4*, напротив, увеличивается, и это способствует электрофизиологическим изменениям, повышая вероятность развития ФП [25].

У пациентов с персистирующей формой ФП наблюдалось снижение экспрессии микроРНК-1, усиление экспрессии субъединиц Kir2.1 калиевого канала и соответствующее повышение проводимости IK1. Это приводит к замедлению сердечной проводимости и увеличивает риск индукции ФП [26]. Ряд исследований подтверждают связь между уровнем экспрессии микроРНК-1 и возникновением аритмий [25–28]. В частности, было показано, что микроРНК-1 модулирует электрическое ремоделирование сердца за счет снижения концентрации внутриклеточных ионов кальция, которые в конечном итоге снижают экспрессию *CACNB2* [27]. Кроме того, отрицательная регуляция Ca²⁺-регуляторных белков, таких как кальмодулин, белковая фосфатаза 2A (PP2A), Na⁺/Ca²⁺-обменник (NCX) и фосфоламбан, вносит свой вклад в патогенез ФП путем укорочения предсердного эффективного рефрактерного периода [28].

МикроРНК-328 также вовлечены в процесс ремоделированию предсердий. В исследовании Y. Lu и соавт. показано, что уровень экспрессии микроРНК-328 в миокарде предсердий у животных и пациентов с ФП был выше в несколько раз по сравнению с контрольными группами [29]. Активация микроРНК-328 снижает экспрессию генов *SACNA1C* и *SACNB1*, кодирующих субъединицы кальциевых каналов L-типа, что приводит к снижению ICaL и, как следствие, сокращению продолжительности потенциала действия, что предрасполагает к развитию ФП [29, 30].

В другом исследовании сообщалось, что уровень микроРНК-328 в плазме крови пациентов с ФП выше, чем в плазме крови контрольных субъектов. Примечательно, что уровень экспрессии микроРНК-328 у пациентов с ФП также различался в зависимости от места забора крови. Так, в плазме крови, полученной из левого предсердного придатка, уровень микроРНК-328 был выше, чем в периферической крови и крови, взятой из легочной вены [31]. Авторы этой работы высказали предположение, что локализован-

ная экспрессия микроРНК-328 в левом предсердии может быть вовлечена в процесс ремоделирования сердца у пациентов с ФП.

МикроРНК-499. Сравнительное исследование пациентов с постоянной формой ФП и пациентов с нормальным синусовым ритмом показало, что активация микроРНК-499 заметно подавляет экспрессию сердечного SK3 (активируемый кальцием калиевый канал малой проводимости 3) путем нацеливания на ген *KCNK3* [32]. Кроме того, сообщалось, что микроРНК-499 снижает экспрессию гена *CACNB2*, кодирующего субъединицу кальциевых каналов L-типа, что способствует развитию ФП [33]. Экспрессия микроРНК-499 у пациентов с ФП с быстрым ритмом желудочков была в 2,3 раза выше, чем у пациентов с ФП с медленным ритмом желудочков и у пациентов контрольной группы [34].

Структурное ремоделирование при ФП, опосредованное микроРНК

МикроРНК, которые участвуют в структурном ремоделировании, регулируют гены, кодирующие белки, ответственные за формирование внеклеточного матрикса и способствуют фиброзу предсердий, регулируя про- и антифибротические сигнальные пути [35]. Эти микроРНК в основном участвуют в снижении скорости проводимости и увеличении интервала реэнтрантной активности [36]. В структурном ремоделировании сердца при ФП принимают участие следующие микроРНК: микроРНК-21, микроРНК-29, микроРНК-126, микроРНК-150 и микроРНК-483.

МикроРНК-21. Экспрессия микроРНК-21 повышается в кардиомиоцитах у пациентов с постоянной формой ФП [37]. Это вызывает снижение экспрессии генов *SACNA1C* и *SACNB2*, кодирующих две субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов, что приводит к уменьшению ICaL [37]. Повышенная экспрессия микроРНК-21 в фибробластах увеличивает риск сердечного фиброза и ассоциированной с ним ФП. По данным O. Adam с соавт., усиление экспрессии микроРНК-21 в миокарде крыс и людей с ФП увеличивает активность митоген-активируемой протеинкиназы/внеклеточных регулируемых сигналом киназ (MAPK/ERK-сигнальный путь), который способствует ремоделированию предсердий и фиброзу [38].

Введение антагониста микроРНК-21 *in vivo* потенциально снижает фиброз предсердий и риск развития ФП [39]. Кроме того, повышенная экспрессия микроРНК-21 способствует ремоделированию предсердий в экспериментальной модели на крысах путем активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), что

приводит к ингибированию экспрессии гена *PTEN* [40]. Следовательно, подавление сигнальных путей, связанных с микроРНК-21, может быть новым подходом для терапии ФП [39, 40].

МикроРНК-29 играет критическую роль в ремоделировании белков внеклеточного матрикса [41] путем регуляции генов *COL1A1*, *COL3A1*, *FBN1*, кодирующих коллаген-1A1, коллаген-3A1 и фибриллин. Уровень микроРНК-29 в плазме у пациентов с ФП и у пациентов, одновременно страдающих хронической сердечной недостаточностью и ФП, значительно ниже, чем в контрольной группе. У мышей аденовирус-опосредованное ингибирование микроРНК-29 заметно увеличивает экспрессию матричной РНК предсердного *COL1A1* и содержание коллагена в сердечной ткани, что указывает на потенциальную роль микроРНК-29 в фиброзном ремоделировании предсердий [42].

МикроРНК-126 играет активную роль в ангиогенезе, регулируя экспрессию эпидермального фактора роста, подобного домену 7 (*EGFL7*). Показано, что микроРНК-126 обильно экспрессируется в сердце человека и определяется в значительных количествах в сыворотке крови [43]. Уровень микроРНК-126 у пациентов с ФП заметно ниже, чем у контрольных субъектов. Кроме того, уровень микроРНК-126 у пациентов, одновременно страдающих сердечной недостаточностью и ФП, значительно ниже, чем у пациентов, которые страдали только сердечной недостаточностью, или пациентов, у которых только ФП. Экспрессия микроРНК-126 положительно коррелировала с фракцией выброса левого желудочка ($r = 0,374$; $p < 0,01$) и отрицательно – с уровнем N-концевого пропептида натрийуретического гормона ($r = -0,783$; $p < 0,01$). Это указывает на связь между уровнем микроРНК-126 в сыворотке крови и тяжестью заболевания [44].

МикроРНК-150 играет важную роль в патогенезе ФП. Экспрессия микроРНК-150 была низкой в тромбоцитах и сыворотке пациентов с хронической систолической сердечной недостаточностью с ФП или без нее. Уровень экспрессии микроРНК-150 в тромбоцитах пациентов с ФП снижается примерно в 3,2 раза по сравнению с тромбоцитами контрольных субъектов. Точно так же уровень микроРНК-150 в сыворотке крови у пациентов с ФП в 1,5 раза ниже, чем у пациентов с сердечной недостаточностью, но без ФП. Кроме того, содержание микроРНК-150 в сыворотке крови тесно коррелировало с уровнем микроРНК-150 в тромбоцитах ($r = 0,65$; $p = 0,0087$). Исследователи предположили, что более низкий уровень микроРНК-150 в тромбоцитах может способствовать их активации и играть

роль в формировании протромботического состояния при ФП [45].

В проспективном исследовании изучали экспрессию микроРНК-150 в плазме крови и ткани предсердий у пациентов с ФП и без ФП и у пациентов, перенесших аблацию сердца. Уровень микроРНК-150 в плазме у пациентов с ФП был в 2 раза ниже, чем у контрольных субъектов. Кроме того, уровень микроРНК-150 в плазме у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий был ниже, чем у пациентов с персистирующей ФП. Уровень экспрессии микроРНК-150 через 1 мес после операции аблации сердца по поводу ФП был в 3 раза выше, чем до аблации [46]. По данным Z. Liu и соавт., снижение уровня микроРНК-150 у пациентов с ФП было связано с повышением экспрессии воспалительных цитокинов и медиаторов: интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли альфа ($\text{ФНО-}\alpha$), трансформирующего фактора роста бета ($\text{TGF}\beta$) и С-реактивного белка (СРБ). У пациентов с ФП уровень микроРНК-150 тесно коррелировал с СРБ ($r = 0,77$) [18].

МикроРНК-483. Уровень циркулирующих в крови микроРНК-483 может быть потенциальным биомаркером риска развития ФП у послеоперационных пациентов [47]. Установлено, что активация транскрипции гена *IGF2*, кодирующего инсулиноподобный фактор роста, является результатом избыточной экспрессии микроРНК-483. А это, в свою очередь, усиливает экспрессию провоспалительных медиаторов путем регуляции путей, опосредованных ИЛ-6, и ядерным фактором каппа-В ($\text{NF-}\kappa\text{B}$). У пациентов с более высоким уровнем экспрессии микроРНК-483 в сыворотке до операции аортокоронарного шунтирования риск развития послеоперационной ФП оказался выше [47]. Это говорит о том, что микроРНК-483 может быть потенциальным биомаркером для прогнозирования раннего развития послеоперационной ФП.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА ПРИ ФП, ОПОСРЕДОВАННОЕ микроРНК

Как известно, изменение электрической активности сердца тесно связано со стимуляцией блуждающего нерва и высвобождением ацетилхолина, приводящим к сокращению продолжительности потенциала действия, способствуя прогрессированию ФП [48]. Модуляция активности вегетативной нервной системы является весьма ценной и перспективной стратегией в терапии предсердных аритмий. Показано, что в ремоделировании вегетативной нервной системы сердца при ФП задействованы, по крайней мере, две микроРНК – микроРНК-30 и микроРНК-206.

МикроРНК-30. Дисрегуляция вегетативной нервной системы сердца, опосредованная микроРНК-30, играет фундаментальную роль в инициации и поддержании ФП за счет увеличения тока через G-белок-связанные калиевые каналы внутреннего выпрямления (IKACH), который уменьшает продолжительность потенциала действия [49]. Повышение уровня экспрессии микроРНК-30 вызывало угнетение экспрессии гена *KCNJ3* и снижение ацетилхолин-зависимого калиевого тока (IK⁺, ACh) у пациентов с персистирующей ФП [50].

МикроРНК-206. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что сверхэкспрессия микроРНК-206 в вегетативных ганглиях подавляет экспрессию гена *SOD1*, кодирующего фермент антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазу, что приводит к увеличению образования активных форм кислорода и сокращению предсердного эффективного рефрактерного периода [51]. Это исследование подтвердило взаимосвязь между перепроизводством активных форм кислорода и повышенной предрасположенностью к развитию ФП. Также сообщалось, что повышение экспрессии микроРНК-206 в экспериментальной модели на собаках подавляет ген *GCH1*, который кодирует ГТФ-циклогидролазу I – ключевой фермент в синтезе *de novo* тетрагидробиоптерина, являющегося коферментом для синтеза оксида азота. Уменьшение содержания тетрагидробиоптерина и оксида азота в предсердиях сопровождалось сокращением предсердного эффективного рефрактерного периода, что способствовало развитию ФП. Гиперэкспрессия гена *GCH1*, напротив, предотвращала развитие ФП [52]. Тем самым в данном исследовании было показано, что микроРНК-206-опосредованное ингибирование гена *GCH1* способствует возникновению ФП. Дальнейшее изучение и уточнение данного механизма является перспективным направлением в плане разработки терапии.

НАРУШЕНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА ИОНОВ Ca²⁺ ПРИ ФП, ОПОСРЕДОВАННОЕ микроРНК

Изменение экспрессии микроРНК в сердце влияет на гомеостаз ионов Ca²⁺ в кардиомиоцитах, приводя к возникновению задержанной постдеполяризации [53]. Задержанная постдеполяризация является результатом усиленного диастолического высвобождения Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума через рианодинновый рецептор 2 (RYR2) и способствует выходу Ca²⁺ через натрий-кальциевый обменник [54]. Нарушение регуляции внутриклеточного гомеостаза ионов Ca²⁺ опосредовано несколькими микроРНК: микроРНК-106, микроРНК-208.

МикроРНК-106. В экспериментальном исследовании было показано, что микроРНК-106 подавляет трансляцию (биосинтез) RYR2, а снижение экспрессии микроРНК-106, наблюдаемое в миокарде предсердий при ФП, активирует экспрессию RYR2, который повышает высвобождение Ca²⁺ их саркоплазматического ретикулума, способствуя патогенезу ФП. Так, у нокаутированных по микроРНК-106 мышей происходило спонтанное увеличение высвобождения Ca²⁺ через RYR2, что вызывало повышенную частоту развития эктопии предсердий и ФП [55].

МикроРНК-208. Показано, что микроРНК-208 играет важную роль в регуляции уровня Ca. Повышение экспрессии микроРНК-208 в предсердных миоцитах, полученных от пациентов с ФП, связано со снижением экспрессии Ca-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума (SERCA2a), который необходим для транспорта ионов Ca²⁺ из цитозоля в саркоплазматический ретикулум. Кроме того, повышенные уровни микроРНК-208 снижают экспрессию субъединиц Ca²⁺-канала L-типа (CACNA1C и CACNB2) [56].

Рассмотренные выше данные о роли микроРНК в патофизиологии ФП и возможности использования в качестве биомаркера представлены в таблице.

Таблица

Роль микроРНК в патофизиологии ФП и возможности использования в качестве биомаркера				
Патофизиологический механизм	МикроРНК	Мишень и эффект	Связь повышенных/пониженных уровней микроРНК с ФП	Источник
Электрическое ремоделирование	МикроРНК-1	Снижение экспрессии <i>KCNE1</i> и <i>KCNB2</i> , <i>HCN2</i> , <i>HCN4</i>	Как повышение, так и снижение уровня микроРНК-1 может быть связано с ФП	[23–26]
	МикроРНК-328	Снижение экспрессии генов <i>CACNA1C</i> и <i>CACNB1</i>	Повышение уровня связано с ФП	[29–31]
	МикроРНК-499	Снижение экспрессии <i>KCNN3</i> и <i>CACNB2</i>	Повышение уровня связано с ФП	[32–34]
Структурное ремоделирование	МикроРНК-21	Снижение экспрессии <i>CACNA1C</i> , <i>CACNB2</i> , <i>PTEN</i>	Повышение уровня связано с ФП	[37–40]
	МикроРНК-29	Снижение экспрессии <i>COL1A1</i> , <i>COL3A1</i> , <i>FBN1</i>	Снижение уровня связано с ФП	[41], [42]
	МикроРНК-126	Снижение экспрессии <i>EGFL7</i>	Снижение уровня связано с ФП	[43], [44]

Окончание табл.

Патофизиологический механизм	МикроРНК	Мишень и эффект	Связь повышенных/пониженных уровней микроРНК с ФП	Источник
Структурное ремоделирование	МикроРНК-150	Снижение экспрессии ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , TGF β , СРБ	Снижение уровня связано с ФП	[18, 45]
	МикроРНК-483	Повышение экспрессии <i>IGF2</i>	Повышение уровня связано с ФП	[47]
Ремоделирование вегетативной нервной системы	МикроРНК-30	Снижение экспрессии <i>KCNJ3</i>	Повышение уровня связано с ФП	[50]
	МикроРНК-206	Снижение экспрессии <i>SOD1</i> и <i>GCH1</i>	Повышение уровня связано с ФП	[51], [52]
Нарушение регуляции уровня кальция	МикроРНК-106	Снижение экспрессии <i>RYR2</i>	Снижение уровня связано с ФП	[55]
	МикроРНК-208	Снижение экспрессии <i>SERCA2a</i> , <i>CACNA1C</i> , <i>CACNB2</i>	Повышение уровня связано с ФП	[56]

МИКРОРНК КАК БИОМАРКЕРЫ ФП

Экспрессия микроРНК в ткани и крови может быть использована в качестве биомаркера при различных заболеваниях. По данным Национального института здравоохранения США и Всемирной организации здравоохранения, биомаркером является биологическая молекула или ее продукты, которые можно измерять в крови, тканях или других жидкостях организма в качестве индикатора нормального и ненормального функционирования организма, или это может предсказать заболеваемость. В настоящее время не существует подходящих биомаркеров для первичной диагностики ФП. Использование натрий-уретических пептидов и сердечных тропонинов, имеющих весьма высокую ценность при ряде ССЗ (инфаркте миокарда, сердечной недостаточности и др.), малоэффективно в отношении диагностики и прогноза ФП [6]. В то же время высокая стабильность, чувствительность, специфичность и прогностические свойства циркулирующих микроРНК делают их привлекательными биомаркерами для ранней диагностики многочисленных заболеваний, в том числе и ФП [57].

МикроРНК очень стабильны в экстремальных условиях, таких как изменение кислотности среды (рН), высокая или низкая температура, они могут выдерживать многократно повторяющиеся циклы замораживания – оттаивания. МикроРНК могут быть легко обнаружены с высокой специфичностью и чувствительностью в сыворотке и плазме крови при помощи полимеразной цепной реакции [58]. Поскольку микроРНК связаны с липопротеинами высокой плотности или включены в микровезикулы, экзосомы и апоптотические тела, они устойчивы к активности РНКазы. Однако экзогенные микроРНК быстро разлагаются РНКазой в плазме. Стабильность микроРНК и возможность их обнаружения во многих биологических жидкостях делают микроРНК перспективными биомаркерами для многих ССЗ, включая ФП [59, 60].

В многочисленных исследованиях показано, что определенные типы микроРНК, ответственные за

регуляцию генов и ремоделирование сердца, в частности микроРНК-1 [24–28], микроРНК-328 [29–31], микроРНК-499 [32–34], микроРНК-21 [37–40], микроРНК-150 [45, 46] и ряд других (см. таблицу) могут стать новым классом диагностических и прогностических биомаркеров для ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Через влияние на электрическое и структурное ремоделирование предсердий, ремоделирование вегетативной нервной системы сердца и нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция микроРНК создают предпосылки для возникновения фибрилляции предсердий. Стабильность и возможность исследования микроРНК в различных биологических жидкостях и тканях, включая кровь, делают их многообещающими диагностическими биомаркерами для ФП. Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли микроРНК в качестве новых биомаркеров развития ФП.

ЛИТЕРАТУРА

- Lee S.H., Park S.J., Byeon K., On Y.K., Kim J.S., Shin D.G., Cho J.G., Kim Y.N., Kim Y.H., KORAF Investigators. Risk factors between patients with lone and non-lone atrial fibrillation. *J. Korean Med Sci.* 2013; 28 (8): 1174–1180. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.8.1174.
- Pellman J., Sheikh F. Atrial fibrillation: mechanisms, therapeutics, and future directions. *Compr. Physiol.* 2015; 5 (2): 649–665. DOI: 10.1002/cphy.c140047.
- Ko D., Rahman F., Martins M.A., Hylek E.M., Ellinor P.T., Schnabel R.B., Benjamin E.J., Christophersen I.E. Atrial fibrillation in women: treatment. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017; 14 (2): 113–124. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.171.
- Turagam M.K., Mirza M., Werner P.H., Sra J., Kress D.C., Tajik A.J., Jahangir A. Circulating biomarkers predictive of post-operative atrial fibrillation. *Cardiol Rev.* 2016; 24 (2): 76–87. DOI: 10.1097/CRD.000000000000059.
- Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология.* 2019; 59 (11): 66–75. DOI: 10.18087/cardio.2019.11.n414.
- Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным

- синдромом. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7 (2): 13–23. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12002.
7. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7 (2): 24–35. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12003.
8. Gonzalez-Del-Hoyo M., Cediel G., Carrasquer A., Bonet G., Vasquez-Nunez K., Boque C., Ali S., Bardaji A. Prognostic implications of troponin I elevation in emergency department patients with tachyarrhythmia. *Clin. Cardiol.* 2019; 42 (5): 546–552. DOI: 10.1002/clc.23175.
9. Zellweger M.J., Schaer B.A., Cron T.A., Pfisterer M.E., Oswald S. Elevated troponin levels in the absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia. *Swiss Med. Wkly.* 2003; 133 (31–32): 439–441.
10. Fox C.S., Parise H., D’Agostino R.B. Sr., Lloyd-Jones D.M., Vasan R.S., Wang T.J., Levy D., Wolf P.A., Benjamin E.J. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA.* 2004; 291 (23): 2851–2855. DOI: 10.1001/jama.291.23.2851.
11. Low S.K., Takahashi A., Ebana Y., Ozaki K., Christophersen I.E., Ellinor P.T., AFGen Consortium, Ogishima S., Yamamoto M., Satoh M., Sasaki M., Yamaji T., Iwasaki M., Tsugane S., Tanaka K., Naito M., Wakai K., Tanaka H., Furukawa T., Kubo M., Ito K., Kamatani Y., Tanaka T. Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population. *Nat. Genet.* 2017; 49 (6): 953–958. DOI: 10.1038/ng.3842.
12. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993; 75 (5): 843–854. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-y.
13. Kozomara A., Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2014; 42: 68–73. DOI: 10.1093/nar/gkt1181.
14. MacFarlane L.A., Murphy P.R. MicroRNA: biogenesis, function and role in cancer. *Curr Genomics.* 2010; 11 (7): 537–561. DOI: 10.2174/138920210793175895.
15. Ardekani A.M., Naeini M.M. The role of microRNAs in human diseases. *Avicenna J. Med. Biotechnol.* 2010; 2 (4): 161–179.
16. Ha T.Y. MicroRNAs in human diseases: from cancer to cardiovascular disease. *Immune Netw.* 2011; 11 (3): 135–154. DOI: 10.4110/in.2011.11.3.135.
17. Van den Berg N.W.E., Kawasaki M., Berger W.R., Neefs J., Meulendijks E., Tijssen A.J., de Groot J.R. MicroRNAs in atrial fibrillation: from expression signatures to functional implications. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017; 31 (3): 345–365. DOI: 10.1007/s10557-017-6736-z.
18. Liu Z., Zhou C., Liu Y., Wang S., Ye P., Miao X., Xia J. The expression levels of plasma microRNAs in atrial fibrillation patients. *PLoS One.* 2012; 7 (9): e44906. DOI: 10.1371/journal.pone.0044906.
19. Hodgkinson C.P., Kang M.H., Dal-Pra S., Mirotsoy M., Dzau V.J. MicroRNAs and cardiac regeneration. *Circ. Res.* 2015; 116 (10): 1700–1711. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.304377.
20. Neudecker V., Brodsky K.S., Kreth S., Ginde A.A., Eltzschig H.K. Emerging roles for microRNAs in perioperative medicine. *Anesthesiology.* 2016; 124 (2): 489–506. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000969.
21. Chaldoupi S.M., Loh P., Hauer R.N., de Bakker J.M., van Rijen H.V. The role of connexin40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2009; 84 (1): 15–23. DOI: 10.1093/cvr/cvp203.
22. Chen J.F., Mandel E.M., Thomson J.M., Wu Q., Callis T.E., Hammond S.M., Conlon F.L., Wang D.Z. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat. Genet.* 2006; 38(2): 8228–8833. DOI: 10.1038/ng1725.
23. Jia X., Zheng S., Xie X., Zhang Y., Wang W., Wang Z., Zhang Y., Wang J., Gao M., Hou Y. MicroRNA-1 accelerates the shortening of atrial effective refractory period by regulating KCNE1 and KCNB2 expression: an atrial tachypacing rabbit model. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e85639. DOI: 10.1371/journal.pone.0085639.
24. Tsoporis J.N., Fazio A., Rizos I.K., Izhar S., Proteau G., Salpeas V., Rigopoulos A., Sakadakis E., Toumpoulis I.K., Parker T.G. Increased right atrial appendage apoptosis is associated with differential regulation of candidate MicroRNAs 1 and 133a in patients who developed atrial fibrillation after cardiac surgery. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2018; 121: 25–32. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.06.005.
25. Li Y.D., Hong Y.F., Yusufuaji Y., Tang B.P., Zhou X.H., Xu G.J., Li J.X., Sun L., Zhang J.H., Xin Q., Xiong J., Ji Y.T., Zhang Y. Altered expression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and microRNA-1 and -133 in patients with age-associated atrial fibrillation. *Mol. Med. Rep.* 2015; 12 (3): 3243–3248. DOI: 10.3892/mmr.2015.3831.
26. Girmatsion Z., Biliczki P., Bonauer A., Wimmer-Greinecker G., Scherer M., Moritz A., Bukowska A., Goette A., Nattel S., Hohnloser S.H., Ehrlich J.R. Changes in microRNA-1 expression and IK1 up-regulation in human atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009; 6 (12): 1802–1809. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.08.035.
27. Lu Y., Hou S., Huang D., Luo X., Zhang J., Chen J., Xu W. Expression profile analysis of circulating microRNAs and their effects on ion channels in Chinese atrial fibrillation patients. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (1): 845–853.
28. Santulli G., Iaccarino G., De Luca N., Trimarco B., Condorelli G. Atrial fibrillation and microRNAs. *Front. Physiol.* 2014; 5: 15. DOI: 10.3389/fphys.2014.00015.
29. Lu Y., Zhang Y., Wang N., Pan Z., Gao X., Zhang F., Zhang Y., Shan H., Luo X., Bai Y., Sun L., Song W., Xu C., Wang Z., Yang B. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation.* 2010; 122 (23): 2378–2387. DOI: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.110.958967.
30. Kim G.H. MicroRNA regulation of cardiac conduction and arrhythmias. *Transl. Res.* 2013; 161 (5): 381–392. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.12.004.
31. Soeki T., Matsuura T., Bando S., Tobiume T., Uematsu E., Ise T., Kusunose K., Yamaguchi K., Yagi S., Fukuda D., Yamada H., Wakatsuki T., Shimabukuro M., Sata M. Relationship between local production of microRNA-328 and atrial

- substrate remodeling in atrial fibrillation. *J. Cardiol.* 2016; 68 (6): 472–477. DOI: 10.1016/j.jcc.2015.12.007.
32. Ling T.Y., Wang X.L., Chai Q., Lau T.W., Koestler C.M., Park S.J., Daly R.C., Greason K.L., Jen J., Wu L.Q., Shen W.F., Shen W.K., Cha Y.M., Lee H.C. Regulation of the SK3 channel by microRNA-499-potential role in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013; 10 (7): 1001–1009. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.03.005.
 33. Ling T.Y., Wang X.L., Chai Q., Lu T., Stulak J.M., Joyce L.D., Daly R.C., Greason K.L., Wu L.Q., Shen W.K., Cha Y.M., Lee H.C. Regulation of cardiac CACNB2 by microRNA-499: Potential role in atrial fibrillation. *BBA Clin.* 2017; 7: 78–84. DOI: 10.1016/j.bbacli.2017.02.002.
 34. Da Silva A.M.G., de Araujo J.N.G., de Oliveira K.M., Novaes A.E.M., Lopes M.B., de Sousa J.C.V., Filho A.A.A., Luchessi A.D., de Rezende A.A., Hirata M.H., Silbiger V.N. Circulating miRNAs in acute new-onset atrial fibrillation and their target mRNA network. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2018; 29 (8): 1159–1166. DOI: 10.1111/jce.13612.
 35. Xu J., Cui G., Esmailian F., Plunkett M., Marelli D., Ardehali A., Odum J., Laks H., Sen L. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation.* 2004; 109 (3): 363–368. DOI: 10.1161/01.CIR.0000109495.02213.52.
 36. Liu H., Chen G.X., Liang M.Y., Qin H., Rong J., Yao J.P., Wu Z.K. Atrial fibrillation alters the microRNA expression profiles of the left atria of patients with mitral stenosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014; 14: 10. DOI: 10.1186/1471-2261-14-10.
 37. Barana A., Matamoros M., Dolz-Gaiton P., Pérez-Hernández M., Amoros I., Nunez M., Sacristán S., Pedraz Á., Pinto Á., Fernández-Avilés F., Tamargo J., Delpón E., Caballero R. Chronic atrial fibrillation increases microRNA-21 in human atrial myocytes decreasing L-type calcium current. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2014; 7 (5): 861–868. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001709.
 38. Adam O., Lohfelm B., Thum T., Gupta S.K., Puhl S.L., Schafers H.J., Böhm M., Laufs U. Role of miR-21 in the pathogenesis of atrial fibrosis. *Basic. Res. Cardiol.* 2012; 107 (5): 278. DOI: 10.1007/s00395-012-0278-0.
 39. Thum T., Gross C., Fiedler J., Fischer T., Kissler S., Busse M., Galuppo P., Just S., Rottbauer W., Frantz S., Castoldi M., Soutschek J., Koteliensky V., Rosenwald A., Basson M.A., Licht J.D., Pena J.T., Rouhanifard S.H., Muckenthaler M.U., Tuschl T., Martin G.R., Bauersachs J., Engelhardt S. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature.* 2008; 456 (7224): 980–984. DOI: 10.1038/nature07511
 40. Zhang K., Zhao L., Ma Z., Wang W., Li X., Zhang Y., Yuan M., Liang X., Li G. Doxycycline attenuates atrial remodeling by interfering with microRNA-21 and downstream phosphatase and tensin homolog (PTEN)/phosphoinositide 3-kinase (PI3K) signaling pathway. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 5580–5587. DOI: 10.12659/MSM.909800.
 41. Krieger A.J., Liu Y., Fang Y., Ding X., Liang M. The miR-29 family: genomics, cell biology, and relevance to renal and cardiovascular injury. *Physiol. Genomics.* 2012; 44 (4): 237–244. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00141.2011.
 42. Dawson K., Wakili R., Ordog B., Clauss S., Chen Y., Iwasaki Y., Voigt N., Qi X.Y., Sinner M.F., Dobrev D., Kääh S., Nattel S. MicroRNA29: a mechanistic contributor and potential biomarker in atrial fibrillation. *Circulation.* 2013; 127 (14): 1466–1475, 1475e1–28. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001207.
 43. Ishizaki T., Tamiya T., Taniguchi K., Morita R., Kato R., Okamoto F., Saeki K., Nomura M., Nojima Y., Yoshimura A. miR126 positively regulates mast cell proliferation and cytokine production through suppressing Spred1. *Genes. Cells.* 2011; 16 (7): 803–814. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2011.01529.x.
 44. Wei X.J., Han M., Yang F.Y., Wei G.C., Liang Z.G., Yao H., Ji C.W., Xie R.S., Gong C.L., Tian Y. Biological significance of miR-126 expression in atrial fibrillation and heart failure. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2015; 48 (11): 983–989. DOI: 10.1590/1414-431X20154590.
 45. Goren Y., Meiri E., Hogan C., Mitchell H., Lebanony D., Salman N., Schliamser J.E., Amir O. Relation of reduced expression of MiR-150 in platelets to atrial fibrillation in patients with chronic systolic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113 (6): 976–981. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.11.060.
 46. McManus D.D., Tanriverdi K., Lin H., Esa N., Kinno M., Mandapati D., Tam S., Okike O.N., Ellinor P.T., Keaney J.F. Jr., Donahue J.K., Benjamin E.J., Freedman J.E. Plasma microRNAs are associated with atrial fibrillation and change after catheter ablation (the miRhythm study). *Heart Rhythm.* 2015; 12 (1): 3–10. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.09.050.
 47. Harling L., Lambert J., Ashrafian H., Darzi A., Gooderham N.J., Athanasiou T. Elevated serum microRNA 483-5p levels may predict patients at risk of post-operative atrial fibrillation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017; 51 (1): 73–78. DOI: 10.1093/ejcts/ezw245.
 48. Rao M., Hu J., Zhang Y., Gao F., Zhang F., Yang Z., Zhang X., Hou Y. Time-dependent cervical vagus nerve stimulation and frequency-dependent right atrial pacing mediates induction of atrial fibrillation. *Anatol. J. Cardiol.* 2018; 20 (4): 206–212. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.73558.
 49. Shen M.J., Choi E.K., Tan A.Y., Lin S.F., Fishbein M.C., Chen L.S., Chen P.S. Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 9 (1): 30–39. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.139.
 50. Morishima M., Iwata E., Nakada C., Tsukamoto Y., Takanaari H., Miyamoto S., Moriyama M., Ono K. Atrial fibrillation-mediated upregulation of miR-30d regulates myocardial electrical remodeling of the g-protein-gated K(+) channel, IK.ACh. *Circ. J.* 2016; 80 (6): 1346–1355. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-1276.
 51. Zhang Y., Zheng S., Geng Y., Xue J., Wang Z., Xie X., Wang J., Zhang S., Hou Y. MicroRNA profiling of atrial fibrillation in canines: miR-206 modulates intrinsic cardiac autonomic nerve remodeling by regulating SOD1. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0122674. DOI: 10.1371/journal.pone.0122674.
 52. Wei J., Zhang Y., Li Z., Wang X., Chen L., Du J., Liu J., Liu J., Hou Y. GCH1 attenuates cardiac autonomic nervous remodeling in canines with atrial-tachypacing via tetrahydrobiopterin pathway regulated by microRNA-206. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2018; 41 (5): 459–471. DOI: 10.1111/pace.13289.

53. Harada M., Luo X., Murohara T., Yang B., Dobrev D., Nattel S. MicroRNA regulation and cardiac calcium signaling: role in cardiac disease and therapeutic potential. *Circ. Res.* 2014; 114 (4): 689–705. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.114.301798.
54. Denham N.C., Pearman C.M., Caldwell J.L., Madders G.W.P., Eisner D.A., Trafford A.W., Dibb K.M. Calcium in the pathophysiology of atrial fibrillation and heart failure. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1380. DOI: 10.3389/fphys.2018.01380.
55. Chiang D.Y., Kongchan N., Beavers D.L., Alsina K.M., Voigt N., Neilson J.R., Jakob H., Martin J.F., Dobrev D., Wehrens X.H., Li N. Loss of microRNA-106b-25 cluster promotes atrial fibrillation by enhancing ryanodine receptor type-2 expression and calcium release. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2014; 7(6): 1214–1222. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001973.
56. Canon S., Caballero R., Herraiz-Martínez A., Perez-Hernández M., Lopez B., Atienza F., Jalife J., Hove-Madsen L., Delplón E., Bernad A. miR-208b upregulation interferes with calcium handling in HL-1 atrial myocytes: Implications in human chronic atrial fibrillation. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2016; 99: 162–173. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.08.012.
57. D'Alessandra Y., Devanna P., Limana F., Straino S., Di Carlo A., Brambilla P.G., Rubino M., Carena M.C., Spazzafumo L., De Simone M., Micheli B., Biglioli P., Achilli F., Martelli F., Maggiolini S., Marenzi G., Pompilio G., Capogrossi M.C. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (22): 2765–2773. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq167.
58. Widera C., Gupta S.K., Lorenzen J.M., Bang C., Bauersachs J., Bethmann K., Kempf T., Wollert K.C., Thum T. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2011; 51 (5): 872–875. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.011.
59. Zampetaki A., Willeit P., Drozdov I., Kiechl S., Mayr M. Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks. *Cardiovasc. Res.* 2012; 93 (4): 555–562. DOI: 10.1093/cvr/cvr266.
60. Natsume Y., Oaku K., Takahashi K., Nakamura W., Oono A., Hamada S., Yamazoe M., Ihara K., Sasaki T., Goya M., Hirao K., Furukawa T., Sasano T. Combined analysis of human and experimental murine samples identified novel circulating microRNAs as biomarkers for atrial fibrillation. *Circ. J.* 2018; 82 (4): 965–973. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1194.

Сведения об авторах

Чаулин Алексей Михайлович, аспирант, ассистент, кафедра гистологии и эмбриологии, СамГМУ, г. Самара. ORCID 0000-0002-2712-0227.

Дупляков Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, СамГМУ, г. Самара. ORCID 0000-0002-6453-2976.

(✉) **Чаулин Алексей Михайлович**, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Поступила в редакцию 26.05.2020
Подписана в печать 29.09.2020