



Внеклеточные нуклеиновые кислоты как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний: перспективы и ограничения

Корнева Л. О., Осипова М. А., Борцова М. А., Килина Д. А., Костарева А. А., Ситникова М. Ю., Головкин А. С., Калинина О. В., Федотов П. А.

Одной из актуальных задач является поиск ранних и специфических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с целью стратификации риска развития ССЗ, разработки методов профилактики, ранней диагностики и лечения. В последние десятилетия значительное внимание уделяется внеклеточным нуклеиновым кислотам в плазме крови: свободноциркулирующей внеклеточной ДНК (св-ДНК) и циркулирующим некодирующим РНК, в частности микроРНК, которые рассматриваются как перспективные прогностические и диагностические биомаркеры многих патологических состояний, т.к. играют ключевую роль в регуляции физиологических и патофизиологических процессов. В данном обзоре раскрываются современные представления о возможности использования уровней св-ДНК и микроРНК в плазме крови пациентов с ССЗ в качестве специфических биомаркеров для диагностики, стратификации риска, оценки тяжести и мониторинга течения ССЗ, с акцентом на ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность и отторжение сердечного аллогraftа, где эта область исследований является многообещающей.

Ключевые слова: внеклеточная ДНК, микроРНК, сердечно-сосудистые заболевания, трансплантация сердца, отторжение сердечного аллогraftа.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-20016, <https://rscf.ru/project/24-15-20016/> и за счет гранта Санкт-Петербургского научного фонда (Договор № 24-15-20016 от 24.05.2024).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Корнева Л. О.* — м.н.с. НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-6503-0310, Осипова М. А. — м.н.с. НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-3291-6884, Борцова М. А. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 8, ORCID: 0000-0002-9694-7850, Килина Д. А. — зав. лабораторией тканевого типирования ЦКДЛ, ORCID: 0000-0002-3919-5867, Костарева А. А. — д.м.н., директор института молекулярной биологии и гене-

тики, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Головкин А. С. — д.м.н., зав. НИЛ микровезикулярного сигналинга Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-7577-628X, Калинина О. В. — д.б.н., в.н.с. НИЛ микровезикулярного сигналинга Института молекулярной биологии и генетики, профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-1916-5705, Федотов П. А. — к.м.н., в.н.с., зав. лаборатории высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-7452-1971.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ljubovkornewa@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, нкРНК — некодирующая РНК, ОКС — острый коронарный синдром, св-ДНК — свободноциркулирующая внеклеточная ДНК, св-дДНК — свободноциркулирующая внеклеточная ДНК донорского происхождения, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия.

Рукопись получена 01.01.2025

Рецензия получена 25.02.2025

Принята к публикации 12.03.2025



Для цитирования: Корнева Л. О., Осипова М. А., Борцова М. А., Килина Д. А., Костарева А. А., Ситникова М. Ю., Головкин А. С., Калинина О. В., Федотов П. А. Внеклеточные нуклеиновые кислоты как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний: перспективы и ограничения. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6S):6235. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6235. EDN JLKDRK

Cell-free nucleic acids as biomarkers of cardiovascular diseases: prospects and limitations

Korneva L. O., Osipova M. A., Bortsova M. A., Kilina D. A., Kostareva A. A., Sitnikova M. Yu., Golovkin A. S., Kalinina O. V., Fedotov P. A.

One of the urgent tasks is the search for early and specific markers of cardiovascular diseases (CVD) in order to stratify the cardiovascular risk, develop methods for their prevention, early diagnosis and treatment. In recent decades, considerable attention has been paid to plasma cell-free nucleic acids free: circulating cell-free DNA (cfDNA) and circulating non-coding RNA, in particular microRNA, which are considered as promising prognostic and diagnostic biomarkers of many pathological conditions, since they play a key role in the regulation of physiological and pathophysiological processes. This review covers current understanding of the potential of plasma cfDNA and microRNA assessment in cardiovascular patients as specific biomarkers for diagnosis, risk stratification, severity assessment and monitoring of CVD, with a focus on coronary artery disease, heart failure and cardiac allograft rejection, where this area of research is promising.

Keywords: cell-free DNA, microRNA, cardiovascular disease, heart transplantation, cardiac allograft rejection.

Relationships and Activities. The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation № 24-15-20016, <https://rscf.ru/project/24-15-20016/> and by the grant of the St. Petersburg Science Foundation (Agreement № 24-15-20016 dated May 24, 2024).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Korneva L. O.* ORCID: 0000-0002-6503-0310, Osipova M. A. ORCID: 0000-0003-3291-6884, Bortsova M. A. ORCID: 0000-0002-9694-7850, Kilina D. A. ORCID: 0000-0002-3919-5867, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Golovkin A. S. ORCID: 0000-0002-7577-628X, Kalinina O. V. ORCID: 0000-0003-1916-5705, Fedotov P. A. ORCID: 0000-0002-7452-1971.

*Corresponding author: ljubovkornewa@yandex.ru

Received: 01.01.2025 Revision Received: 25.02.2025 Accepted: 12.03.2025

For citation: Korneva L. O., Osipova M. A., Bortsova M. A., Kilina D. A., Kostareva A. A., Sitnikova M. Yu., Golovkin A. S., Kalinina O. V., Fedotov P. A. Cell-free

nucleic acids as biomarkers of cardiovascular diseases: prospects and limitations. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6S):6235. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6235. EDN JLKDRK

Ключевые моменты

- В последние годы получены данные о потенциале использования свободноциркулирующих нуклеиновых кислот в качестве ранних и специфических биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с целью разработки методов ранней диагностики, стратификации риска и прогнозирования течения заболевания.
- Уровень свободноклеточной ДНК повышен у пациентов с ССЗ, однако имеются противоречивые данные относительно его взаимосвязи с другими маркерами повреждения миокарда и его значимости в качестве маркеров различных патологических состояний.
- Оценка уровня и спектра циркулирующих микроРНК в плазме крови является перспективным подходом для разработки методов ранней диагностики, мониторинга и прогноза исхода различных патологических состояний при ССЗ.
- Уровни свободноклеточной ДНК и микроРНК могут быть специфическим маркером отторжения трансплантата сердца, что требует дальнейшего изучения.

Key messages

- In recent years, evidence has been obtained on the potential of circulating cell-free nucleic acids as early and specific biomarkers of cardiovascular diseases (CVD) in order to develop methods for early diagnosis, risk stratification and prognosis of the disease.
- The level of cell-free DNA is elevated in patients with CVD, but there are conflicting data regarding its relationship with other myocardial damage markers and its significance as markers of various pathological conditions.
- Assessment of plasma level and profile of circulating microRNAs is a promising approach for the development of methods for early diagnosis, monitoring and prognosis of the outcome of various pathological conditions in CVD.
- Levels of cell-free DNA and microRNA may be a specific marker of heart transplant rejection, which requires further study.

Согласно данным исследования Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors с 1950 по 2021гг продолжительность жизни во всем мире увеличилась на 22,7 лет благодаря усовершенствованию методов диагностики и лечения, увеличению доступности медицинской помощи [1]. Несмотря на успехи здравоохранения, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет 1/3 от всех причин летальности [2], и в Российской Федерации, США и Европейских странах достигает 850 тыс., 4 млн, и 697 тыс. человек в год, соответственно [3].

Наиболее встречающиеся ССЗ — ишемическая болезнь сердца (ИБС), являющаяся основной причиной смертности, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность (СН), фибрилляция предсердий, ревматическая болезнь сердца, кардиомиопатии, воспалительные заболевания эндокарда и миокарда [4].

К основным факторам риска развития ССЗ относятся возраст, пол, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), неправильное питание, гиподинамия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет (СД), риск тромбообразования, в т.ч. связанный с курени-

ем [5]. Дополнительными факторами риска являются этническая принадлежность, избыточные стрессовые факторы, тревожно-депрессивные расстройства, низкий социально-экономический статус и социальная поддержка [6]. За последние десятилетия значимо возросла заболеваемость ССЗ среди лиц от 18 до 39 лет ввиду роста вышеперечисленных факторов риска [7]. К 2050г ожидается дальнейший рост распространенности ССЗ во всех возрастных группах [8]. Актуальной задачей является поиск ранних и специфических маркеров ССЗ с целью стратификации риска развития ССЗ, разработки методов профилактики, ранней диагностики и лечения.

В последние десятилетия значительное внимание уделяется внеклеточным нуклеиновым кислотам в плазме крови: свободноциркулирующей внеклеточной ДНК (св-ДНК) [9] и циркулирующим некодирующим РНК [10], рассматривающиеся как перспективные прогностические и диагностические биомаркеры многих патологических состояний, т.к. они играют ключевую роль в регуляции физиологических и патофизиологических процессов, в т.ч. при ССЗ [10].

В статье представлен обзор современных представлений о свободноциркулирующих нуклеиновых кислотах (св-ДНК и микроРНК) в качестве потен-

циальных биомаркеров для диагностики, стратификации риска, оценки тяжести и мониторинга течения ССЗ, с акцентом на ИБС, хроническую СН (ХСН) и отторжение сердечного аллогraftа, где эта область исследований является многообещающей.

Методология исследования

Поиск литературных источников проводился в научных базах данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eLIBRARY.RU (<https://elibrary.ru/>), Embase ([embase.com](https://www.embase.com)), Web of science (<https://www.webofscience.com>), Google Scholar (scholar.google.com) за период 2004–2024 гг на основе сочетаний ключевых слов и их комбинаций: "внеклеточная ДНК", "малые некодирующие РНК", "микроРНК", "сердечно-сосудистые заболевания", "острый коронарный синдром", "ишемическая болезнь сердца", "инфаркт миокарда", "сердечная недостаточность", "артериальная гипертензия", "трансплантация сердца", "отторжение сердечного аллогraftа".

Результаты

Свободноциркулирующая внеклеточная ДНК

Св-ДНК образуется в результате апоптоза, приводящего к высвобождению более мелких фрагментов (60–500 п.н.), или некроза, обуславливающего высвобождение более крупных фрагментов (~10000 п.н.). В течение короткого времени она циркулирует в различных жидкостях организма [11] и может быть детектирована в плазме крови и других биологических жидкостях [12]. Механизмы, лежащие в основе утилизации св-ДНК, включают удаление макрофагами фрагментов св-ДНК из кровотока, поглощение ретикулоэндотелиальной системой печени и селезенки, а меньшая роль отводится фильтрации почечной системой и прямой деградации нуклеазами [13]. Время полувыведения св-ДНК из плазмы крови колеблется от 16 мин до 2 ч [14].

У здоровых людей большинство св-ДНК происходит из клеток костного мозга и крови, эндотелиальных клеток и гепатоцитов [15], физиологическая концентрация св-ДНК в плазме крови может колебаться в широком диапазоне от 1 до 16,8 нг/мл [16]. Повышение количества св-ДНК в кровотоке наблюдается при различных патофизиологических состояниях (при опухолевом росте, некрозе, апоптозе клеток) [17].

Выявлено, что у женщин в постменопаузе, не получающих заместительную гормональную терапию, повышение уровня св-ДНК коррелировало с уровнем артериального давления, жесткостью сосудистой стенки, изменением концентрации С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа, нарушением метаболизма глюкозы [18].

Kananen L, et al. (2022) изучили уровень св-ДНК в плазме крови 5385 человек в возрасте от 17 до 82 лет

в зависимости от наличия бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, артрита, остеопороза, СН, стенокардии, АГ, СД, онкологических заболеваний, инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения, а также от расчетного "индекса хрупкости", ассоциирующегося с риском неблагоприятных исходов [19]. Уровень св-ДНК был выше у мужчин, у курильщиков, а также у пожилых, более "хрупких" пациентов, не зависел от количества сопутствующих заболеваний. Положительная корреляция уровня св-ДНК была выявлена с С-реактивным белком, интерлейкином-6 и 3-гидроксibuтиратом [19].

Свободноциркулирующая внеклеточная ДНК при ИБС

Активно проводятся исследования, посвященные изучению взаимосвязи уровня св-ДНК в плазме крови при острых формах ИБС: ИМ и острый коронарный синдром (ОКС). Св-ДНК может аутокринным и паракринным путем активизировать процессы воспаления миокарда, способствуя прогрессированию систолической и диастолической дисфункции [20].

Сравнительный анализ содержания св-ДНК в плазме крови пациентов с ОКС (n=137), со стабильной стенокардией напряжения (n=13), здоровых добровольцев (n=60) выявил, что наиболее высокий уровень св-ДНК (2285,0 нг/мл [916,4;4857,3]) был характерен для пациентов с ОКС, промежуточное значение (202,3 нг/мл [112,7;256,1]) — для пациентов со стабильной стенокардией и самый низкий (118,3 нг/мл [81,1;221,1]) — для здоровых добровольцев (p<0,05) [21]. Содержание св-ДНК при нестабильной стенокардии составляло 802,1 нг/мл, без подъема сегмента ST (ОКСбпST) увеличивалось до 2725,9 нг/мл, а при подъеме сегмента ST достигало 5745,4 нг/мл, соответственно (p<0,05) [21]. Более высокое содержание св-ДНК в плазме крови ассоциировалось с более высоким риском неблагоприятных событий по шкале GRACE при ОКС: в группах низкого (<100 баллов) риска уровень св-ДНК составил 1791,9 [1197,9;3648,6] нг/мл, высокого (100–200 баллов) — 2635,1 [2344,9;5219,9] нг/мл, и очень высокого риска (>200 баллов) — 8161,8 [2688,3;9205,7] нг/мл (p<0,001). Отмечено, что уровень св-ДНК снижался через 7 дней после ОКС [21].

В группе пациентов с ИМ концентрация св-ДНК в плазме была значительно выше, чем у пациентов из контрольной группы (медиана 1,6% для ИМ vs 0% для контрольной группы) [22]. Значения св-ДНК сохранялись повышенными у пациентов с ИМ, несмотря на выполненные чрескожные коронарные вмешательства, снижаясь на 2 сут. после вмешательства. Одновременно наблюдалась схожая динамика уровней св-ДНК и высокочувствительного тропонина у пациентов с ИМ. Дополнительно у 95% пациентов

с ИМ в св-ДНК было обнаружено метилирование локуса *CORO6*, кодирующего актин-связывающий белок, который высоко экспрессируется в скелетных мышцах и сердце, играет важную роль в регуляции кластеризации ацетилхолиновых рецепторов в скелетных мышцах. При этом низкий уровень метилирования локуса *CORO6* в св-ДНК был характерен для пациентов с колоректальным раком, гепатоцеллюлярной карциномой и здоровых добровольцев (3,9%, 9,5% и 3%, соответственно), что свидетельствовало о кардиоспецифичности данного маркера [22].

В группе пациентов с ИМ уровень св-ДНК был значительно выше, чем у пациентов из группы риска по развитию ИМ, при этом исследованные группы не различались по возрасту, наличию других факторов риска: АГ, СД, дислипидемии и курению [23].

В исследовании Cuadrat RRC, et al. (2023) уровень св-ДНК у пациентов с ИМ достигал 60,65 нг/мл и статистически отличался от 2,68 нг/мл здоровых добровольцев [24]. По сравнению со здоровыми уровень св-ДНК был выше у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST ($p=0,0001$), ИМ без подъема сегмента ST ($p=0,0003$) и нестабильной стенокардией ($p=0,0006$), но различий в уровнях св-ДНК между этими формами острой ИБС выявлено не было ($p>0,05$) [24]. У пациентов с ИМ уровень св-ДНК отрицательно коррелировал с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и положительно — с креатинфосфокиназой, корреляция с уровнем тропонина крови в данном исследовании практически отсутствовала [24].

В проспективном когортном исследовании, включавшем 98 пациентов с ИМ, выявлена положительная корреляция высоких значений св-ДНК (выше медианного уровня — 14,39 нг/мл) с повышенным уровнем сердечного тропонина I ($r=0,377$, $p<0,001$) и растворимого белка подавления онкогенности 2 (sST2) ($r=0,443$, $p<0,001$) [25]. Кроме того, более высокий уровень св-ДНК (выше порогового значения: 9,227 нг/мл) был предиктором риска развития СН после ИМ (индекс $C=0,74$, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,733–0,748).

Согласно данным крупного метаанализа (2023), в 17 исследованиях ($n=1804$) было выявлено статистически значимое повышение уровня св-ДНК у пациентов с ИМ по сравнению с контрольной группой (суммарный SMD 3,47 (95% ДИ: 2,54–4,41, $p<0,001$)). Также было высказано предположение, что более высокие значения св-ДНК у пациентов с ИМ коррелируют с неблагоприятными клиническими событиями (развитие СН, повторный ИМ). Гетерогенность этих исследований была высокой ($I^2=98\%$, $p<0,001$), что затрудняет проведение общих выводов о диагностическом потенциале св-ДНК [26].

В исследовании Заиграева И.А. с др. (2024) у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST содержание

св-ДНК не отличалось до и через 24 ч после выполнения стентирования коронарных артерий. Однако уровень св-ДНК был ассоциирован с большей протяженностью стентированного сегмента и количеством стентов и риском выявления нарушений локальной сократимости [27].

Свободноциркулирующая внеклеточная ДНК при других заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Существенное повышение концентрации св-ДНК плазмы было выявлено у пациентов с АГ умеренного, высокого и очень высокого риска по сравнению со здоровыми добровольцами вне зависимости от длительности АГ: 227 [110;370] копий ДНК/мл и 88 [62;116] копий ДНК/мл, соответственно [28].

У пациентов с ХСН наблюдалось резкое повышение уровня св-ДНК до ~1500 нг/мл по сравнению со здоровыми добровольцами, у которых уровень колебался в пределах 10–50 нг/мл [20]. В исследовании Salzano A, et al. (2020) у пациентов со стабильной ХСН с ФВ ЛЖ $<50\%$ уровень св-ДНК был в 6 раз выше 19,4 [11,1;41,7] нг/мл, чем у здоровых добровольцев 3,4 [2,0;6,1] нг/мл ($p<0,001$). Обнаружена корреляция между содержанием св-ДНК и функциональным классом ХСН ($r=0,294$, $p=0,017$) и отсутствие таковой с полом, возрастом и эхокардиографическими показателями. Установлена ассоциация между показателем св-ДНК и числом декомпенсаций ХСН, летальностью в течение 30 мес. [29].

В проспективном наблюдательном исследовании выявлена статистически значимая обратная корреляция между уровнем св-ДНК и ФВ ЛЖ [30]. У пациентов с низкой ФВ ЛЖ ($<40\%$) уровень св-ДНК был значительно выше ($634,7\pm25,8$ нг/мл), чем у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) — $113,1\pm7,3$ нг/мл [30]. Обнаружена прямая умеренная связь концентраций св-ДНК и N-концевого промозгового натрийуретического пептида в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ $<40\%$ ($\rho=0,39$), которая отсутствовала в подгруппах сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ ($\rho=0,19$). При контроле лабораторных показателей через 6 мес. у пациентов с низкой ФВ ЛЖ ($<40\%$) на фоне квадротерапии ХСН наблюдалось значимое снижение св-ДНК ($555,7\pm41,7 \rightarrow 384,07\pm26,6$ нг/мл) и N-концевого промозгового натрийуретического пептида ($1456,9\pm187,9 \rightarrow 908,6\pm137,1$ пг/мл) [30].

Свободноциркулирующая внеклеточная ДНК как маркер отторжения трансплантированного сердца

В качестве возможной альтернативы эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) исследуется свободноциркулирующая ДНК донорского происхождения (св-дДНК), которая высвобождается из поврежденных клеток аллографта и может быть детектирована в плазме крови реципиента.

В многоцентровом исследовании (2019), включавшем 740 реципиентов, определение уровня св-дДНК в плазме крови методом NGS (секвенирование нового поколения) как биомаркера острого отторжения трансплантированного сердца показало положительную прогностическую ценность только на уровне 8,9% и отрицательную прогностическую ценность на уровне 97,1%, что не позволяет исключить необходимость биопсии [31].

В крупном проспективном исследовании, включавшем 171 пациента после трансплантации сердца со средним периодом наблюдения 17,7 мес. (12,1-23,6), оценку уровня св-дДНК проводили методом секвенирования дробовика (shotgun sequencing) с предварительным генотипированием донора и реципиента до трансплантации сердца для определения информативных полиморфизмов для каждой пары донор/реципиент [32]. В результате анализа было установлено, что уровень св-дДНК снижается до 0,13% (0,03-0,21) к 28 дню после операции, а в дальнейшем на фоне острого отторжения аллографта статистически значительно повышаются до 0,38% [IQR, 0,31-0,83%] по сравнению с контрольным уровнем 0,03% [IQR, 0,01-0,14%] ($p < 0,001$). Более того, повышение уровня св-дДНК наблюдалось раньше на 0,5 и 3,2 мес. по сравнению с результатами ЭМБ как при остром клеточном, так и при остром гуморальном отторжении. В данном исследовании определение уровня св-дДНК показало отрицательную прогностическую ценность на уровне 99%, что позволяет исключить в 81% необходимость ЭМБ [32].

Некодирующие внеклеточные РНК

Некодирующие РНК (нкРНК) представляют собой многочисленный гетерогенный пул РНК разнообразных по длине, форме и способу образования; характеризуются повсеместным распространением и высокой стабильностью; свободно циркулируют в разнообразных биологических жидкостях в составе белковых комплексов и внеклеточных везикул; участвуют в регуляции сигнальных путей и биологических процессов; обладают аутокринным, паракринным и эндокринным действием. Среди нкРНК описаны малые некодирующие РНК (<200 нуклеотидов), к которым относятся микроРНК (miR), PIWI-взаимодействующие РНК (piwiRNA), малые ядрышковые РНК (snoRNA), фрагменты транспортных РНК (tRF), малые ядерные РНК (snRNA), малые интерферирующие РНК (siRNA), длинные некодирующие РНК (>200 нуклеотидов, lncRNA), и кольцевые ковалентно-замкнутые некодирующие РНК (circRNA) [10].

За последние десятилетия среди нкРНК подавляющее количество исследований было посвящено изучению роли микроРНК, наиболее распространенному классу малых нкРНК, которые способны свя-

зываться с 3'UTR матричной РНК и регулировать трансляцию белка, снижая стабильность матричной РНК или активируя ее деградацию. В геноме человека идентифицировано >2300 генов микроРНК с характерными временными и тканеспецифичными паттернами экспрессии, при этом одна микроРНК может регулировать широкий спектр-мишеней [33]. Профили экспрессии микроРНК в клетках, в жидкостях организма и внеклеточных везикулах варьируют в широких диапазонах в норме и при патологии, отражая активные биологические процессы, что позволяет их рассматривать в качестве диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней, в т.ч. при ССЗ.

МикроРНК при ССЗ

В патогенезе ССЗ изменение экспрессии микроРНК может влиять на развитие эндотелиальной дисфункции, фиброза, гипертрофии кардиомиоцитов, обуславливать окислительный стресс, воспаление сосудов, за счет регуляции биологических процессов, ассоциированных с ремоделированием сосудов и кардиомиоцитов [34]. При гипертрофии миокарда, ИМ, аритмиях, АГ было обнаружено нарушение профилей miR-1 и miR-133, высоко экспрессирующихся в миоцитах и участвующих в развитии и функционировании кардиомиоцитов [34].

Многочисленные исследования были посвящены поиску микроРНК в качестве ранних биомаркеров ИМ и ОКС [34, 35]. Повышение уровня miR-1-3p, miR-19b-3p, miR-208a, miR-223-3p, miR-483-5p и miR-499a-5p в плазме крови может служить перспективными ранними биомаркерами ИМ в течение первых 4 ч после появления симптомов, повышая в сочетании с классическими биомаркерами (тропонин и креатинкиназа МВ) диагностическую чувствительность и специфичность неинвазивных биомаркеров при ИМ [35].

Повышение экспрессии miR-21-5p и miR-221-5p в моноцитах крови пациентов было ассоциировано с риском развития ИБС [36]. Повышенный уровень экспрессии miR-21-5p и miR-146a-5p выявили в плазме крови у пациентов с ОКС, по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с АГ, однако разницы между ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST обнаружено не было [37]. Низкий уровень miR-21a и высокий уровень miR-221 в плазме крови были характерны для пациентов с различными вариантами ИБС, включая ишемию без коронарной обструкции, в отличие от здоровых добровольцев [38].

В исследовании Wang X, et al. (2020) проводился поиск микроРНК, которые могут быть маркерами для диагностики ИБС, были выявлены четыре микроРНК (miR10a-5p, miR-126-3p, miR-210-3p, miR-423-3p), концентрация которых в сыворотке была

значительно снижена при ИБС по сравнению со здоровыми лицами [39]. Yu H, et al. (2021) обнаружили, что у пациентов с ИБС наблюдалась значимо более низкая концентрация miR-101a, чем у пациентов из группы контроля ($p < 0,001$), кроме того, имелась обратная корреляция между уровнем miR-101a и тяжестью течения ИБС, а также липидным профилем [40]. Кросс-секционное исследование установило, что уровень экспрессии miRNA-203 в сыворотке крови отражал уровень экспрессии в миокарде и коррелировал со степенью коронарного атеросклероза у пациентов перед аортокоронарным шунтированием по сравнению с пациентами перед операцией на сердечном клапане [41].

МикроРНК как маркер отторжения трансплантированного сердца

Экспериментальные исследования подтверждают вовлеченность микроРНК в молекулярные процессы, опосредующие отторжение трансплантированного сердца [42, 43]. При изучении профиля микроРНК в образцах миокарда мышей и в образцах ЭМБ человека установлено, что острая реакция отторжения аллогraftа сопровождалась повышением уровня девяти микроРНК (miR-21, miR-142-3p, miR-142-5p, miR-146a, miR-146b, miR-155, miR-222, miR-223 и miR-494) и понижением уровня miR-149-5p [42]. В экспериментальной мышинной модели снижение уровня наиболее суперэкспрессированной miR-155 сопровождалось ослаблением внутритрансплантатного воспаления и замедлением отторжения [42]. Также на мышинной модели с трансплантированным сердцем было выявлено, что на фоне инъекций интерлейкина-10 наблюдалось уменьшение выраженности хронического отторжения сердечного трансплантата за счет подавления экспрессии miR-155 в тканях сердца и макрофагах, что указывает на возможность ее использования в качестве потенциальной терапевтической мишени при лечении хронического отторжения сердечного трансплантата [43].

В исследовании, включавшем 113 реципиентов сердца, 7 микроРНК (miR-10a, miR-21, miR-31, miR-92a, miR-142-3p, miR-155 и miR-451) имели значимые изменения в профиле экспрессии у реципиентов с подтвержденным острым отторжением в отличие от реципиентов без отторжения [44]. Более того, изменение уровня miR-10a, miR-31, miR-92a и miR-155 в сыворотке крови полностью коррелировало с их экспрессией в тканях трансплантированного сердца, что позволило четко дифференцировать пациентов с отторжением аллотрансплантата от пациентов без отторжения (miR-10a (AUC=0,975), miR-31 (AUC=0,932), miR-92a (AUC=0,989) и miR-155 (AUC=0,998, $p < 0,0001$)) [44]. В исследовании Великого Д.А. и др. (2020), включавшем 46 реципиентов сердца, уровни экспрессии miR-101 и miR-27

у реципиентов с острым отторжением достоверно отличались от показателей у реципиентов без отторжения ($p=0,04$ и $p=0,03$, соответственно) [45].

Комбинированная оценка уровня экспрессии miR-652-3p и miR-144-3p в плазме крови реципиентов сердца показала высокую диагностическую ценность (AUC=0,794 при 1R и AUC=0,892 при $\geq 2R$, $p < 0,0001$) при диагностике острого криза клеточного отторжения аллогraftа даже при клинически незначимых степенях отторжения и вне зависимости от срока после трансплантации сердца [46].

Результаты многоцентрового проспективного исследования, включавшего комплексный анализ профиля малых нкРНК в плазме крови пациентов с трансплантированным сердцем методом NGS секвенирования и клинических данных, позволили определить 12 микроРНК, специфичных для клеточного отторжения (AUC 0,92 (95% ДИ: 0,86-0,98)), и 17 микроРНК, специфичных для гуморального отторжения (AUC 0,82 (95% ДИ: 0,74-0,90)) [47]. При валидации микроРНК панели для клеточного отторжения в ретроспективном исследовании AUC составил 0,72 (95% ДИ: 0,59-0,82) [47].

Заключение

Результаты исследований показывают, что повышение концентрации св-ДНК в плазме крови может колебаться в широких диапазонах при целом ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы. Повышенный уровень св-ДНК может являться надежным признаком ОКС и его тяжести на ранних сроках его развития, а также маркером тяжести течения ИБС. Обнаружена ассоциация между уровнем св-ДНК и функциональным классом ХСН, числом декомпенсаций ХСН, уровнем ФВ ЛЖ. Св-ДНК может являться биомаркером для ранней диагностики отторжения сердечного трансплантата, но сложность методологических подходов оценки данного биомаркера у реципиентов сердца и их высокая стоимость являются препятствием для внедрения в клиническую практику. Дополнительно быстрая потеря стабильности св-ДНК затрудняет использование этого маркера в рутинной лабораторной практике.

В свою очередь, физиологическая внеклеточная циркуляция микроРНК в составе белковых комплексов и внеклеточных везикул обеспечивает целостность микроРНК в течение длительного периода времени, что обуславливает их эффективное использование в качестве диагностических маркеров по сравнению с св-ДНК. Результаты исследований микроРНК свидетельствуют о том, что оценка спектра циркулирующих микроРНК является перспективным подходом для ранней диагностики, мониторинга и прогноза исхода различных патологических состояний при ССЗ. Однако необходимо проведение расширенных кросс-секционных популяционных

исследований для оценки прогностической диагностической значимости таргетных микроРНК, разработки и валидации целевых панелей, а также методологических подходов для оценки уровня экспрессии микроРНК в биологических образцах.

Литература/References

- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study. Seattle, WA: IHME, 2024.
- Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP, et al. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1273-85. doi:10.1056/NEJMoa2206916.
- Egorenko SN, Afonin MM, Bobkova NA, et al. Russian Statistical Yearbook: Statistical Handbook. Moscow: Federal State Statistics Service (Rosstat), 2023. p. 701. (In Russ.) Егоренко С.Н., Афонин М.М., Бобкова Н.А. и др. Российский статистический ежегодник: Статистический сборник. М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2023. 701 с.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1958-9. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.039.5.
- Bays HE, Agarwala A, German C, et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors — 2022. *Am J Prev Cardiol*. 2022;10:100342. doi:10.1016/j.ajpc.2022.100342.
- An J, Zhang Y, Muntner P, et al. Recurrent Atherosclerotic Cardiovascular Event Rates Differ Among Patients Meeting the Very High Risk Definition According to Age, Sex, Race/Ethnicity, and Socioeconomic Status. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(23):e017310. doi:10.1161/JAHA.120.017310.
- Sun J, Qiao Y, Zhao M, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases in youths and young adults aged 15-39 years in 204 countries/territories, 1990-2019: a systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Med*. 2023;21(1):222. doi:10.1186/s12916-023-02925-4.
- Joynt Maddox KE, Elkind MSV, Aparicio HJ, et al. Forecasting the Burden of Cardiovascular Disease and Stroke in the United States Through 2050-Prevalence of Risk Factors and Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;150(4):e65-e88. doi:10.1161/CIR.0000000000001256.
- de Miranda FS, Barauna VG, dos Santos L, et al. Properties and Application of Cell-Free DNA as a Clinical Biomarker. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9110. doi:10.3390/ijms22179110.
- Jiapaer Z, Li C, Yang X, et al. Extracellular Non-Coding RNAs in Cardiovascular Diseases. *Pharmaceutics*. 2023;15(1):155. doi:10.3390/pharmaceutics15010155.
- Oellerich M, Budde K, Osmanodja B, et al. Donor-derived cell-free DNA as a diagnostic tool in transplantation. *Front Genet*. 2022;13. doi:10.3389/fgene.2022.1031894.
- Nuzzo PV, Berchuck JE, Korthauer K, et al. Detection of renal cell carcinoma using plasma and urine cell-free DNA methylomes. *Nat Med*. 2020;26(7):1041-3. doi:10.1038/s41591-020-0933-1.
- Han DSC, Ni M, Chan RWY, et al. The Biology of Cell-free DNA Fragmentation and the Roles of DNASE1, DNASE1L3, and DFFB. *The American Journal of Human Genetics*. 2020;106(2):202-14. doi:10.1016/j.ajhg.2020.01.008.
- Han DSC, Lo YMD. The Nexus of cfDNA and Nuclease Biology. *Trends in Genetics*. 2021;37(8):758-70. doi:10.1016/j.tig.2021.04.005.
- Ranucci R. Cell-Free DNA: Applications in Different Diseases. *Methods Mol Biol*. 2019; 1909:3-12. doi:10.1007/978-1-4939-8973-7_1.
- Alborelli I, Generali D, Jermann P, et al. Cell-free DNA analysis in healthy individuals by next-generation sequencing: a proof of concept and technical validation study. *Cell Death Dis*. 2019;10(7):534. doi:10.1038/s41419-019-1770-3.
- Aliyeva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, et al. Cell-free DNA and cardiovascular diseases. *RMJ*. 2022;5:26-9. (In Russ.) Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А. и др. Внеклеточная ДНК и сердечно-сосудистые заболевания. *РМЖ*. 2022;5:26-9.
- Polina IA, Ilatovskaya DV, DeLeon-Pennell KY. Cell free DNA as a diagnostic and prognostic marker for cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2020;503:145-50. doi:10.1016/j.cca.2020.01.013.
- Kananen L, Hurme M, Bürkle A, et al. Circulating cell-free DNA in health and disease — the relationship to health behaviours, ageing phenotypes and metabolomics. *Geroscience*. 2023;45(1):85-103. doi:10.1007/s11357-022-00590-8.
- Dutta A, Das M, Ghosh A, Rana S. Molecular and cellular pathophysiology of circulating cardiomyocyte-specific cell free DNA (cfDNA): Biomarkers of heart failure and potential therapeutic targets. *Genes Dis*. 2023;10(3):948-59. doi:10.1016/j.gendis.2022.08.008.
- Cui M, Fan M, Jing R, et al. Cell-Free Circulating DNA: A New Biomarker for the Acute Coronary Syndrome. *Cardiology*. 2013;124(2):76-84. doi:10.1159/000345855.
- Ren J, Jiang L, Liu X, et al. Heart-specific DNA methylation analysis in plasma for the investigation of myocardial damage. *J Transl Med*. 2022;20(1):36. doi:10.1186/s12967-022-03234-9.
- Wang L, Xie L, Zhang Q, et al. Plasma nuclear and mitochondrial DNA levels in acute myocardial infarction patients. *Coron Artery Dis*. 2015;26(4):296-300. doi:10.1097/MCA.0000000000000231.
- Cuadrat RRC, Kratzer A, Arnal HG, et al. Cardiovascular disease biomarkers derived from circulating cell-free DNA methylation. *NAR Genom Bioinform*. 2023;5(2):lqad061. doi:10.1093/nargab/lqad061.
- Zhang Q, He X, Ling J, Xiang Q, et al. Association Between Circulating Cell-Free DNA Level at Admission and the Risk of Heart Failure Incidence in Acute Myocardial Infarction Patients. *DNA Cell Biol*. 2022;41(8):742-9. doi:10.1089/dna.2022.0238.
- Tan E, Liu D, Perry L, et al. Cell-free DNA as a potential biomarker for acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2023;47:101246. doi:10.1016/j.ijcha.2023.101246.
- Zaigraev IA, Fomenko AN, Krotenko NP, et al. Association of cell-free DNA with the length of ulcerated plaque in the infarct-related artery and the myocardial infarct size among patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):5957. (In Russ.) Заиграев И.А., Фоменко А.Н., Кротенко Н.П. и др. Ассоциация внеклеточной ДНК с протяженностью изъязвленной атеросклеротической бляшки в инфаркт-зависимой артерии и объемом поражения миокарда среди больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подлежащих чрескожному коронарному вмешательству. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5957. doi:10.15829/1560-4071-2024-5957.
- Trofimova EA, Kireeva VV, Usovskiy YuK, et al. Circulating free DNA in hypertensive patients with high cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4709. (In Russ.) Трофимова Е.А., Киреева В.В., Усольцев Ю.К. и др. Свободно циркулирующая ДНК у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4709. doi:10.15829/1560-4071-2022-4709.
- Salzano A, Israr MZ, Garcia DF, et al. Circulating cell-free DNA levels are associated with adverse outcomes in heart failure: testing liquid biopsy in heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(9):e28-e31. doi:10.1177/2047487320912375.
- Kolesnikova EV, Myachina OV, Pashkov AN. Relationship between free circulating DNA levels, ejection fraction and brain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure: prospective observational study. *Cardiosomatics*. 2023;14(3):167-75. (In Russ.) Колесникова Е.В., Мячина О.В., Пашков А.Н. Взаимосвязь уровня свободно циркулирующей ДНК с показателем фракции выброса и количеством мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: проспективное наблюдательное исследование. *CardioСоматика*. 2023;14(3):167-75. doi:10.17816/CS456434.
- Khush KK, Patel J, Pinney S, et al. Noninvasive detection of graft injury after heart transplant using donor-derived cell-free DNA: A prospective multicenter study. *American Journal of Transplantation*. 2019;19(10):2889-99. doi:10.1111/ajt.15339.
- Agbor-Enoh S, Shah P, Tunc I, et al. Cell-Free DNA to Detect Heart Allograft Acute Rejection. *Circulation*. 2021;143(12):1184-97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049098.
- Diener C, Keller A, Meese E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic. *Trends Genet*. 2022;38(6):613-26. doi:10.1016/j.tig.2022.02.006.
- Searles CD. MicroRNAs and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep*. 2024; 26(2):51-60. doi:10.1007/s11886-023-02014-1.
- Wang B, Li Y, Hao X, et al. Comparison of the Clinical Value of miRNAs and Conventional Biomarkers in AMI: A Systematic Review. *Front Genet*. 2021;12:668324. doi:10.3389/fgene.2021.668324.
- Torres-Paz YE, Gamboa R, Fuentevilla-Álvarez G, et al. Overexpression of microRNA-21-5p and microRNA-221-5p in Monocytes Increases the Risk of Developing Coronary Artery Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10). doi:10.3390/ijms24108641.
- Zhelankin AV, Stonogina DA, Vasiliev SV, et al. Circulating Extracellular miRNA Analysis in Patients with Stable CAD and Acute Coronary Syndromes. *Biomolecules*. 2021;11(7):962. doi:10.3390/biom11070962.
- Iusupova AO, Pakhtusov NN, Slepova OA, et al. MiRNA-21a, miRNA-145, and miRNA-221 Expression and Their Correlations with WNT Proteins in Patients with Obstructive and Non-Obstructive Coronary Artery Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17613. doi:10.3390/ijms242417613.
- Wang X, Dong Y, Fang T, et al. Circulating MicroRNA-423-3p Improves the Prediction of Coronary Artery Disease in a General Population- Six-Year Follow-up Results From the China-Cardiovascular Disease Study. *Circ J*. 2020;84(7):1155-62. doi:10.1253/circj.CJ-19-1181.

-
40. Yu H, Tu YF, Liu HM, et al. Diagnostic utility of circulating plasma microRNA-101a in severity of coronary heart disease. *Ir J Med Sci.* 2021;190:1391-6. doi:10.1007/s11845-021-02512-7.
 41. Polyakova EA, Zaraiskii MI, Mikhaylov EN, et al. Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: A cross-sectional study. *Int J Cardiol.* 2021;322:9-15. doi:10.1016/j.ijcard.2020.08.043.
 42. Van Aelst LNL, Summer G, Li S, et al. RNA Profiling in Human and Murine Transplanted Hearts: Identification and Validation of Therapeutic Targets for Acute Cardiac and Renal Allograft Rejection. *Am J Transplant.* 2016;16(1):99-110. doi:10.1111/ajt.13421.
 43. Kong G, Chen Y, Liu Z, et al. Adenovirus-IL-10 relieves chronic rejection after mouse heart transplantation by inhibiting miR-155 and activating SOCS5. *Int J Med Sci.* 2023; 20(2):172-85. doi:10.7150/ijms.77093.
 44. Duong Van Huyen JP, Tible M, Gay A, et al. MicroRNAs as non-invasive biomarkers of heart transplant rejection. *Eur Heart J.* 2014;35(45):3194-202. doi:10.1093/eurheartj/ehu346.
 45. Velikiy DA, Gichkun OE, Sharapchenko SO, et al. MicroRNA expression levels in early and long-term period following heart transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020;22(1):26-34. (In Russ.) Великий Д.А., Гичкун О.Е., Шарпченко С.О. и др. Уровень экспрессии микроРНК в ранние и отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020;22(1):26-34. doi:10.15825/1995-1191-2020-1-26-34.
 46. Pérez-Carrillo L, Sánchez-Lázaro I, Triviño JC, et al. Combining Serum miR-144-3p and miR-652-3p as Potential Biomarkers for the Early Diagnosis and Stratification of Acute Cellular Rejection in Heart Transplantation Patients. *Transplantation.* 2023;107(9):2064-72. doi:10.1097/TP.0000000000004622.
 47. Shah P, Agbor-Enoh S, Bagchi P, et al. Circulating microRNAs in cellular and antibody-mediated heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(10):1401-13. doi:10.1016/j.healun.2022.06.019.