

Перспективы использования miRNA-378 в качестве сердечно-сосудистого биологического маркера: обзор литературы

Алиева А.М.¹, Хаджиева Н.Х.², Байкова И.Е.¹, Рахаев А.М.³, Котикова И.А.¹, Никитин И.Г.¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

² Клиника генетики ДНК «МедЭстет», Москва, Россия;

³ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

АННОТАЦИЯ



В настоящее время ведётся активный поиск новых биологических маркеров и терапевтических мишеней с целью разработки эффективных подходов к стратификации риска и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Особый интерес исследователей привлекают микроРибонуклеиновые кислоты (miRNAs). MiRNAs относятся к классу эндогенных малых некодирующих RNA. MiRNAs регулируют транскрипцию важных участников процессов пролиферации, дифференцировки, клеточного роста и тканевого ремоделирования при ССЗ. В настоящее время miRNA-378 анализируется в роли биологического маркера ССЗ. В представленной статье описана регуляторная роль miRNA-378 и приведены весоные доказательства целесообразности использования её в качестве биомаркера. Требуются дальнейшие доклинические и клинические исследования для выявления потенциальных преимуществ использования miRNA-378 в качестве биологического маркера при ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; биологические маркеры; микроРибонуклеиновая кислота-378.

Для цитирования:

Алиева А.М., Хаджиева Н.Х., Байкова И.Е., Рахаев А.М., Котикова И.А., Никитин И.Г. Перспективы использования miRNA-378 в качестве сердечно-сосудистого биологического маркера: обзор литературы // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 3. С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS632226>

Рукопись получена: 19.05.2024

Рукопись одобрена: 14.08.2024

Опубликована онлайн: 30.08.2024

Prospects of using miRNA-378 as a cardiovascular biological marker: a literature review

Amina M. Alieva¹, Nyurzhanna Kh. Khadzhieva², Irina E. Baykova¹, Alik M. Rakhaev³,
Irina A. Kotikova¹, Igor G. Nikitin¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Clinic of DNA Genetics “MedEstet”, Moscow, Russia;

³ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

ABSTRACT

Currently, there is an active search for new biological markers and therapeutic targets in order to develop effective approaches to risk stratification and secondary prevention of cardiovascular diseases (CVD). Microribonucleic acids (miRNAs) are of particular interest to researchers. MiRNAs belong to the class of endogenous small non-coding RNAs. MiRNAs regulate the transcription of important players in proliferation, differentiation, cell growth, and tissue remodeling in CVD. miRNA-378 is currently being analyzed as a biological marker for CVD. This article describes the regulatory role of this miRNA-378 and provides strong evidence for the feasibility of using it as a biomarker. Further preclinical and clinical studies are required to identify the potential benefits of using miRNA-378 as a biological marker in CVD.

Keywords: cardiovascular diseases; biological markers; micro ribonucleic acid-378.

To cite this article:

Alieva AM, Khadzhieva NK, Baykova IE, Rakhaev AM, Kotikova IA, Nikitin IG. Prospects of using miRNA-378 as a cardiovascular biological marker: a literature review. *CardioSomatics*. 2024;15(3):XX-XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS632226>

Received: 19.05.2024

Accepted: 14.08.2024

Published online: 30.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время активно изучаются эпигенетические процессы, участвующие в регуляции функции сердечно-сосудистой системы, к числу которых относят и регуляторную роль микроРибонуклеиновых кислот (микроРНК, miRNAs) [1]. MiRNAs являются эндогенными, некодирующими одноцепочечными малыми RNAs, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и биологические процессы, такие как пролиферация и дифференцировка клеток, воспаление, фиброз, апоптоз и другие [2]. Было показано, что отдельные miRNAs влияют на экспрессию ряда генов, и, наоборот, экспрессия отдельных генов может регулироваться несколькими miRNAs [2]. Доказано, что miRNAs являются важными участниками в сложных биопроцессах, ассоциированных со многими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [3–5]. Значимые изменения уровня экспрессии miRNAs при различных патологиях позволили рассматривать их в качестве перспективных биологических маркеров. Для них свойственны три важных критерия так называемого идеального биомаркера:

- достаточно высокая стабильность в биологических жидкостях;
- устойчивость к влияниям извне, что позволяет эффективно выделять циркулирующие miRNAs из биологических жидкостей;
- сопоставимость профилей miRNAs в норме у мужчин и женщин, а также у людей разных возрастных групп [6].

Основной недостаток miRNAs — высокая вариабельность уровня экспрессии, зависящая от разнообразных факторов [6]. MiRNAs в крови присутствуют в чрезвычайно низких концентрациях, но достаточных для их обнаружения при количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени [6]. В настоящее время микроРибонуклеиновая кислота-378 (miRNA-378) изучается в роли биологического маркера кардиоваскулярной патологии. Имеющиеся результаты экспериментальных и клинических исследований показали серьёзную роль miRNA-378 при ССЗ [7].

Цель работы — проанализировать исследования, посвящённые изучению miRNA-378 при сердечно-сосудистой патологии.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В статье представлен обзор актуальных публикаций, проведён анализ литературных источников, включивший все релевантные публикации в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), eLibrary, Google Scholar, Science Direct. Дата последнего поискового запроса — 17.05.2024 г. Глубина поиска составила 15 лет. Для всех найденных публикаций были изучены библиография и списки цитирования с целью выявления дополнительных, не обнаруженных ранее, статей. Проведено изучение публикаций по следующим ключевым словам: «сердечно-сосудистые заболевания», «биологические маркеры», «микроРНК-378», «cardiovascular diseases», «biological markers», «microRNA-378». Всего было проанализировано 107 работ, из которых было отобрано 42 источника (наиболее актуальные экспериментальные, клинические исследования и обзоры литературы). Из анализа исключали материалы, авторство которых не установлено, учебные пособия, околонуучные интернет-ресурсы, а также публикации, не соответствующие тематике исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ miRNA-378

MiRNAs регулируют транскрипцию порядка 60% генов, в том числе важных участников процессов пролиферации, дифференцировки, клеточного роста и тканевого ремоделирования при сердечно-сосудистой патологии [8, 9]. MiRNAs состоят из 19–25 нуклеотидов, имеют длину от 21 до 23 пар оснований [9]. В настоящее время открыто более 2000 видов miRNAs [9]. MiRNAs связываются с 3'-нетранслированными областями (UTR) матричных РНК (mRNA), чтобы ингибировать их трансляцию или индуцировать их деградацию, тем самым подавляя экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [8, 9]. Синтез и процессинг созревания miRNAs требуют координации нескольких ферментов и белков [8, 9]. Изначально RNA-полимераза синтезирует первичные miRNAs (pri-miRNA) [9]. Стволовая петля на pri-miRNAs «вырезается» из исходного транскрипта двухцепочечной рибонуклеазой III (ген DROSHA) в ядре, в результате чего образуется пре-miRNA (pre-miRNA), которая является двухцепочечной [8, 10]. Далее pre-miRNA транспортируется экспортом-5 в цитоплазму и расщепляется эндонуклеазой DICER (фермент из семейства рибонуклеазы III) [10]. Под действием хеликазы образуются две одиночные нити, одна из которых образует RNA-индуцированный комплекс выключения гена (RISC) вместе с белком Argonaute (AGO; белки, являющиеся каталитическими компонентами RISC), а другая разрушается (рис. 1) [10].

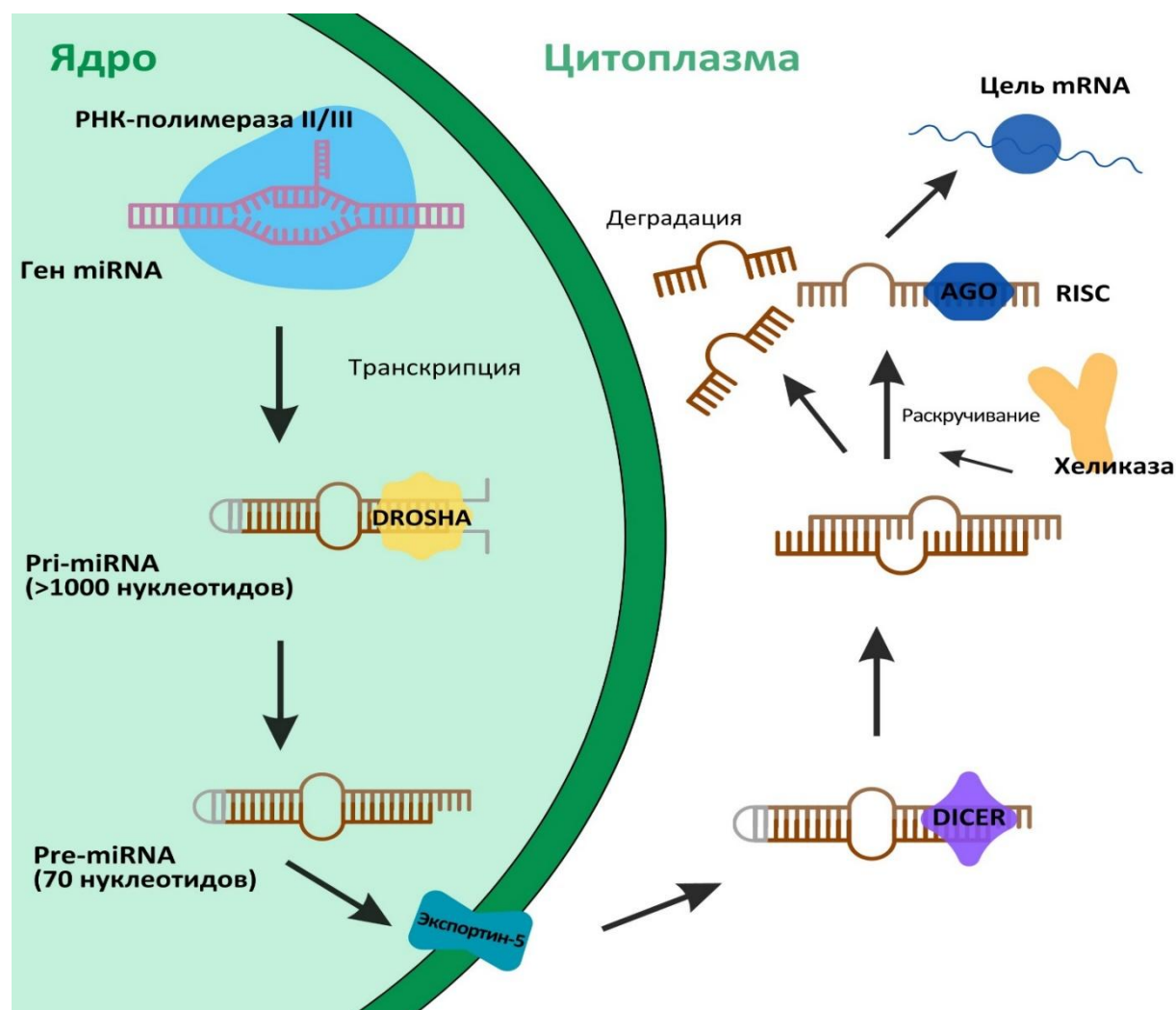


Рис. 1. Синтез и процессинг miRNA. Рисунок адаптирован и переведён на русский язык из статьи Kuang Z., Wu J., Tan Y., et al. MicroRNA in the Diagnosis and Treatment of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity // Biomolecules. 2023. Vol. 13, № 3. P. 568. doi: 10.3390/biom13030568. Эта статья находится в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Примечание. miRNA — микрорибонуклеиновая кислота, pri-miRNA — первичная miRNA, pre-miRNA — предшественник miRNA, DICER — фермент рибонуклеаза из семейства RNКазы III, DROSHA — двухцепочечная рибонуклеаза III; RISC — RNA-индуцированный комплекс выключения гена, AGO — белок Argonaute.

Fig. 1. Synthesis and processing of miRNA (Kuang Z., Wu J., Tan Y., et al. MicroRNA in the Diagnosis and Treatment of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity // Biomolecules. 2023. Vol. 13, № 3. P. 568. doi: 10.3390/biom13030568. This article can be used under the Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)).

Note. miRNA — microribonucleic acid, pri-miRNA — primary miRNA, pre-miRNA — miRNA precursor, DICER — ribonuclease enzyme from the RNase III family, DROSHA — double-stranded ribonuclease III, RISC — RNA-induced gene shutdown complex, AGO — Argonaute protein.

Существует несколько вариантов miRNAs-378 (378a/b/c/d/e/f/g/h/i/j), все они кодируются разными генами, но обладают общими регуляторными мишенями, поскольку имеют одну и ту же последовательность. Pre-miRNA даёт начало ведущей (miRNA-378a-3p) и «пассажирской» цепи (miRNA-378a-5p) [7, 9]. У человека miRNA-378a является наиболее экспрессируемой [7, 9]. Последовательность зрелых цепей miRNA-378a отличается высокой консервативностью между видами, при этом цепь miRNA-378a-5p идентична как у человека, так и у мышей, а цепь miRNA-378a-3p отличается только одним нуклеотидом [7, 9].

miRNA-378 и СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ДАННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как известно, miRNAs являются важными регуляторами аутофагии [3, 7, 9]. Данные Y. Li и соавт. (2018) показали, что реагирующий на метаболический стресс miRNA-378 способствует аутофагии и ингибирует апоптоз клеточно-автономным образом [11]. MiRNA-378 способствует инициации аутофагии через мишень рапамицина (mTOR), киназу ULK1, поддерживает аутофагию через фактор транскрипции Forkhead box class O и фосфоинозитид-зависимую протеинкиназу 1 (PDK1) [11]. MiRNA-378 подавляет инициацию собственного апоптоза, непосредственно воздействуя на каспазу 9 (CASP9) [11].

В условиях гипоксии miRNAs претерпевают определенные изменения, miRNA-378 считается потенциальным биомаркером гипоксии [12]. J. Zhang и соавт. (2017) установили, что экзосомы в условиях ранней гипоксии подавляют апоптоз за счёт гиперэкспрессии miRNA-378-3p [13]. Y. Xing и соавт. (2014) подтвердили, что гиперэкспрессия miRNA-378a-5p в мезенхимальных стволовых клетках в условиях гипоксии ингибирует их апоптоз и способствует экспрессии генов, связанных с ангиогенезом [14].

Как известно, miRNAs являются важными участниками ангиогенеза [3, 7, 9]. Согласно данным H. Zhang и соавт. (2018), miRNA-378 оказывает положительное влияние на ангиогенез в эндотелиальных клетках [15]. C. Templin и соавт. (2017) продемонстрировали, что miRNA-378 является важным регулятором проангиогенной способности клеток-предшественников CD34⁺ и её стимулирующего действия на эндотелиальные клетки [16].

Доказано, что экспрессия коактиватора гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1-альфа (PGC-1 α), значительно снижается в атеросклеротических сосудах [17]. PGC-1 α регулирует miRNA-378a посредством связывания с ядерным респираторным фактором 1 (NRF1) в гладкомышечных клетках

сосудов (СГМК). Снижение экспрессии PGC-1 α может быть причиной подавления miRNA-378a в СГМК при атеросклерозе [17]. Кроме того, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) и толл-подобный рецептор 8 (TLR8), которые, как известно, aberrантно активируются в атерогенных сосудах, были идентифицированы как прямые мишени miRNA-378a [17]. Повышение регуляции miRNA-378a *in vitro* заметно ингибировало индуцированную свободными жирными кислотами пролиферацию, миграцию и воспаление СГМК посредством влияния на IGF1 и TLR8 [17]. Таким образом, эти результаты подчёркивают защитную роль регуляторной оси PGC-1 α /NRF1/miRNA-378a при атеросклерозе и предполагают, что miRNA-378a является потенциальной терапевтической мишенью для лечения данной патологии [17].

Сигнальный регуляторный белок альфа (SIRP α) является важной сигнальной молекулой, которая модулирует воспалительные реакции в макрофагах [18]. Исследование W. Chen и соавт. (2019) было направлено на выявление miRNAs, которые регулируют транскрипцию SIRP α , и изучение их роли в модуляции фагоцитоза, дифференцировки и оттоке холестерина в макрофагах. Авторы показали, что miRNA-378a регулирует SIRP α -опосредованный фагоцитоз и поляризацию макрофагов прямым или непрямым путём. Это исследование может открыть новый путь для стимулирования обратного транспорта холестерина макрофагами и предотвращения прогрессирования атеросклероза [18].

Исследование W. Yuan и соавт. (2022) было посвящено роли miRNA-378a-3p при пироптозе кардиомиоцитов. Авторы установили, что miRNA-378a-3p блокирует активацию путей NLRP3 (криопирин)/CASP9/GSDMD (гасдермин D), что приводит к ослаблению пироптоза [19].

Ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда (ИРП) является актуальной проблемой в сердечно-сосудистой хирургии, так как восстановление кровотока в ишемизированной области миокарда может приводить к повреждению кардиомиоцитов за счёт неблагоприятных метаболических изменений [20, 21]. Работа R. Zhou и соавт. (2021) была направлена на изучение терапевтических аспектов средства для ингаляционного наркоза изофлурана (ISO) при ИРП. В условиях ИРП наблюдалось снижение уровня miRNA-378 и повышение уровня митоген-активируемой белковой киназы 1 (MAPK1). ISO повышал уровень miRNA-378 до уровня MAPK1. ISO улучшал гемодинамические показатели, уменьшал повреждение миокарда, снижал скорость апоптоза и выраженность воспалительной инфильтрации. Усиление экспрессии miRNA-378 дополнительно усиливало защитное действие ISO [20]. Согласно данным T. Yan и соавт. (2022), при ИРП miRNA-378a-3p может участвовать в защитном эффекте салидрозида (экстракт корня родиолы розовой) при апоптозе миокарда через сигнальный путь IGF1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста 1)/PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа)/АКТ (протеинкиназа В альфа) [21].

J. Ganesan и соавт. (2013) установили 4 ключевых компонента пути MAPK в качестве мишеней для miRNA-378: MAPK1, IGF1R, рецептор эпидермального фактора роста, тип 2 (HER2), и супрессор киназы Ras 1 (KSR1). RNA-интерференция с этими мишенями предотвращала прогипертрофический эффект анти-miRNA-378, что указывает на их функциональное родство с miRNA-378. Поскольку уровень miRNA-378 при заболеваниях сердца значительно снижается, исследователи стремились компенсировать её потерю за счёт опосредованной аденоассоциированными вирусами экспрессии miRNA-378, нацеленной на кардиомиоциты, в модели сердечной гипертрофии *in vivo* (перегрузка давлением вследствие сужения грудной аорты). Восстановление уровней miRNA-378 значительно уменьшало гипертрофию сердца и улучшало его функцию. Эти данные идентифицируют miRNA-378 как регулятор гипертрофии кардиомиоцитов, который проявляет свою активность путём подавления

сигнального пути MAPK на нескольких различных уровнях. Восстановление связанной с заболеванием потери miRNA-378 с помощью аденоассоциированного вируса-miRNA-378, нацеленного на кардиомиоциты, может оказаться эффективной терапевтической стратегией при заболеваниях миокарда [22]. Y. Chen и соавт. (2022) установили, что четыре miRNAs (miRNA-20a-5p, miRNA-27b-3p, miRNA-342-3p и miRNA-378a-3p) могут играть ключевую роль в гипертрофии миокарда [23].

MiRNA-378 может подавлять экспрессию коллагена и матричной металлопротеиназы 9 (MMP9) путём ингибирования митоген-активируемой протеинкиназы p38 (p38 MAPK) и белков Smad2/3, тем самым уменьшая фиброз миокарда [7]. MiRNA-378 ингибирует выработку коллагена за счёт подавления белка 2, связанного с рецептором фактора роста (GRB2) [24]. Также выявлено, что при фибрилляции предсердий miRNA-378 подавляет пролиферацию предсердных фибробластов, индуцированную ангиотензином II (Ang II) [25].

Ряд исследований был посвящён изучению miRNA-378 при гипергликемии. Согласно данным U. Florczyk-Soluch и соавт. (2023), при сахарном диабете (СД) прогипертрофический путь IGF-1R/киназы ERK1/2 и экспрессия гипертрофических маркеров активировались при дефиците miRNA-378a [26].

Целью работы X. Li (2021) было изучение роли и регуляторных механизмов длинной некодирующей RNA MALAT1, miRNA-378a-3p и фосфодиэстеразы 6G (PDE6G) в микрососудистых эндотелиальных клетках сетчатки при гипергликемии. Гипергликемия усиливала экспрессию MALAT1, PDE6G и ингибировала экспрессию miRNA-378a-3p. При гипергликемии сверхэкспрессия MALAT1 способствовала пролиферации микрососудистых эндотелиальных клеток сетчатки и ингибировала апоптоз. MALAT1 конкурентно адсорбировал miRNA-378a-3p, нацеленную на PDE6G. Авторы установили, что сигнальная ось MALAT1/miRNA-378a-3p/PDE6G уменьшает апоптоз RMEC, обусловленный гипергликемией [27].

Метформин — наиболее часто используемый препарат бигуанидов для лечения СД 2-го типа. Известно, что метформин модулирует miRNAs, связанные с метаболическими заболеваниями [28, 29]. В своём исследовании I. Machado и соавт. (2021) обнаружили, что метформин увеличивает экспрессию miRNA-378a-3p ($p < 0,002$) в миобластах C2C12, ранее подвергавшихся гипергликемии. Митофагия, процесс селективного разрушения митохондрий путём аутофагии, индуцировалась miRNA-378a-3p ($p < 0,04$). MiRNA-378a-3p стимулировала митофагию посредством процесса, независимого от сестрина-2 (SESN2), белка, ответственного за стресс и положительно модулирующего митофагию. Эти результаты дают новое представление об альтернативном механизме действия метформина с участием miRNA-378a-3, который может быть использован в будущем для разработки улучшенных терапевтических стратегий при метаболических заболеваниях [30].

Доксорубин (DOX) — эффективный противораковый препарат, однако ему свойственна доказанная кардиотоксичность [31, 32]. Поэтому понимание механизмов кардиотоксичности, вызванной DOX, имеет важное значение. Y. Wang и соавт. (2018) обнаружили, что уровень miRNA-378 снижался в сердцах крыс, получавших DOX. Увеличение экспрессии miRNA-378 приводило к снижению уровня лактатдегидрогеназы (LDH) при обработке DOX *in vitro*. Кроме того, циклофилин А (PPIA), регулятор апоптоза, также является прямым геном-мишенью miRNA-378. Таким образом, сверхэкспрессия miRNA-378 ингибирует гиперактивацию передачи стрессовых сигналов, индуцированную DOX. Кроме того, было обнаружено, что сверхэкспрессия miRNA-378 защищает кардиомиоциты от DOX-индуцированного энергетического дисбаланса и апоптоза митохондрий [33]. Также установлено, что при лечении DOX miRNA-378 уменьшает апоптоз посредством регуляции экспрессии

кальций-связывающего белка калуменина (CALU) [34]. Эти результаты могут привести к разработке терапевтического подхода, который позволит уменьшить негативное влияние DOX на сердце.

miRNA-378 и сердечно-сосудистые заболевания: данные клинических исследований

В настоящее время проведено небольшое количество клинических исследований, посвящённых изучению роли miRNA-378 при ССЗ. Результаты этих исследований являются впечатляющими и обнадеживающими. Н. Zhang и соавт. (2018) оценивали экспрессию в крови 14 проангиогенных miRNAs у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и у здоровых лиц. В стадию исследования были включены 20 пациентов с ИБС; на этапе валидации были набраны 102 пациента с ИБС и 92 здоровых человека соответствующего возраста и пола с теми же критериями включения, что и пациенты на стадии исследования. На этапе исследования экспрессия miRNA-126, miRNA-17-5p, miRNA-19a, miRNA-92a, miRNA-210 и miRNA-378 у пациентов с ИБС была снижена по сравнению со здоровыми лицами. На этапе валидации уровни miRNA-126, miRNA-17-5p, miRNA-92a, miRNA-210 и miRNA-378 значительно снижались у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми людьми. Уровни miRNA-126, miRNA-17-5p, miRNA-92a, miRNA-210 и miRNA-378 были независимыми факторами прогнозирования ИБС. Комбинация miRNA-126, miRNA-17-5p, miRNA-92a, miRNA-210 и miRNA-378 имела хорошую диагностическую ценность для ИБС (площадь под кривой (AUC) 0,756). Кроме того, уровни miRNA-126, miRNA-210 и miRNA-378 отрицательно коррелировали с показателями шкалы Gensini. Таким образом, циркулирующие miRNA-126, miRNA-17-5p, miRNA-92a, miRNA-210 и miRNA-378 могут стать новыми перспективными биомаркерами при ИБС [35]. Аналогичные данные получены и в исследовании Н. Li и соавт. (2019), посвящённом анализу уровней miRNA-378 в крови у 215 пациентов с ИБС и у 52 здоровых лиц [36].

Целью исследования J. Shen и соавт. (2021) было изучение связи 14 проангиогенных miRNAs в крови с возникновением серьёзных неблагоприятных кардиальных и церебральных событий (MACE) у 196 пациентов с ИБС, перенёсших аортокоронарное шунтирование (АКШ). Частота возникновения MACE через 1, 2 и 3 года составила 7,1, 11,2 и 14,3% соответственно, а суммарное время возникновения MACE составило 32,7 (95% доверительный интервал (ДИ) 31,5–33,9) месяца. Высокие уровни экспрессии miRNA-let-7f, miRNA-19a, miRNA-126, miRNA-130a и miRNA-378 были связаны с более низкой частотой MACE. Таким образом, измерение циркулирующих проангиогенных miRNAs, особенно miRNA-let-7f, miRNA-19a, miRNA-126, miRNA-130a и miRNA-378, помогает прогнозировать риск MACE у пациентов с ИБС, перенёсших АКШ [37].

В исследовании R. Dai и соавт. (2020) последовательно были включены 286 пациентов с ИБС, перенёсших чрескожные коронарные вмешательства с использованием стентов с лекарственным покрытием. У всех пациентов перед операцией в крови определяли 14 проангиогенных miRNAs. miRNA-19a, miRNA-126, miRNA-210 и miRNA-378 продемонстрировали ценность для прогнозирования риска рестеноза с площадью под кривой (AUC) 0,776 (95% ДИ 0,722–0,831) [38].

В своём исследовании Z. Chen и соавт. (2014) определяли уровни miRNA-1, miRNA-133 и miRNA-378 в крови у пациентов с аортальным стенозом (АС) и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) (112 пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым АС и 40 здоровых лиц контрольной группы). По сравнению со здоровыми людьми у пациентов с АС наблюдались значительно более низкие уровни циркулирующих

miRNA-1, miRNA-133 и miRNA-378. Пациенты с АС и ГЛЖ имели значительно более низкие уровни miRNA-378, но не miRNA-1 и miRNA-133 по сравнению с пациентами без ГЛЖ. MiRNA-378 показала сильную корреляцию с индексом массы миокарда ЛЖ. Более низкий уровень miRNA-378 явился независимым предиктором ГЛЖ у пациентов с АС. Таким образом, уровни циркулирующих miRNA-1, miRNA-133 и miRNA-378 были снижены у пациентов с АС, а miRNA-378 прогнозировал ГЛЖ независимо от градиента давления [39].

Как известно, физические тренировки (ФТ) являются необходимой частью программы лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [40]. Установлена динамическая регуляция циркулирующих miRNAs во время ФТ у здоровых людей и спортсменов, однако реакция циркулирующих miRNAs на ФТ у пациентов с ХСН не изучена [41]. В исследование Т. Ху и соавт. (2016) вошли 28 пациентов с ХСН. Образцы крови у этих пациентов были собраны до и сразу после ФТ. Концентрация miRNA-21, miRNA-378 и miRNA-940 в крови значительно повышалась сразу после ФТ, тогда как уровни остальных анализируемых miRNAs не изменились. Не было выявлено устойчивой корреляции между изменениями miRNAs и переносимостью физической нагрузки [42].

Таким образом, результаты приведённых исследований свидетельствуют в пользу того, что miRNA-378 может выступать в роли диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистой патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение miRNAs в медицине в качестве диагностических и прогностических биологических маркеров находится на стадии активного изучения, однако ещё достаточно далеко от практической реализации. Пока не разработаны диагностические панели, основанные на оценке уровней miRNAs, которые были бы более чувствительны, специфичны и экономически выгодны, чем существующие биомаркеры. Использование miRNAs в роли терапевтической цели также не реализовано. В настоящее время ведутся исследования, связанные с применением антисмысловых олигонуклеотидов, миметиков и ингибиторов различных miRNAs как лекарственных препаратов. Экспериментальные и клинические исследования показали важное значение miRNA-378 при ССЗ. В данном обзоре систематически изложена регуляторная роль miRNA-378 в сердечно-сосудистой патологии и представлены доказательства целесообразности её использования в качестве биологического маркера. Требуется дальнейшие доклинические и клинические исследования для выявления потенциальных преимуществ применения miRNA-378 в роли диагностического и прогностического лабораторного инструмента и возможной терапевтической мишени при ССЗ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.М. Алиева — разработка концепции работы, поиск литературных источников, написание статьи, окончательное редактирование рукописи; И.Е. Байкова — редактирование текста; Н.Х. Хаджиева, А.М. Рахаев, И.А. Котикова — поиск литературных источников; И.Г. Никитин — редактирование текста рукописи, научное консультирование, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. A.M. Alieva — development of the concept of the work, search for literary sources, writing the article, final editing of the manuscript; I.E. Baykova — text editing; N.Kh. Khadzhieva, A.M. Rakhaev, I.A. Kotikova — search for literary sources; I.G. Nikitin — editing the text of the manuscript, scientific consulting, approval of the final version of the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А., и др. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность // Терапия. 2022. № 1. С. 60–70. doi: 10.18565/therapy.2022.1.60-70
2. Li X., Han Y., Meng Y., et al. Small RNA-big impact: exosomal miRNAs in mitochondrial dysfunction in various diseases // RNA Biol. 2024. Vol. 1, N. 1. P. 1–20. doi: 10.1080/15476286.2023.2293343
3. Searles C.D. MicroRNAs and Cardiovascular Disease Risk // Curr Cardiol Rep. 2024. Vol. 26, № 2. P. 51–60. doi: 10.1007/s11886-023-02014-1
4. Yan J., Zhong X., Zhao Y., et al. Role and mechanism of miRNA in cardiac microvascular endothelial cells in cardiovascular diseases // Front Cardiovasc Med. 2024. Vol. 11. P. 1356152. doi: 10.3389/fcvm.2024.1356152
5. Cao Y., Zheng M., Sewani M.A., et al. The miR-17-92 cluster in cardiac health and disease. Birth Defects Res // Birth Defects Res. 2024. Vol. 116, N. 1. P. e2273. doi: 10.1002/bdr2.2273
6. Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В., и др. МикроРНК-34а при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд в будущее // Кардиологический вестник. 2023. Т. 18, № 1. С. 14–22. doi: 10.17116/Cardiobulletin20231801114
7. Wang H., Shi J., Wang J., et al. MicroRNA-378: An important player in cardiovascular diseases (Review) // Mol Med Rep. 2023. Vol. 28, N. 3. P. 172. doi: 10.3892/mmr.2023.13059
8. Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В., и др. МикроРНК-122 как новый игрок при сердечно-сосудистых заболеваниях // Российский медицинский журнал. 2022. Т. 28, № 6. С. 451–463. doi: 10.17816/medjrf111180
9. Krist B., Florczyk U., Pietraszek-Gremplewicz K., et al. The Role of miR-378a in Metabolism, Angiogenesis, and Muscle Biology // Int J Endocrinol. 2015. Vol. 2015. P. 281756. doi: 10.1155/2015/281756
10. Kuang Z., Wu J., Tan Y., et al. MicroRNA in the diagnosis and treatment of doxorubicin-induced cardiotoxicity // Biomolecules. 2023. Vol. 13, N. 3. P. 568. doi: 10.3390/biom13030568

11. Li Y., Jiang J., Liu W., et al. microRNA-378 promotes autophagy and inhibits apoptosis in skeletal muscle // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018. Vol. 115, N. 46. P. E10849–E10858. doi: 10.1073/pnas.1803377115
12. Camps C., Saini H.K., Mole D.R., et al. Integrated analysis of microRNA and mRNA expression and association with HIF binding reveals the complexity of microRNA expression regulation under hypoxia // *Mol Cancer*. 2014. Vol. 13. P. 28. doi: 10.1186/1476-4598-13-28
13. Zhang J., Ma J., Long K., et al. Overexpression of exosomal cardioprotective miRNAs mitigates hypoxia-induced H9c2 cells apoptosis // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18, N. 4. P. 711. doi: 10.3390/ijms18040711
14. Xing Y., Hou J., Guo T., et al. microRNA-378 promotes mesenchymal stem cell survival and vascularization under hypoxic-ischemic conditions *in vitro* // *Stem Cell Res Ther*. 2014. Vol. 5, N. 6. P. 130. doi: 10.1186/scrt520
15. Zhang H., Hao J., Sun X., et al. Circulating pro-angiogenic micro-ribonucleic acid in patients with coronary heart disease // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018. Vol. 27, N. 3. P. 336–342. doi: 10.1093/icvts/ivy058
16. Templin C., Volkmann J., Emmert M.Y., et al. Increased proangiogenic activity of mobilized CD34+ progenitor cells of patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction: Role of differential microRNA-378 expression // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017. Vol. 37, N. 2. P. 341–349. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308695
17. Chong H., Wei Z., Na M., et al. The PGC-1 α /NRF1/miR-378a axis protects vascular smooth muscle cells from FFA-induced proliferation, migration and inflammation in atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2020. Vol. 297. P. 136–145. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.001
18. Chen W., Li X., Wang J., et al. miR-378a modulates macrophage phagocytosis and differentiation through targeting CD47-SIRP α axis in atherosclerosis // *Scand J Immunol*. 2019. Vol. 90, N. 1. P. e12766. doi: 10.1111/sji.12766
19. Yuan W., Liang X., Liu Y., et al. Mechanism of miR-378a-3p enriched in M2 macrophage-derived extracellular vesicles in cardiomyocyte pyroptosis after MI // *Hypertens Res*. 2022. Vol. 45, N. 4. P. 650–664. doi: 10.1038/s41440-022-00851-1
20. Zhou R., Jia Y., Wang Y., et al. Elevating miR-378 strengthens the isoflurane-mediated effects on myocardial ischemia-reperfusion injury in mice via suppression of MAPK1 // *Am J Transl Res*. 2021. Vol. 13, N. 4. P. 2350–2364.
21. Yan T., Li X., Nian T., et al. Salidroside inhibits ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis by targeting mir-378a-3p via the IGF1R/PI3K/AKT signaling pathway // *Transplant Proc*. 2022. Vol. 54, N. 7. P. 1970–1983. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.05.017
22. Ganesan J., Ramanujam D., Sassi Y., et al. MiR-378 controls cardiac hypertrophy by combined repression of mitogen-activated protein kinase pathway factors // *Circulation*. 2013. Vol. 127, N. 21. P. 2097–2106. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000882
23. Chen Y.H., Zhong L.F., Hong X., et al. Integrated analysis of circRNA-miRNA-mRNA ceRNA network in cardiac hypertrophy // *Front Genet*. 2022. Vol. 13. P. 781676. doi: 10.3389/fgene.2022.781676
24. Sun F., Zhuang Y., Zhu H., et al. LncRNA PCFL promotes cardiac fibrosis via miR-378/GRB2 pathway following myocardial infarction // *J Mol Cell Cardiol*. 2019. Vol. 133. P. 188–198. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.06.011

25. Wu L., Gao B., Shen M., et al. lncRNA LENGAsponges miR-378 to promote myocardial fibrosis in atrial fibrillation // *Open Med (Wars)*. 2023. Vol. 18, N. 1. P. 20230831. doi: 10.1515/med-2023-0831
26. Florczyk-Soluch U., Polak K., Sabo R., et al. Compromised diabetic heart function is not affected by miR-378a upregulation upon hyperglycemia // *Pharmacol Rep*. 2023. Vol. 75, N. 6. P. 1556–1570. doi: 10.1007/s43440-023-00535-8
27. Li X. lncRNA MALAT1 promotes diabetic retinopathy by upregulating PDE6G via miR-378a-3p // *Arch Physiol Biochem*. 2021. Vol. 21. P. 1–9. doi: 10.1080/13813455.2021.1985144
28. Froldi G. View on Metformin: Antidiabetic and Pleiotropic Effects, Pharmacokinetics, Side Effects, and Sex-Related Differences // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024. Vol. 17, N. 4. P. 478. doi: 10.3390/ph17040478
29. Khokhar M., Roy D., Bajpai N.K., et al. Metformin mediates MicroRNA-21 regulated circulating matrix metalloproteinase-9 in diabetic nephropathy: an in-silico and clinical study // *Arch Physiol Biochem*. 2023. Vol. 129, N. 6. P. 1200–1210. doi: 10.1080/13813455.2021.1922457
30. Machado I.F., Teodoro J.S., Castela A.C., et al. miR-378a-3p participates in metformin's mechanism of action on C2C12 cells under hyperglycemia // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N. 2. P. 541. doi: 10.3390/ijms22020541
31. Chaulin A.M. The essential strategies to mitigate cardiotoxicity caused by doxorubicin // *Life (Basel)*. 2023. Vol. 13, N. 11. P. 2148. doi: 10.3390/life13112148
32. Mattioli R., Ilari A., Colotti B., et al. Doxorubicin and other anthracyclines in cancers: Activity, chemoresistance and its overcoming // *Mol Aspects Med*. 2023. Vol. 93. P. 101205. doi: 10.1016/j.mam.2023.101205
33. Wang Y., Zhang Q., Wei C., et al. MiR-378 modulates energy imbalance and apoptosis of mitochondria induced by doxorubicin // *Am J Transl Res*. 2018. Vol. 10, N. 11. P. 3600–3609.
34. Wang Y., Cui X., Wang Y., et al. Protective effect of miR378* on doxorubicin-induced cardiomyocyte injury via calumenin // *J Cell Physiol*. 2018. Vol. 233, N. 10. P. 6344–6351. doi: 10.1002/jcp.26615
35. Zhang H., Hao J., Sun X., et al. Circulating pro-angiogenic micro-ribonucleic acid in patients with coronary heart disease // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018. Vol. 27, N. 3. P. 336–342. doi: 10.1093/icvts/ivy058
36. Li H., Gao F., Wang X., et al. Circulating microRNA-378 levels serve as a novel biomarker for assessing the severity of coronary stenosis in patients with coronary artery disease // *Biosci Rep*. 2019. Vol. 39, N. 5. P. BSR20182016. doi: 10.1042/BSR20182016
37. Shen J., Chang C., Ma J., et al. Potential of circulating proangiogenic microRNAs for predicting major adverse cardiac and cerebrovascular events in unprotected left main coronary artery disease patients who underwent coronary artery bypass grafting // *Cardiology*. 2021. Vol. 146, N. 3. P. 400–408. doi: 10.1159/000509275
38. Dai R., Liu Y., Zhou Y., et al. Potential of circulating pro-angiogenic microRNA expressions as biomarkers for rapid angiographic stenotic progression and restenosis risks in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention // *J Clin Lab Anal*. 2020. Vol. 34, N. 1. P. e23013. doi: 10.1002/jcla.23013
39. Chen Z., Li C., Xu Y., et al. Circulating level of miR-378 predicts left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N. 8. P. e105702. doi: 10.1371/journal.pone.0105702
40. Беграмбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Плисюк А.Г., и др. Комплексная физическая реабилитация пациентов с хронической сердечной недостаточностью: влияние на

клинико-функциональные показатели и анализ проблем, связанных с набором в исследование // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 2. С. 4814. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4814

41. Pala M. Exercise and microrna // Georgian Med News. 2023. N. 345. P. 146–153.
42. Xu T., Zhou Q., Che L., et al. Circulating miR-21, miR-378, and miR-940 increase in response to an acute exhaustive exercise in chronic heart failure patients // Oncotarget. 2016. Vol. 7, N. 11. P. 12414–12425. doi: 10.18632/oncotarget.6966

REFERENCES

1. Alieva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, et al. Biomarkers in cardiology: microrna and heart failure. *Terapija*. 2022;(1):60–70. doi: 10.18565/therapy.2022.1.60-70
2. Li X, Han Y, Meng Y, et al. Small RNA-big impact: exosomal miRNAs in mitochondrial dysfunction in various diseases. *RNA Biol*. 2024;21(1):1–20. doi: 10.1080/15476286.2023.2293343
3. Searles CD. MicroRNAs and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep*. 2024;26(2):51–60. doi: 10.1007/s11886-023-02014-1
4. Yan J, Zhong X, Zhao Y, et al. Role and mechanism of miRNA in cardiac microvascular endothelial cells in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1356152. doi: 10.3389/fcvm.2024.1356152
5. Cao Y, Zheng M, Sewani MA, et al. The miR-17-92 cluster in cardiac health and disease. *Birth Defects Res*. 2024;116(1):e2273. doi: 10.1002/bdr2.2273
6. Alieva AM, Reznik EV, Teplova NV, et al. MicroRNA-34a in cardiovascular disease: a glimpse into the future. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(1):14–22. doi: 10.17116/Cardiobulletin20231801114
7. Wang H, Shi J, Wang J, et al. MicroRNA-378: An important player in cardiovascular diseases (Review). *Mol Med Rep*. 2023;28(3):172. doi: 10.3892/mmr.2023.13059
8. Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, et al. miRNA-122 as a new player in cardiovascular disease. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2022;28(4):451–463. doi: 10.17816/medjrf111180
9. Krist B, Florkczyk U, Pietraszek-Gremplewicz K, et al. The Role of miR-378a in Metabolism, Angiogenesis, and Muscle Biology. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:281756. doi: 10.1155/2015/281756
10. Kuang Z, Wu J, Tan Y, et al. MicroRNA in the Diagnosis and Treatment of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Biomolecules*. 2023;13(3):568. doi: 10.3390/biom13030568
11. Li Y, Jiang J, Liu W, et al. microRNA-378 promotes autophagy and inhibits apoptosis in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(46):E10849–E10858. doi: 10.1073/pnas.1803377115
12. Camps C, Saini HK, Mole DR, et al. Integrated analysis of microRNA and mRNA expression and association with HIF binding reveals the complexity of microRNA expression regulation under hypoxia. *Mol Cancer*. 2014;13:28. doi: 10.1186/1476-4598-13-28
13. Zhang J, Ma J, Long K, et al. Overexpression of exosomal cardioprotective miRNAs mitigates hypoxia-induced H9c2 cells apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):711. doi: 10.3390/ijms18040711
14. Xing Y, Hou J, Guo T, et al. microRNA-378 promotes mesenchymal stem cell survival and vascularization under hypoxic-ischemic conditions *in vitro*. *Stem Cell Res Ther*. 2014;5(6):130. doi: 10.1186/scrt520

15. Zhang H, Hao J, Sun X, et al. Circulating pro-angiogenic micro-ribonucleic acid in patients with coronary heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27(3):336–342. doi: 10.1093/icvts/ivy058
16. Templin C, Volkmann J, Emmert MY, et al. Increased proangiogenic activity of mobilized CD34+ progenitor cells of patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction: Role of differential microRNA-378 expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):341–349. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308695
17. Chong H, Wei Z, Na M, et al. The PGC-1 α /NRF1/miR-378a axis protects vascular smooth muscle cells from FFA-induced proliferation, migration and inflammation in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2020;297:136–145. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.001
18. Chen W, Li X, Wang J, et al. miR-378a modulates macrophage phagocytosis and differentiation through targeting CD47-SIRP α axis in atherosclerosis. *Scand J Immunol*. 2019;90(1):e12766. doi: 10.1111/sji.12766
19. Yuan W, Liang X, Liu Y, et al. Mechanism of miR-378a-3p enriched in M2 macrophage-derived extracellular vesicles in cardiomyocyte pyroptosis after MI. *Hypertens Res*. 2022;45(4):650–664. doi: 10.1038/s41440-022-00851-1
20. Zhou R, Jia Y, Wang Y, et al. Elevating miR-378 strengthens the isoflurane-mediated effects on myocardial ischemia-reperfusion injury in mice via suppression of MAPK1. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):2350–2364.
21. Yan T, Li X, Nian T, et al. Salidroside inhibits ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis by targeting mir-378a-3p via the IGF1R/PI3K/AKT signaling pathway. *Transplant Proc*. 2022;54(7):1970–1983. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.05.017
22. Ganesan J, Ramanujam D, Sassi Y, et al. MiR-378 controls cardiac hypertrophy by combined repression of mitogen-activated protein kinase pathway factors. *Circulation*. 2013;127(21):2097–2106. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000882
23. Chen YH, Zhong LF, Hong X, et al. Integrated Analysis of circRNA-miRNA-mRNA ceRNA Network in Cardiac Hypertrophy. *Front Genet*. 2022;13:781676. doi: 10.3389/fgene.2022.781676
24. Sun F, Zhuang Y, Zhu H, et al. LncRNA PCFL promotes cardiac fibrosis via miR-378/GRB2 pathway following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;133:188–198. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.06.011
25. Wu L, Gao B, Shen M, et al. LncRNA LENGAsponges miR-378 to promote myocardial fibrosis in atrial fibrillation. *Open Med (Wars)*. 2023;18(1):20230831. doi: 10.1515/med-2023-0831
26. Florczyk-Soluch U, Polak K, Sabo R, et al. Compromised diabetic heart function is not affected by miR-378a upregulation upon hyperglycemia. *Pharmacol Rep*. 2023;75(6):1556–1570. doi: 10.1007/s43440-023-00535-8
27. Li X. LncRNA MALAT1 promotes diabetic retinopathy by upregulating PDE6G via miR-378a-3p. *Arch Physiol Biochem*. 2021;21:1–9. doi: 10.1080/13813455.2021.1985144
28. Froldi G. View on metformin: Antidiabetic and pleiotropic effects, pharmacokinetics, side effects, and sex-related differences. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(4):478. doi: 10.3390/ph17040478
29. Khokhar M, Roy D, Bajpai NK, et al. Metformin mediates microRNA-21 regulated circulating matrix metalloproteinase-9 in diabetic nephropathy: an in-silico and clinical study. *Arch Physiol Biochem*. 2023;129(6):1200–1210. doi: 10.1080/13813455.2021.1922457

30. Machado IF, Teodoro JS, Castela AC, et al. miR-378a-3p participates in metformin's mechanism of action on C2C12 cells under hyperglycemia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):541. doi: 10.3390/ijms22020541
31. Chaulin AM. The essential strategies to mitigate cardiotoxicity caused by Doxorubicin. *Life (Basel).* 2023;13(11):2148. doi: 10.3390/life13112148
32. Mattioli R, Ilari A, Colotti B, et al. Doxorubicin and other anthracyclines in cancers: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Mol Aspects Med.* 2023;93:101205. doi: 10.1016/j.mam.2023.101205
33. Wang Y, Zhang Q, Wei C, et al. MiR-378 modulates energy imbalance and apoptosis of mitochondria induced by doxorubicin. *Am J Transl Res.* 2018;10(11):3600–3609.
34. Wang Y, Cui X, Wang Y, et al. Protective effect of miR378* on doxorubicin-induced cardiomyocyte injury via calumenin. *J Cell Physiol.* 2018;233(10):6344–6351. doi: 10.1002/jcp.26615
35. Zhang H, Hao J, Sun X, et al. Circulating pro-angiogenic micro-ribonucleic acid in patients with coronary heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(3):336–342. doi: 10.1093/icvts/ivy058
36. Li H, Gao F, Wang X, et al. Circulating microRNA-378 levels serve as a novel biomarker for assessing the severity of coronary stenosis in patients with coronary artery disease. *Biosci Rep.* 2019;39(5):BSR20182016. doi: 10.1042/BSR20182016
37. Shen J, Chang C, Ma J, et al. Potential of circulating proangiogenic microRNAs for predicting major adverse cardiac and cerebrovascular events in unprotected left main coronary artery disease patients who underwent coronary artery bypass grafting. *Cardiology.* 2021;146(3):400–408. doi: 10.1159/000509275
38. Dai R, Liu Y, Zhou Y, et al. Potential of circulating pro-angiogenic microRNA expressions as biomarkers for rapid angiographic stenotic progression and restenosis risks in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(1):e23013. doi: 10.1002/jcla.23013
39. Chen Z, Li C, Xu Y, et al. Circulating level of miR-378 predicts left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis. *PLoS One.* 2014;9(8):e105702. doi: 10.1371/journal.pone.0105702
40. Begrambekova YuL, Karanadze NA, Plisyuk AG, et al. Comprehensive physical rehabilitation of patients with heart failure: impact on clinical and functional status and analysis of problems related to the enrollment. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(2):4814. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4814
41. Pala M. Exercise and microrna. *Georgian Med News.* 2023;(345):146–153.
42. Xu T, Zhou Q, Che L, et al. Circulating miR-21, miR-378, and miR-940 increase in response to an acute exhaustive exercise in chronic heart failure patients. *Oncotarget.* 2016;7(11):12414–12425. doi: 10.18632/oncotarget.6966

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS INFO

* Алиева Амина Магомедовна, канд. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-5416-8579; eLibrary SPIN: 2749-6427; e-mail: amisha_alieva@mail.ru	* Amina M. Alieva, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; address: 1 Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-5416-8579; eLibrary SPIN: 2749-6427; e-mail: amisha_alieva@mail.ru
Хаджиева Нюржанна Хусейновна, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-5520-281X; eLibrary SPIN: 2520-8520; e-mail: nurzhanna@yandex.ru	Nyurzhanna Kh. Khadzhieva, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0002-5520-281X; eLibrary SPIN: 2520-8520; e-mail: nurzhanna@yandex.ru

Байкова Ирина Евгеньевна, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-0886-6290; eLibrary SPIN: 3054-8884; e-mail: 1498553@mail.ru	Irina E. Baykova, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; ORCID: 0000-0003-0886-6290; eLibrary SPIN: 3054-8884; e-mail: 1498553@mail.ru
Рахаев Алик Магомедович, канд. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-9601-1174; eLibrary SPIN: 5166-8100; e-mail: alikrahaev@yandex.ru	Alik M. Rakhaev, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: 0000-0001-9601-1174; eLibrary SPIN: 5166-8100; e-mail: alikrahaev@yandex.ru
Котикова Ирина Александровна, ординатор; ORCID: 0000-0001-5352-8499; eLibrary SPIN: 1423-7300; e-mail: kotikova.ia@mail.ru	Irina A. Kotikova, MD, resident; ORCID: 0000-0001-5352-8499; eLibrary SPIN: 1423-7300; e-mail: kotikova.ia@mail.ru
Никитин Игорь Геннадиевич, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1699-0881; eLibrary SPIN: 3595-1990; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru	Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: 0000-0003-1699-0881; eLibrary SPIN: 3595-1990; e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AHEAD OF PRINT