

## СИСТЕМНІ ВЗАЄМОДІЇ В МІКРОРНК У ПАТОГЕНЕЗІ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

О. П. Мінцер, В. М. Заліський

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика*

Оглядово-аналітична стаття присвячена аналізу ролі мікроРНК (miRNAs) у модуляції експресії генів у біологічних подіях, у першу чергу, при серцево-судинних захворюваннях. Наведено окремі мікроРНК, що спричиняють системний регулюючий вплив на експресію цільових генів таких процесів, як гіпертонія міокарда, фіброз і апоптоз. Аналізується група мікроРНК, що може мати особливе значення в онтогенезі серцево-судинних захворювань (ССЗ), оскільки вони модулюють експресію генів цільових кластерів, ділянок багатьох патологічних серцево-судинних реакцій. Огляд ілюструє залучення мікроРНК у мережеву взаємодію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і позиціонує важливу регуляторну кооперацію мікроРНК у ССЗ. Постулюється, що накопичені дані про роль мікроРНК у патогенезі хвороб, у першу чергу, в патогенезі серцево-судинних захворювань є основою для подальших інноваційних рішень в області розроблення методів діагностики та системної терапії на основі використання посттрансляційних регуляторів. Підкреслюється, що циркулюючі мікроРНК можуть бути запропоновані в якості перспективних діагностичних і прогностичних біомаркерів ССЗ, таких як інфаркт міокарда, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність тощо.

**Ключові слова:** системна медицина, мікроРНК, фіброз, апоптоз, серцево-судинні захворювання, багаторівнева регуляція.

## SYSTEMS INTERACTION MICRORNAs IN PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

O. P. Mintser, V. M. Zaliskyi

*Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education*

**Background.** A review - analytical article is devoted to the analysis of the role of microRNAs (miRNAs) in modulating gene expression in biological events, primarily in cardiovascular diseases. Separate microRNAs are presented that have a systemic regulatory effect on the expression of target genes of processes such as myocardial hypertension, fibrosis, and apoptosis.

**Purpose.** The purpose of this review is to analyze the literature data on the regulatory effects of microRNAs in heart remodeling, in particular with myocardial hypertrophy, fibro-formation and apoptosis.

**Results. Materials and methods.** A group of miRNAs is analyzed, which may be of particular importance in the ontogenesis of cardiovascular diseases (CVD), since they modulate the expression of genes from target clusters, sites of many pathological cardiovascular reactions, the review illustrates the involvement of miRNAs in the network interaction of intracellular signaling pathways and positions important regulatory microRNA cooperation in CVD. It is postulated that the accumulated data on the role of miRNAs in the pathogenesis of diseases, primarily in the pathogenesis of cardiovascular diseases, are the basis for subsequent innovative solutions in the development of diagnostic methods and systemic therapy based on the use of post-translational regulators.

**Conclusion.** Circulating miRNAs can be proposed as promising diagnostic and prognostic biomarkers of CVDs, such as myocardial infarction, atherosclerosis, coronary heart disease, heart failure, etc.

**Key words:** systems medicine, microRNAs (miRNAs), cardiac hypertrophy, fibrosis, apoptosis, cardiovascular disease, network regulation.

## СИСТЕМНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В МИКРОРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О. П. Минцер, В. Н. Залесский

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика*

Обзорно-аналитическая статья посвящена анализу роли микроРНК (miRNAs) в модуляции экспрессии генов в биологических событиях, в первую очередь, при сердечно-сосудистых заболеваниях. Приводятся отдельные микроРНК, оказывающие системное регулирующее влияние на экспрессию целевых генов таких процессов, как гипертония миокарда, фиброз и апоптоз. Анализируется группа микроРНК, которая может иметь особое значение в онтогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так как они модулируют экспрессию генов целевых кластеров, участков многих патологических сердечно-сосудистых реакций. Обзор иллюстрирует вовлечение микроРНК в сетевое взаимодействие внутриклеточных сигнальных путей и позиционирует важную регуляторную кооперацию микроРНК в ССЗ. Постулируется, что накопленные данные относительно роли микроРНК в патогенезе болезней, в первую очередь, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний являются основой для последующих инновационных решений в области разработки методов диагностики и системной терапии на основе использования посттрансляционных регуляторов. Циркулирующие микроРНК могут быть предложены в качестве перспективных диагностических и прогностических биомаркеров ССЗ, таких как инфаркт миокарда, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и других.

**Ключевые слова:** системная медицина, микроРНК, фиброз, апоптоз, сердечно-сосудистые заболевания, многоуровневая регуляция.

**Введение.** МикроРНК — это небольшие некодирующие РНК, обеспечивающие механизм посттранскрипционного регулирования экспрессии целевых генов, регуляторная функция которых оказалась крайне важной и необходимой для всех внутриклеточных сигнальных путей. Новый механизм генной регуляции микроРНК включает их связывание в целевую матричную РНК (мРНК) в результате их деградации или трансляции таргетных транскриптов [78]. О важности микроРНК в функционировании сердечно-сосудистой системы свидетельствуют глубинные структурно-функциональные нарушения при дисрегуляции кардиогенеза на животных моделях [9, 33, 52, 72].

К настоящему времени у человека описано более 1200 микроРНК, среди которых более 200 типов экспрессируется в тканях сердечно-сосудистой системы (ССС) и активно участвует в регулировании процессов межклеточной кооперации, клеточного роста, дифференцировки, гипертрофии, биомеханического и оксидантного стресса, воспаления, неоваскуляризации, ангиогенеза, апоптоза и фиброза [3, 4, 5].

Выделяют микроРНК с пролиферативной (-145, -195, -208, -499), фибробластической (-29, -30, -133), проангиогенной (-23, -27, -126, -130a, -155, -210, -296) и антиангиогенной (-221, -222) активностью, а также с ангиопоэтическими свойствами (-17, -92, -132), с провоспалительным (-10a, b, -133, -146a, -155, 181b, -221/222), проапоптотическим (-15a, b, -16, -21, -24) потенциалом и микроРНК, модулирующие процессы старения (-21, -34a, b, -217), дифференцировки (-1, -143), аритмогенеза (-1, -133), межклеточной кооперации (-150) [1, 6, 7].

Если роль внутриклеточных микроРНК более или менее понятна, то физиологическое значение циркулирующих форм этих молекул до сих пор остаётся малоизученной [10, 27]. Проникновение в кровоток микроРНК осуществляется благодаря двум механизмам:

1) «горизонтальному транспорту» — высвобождение микроРНК из клеток происходит с помощью РНК-липопротеинового комплекса или в составе микровезикул;

2) «пассивному транспорту» — в составе апоптотических и некротических телец [1].

Полагают, что основная биологическая роль циркулирующих микроРНК состоит в модуляции межклеточной кооперации, однако, точные механизмы этого процесса остаются малопонятными. МикроРНК присутствуют в тканях (периинфарктная

зона миокарда, ткань атеромы) и в биологических жидкостях (слюна, моча) и вовлекаются во многие звенья патогенеза ССЗ на различных стадиях кардиоваскулярного континуума [10].

За последнее десятилетие в исследованиях на моделях заболеваний у трансгенных животных получены подтверждения по идентификации микроРНК и их целевых генов при ССЗ. Известно, что как физиологическое, так и патологическое ремоделирование, а также динамические и адаптивные процессы, способствуют восстановлению гемодинамического гомеостаза, возникающего в ответ на механическое растяжение или внешнюю стимуляцию нейрогормонами или цитокинами.

В условиях патологии, патологическое ремоделирование часто инициируется ещё и такими состояниями, которые приводят к перегрузке давлением или объёмом. К ним относятся инфаркт миокарда, клапанный стеноз или регургитация, артериальная гипертензия, миокардит, а также широкий спектр семейных или приобретённых кардиомиопатий [23]. Нейрогормональные нарушения, такие как длительная стимуляция со стороны активированной RAAS (renin-angiotensin-aldosterone system) и симпатической нервной системы, вызванной перегрузкой сердца, также способствуют негативному ремоделированию сердца.

Механизмы патологического ремоделирования сердца включают сложные клеточные и молекулярные сигнальные пути, регулирующие рост кардиомиоцитов, гипертрофию миокарда, фиброз, апоптоз, некроз, электрическую проводимость и метаболический гомеостаз. На сегодняшний день участие микроРНК в нарушении функции сердца лучше всего изучено при гипертрофии, фиброзе и апоптозе.

Роль микроРНК в регуляции экспрессии генов, связанных с ССЗ, изучалась на клеточных и животных моделях [14]. Тем не менее, валидация специфических кардиальных генов-мишеней и идентификация нарушений сигнализации при этом до сих пор полностью не завершена и мало обсуждается в литературе. Поскольку большинство микроРНК лишь частично дополняют свои целевые объекты, в условиях прогнозирования *in silico* только на основе данных анализа секвенирования ДНК последовательностей, недостаточно для идентификации микроРНК-мишеней в реальных биологических системах. Необходимой стала экспериментальная валидация при определении физиологически значимых генных мишеней.

**Цель работы:** проанализировать данные литературы относительно регуляторных эффектов микроРНК при ремоделировании сердца, в частности при гипертрофии миокарда, фиброобразовании и апоптозе.

**Результаты и их обсуждение.** Приведем вначале данные относительно микроРНК, связанных с длительно протекающей гипертрофией миокарда, фиброзом и апоптозом кардиомиоцитов. Исследования профилирования (микрочиповый и ПЦР анализ) дисрегулируемой экспрессии микроРНК на модели у животных с сердечной гипертрофией, активированной частичным пережатием аорты в грудном отделе или посредством конститутивно-активированной сигнализацией кальций нейрина, показали как сверхрегуляцию, так и снижение регуляции экспрессии микроРНК [51].

Функциональный анализ этих дисрегулируемых микроРНК выявил, что микроРНК могут как позитивно, так и негативно регулировать клеточную сигнализацию сердечной гипертрофии. Так, одной из наиболее распространённых микроРНК при гипертрофии, оказалась miR-1 с обратной связью между её экспрессией и прогрессированием сердечной недостаточностью на модели поперечного пережатия аорты (ТАС, transverse aortic constriction) у грызунов [51]. В результате исследований *in silico* отмечено снижение регуляции нескольких целевых генов гипертрофии miR-1, в том числе — белка Ras GTP-азы (Ras GTP), циклинзависимой киназы 9 (Cdk 9), Ras-гомолога и фибронектина.

В последующем оказалось, что miR-1 предотвращает гипертрофию сердечной мышцы путём подавления активности белка нервного гребня (Hand 2) и инсулиноподобного фактора роста 1 (Igf 1), а также фактора ремоделирования внеклеточного матрикса (твинфилина, *twinfilin 1*, *Twf 1*) [30, 34]. Благодаря ТАС-модели гипертрофии у грызунов установлено, что miR-101 регулирует экспрессию белка Rab 1A (*ras-related protein-1A*), также на модели ангиотензин II-индуцированной гипертрофии. Антагонисты miR-101 ослабляли гипертрофический фенотип в обеих моделях у крыс [70]. У трансгенных животных, нокаутных по miR-133, выявлена гипертрофия миокарда, что свидетельствовало о роли miR-133 в регуляции и развитии сердечной гипертрофии. Молекулярные исследования показали, что молекулы miR-133 таргетируют многие противогипертрофические гены, включая:

- 1) гуанозинтрифосфат- гуанозиндифосфат (GDP-GTP) гены протеинового обмена;
- 2) Rhoa;
- 3) Cdk42 («42») и ядерный фактор (Nelfa-WhscA2, negative elongation factor complex member A2) [12].

miR-145 — негативный регулятор экспрессии Gata — связывающего белка 6 (GATA6), способствует ослаблению гипертрофического процесса на модели изопротеренол-индуцированной гипертрофии кардиомиоцитов [35]. Также выявлена гипертрофия кардиомиоцитов, индуцированная высокими уровнями глюкозы (медиированным miR-150 путём регуляторного влияния этого эпигенетического фактора на экспрессию ко-активатора транскрипции — p300 [16].

Снижение регуляции miR-185 на модели ТАС-индуцированной гипертрофии у грызунов вызывало противогипертрофический эффект благодаря таргетированию группы генов контроля белков кальциевых сигнальных путей, включая Camk 2d-киназный (*calcium-calmodulin-dependent protein kinase 2d*) путь, а также Ncx 1 (*sodium/calcium enhancer 1*) и Nfatc3 (*nuclear factor of activated T cell, cytoplasmic and calcineurin dependent 3*) — зависимую сигнализацию miR-185 также ослабляет эндотелин 1 — индуцированную гипертрофию миоцитов на фоне уменьшения размеров клеток и экспрессии целевых маркеров гипертрофии.

МикроРНК — miR-223 тормозит гипертрофию, вызываемую влиянием эндотелина 1 или поперечного пережатия аорты (ТАС), путём таргетирования Tuni 3k (*cardiac troponin (cTnI) — interacting kinase*) — киназы [61]. Также выявлено подавление экспрессии прогнозируемого целевого гена GATA4 с помощью miR-26 на модели гипертрофии миокарда у мышей [24]. Аналогично наблюдалось снижение регуляции miR-342 при ангиотензин II-индуцированной гипертрофии клеток миокарда, что приводило к повышению регуляции экспрессии гена Argonaut 9a (*Arg 9a*), связанного с аутофагией [28].

Другая микроРНК (miR-378) является участницей негативного контроля гипертрофии кардиомиоцитов на модели ТАС путём подавления сигнализации митоген-активированной протеин-киназы (МАРК), инсулиноподобного рецептора 1 фактором роста (*Lgt1r*), а также супрессорной киназы (*Ksr 1, kinase suppressor of ras 1*) [22]. Сверхэкспрессия (путём стимуляции изопротеренолом и альдостероном) ещё одной микроРНК (miR-9) подавляет сердечную

гипертрофию на животных моделях [65]. Авторы предполагают, что молекулярный механизм такого ответа может включать существенную роль ядерного фактора активации Т-клеток c3 (NFATc3) и белка миокардина (myocardine) в гипертрофической сигнализации, нацеленной на miR-9. Однако, гипертрофическое стимулирование (изопротеренолом и альдостероном) приводит к снижению уровня экспрессии miR-9. Аналогично, miR-98 (из семейства Let-7) является противогипертрофической молекулой микроРНК путём снижения регуляции циклина D [73].

Ряд микроРНК участвуют в позитивной регуляции сигнализации гипертрофии миокарда. Например, молекулы miR-155 участвуют в гипертрофии и ремоделировании мышцы сердца путём таргетирования Trp53 inr1 протеина (Tumor protein p53-induced nuclear protein) [25]. МикроРНК семейства miR-19 таргетируют противогипертрофические гены *astrogen 1* и *Murfp 1* (muscle ring finger protein 1) с последующей активностью сигнализации кальцийнейрина/NFAT путём таргетина представителя семейства регуляторных NFAT-киназ — *Dyrk 1a* (dual-specificity tyrosin-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1a) [15].

Известно, что другие кластеры микроРНК, в частности, miR-208a, miR-208b проявляют прогипертрофические свойства благодаря таргетированию негативных регуляторов гипертрофии, в том числе, *Thrap 1* — белка (thyroid hormone-associated protein 1) и мостатина 2 [11].

Кроме того, считается, что одно из наиболее известных (связанных с фиброобразованием) сердечно-сосудистых заболеваний — фибрилляция предсердий связано с микроРНК (miR-21), которая направленно влияет (таргетирует) на фосфатазу и *Pten* (tension homolog) — белок, а также модулирует активацию АКТ/mTOR пути, что сопровождает развитие гипертрофии и фиброза [8]. Необходимо отметить, что таргетирование противогипертрофических свойств фактора транскрипции *Foxo 3* осуществляется такими микроРНК как miR-212/132, а также miR-23a, что позволяет в дальнейшем инициировать ими активацию прогипертрофической и аутофагической сигнализации кальций нейрином/NFAT [57, 66]. Установлено, что miR-23a реципрочно с сигнализацией рецептора лизофосфатидиловой кислоты, регулирует процесс гипертрофии кардиомиоцитов [74].

Применение моделей трансгенных мышечей с множественными вариантами

гипертрофия-ассоциированных клеточных платформ позволило выявить роль miR-22 в сердечной гипертрофии путём таргетирования *Pten*, *Sirtuin 1* (*Sirt1*), и *HDac 4* (histone deacetylase 4) [56]. Установлено, что miR-221 играет существенную роль в развитии гипертрофии мышцы сердца, а при многих ССЗ путём таргетирования ингибитора циклин-зависимой киназы 1В (p27) [61]; в то время как miR-27 нацелен на противогипертрофический фактор транскрипции *PPAR  $\gamma$*  (peroxisome proliferator — activated receptor  $\gamma$ ) [62].

Ещё одна молекула микроРНК (miR 30a-3p) участвует в аутофагии и сердечной гипертрофии благодаря прицельному влиянию на *Xbp1* (X-box binding protein 1) — белок, а также на фактор транскрипции *SRTF* (stress response transcription factor) [17].

Роль микроРНК при фиброзе сердца (как общем фенотипе заболевания ССС, включающих инфаркт миокарда (ИМ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и фибрилляцию предсердий) оказалась довольно существенной при накоплении коллагена и других белков внеклеточного матрикса (ВКМ). В одной из первых работ [55] продемонстрирована роль miR-21 в развитии кардиофиброза путём внеклеточного регулирования киназного ингибитора *Spry 1* (homolog 1) с одновременной стимуляцией MAPK-сигнализации в фибробластах мышцы сердца.

В моделях ишемии-реперфузии миокарда у мышечей в постинфарктном периоде было установлено, что miR-21 нацелен на *Pten*, а в последствии способствовал накоплению матриксной металлопротеиназы 2 (MMP2) [49]. Такой профиброгенный механизм miR-21 приводил к повышению *Pten* в фибробластах мышцы сердца. Экспрессия микроРНК семейства miR-29 (miR-29a, miR-29b, miR-29c) имеет отрицательную корреляцию с экспрессией генов, вовлечённых в поддержку ВКМ и фиброз после экспериментального инфаркта миокарда.

Семейство miR-29 также активно участвует в регуляции экспрессии профибротических генов, включая гены эластина внеклеточного матрикса, а также фибрина 1 (*Fbn1*), коллагена I типа  $\alpha 1$  и 2 (*Col  $\alpha 1$* , *Col  $\alpha 2$* ) и коллагена III типа  $\alpha 1$  (*Col3  $\alpha 1$* ) [59]. Кроме того, miR-29b, нацеленная на *Tgf  $\beta 1$* , играет определённую роль в преобразовании сигналов TGF $\beta$ /SMAD3 сигнализации [79].

В последнее время показано, что несколько других микроРНК оказались вовлечёнными в таргетирование коллагенов и TGF- $\beta$  — сигнализации при фиброзе сердца. Например, *Let-7* и

miR-26a способували замедленому отложенню колагена і оказували своє действие путём таргетирования Col1  $\alpha 2$  і Col1  $\alpha 1$ , соответственно [25, 67, 68].

Роль miR-133a, при фиброзе миокарда і електрической реполяризації в сердцах взрослых животных с перегрузкой давлением, отражает регуляторное влияние miR-133a на экспрессию Col1  $\alpha 1$ , Serca 2a і кальцийнейрина [13, 40].

Сравнительно недавно было установлено, что miR-101 і miR-101a включаются в негативное регулирование TGF $\beta$ 1 типа (TGF $\beta$ R1) і c-Fos [44, 77]. При этом выявлено существенное торможение кардиального фиброза благодаря повышению регуляции miR-101a на модели инфаркта миокарда у животных. Профиброзная активность miR-125b (связанная с активацией фиброцит-миофибробласт ассоциированного перехода) была обнаружена благодаря таргетированию апелина (apelin) — одного из ключевых репрессоров фиброгенеза в сердце [43].

В табл. 1 представлены микроРНК, связанные с микрогенезом в сердце, их целевые молекулы

і экспериментальные платформы, используемые в исследованиях. Представленные аббревиатуры: IL6 — интерлейкин; Col1 $\alpha 2$  — коллаген, I типа  $\alpha 2$ ; c-Fos — гомолог вирусного онкогена FBJ остеосаркомы; Tgf $\beta$ r1 — рецептор трансформирующего фактора роста; Ctgf — фактор роста соединительной ткани; Snai1 — «цинковый палец» 1 семейства Snai1; Col1 $\alpha 1$  — коллаген, I типа  $\alpha 1$ ; Spry1 — «spronti»-гомолог 1; Pten — фосфатазный итензиновый гомолог; PI3K — фосфатидил инозитол 3-киназа; MAPK — митоген-активированная протеин киназа; Tgf $\beta$  — трансформирующий фактор роста бетта; EMT — эпителиально-мезенхимальный переход; ERK — внеклеточные сигнал-регулирующие киназы; NRCM — неонатальные кардиомиоциты; NRCF — неонатальные сердечные фибробласты; Ang — II ангиотезин 2; RCM<sub>s</sub> — желудочковые миоциты; RCF<sub>s</sub> — желудочковые фибробласты; Ren2 — гипертонией наведенная модель остановки сердечной деятельности у крыс; MEF<sub>s</sub> — эмбриональные фибробласты; MCF — фибробласты сердца; TAC — модель поперечного пережатия аорты.

Таблица 1

## Известные микроРНК и их целевые молекулы при фиброзе сердца

Микро РНК	Таргетные молекулы		микроРНК, матричная РНК взаимодействие		Экспериментальные платформы	Ссылки
	Матричная РНК	Сигнальные пути	Активность люцифразы (+/-)	Повышение / снижение функции (+/-)		
Let-7i	IL6	PI3K-AKT	+	+	NRCM <sub>s</sub> , NRCF <sub>s</sub> , Ang II индукторы у мышей	67
	Col1 $\alpha 2$	Внеклеточный матрикс	+	+	NRCM <sub>s</sub> , NRCF <sub>s</sub> , Ang II индукторы у мышей	
miR-101a	c-Fos	MAPK	+	+	NRCF <sub>s</sub> , инфаркт миокарда у крыс	44
	Tgf $\beta$ r1	TGF $\beta$	+	+		77
miR-133 miR-30	Ctgf	TGF $\beta$	+	+	RCM, RCF <sub>s</sub> , Ren2 у крыс	18
miR-30	Snai1	EMT	+	+	MEF <sub>s</sub> , Ang II у крыс	41
miR-30	Col1 $\alpha 1$	Внеклеточный матрикс	+	-		13
miR-24	Furin	TGF $\beta$	-	+	MEF <sub>s</sub> , инфаркт миокарда у мышей	63

Известные микроРНК и их целевые молекулы при фиброзе сердца

Микро РНК	Таргетные молекулы		микроРНК, матричная РНК взаимодействие		Экспериментальные платформы	Ссылки
	Матричная РНК	Сигнальные пути	Активность люцифразы (+/-)	Повышение / снижение функции (+/-)		
miR-26a	Col1 $\alpha$ 1	PI3K-AKT	+	+	NRCFs, TAC у мышей	68
	Ctgf	Внеклеточный матрикс	+	+	NRCF, TAC у мышей	
miR-29	Fbn1	ERK	+	-	RCFs, инфаркт миокарда	59
	Col1 $\alpha$ 1	Внеклеточный матрикс	+	+	RCFs, инфаркт миокарда	
	Col1 $\alpha$ 2	Внеклеточный матрикс	+	+	RCFs, инфаркт миокарда	
	Col1 $\alpha$ 3	Внеклеточный матрикс	+	+	RCFs, инфаркт миокарда	
miR-296	Tgf $\beta$ 1	TGF $\beta$	-	+	MCF <sub>s</sub>	79
<b>Развитие кардиофиброза</b>						
miR-125b	Apelin	TGF $\beta$	+	+	TAC, Ang II индукторы у мышей	43
miR-21	Spry1	ERK -MAPK	+	+	NRCFs	55
	Pten	PI3K-AKT	+	+	MCF, NRCMs, TAC	49

Весьма важны исследования микроРНК при апоптозе кардиомиоцитов по контролю регуляции метаболического гомеостаза у многоклеточных. Как известно, апоптоз в кардиомиоцитах может быть инициирован активацией двух основных путей: внешнего пути, опосредованного рецепторами клеточной гибели, и внутреннего (так называемого митохондриального пути). При этом оба пути активируют каспазы -3, -8, -9, -10 [2].

Результаты одного из последних исследований свидетельствуют о том, что miR-133 и miR-874 негативно регулируют экспрессию каспазы-3 и каспазы-8, соответственно, а также защищают кардиомиоциты от гибели, вызванной окислительным стрессом [71]. miR-133 также регулирует экспрессию каспазы с последующим снижением уровня каспазы-3 в условиях никотин-индуцированного апоптоза [60]. Показана возможность таргетирования с помощью miR-378 экспрессии каспазы-3, что ослабляет развитие апоптоза, вызванного ишемией [20].

В настоящее время установлено, что miR-1, miR-156, miR-30b, miR-34a и miR-497 способствуют гибели кардиомиоцитов путём репрессирования экспрессии гена Bcl2 (антиапоптотического), тогда как miR-149 и miR-24 подавляют апоптоз благодаря таргетированию проапоптотических генов Puma и Vim [37, 38, 69, 76]. Оказалось, что miR-21 подавляет апоптоз, индуцированный гипоксией, путём таргетирования Pten/Akt [75].

Гиперэкспрессия miR-199 при гипоксических состояниях приводит к снижению регуляции Hif 1 $\alpha$  и Sirt 1 с последующим подавлением p53 и ослаблением гипоксией — индуцированного апоптоза кардиомиоцитов [47]. Установлено, что семейство miR-30 является посредником при доксорубин-опосредованном апоптозе кардиомиоцитов у взрослых животных (крысы) [48]. При этом оказалось, что miR-30-семейство таргетирует множественные гены  $\beta$ -адренорецепторного пути, включая  $\beta$ 1 и  $\beta$ 2-адренорецепторы, а также G-белки.

С другой стороны, апоптоз остаётся сложным физиологическим процессом, который можно разделить на три фазы: инициации, распространения и усиления [21]. Интенсивно исследуются микроРНК, нацеленные на ключевые молекулы, участвующие в различных фазах апоптоза. Например, показано, что miR-132, miR-145, miR-214 и miR-25 нацелены на внутриклеточную сигнализацию Ca<sup>2+</sup>, регулируя, а в дальнейшем ингибируя, иницирование апоптоза [26, 46].

Отмечено, что miR-1 и miR-306 непосредственно подавляют экспрессию Bcl-2, обостряя ишемию, и облегчают начало апоптотических процессов в кардиомиоцитах в условиях использования различных моделей болезней [45, 69].

Выявлена ключевая роль miR-133 и miR-17 в регуляции экспрессии каспазы-9 белка, активирующего апоптоз протеазного фактора 1 (Araf-1) при распространении клеточной гибели [54]. Также установлено, что miR-378 подавляет экспрессию каспазы-3 и блокирует вхождение процесса в фазу усиления апоптоза [20].

МикроРНК — системные регуляторы изменений фенотипа сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя идея о том, что микроРНК является системным регулятором глобальных процессов, приводящих к изменениям фенотипа болезней, не является новой, мы считаем, что настало время обсудить роль микроРНК в регулировании биомолекулярных сетей при сердечно-сосудистой патологии. Уже давно признано, что глобальный анализ является ключом к лучшему пониманию сложного патогенеза хронической сердечной недостаточности [50]. При этом процесс, ведущий к изменению фенотипа, по-видимому, регулируется не одной микроРНК, а является следствием влияния целого подмножества альтерационно-изменённых некодирующих молекул на экспрессию генов.

Исследования ориентации глобальных сигнальных путей на прогрессирование патологических изменений сердечно-сосудистой системы представляется крайне актуальным сегодня, так как проводимый анализ транскрипционных факторов, регулирующих кардиологическую сигнализацию, всё ещё не может полностью прояснить особенности патологических событий, протекающих в условиях действия микроРНК, способных регулировать экспрессию многочисленных молекул в рамках сетевого окружения.

Понимание роли отдельных микроРНК имеет решающее значение, так как микроРНК могут

быстро реагировать на стресс [39], экспрессию таргетных белков и, таким образом, регулировать протеиновый гомеостаз. В целом, повреждения микроРНК могут привести к трансляционной альтерации многих генов, в результате модулирующего влияния таких микроРНК на экспрессию генов неканоническим путём. Действительно, большинство рассмотренных нами исследований *in vivo* позволили оценить сложные результирующие эффекты (гипертрофический/ апоптотический/ профиброгенный) в ответ на альтерацию микроРНК как морфофункциональные события, связанные не только с реакциями единичных молекул-мишеней. В целом это свидетельствует о том, что благодаря способности микроРНК изменять сложный клеточный ответ, они могут регулировать различные группы процессов, а не нацеливаться на отдельные продукты функционирования генов. Поэтому представляется важным рассмотрение этой концепции для оценки глобальных сигнальных путей в условиях их модулирования таргетными влияниями альтерационно изменённых микроРНК, приводящими к специфическим изменениям фенотипа заболевания, в частности при хронической сердечной недостаточности.

В соответствии со своей глобальной ролью в системном сетевом взаимодействии, микроРНК способствуют изменениям белкового выхода многих продуктов функционирования генов, регулируя сигнальные сети не классическим путём [42]. В зависимости от особенностей этиологии ССЗ (ишемическая болезнь сердца, стеноз аорты, дилатационная кардиомиопатия) профили микроРНК существенно варьируют [29]. Поэтому, как считают авторы, процесс ведущий к изменению фенотипа заболевания регулируется не единичными микроРНК, а комбинированным влиянием на экспрессию генов целого подмножества альтерационно изменённых молекул микроРНК при каждой отдельно взятой сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, данная концепция одновременно происходящих изменений в сетях микроРНК, нарушающих клеточный и тканевый гомеостаз, а также ориентирующих глобальные сигнальные сети на прогрессирование патологического процесса, открывает перспективу клинического использования контроля системного взаимодействия микроРНК при ССЗ.

Развитие идеи в отношении глобальной роли микроРНК в системном сетевом взаимодействии при ССЗ получило поддержку в работе [39].



Всестороннее изучение профилей микроРНК и матричной (целевой) мРНК, проведенное на основе использования образцов тканей от доноров (частей стенки левого желудочка сердец, не пригодных для трансплантации), взятых у пациентов до и после размещения устройства поддержки функции левого желудочка — LVAD (left ventricular assist device), выявило значительное изменение профиля микроРНК после применения LVAD, по сравнению с профилем мРНК. Авторы рассматривают микроРНК в качестве более чувствительных молекул к клеточному стрессу, а их системный ответ — важным фактором регуляции взаимодействия биомолекулярных сетей при нарушении гомеостаза.

Становится очевидным, что процессы регулирования на основе молекул микроРНК определяют новый подход к контролю изменений влияния транскрипции на фенотип. Все компоненты многоуровневого регулирования (рис. 1) играют важную роль в поддержке гомеостаза. Причём альтерационные изменения на любом уровне входа приводят к системной дисфункции на выходе и интегрируются в общий фенотипический ответ. Схема представляет собой многоуровневое регулирование. Вклад микроРНК включён дополнительно, чтобы подчеркнуть важность многоуровневой регуляции в сложной глобальной сети сигнализации [50, 64].

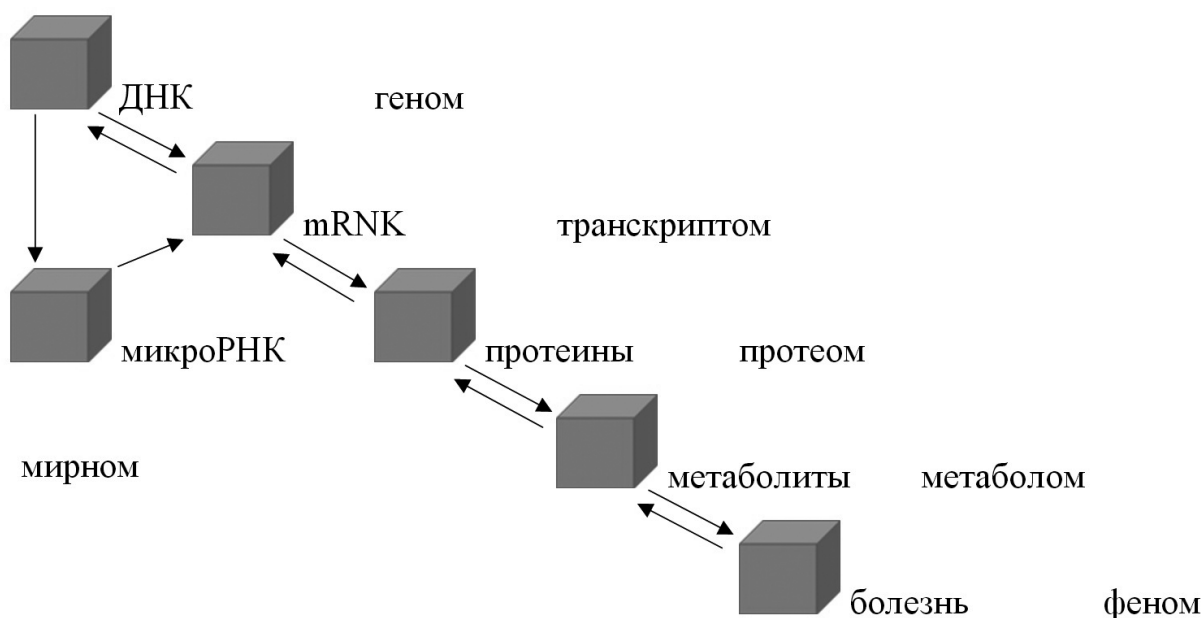


Рис. 1. Системная перспектива контроля патологических состояний, включая интегративный анализ на каждом уровне

Однако понимание глобальных альтерационных изменений белков под влиянием микроРНК всё ещё находится в зачаточном состоянии. Так, сравнительно недавние исследования по общегеномному профилированию микроРНК с использованием специально разработанных микрочипов показали, что специфический набор сигнальных сетей, содержащих ~ 1800 прогнозируемых узловых молекул-мишеней для альтерационно трансформированных микроРНК, существенно изменяется [64].

Для получения объективной глобальной перспективы регуляции альтерационно изменённых микроРНК были проанализированы предсказанные мишени восьми микроРНК с применением алгоритма сетевого анализа (IPA, Ingenuity Pathways Analysis) для построения сетей сигнализации и выявления узловых молекул — известных регуляторов сердечно-сосудистой сигнализации. База данных экспрессии генов сердечной недостаточности (CGDB, cardio-genomic data base) была исследована для анализа изменений в моделировании

паттернов экспрессии для узловых молекул-мишеней. Оказалось, что экспрессия узловых молекул была трансформирована при сердечной недостаточности и обратно пропорционально коррелировала с альтерационными изменениями микроРНК [50].

При помощи сетевого анализа авторам удалось определить ограниченное количество узловых молекул-мишеней, участвующих в регуляции белков при хронической сердечной недостаточности [29, 42].

Подобный анализ сигнальных путей был проведён с использованием прогнозируемых узловых молекул-мишеней для трансформированных микроРНК при первичных мышечных расстройствах [19]. В этом исследовании обнаружено, что все 39 микроРНК оказались альтерационно изменёнными, а использование всех предсказанных узловых молекул-мишеней (или их групп) для 39 мРНК (~ 4400 генов) способствовало практически полной репрезентации путей-регуляторов различных аспектов патологических мышечных состояний.

Наиболее полно систематизированы данные о сигнальных путях (подверженных прицельному влиянию молекул микроРНК и ориентированных на микроРНК), которые регулируют клеточную подвижность, межклеточные контакты и клеточную деградацию в исследованиях Eisenberg I. с соавт. [19]. Полученные данные подтвердили гипотезу о том, что включение всех прогнозируемых молекул-мишеней в системный анализ функционирования канонических каскадов сигнализации может способствовать оптимальной идентификации релевантных сигнальных путей — регуляторов, таргетируемых молекулами микроРНК. При этом выявление таких особенностей сигнализации позволит оптимизировать восстановление путей сигнальной трансдукции с помощью терапевтического таргетинга на основе использования микроРНК.

**Заключение.** МикроРНК — жизненно важные посттранскрипционные регуляторы практически всех биологических процессов, начиная от клеточной дифференцировки до поддержания клеточной и тканевой интеграции многочисленных физиологических функций. Роль микроРНК в сердечно-сосудистых патофизиологических событиях и их терапевтический потенциал в контроле гипертрофии, фиброза и апоптоза клеток миокарда находятся на этапе интенсивных

исследований как *in vitro*, так и *in vivo*. Поскольку многие ССЗ являются результатом одновременного влияния сложных патофизиологических процессов, изучение особенностей регуляторных влияний многофункциональных микроРНК (в частности, miR-101, -133, -21, -24, -142 и других), связанных с заболеваниями, позволит обеспечить адекватные цели для разработки универсальных терапевтических средств одно-временного контроля многочисленных путей сигнализации.

Понимание роли и регуляторных особенностей отдельных белков/генов при ССЗ развивается существенными темпами; в то время как интеграция данных глобальных изменений в комплексный фенотип ССЗ значительно отстаёт. Также ограничено понимание необходимости системного анализа для оптимального формирования ССЗ. Однако активное развитие получили новые формы аналитического инструментария, биоинформационных технологий, высокопрецизионного секвенирования (в рамках геномики, протеомики, метаболомики...) и, что очень важно, происходит становление мирномики, (miRNomics) — недостающего звена в иерархии глобальных сетевых взаимодействий [58].

Важной целью сетевого анализа помимо «омик»-взаимодействий является формирование специфических характеристик «универсальных» сетей, связанных с системной патологией. В будущем предстоит понять как происходит слияние сетевых функций *in vivo* и как использовать особенности диффузной сетевой структуры микроРНК в воссоздании фенотипа здоровья [32].

**Выводы.** 1. Накопленные данные относительно роли микроРНК в патогенезе болезней, в первую очередь, сердечно-сосудистых заболеваний являются основой для последующих инновационных решений в области разработки методов диагностики и системной терапии на основе использования посттрансляционных регуляторов.

2. Циркулирующие микроРНК могут быть предложены в качестве перспективных диагностических и прогностических биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и другие.

### Литература.

1. Березин А. Е. Потенциальная диагностическая и прогностическая роль микроРНК как биологических маркеров возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности / Березин А. Е., Кремзер А. А. // *Серце і судини*. – 2014. – № 3. – С. 93-101.
2. Залесский В. Н. Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда / Залесский В. Н., Фильченков А. А., Гавриленко Т. И. // *Лікарська справа*. – 2002. – № 1. – С. 8-15.
3. Коваленко В. Н. Роль одиночных нуклеотидных полиморфизмов и микроРНК в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы / Коваленко В. Н., Кучтенко Е. Б., Мхитарян Л. С. // *Журнал НАМН Украины*. – 2014. – Т. 20. – № 1. – С. 62-73.
4. Лутай М. И. Значение микроРНК при сердечно-сосудистой патологии / Лутай М. И., Лысенко А. Ф., Телегеев Г. Д. и др. // *Український кардіологічний журнал*. – 2012. – № 6. – С. 17-24.
5. Ромашов Г. А. Эпигенетическая регуляция экспрессии генов микроРНК при атеросклерозе сонных артерий у человека: дис. ... магистра биологии: 06.04.01 / Ромашов Г. А. – Томск, 2018. – 57 с.
6. Ромакина В. В. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний / Ромакина В. В., Жиров Н. В., Насонова С. Н. и др. // *Кардиология*. – 2008. – 58 (1). – С. 66-71.
7. Швангирадзе Т. А. МикроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением / Швангирадзе Т. А., Бондаренко И. З., Трошина Е. А. и др. // *Терапевтический архив*. – 2016. – № 10. – С. 87-92.
8. Adam O. Role of miR-21 in the pathogenesis of atrial fibrosis / Adam O., Lohfelml B., Thum T. et. al. // *Basic Res. Cardiol.* – 2012. – 107 (5). – P. 278.
9. Bartel D. P. Review of microRNAs: genomics, biogenesis, mechanisms and function / Bartel D. P. // *Cell*. – 2004. – 116 (2) – P. 281-297.
10. Bayonmi A. S. Circular noncoding RNAs as a potential therapeutic and circulating biomarkers for cardiovascular diseases / Bayonmi A. S., Aonuma T., Teoh J. P. et. al. // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2018. – 38 (7). – P. 1100-1109.
11. Callis T. E. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice / Callis T. E., Pandya K., Seok H. Y. et. al. // *J. Clin. Invest.* – 2009. – 119 (9). – P. 272-2786.
12. Care A. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy / Care A., Catalucci D., Felicetti F. et. al. // *Nat. Med.* – 2007. – 13 (5). – P. 613-618.
13. Castoldi G.. miR-133a regulates collagen 1A1: potential role of miR-133a in myocardial fibrosis in angiotensin II dependent hypertension / Castoldi G., Di Gioia C. R., Bombardi C. et. al. // *J. Cell Physiol.* – 2012. – 227 (2). – P. 850-856.
14. Condorelli G. MicroRNAs in cardiovascular diseases: current knowledge and the road ahead / Condorelli G., Latronico M. V., Cavarretta E. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – 63. – P. 2177-2187.
15. Da Costa Martins P. A. MicroRNA-199b target the nuclear kinase Dyrk1a in an auto-amplification loop promoting calcineurin/NFAT signaling / Da Costa Martins P. A., Salic K., Gladka M. M. et. al. // *Nat. Cell Biol.* – 2010. – 12 (12). – P. 1220-1227.
16. Duan Y. miR-150 regulates high glucose induced cardiomyocyte hypertrophy by targeting the transcriptional co-activator p300 / Duan Y., Zhon B., Su H. et. al. // *Exp. Cell Res.* – 2013. – 319 (3). – P. 173-184.
17. Duan Q. MicroRNA regulation of unfolded protein response transcription factor XBP1 in the progression of cardiac hypertrophy and heart failure in vivo / Duan Q., Chen C., Yang L. et. al. // *J. Transl. Med.* – 2015. – 13. – P. 363.
18. Duisters R. F. miR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor: implications for a role of MicroRNAs in myocardial matrix remodeling / Duisters R. F., Tijssen A. J., Schroen B. et. al. // *Circ. Res.* – 2009. – 104 (2). – P. 170-178.
19. Eisenberg I. Distinctive patterns of microRNA expression in primary muscular disorders / Eisenberg I., Eran A., Nishino J. et. al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – 104 (43). – P. 17016-17021.
20. Fang J. Over expression of microRNA-378 attenuates ischemia-induced apoptosis by inhibiting caspase-3 expression in cardiac myocytes / Fang J., Song X. W., Tian J. et. al. // *Apoptosis*. – 2012. – 17 (4). – P. 410-423.
21. Gallurzi L. Essential versus accessory aspect of cell death / Gallurzi L., Bravo-SanPedro J. M., Vital I. et. al. // *Cell Death Differ.* – 2015. – 22 (1). – P. 58-73.
22. Ganesan J. miR-378 controls cardiac hypertrophy by combined repression of mitogen-activated protein kinase pathways / Ganesan J., Ramanujan D., Sassi Y. et. al. // *Circulation*. – 2013. – 127 (21). – P. 2097-2106.
23. Greenland H. ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation / Greenland H., Alpert J. S., Beller G. A. et. al. // *Circulation*. – 2010. – 122 (25). – P. e584-636.
24. Han M. GATA4 expression is primarily regulated via a miR-26b dependent post-transcriptional mechanism during cardiac hypertrophy / Han M., Yang Z., Sayed D. et. al. // *Cardiovasc. Res.* – 2012. – 93 (4). – P. 645-654.
25. He W. miR-155 Knockout in fibroblast improves cardiac remodeling by targeting tumor protein p53 inducible nuclear protein 1 / He W., Huang H., Xie Q. et. al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol. – Ther.* – 2016. – 21 (4). – P. 423-435.
26. Hong S. Na (+) – Ca (2+) exchanger targeting miR-132 prevents apoptosis of cardiomyocytes under hypoxic condition by suppressing Ca (2+) overload / Hong

- S., Lee J., Seo H. H. et. al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2015. – 460 (4). – P. 931-937.
27. Hsiao K. Y. Circular RNA – new member of noncoding RNA with novel function / Hsiao K. Y., Sun H. S., Tsai S. J. // *Exp. Biol. Med.* – 2017. – 242 (11). – P. 1136-1141.
28. Huang J. miR-34a modulates angiotensin II – induce myocardial hypertrophy by direct inhibition of ATG9A expression and autophagic activity / Huang J., Sun W., Huang H. et. al. // *PLoS One.* – 2014. – 9 (4). – P. e94382.
29. Ikeda S. Altered microRNA expression in human heart diseases / Ikeda S., Kong S.W., Bisping E. et. al. // *Physiol Genomics.* – 2007. – 31 (3). – P. 367-373.
30. Karakikes I. Therapeutic cardiac-targeted delivery of miR-1 reverses pressure overload-induced cardiac hypertrophy / Karakikes I., Chaanine A. H., Kang S. et. al. // *J. Amer. Heart Assoc.* – 2013. – 2 (2). – P. e00078.
31. Kim J. O. miR-185 play an anti-hypertrophic role in the heart via multiple targets in the calcium-signaling pathways / Kim J. O., Song D. W., Kwon E. J. et. al. // *PLoS One.* – 2015. – 10 (3). – P. e122309.
32. Latronico M. V., Condorelli G. Therapeutic application of noncoding RNAs / Latronico M. V., Condorelli G. // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2015. – 30 (3). – P. 213-221.
33. Lekka E. Noncoding RNAs in disease / Lekka E., Hall J. // *FEBS Lett.* – 2018. – 592 (17). – P. 2884-2900.
34. Li Q. Attenuation of microRNA-1 derepresses the cytoskeleton regulatory protein twinfilin-1 to provoke cardiac hypertrophy / Li Q., Song X. W., Zon J. et. al. // *J. Cell. Sci.* – 2010. – 123 (p+14). – P. 2444-2452.
35. Li R. miR-145 inhibits isoproterenol-induced cardiomyocyte hypertrophy by targeting the expression and localization of GATA6 / Li R., Yan G., Zhang Q. et. al. // *FEBS Lett.* – 2013. – 587 (12). – P. 1754-1761.
36. Li Z. miR-199a impairs autophagy and induces cardiac hypertrophy through mTOR activation / Li Z., Song Y., Liu L. et. al. // *Cell Death Differ.* – 2017. – 24 (7). – P. 1205-1213.
37. Li X. Inhibition of microRNA-497 ameliorates anoxia/reoxygenation injury in cardiomyocytes by suppressing cell apoptosis and enhancing autophagy / Li X., Zeng Z., Li Q. et. al. // *Oncotarget.* – 2015. – 6 (22). – P. 18828-18844.
38. Liu L. MicroRNA-156 enhances hypoxia/reoxygenation induced apoptosis of cardiomyocytes via mitochondrial apoptotic pathway / Liu L., Zhang G., Liang Z. et. al. // *Apoptosis.* – 2014. – 19 (1). – P. 19-29.
39. Matkovich S. J. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support / Matkovich S. J., Van Booven D. J., Yonker K. A. et. al. // *Circulation.* – 2009. – 119 (9). – P. 1263-1271.
40. Matkovich S. J. MicroRNA-133a protects against myocardial fibrosis and modulates electrical repolarization without affecting hypertrophy in pressure-overload adult hearts / Matkovich S. J., Wang W., Tu Y. et. al. // *Circ. Res.* – 2010. – 106 (1). – P. 166-175.
41. Maraoka N. miR-133 promotes cardiac reprogramming by directly repressing Snai 1 and silencing fibroblast signatures / Maraoka N., Yamakawa H., Miyamoto K. et. al. // *EMBO J.* – 2014. – 33 (14). – P. 1565-1581.
42. Naga Prasad S. V. Unique microRNA profile in end-stage heart failure indicates alterations in specific cardiovascular signaling network / Naga Prasad S. V., Dnan Z. H., Gupta M. K. et. al. // *J. Biol. Chem.* – 2009. – 284 (40). – P. 27487-27499.
43. Nagpal V. miR-125b is critical of fibroblast-to-myofibroblast transition and cardiac fibrosis / Nagpal V., Rai R., Place A. T. et. al. // *Circulation.* – 2016. – 133 (3). – P. 291-301.
44. Pan Z. microRNA-101 inhibited postinfarct cardiac fibrosis / Pan Z., Sun X., Ren J. et. al. // *Circulation.* – 2012. – 126 (7). – P. 840-850.
45. Pan Z. miR-1 exacerbates cardiac ischemia – reperfusion injury in mouse models / Pan Z., Sun X., Ren J. et. al. // *PLoS One.* – 2012. – 7 (11). – P. e50515.
46. Pan L. miR-25 protects cardiomyocytes against oxidative damage by targeting the mitochondrial calcium uniporter / Pan L., Huang B. J., Ma X. E. et. al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – 16 (3). – P. 5420-5433.
47. Rane S. Downregulation of miR-199a derepresses hypoxia-inducible factor- $\alpha$  and sirtuin1 and recapitulates hypoxia preconditioning in cardiac myocytes / Rane S., He M., Sayed D. et. al. // *Circ. Res.* – 2009. – 104 (7). – P. 879-886.
48. Roca-Alonso L. Myocardial miR-30 down regulation triggered by doxorubicin drives alteration in  $\beta$ -adrenergic signaling and enhances apoptosis / Roca-Alonso L., Caslellano L., Mils A. et. al. // *Cell Death Dis.* – 2015. – 6. – P. e1754.
49. Rov S. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloprotease-2 via phosphatase and teasin homologue / Rov S., Khanna S., Hussain S. R. et. al. // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – 82 (1). – P. 21-29.
50. Sathyamangla V. MicroRNAs – regulators of signaling networks in dilated cardiomyopathy / Sathyamangla V., Naga Prasad S. V., Karnik S. S. // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2010. – 3 (3). – P. 225-234.
51. Sayed D. MicroRNAs play an essential role in development of cardiac hypertrophy / Sayed D., Hong C., Chen I. Y. et. al. // *Circ. Res.* – 2007. – 100 (3). – P. 416-424.
52. Shrestha A. MicroRNA-142 is a multifaceted regulator in embryogenesis, homeostasis and disease / Shrestha A., Mukhametshina R. T., Taghiradeh S. et. al. // *Dev. Dyn.* – 2017. – 246 (4). – P. 285-290.
53. Song D. W. The miR-19a/b family positively regulates cardiomyocyte hypertrophy by targeting atrogen-1 / Song D. W., Ryu J. K., Kim J. O. et. al. // *Biochem. J.* – 2014. – 457 (1). – P. 151-162.

54. Song S. MicroRNA-17 – mediated down-regulation of apoptotic APAF1 attenuates apoptosome formation in cardiomyocytes / Song S., Seo H. H., Lee S. Y. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2015. – 465 (2). – P. 299-304.
55. Thum T. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulation MAP kinase signaling in fibroblasts / Thum T., Gross C., Fiedler J. et al. // *Nature.* – 2008. – 456 (7224). – P. 980-984.
56. Tu Y. MicroRNA-22 downregulation by atorvastatin in a mouse model of cardiac hypertrophy / Tu Y., Wan L., Bu L. et al. // *Cell Physiol. Biochem.* – 2013. – 31 (6). – P. 997-1008.
57. Usar A. The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and autophagy in cardiomyocytes / Usar A., Gupta S. K., Fiedler J. et al. // *Nat. Commun.* – 2012. – 3. – P. 1078.
58. Vakron S. Allele-specific differences in transcriptome, miRNome, and mitochondrial function in two hypertrophic cardiomyopathy / Vakron S., Fukunaga R., Foster B. et al. // *JCI Insight.* – 2018. – 3 (6). – P. e94493.
59. Van Rooij E. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role miR-29 in cardiac fibrosis / Van Rooij E., Sutherland L. B., Thatcher J. E. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – 105 (35). – P. 13027-13032.
60. Volk N. MicroRNA-19b associates with Ago2 in a midgala following chronic stress / Volk N., Paul E. D., Haramati S. et al. // *J. Neurosci.* – 2014. – 34 (45). – P. 15070-15082.
61. Wang C. MiR-221 promotes cardiac hypertrophy in vitro through the modulation of p27 expression / Wang C., Wang S., Zhao P. et al. // *J. Cell Biochem.* – 2012. – 113 (6). – P. 2040-2046.
62. Wang J. Cardiomyocyte overexpression of miR-276 inducer cardiac hypertrophy and dysfunction in mice / Wang J., Song Y., Zhang Y. et al. // *Cell Res.* – 2012. – 22 (3). – P. 516-527.
63. Wang J. MicroRNA-24 regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction / Wang J., Huang W., Xu R. et al. // *J. Cell Mol. Med.* – 2012. – 16 (9). – P. 2150-2160.
64. Wang J. Overview of microRNAs in cardiac hypertrophy, fibrosis and apoptosis / Wang J., Liew O. W., Richards A. M. et al. // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. – 17 (5). – P. 749.
65. Wang K. miR-9 and NFATc3 regulate myocardin in cardiac hypertrophy / Wang K., Long B., Zhong J., Li P. F. // *J. Biol. Chem.* – 2010. – 285 (16). – P. 11903-11912.
66. Wang K. Cardiac hypertrophy is positively regulated by microRNA mir-23a / Wang K., Lin Z. Q., Long B. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2012. – 287 (1). – P. 589-599.
67. Wang X. MicroRNA Let-7i negatively regulates cardiac inflammation and fibrosis / Wang X., Wang H. X., Li Y. L. et al. // *Hypertension.* – 2015. – 66 (4). – P. 776-785.
68. Wei C. NF-kB mediated miR-26a regulation in cardiac fibrosis / Wei C., Kim I. K., Kumar S. et al. // *J. Cell Physiol.* – 2013. – 228 (7). – P. 1433-1443.
69. Wei C. NF-kB – mediated miR-30b regulation in cardiomyocytes cell death by targeting Bel-2 / Wei C., Li L., Gupta S. // *Mol. Cell Biochem.* – 2014. – 387 (1-2). – P. 135-141.
70. Wei L. MicroRNA-101 inhibits rat cardiac hypertrophy by targeting Rab 1a / Wei L., Yaan M., Zhong R. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2015. – 65 (4). – P. 357-363.
71. Xu C., Hu Y., Hou L., et al.  $\beta$ -blocker carvedilol protects cardiomyocytes against oxidative stress – induced apoptosis by up-regulating miR-133 expression / Xu C., Hu Y., Hou L. et al. // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2014. – 75. – P. 111-121.
72. Xue M., Zhuo Y., Shau B. microRNAs; long noncoding RNAs and their function in human disease / Xue M., Zhuo Y., Shau B. // *Methods Mol. Biol.* – 2017. – 1617. – P. 1-25.
73. Yang Y. Thioredoxin 1 negatively regulates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy through upregulation of miR-98/Let7 / Yang Y., Ago T., Zhai P., et al. // *Circ. Res.* – 2011. – 108 (3). – P. 305-315.
74. Yang J. Reciprocal regulation of miR-23a and tyrosine phosphatase signaling in cardiomyocyte hypertrophy / Yang J., Nie Y., Wang F. et al. // *Biochem. Biophys. Acta.* – 2013. – 183 (8). – P. 1386-1394.
75. Yang Q. MicroRNA-21 protects against ischemia-reperfusion and hypoxia-reperfusion-induced apoptosis via the phosphatase and tensin homolog/Akt-dependent mechanism / Yang Q., Yang K., Li A. // *Mol. Med. Rep.* – 2014. – 9 (6). – P. 2213-2220.
76. Zhao F. MicroRNA-34a regulates high glucose-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes / Zhao F., Li B., Wei Y. Z. et al. // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* – 2013. – 33 (6). – P. 834-839.
77. Zhao X., Wang K., Liao Y., et al. MicroRNA-101a inhibits cardiac fibrosis induced by hypoxia via targeting TGF $\beta$ R1 on cardiac fibroblasts / Zhao X., Wang K., Liao Y. et al. // *Cell Physiol. Biochem.* – 2015. – 35 (1). – P. 213-226.
78. Zhao Y. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2 / Zhao Y., Ransom J. F., Li A. et al. // *Cell.* – 2007. – 129 (2). – P. 303-317.
79. Zhang Y. miR-29b as a therapeutic agents for angiotensin II – induced cardiac fibrosis by targeting TGF- $\beta$ /Smad3 signaling / Zhang Y., Huang X. R., Wei L. H. et al. // *Mol. Ther.* – 2014. – 22 (5). – P. 974-985.
80. Allmer J. Computational miRNomics / Allmer J., Yousef M. // *Journal of Integrative Bioinformatics.* – 2016. – Vol. 13, Is. 5. – P. 1-2.

## References.

1. Berezin, A. E., Kremser, A. A. (2014). Potentsyalnaia dyahnostycheskaia y prohnostycheskaia rol mikroRNK kak byolohycheskykh markerov voznyknoventyia y prohressyrovanyia serdechnoi nedostatochnosti

- [Potential diagnostic and prognostic role of miRNAs as biological markers of the occurrence and progression of heart failure]. *Sertse i sudyny (Heart and blood vessels)*, 3, 93-101. [In Russian].
2. Zalessky, V. N., Filchenkov, A. A., Gavrilenko, T. I. (2002). Apoptoz pry yshemyy y reperfuzyy myokarda [Apoptosis in myocardial ischemia and reperfusion]. *Likarska sprava (Medical business)*, 1, 8-15. [In Russian].
  3. Kovalenko, V. N., Kuchtenko, Ye. B., Mkhitarian, L. S. (2014). Rol odynochnykh nukleotydykh polymorfyzmov v mikroRNK v patoheneze zaboveryi serdechno-sosudystoi systemi [The role of single nucleotide polymorphisms and miRNAs in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system]. *Zhurnal NAMN Ukrainyi (Journal of NAMS of Ukraine)*, 20 (1), 62-73. [In Russian].
  4. Lutay, M. I., Lysenko, A. F., Telegeev, G. D. et al. (2012). *Znachenie mikroRNK pri serdechno-sosudystoy patologii [The value of microRNA in cardiovascular disease]. Ukrayinskiy kardiologichnyi zhurnal (Ukrainian Cardiology Journal)*, 6, 17-24. [In Russian].
  5. Romashov, G. A. (2018). Epigeneticheskaya regulyatsiya ekspresii genov mikroRNK pri ateroskleroze sonnyih arteriy u cheloveka: dis. ... magistra biologii: 06.04.01 [Epigenetic regulation of miRNA gene expression in carotid arteriosclerosis in humans: dis. ... Master of Biology: 06.04.01]. Tomsk. [In Russian].
  6. Romakina, V. V., Zhiron, N. V., Nasonova, S. N. et al. (2008). *MikroRNK kak biomarkeryi serdechno-sosudystyih zaboveryi [MicroRNA as biomarkers of cardiovascular diseases]. Kardiologiya (Cardiology)*, 58 (1), 66-71. [In Russian].
  7. Shvangiradze, T. A., Bondarenko, I. Z., Troshina, E. A. et al. (2016). *MikroRNK v diagnostike serdechno-sosudystyih zaboveryi, assotsirovannyih s saharnym diabetom 2-go tipa i ozhireniem [MicroRNA in the diagnosis of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes and obesity]. Terapevticheskiy arhiv (Therapeutic Archive)*, 10, 87-92. [In Russian].
  8. Adam, O., Lohfelm, B., Thum, T. et al. (2012). *Role of miR-21 in the pathogenesis of atrial fibrosis. Basic Res. Cardiol.*, 107 (5), 278.
  9. Bartel, D. P. (2004). Review of microRNAs: *genomics, biogenesis, mechanisms and function. Cell*, 116 (2), 281-297.
  10. Bayonmi, A. S., Aonuma, T., Teoh, J. P. et al. (2018). Circular noncoding RNA<sub>s</sub> as a potential therapeutic and circulating biomarkers for cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol. Sin.*, 38 (7), 1100-1109.
  11. Callis, T. E., Pandya, K., Seok, H. Y. et al. (2009). *MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. J. Clin. Invest.*, 119 (9), 272-2786.
  12. Care, A., Catalucci, D., Felicetti, F. et al. (2007). *MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. Nat. Med.*, 13 (5), 613-618.
  13. Castoldi, G., Di Gioia, C. R., Bombardi, C. et al. (2012). *MiR-133a regulates collagen 1A1: potential role of miR-133a in myocardial fibrosis in angiotensin II dependent hypertension. J. Cell Physiol.*, 227 (2), 850-856.
  14. Condorelli, G., Latronico, M. V., Cavarreta, E. (2014). *MicroRNAs in cardiovascular diseases: current knowledge and the road ahead. J. Am. Coll. Cardiol.*, 63, 2177-2187.
  15. Da Costa Martins, P. A., Salic, K., Gladka, M. M. et al. (2010). *MicroRNA-199b target the nuclear kinase Dyrk1a in an auto-amplification loop promoting calcineurin/NFAT signaling. Nat. Cell Biol.*, 12 (12), 1220-1227.
  16. Duan, Y., Zhon, B., Su, H. et al. (2013). *MiR-150 regulates high glucose induced cardiomyocyte hypertrophy by targeting the transcriptional co-activator p300. Exp. Cell Res.*, 319 (3), 173-184.
  17. Duan, Q., Chen, C., Yang, L. et al. (2015). *MicroRNA regulation of unfolded protein response transcription factor XBP1 in the progression of cardiac hypertrophy and heart failure in vivo. J. Transl. Med.*, 13, 363.
  18. Duisters, R. F., Tijssen, A. J., Schroen, B. et al. (2009). *MiR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor: implications for a role of MicroRNAs in myocardial matrix remodeling. Circ. Res.*, 104 (2), 170-178.
  19. Eisenberg, I., Eran, A., Nishino, J. et al. (2007). *Distinctive patterns of microRNA expression in primary muscular disorders. Proc. Natl. Acad. Sci.*, 104 (43), 17016-17021.
  20. Fang, J., Song, X. W., Tian, J. et al. (2012). *Over expression of microRNA-378 attenuates ischemia-induced apoptosis by inhibiting caspase-3 expression in cardiac myocytes. Apoptosis*, 17 (4), 410-423.
  21. Gallurzi, L., Bravo-SanPedro, J. M., Vital, I. et al. (2015). *Essential versus accessory aspect of cell death. Cell Death Differ.*, 22 (1), 58-73.
  22. Ganesan, J., Ramanujan, D., Sassi, Y. et al. (2013). *MiR-378 controls cardiac hypertrophy by combined repression of mitogen-activated protein kinase pathways. Circulation*, 127 (21), 2097-2106.
  23. Greenland, H., Alpert, J. S., Beller, G. A. et al. (2010). *ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation. Circulation*, 122 (25), e584-636.
  24. Han, M., Yang, Z., Sayed, D. et al. (2012). *GATA4 expression is primarily regulated via a miR-26b dependent post-transcriptional mechanism during cardiac hypertrophy. Cardiovasc. Res.*, 93 (4), 645-654.
  25. He, W., Huang, H., Xie, Q. et al. (2016). *MiR-155 Knockout in fibroblast improves cardiac remodeling by targeting tumor protein p53 inducible nuclear protein 1. J. Cardiovasc. Pharmacol., Ther.*, 21 (4), 423-435.
  26. Hong, S., Lee, J., Seo, H. H. et al. (2015). *Na (+) – Ca (2+) exchanger targeting miR-132 prevents apoptosis of*

- cardiomyocytes under hypoxic condition by suppressing Ca (2+) overload. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 460 (4), 931-937.
27. Hsiao, K. Y., Sun, H. S., Tsai, S. J. (2017). Circular RNA – new member of noncoding RNA with novel function. *Exp. Biol. Med.*, 242 (11), 1136-1141.
  28. Huang, J., Sun, W., Huang, H. et al. (2014). MiR-34a modulates angiotensin II – induce myocardial hypertrophy by direct inhibition of ATG9A expression and autophagic activity. *PLoS One*, 9 (4), e94382.
  29. Ikeda, S., Kong, S. W., Bisping, E. et al. (2007). Altered microRNA expression in human heart diseases. *Physiol Genomics*, 31 (3), 367-373.
  30. Karakikes, I., Chaanine, A. H., Kang, S. et al. (2013). Therapeutic cardiac-targeted delivery of miR-1 reverses pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *J. Amer. Heart Assoc.*, 2 (2), e 00078.
  31. Kim, J. O., Song, D. W., Kwon, E. J. et al. (2015). MiR-185 play an anti-hypertrophic role in the heart via multiple targets in the calcium-signaling pathways. *PLoS One*, 10 (3), e 122309.
  32. Latronico, M. V., Condorelli, G. (2015). Therapeutic application of nonconding RNAs. *Curr. Opin. Cardiol.*, 30 (3), 213-221.
  33. Lekka, E., Hall, J. (2018). Noncoding RNAs in disease. *FEBS Lett.*, 592 (17), 2884-2900.
  34. Li, Q., Song, X. W., Zon, J. et al. (2010). Attenuation of microRNA-1 derepresses the cytoskeleton regulatory protein twinfilin-1 to provoke cardiac hypertrophy. *J. Cell. Sci.*, 123 (p+14), 2444-2452.
  35. Li, R., Yan, G., Zhang, Q. et al. (2013). MiR-145 inhibits isoproterenol-induced cardiomyocyte hypertrophy by targeting the expression and localization of GATA6. *FEBS Lett.*, 587 (12), 1754-1761.
  36. Li, Z., Song, Y., Liu, L. et al. (2017). MiR-199a impairs autophagy and induces cardiac hypertrophy through mTOR activatios. *Cell Death Differ.*, 24 (7), 1205-1213.
  37. Li, X., Zeng, Z., Li, Q. et al. (2015). Inhibition of microRNA-497 ameliorates anoxia/reoxygenation injury in cardiomyocytes by suppressing cell apoptosis and enhancing autophagy. *Oncotarget*, 6 (22), 18828-18844.
  38. Liu, L., Zhang, G., Liang, Z. et al. (2014). MicroRNA-156 enhances hypoxia/reoxygenation induced apoptosis of cardiomyocytes via amitochondrial apoptotic pathway. *Apoptosis*, 19 (1), 19-29
  39. Matkovich, S. J., Van Booven, D. J., Yonker, K. A. et al. (2009). Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support. *Circulation*, 119 (9), 1263-1271.
  40. Matkovich, S. J., Wang, W., Tu, Y. et al. (2010). MicroRNA-133a protects against myocardial fibrosis and modulates electrical repolarization without affecting hypertrophy in pressure-overload adult hearts. *Circ. Res.*, 106 (1), 166-175.
  41. Maraoka, N., Yamakawa, H., Miyamoto, K. et al. (2014). MiR-133 promotes cardiac reprogramming by directly repressing Snai 1 and sieencing fibroblast signatures. *EMBO J.*, 33 (14), 1565-1581.
  42. Naga Prasad, S. V., Dnan, Z. H., Gupta, M. K. et al. (2009). Unique microRNA profile in end-stage heart failure indicates alterations in specific cardiovascular signaling network. *J. Biol. Chem.*, 284 (40), 27487-27499.
  43. Nagpal, V., Rai, R., Place, A. T. et al. (2016). MiR-125b is critical of fibroblast-to-myofibroblast transition and cardiac fibrosis. *Circulation*, 133 (3), 291-301.
  44. Pan, Z., Sun, X., Ren, J. et al. (2012). MicroRNA-101 inhibited postinfaret cardiac fibrosis. *Circulation*, 126 (7), 840-850.
  45. Pan, Z., Sun, X., Ren J. et al. (2012). MiR-1 exacerkates cardiac ischemia – reperfusion injury in mouse models. *PLoS One*, 7 (11), e50515.
  46. Pan, L., Huang, B. J., Ma, X. E. et al. (2015). MiR-25 protects cardiomyocytes against oxidative damage by targeting the mitochondrial calcium uniporter. *Int. J. Mol. Sci.*, 16 (3), 5420-5433.
  47. Rane, S., He, M., Sayed, D. et al. (2009). Downregulation of miR-199a derepresses hypoxia-inducible factor-alpha and sirtuin1 and recapitulates hypoxia preconditioning in cardiac myocytes. *Circ. Res.*, 104 (7), 879-886.
  48. Roca-Alonso, L., Caslellano, L., Mils, A. et al. (2015). Myocardiol miR-30 down regulation triggered by doxorubiun drives alteration in  $\beta$ -adrenerfic signaling and enhances apoptosis. *Cell Death Dis.*, 6, e1754.
  49. Rov, S., Khanna, S., Hussain, S. R. et al. (2009). MicroRNA expression in responce to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloprotease-2 via phosphatase and teasin homologue. *Cardiovasc. Res.*, 82 (1), 21-29.
  50. Sathyamangla, V., Naga Prasad, S. V., Karnik, S. S. (2010). MicroRNAs – regulators of signaling networks in dilated cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, 3 (3), 225-234.
  51. Sayed, D., Hong, C., Chen, I. Y. et al. (2007). MicroRNAs play an essential role in development of cardiac hyperthrophy. *Circ. Res.*, 100 (3), 416-424.
  52. Shrestha, A., Mukhametshina, R. T., Taghiradeh, S. et al. (2017). MicroRNA-142 is a multifaceted regulator in ergemogenesis, homeostasis and dispase. *Dev. Dyn.*, 246 (4), 285-290.
  53. Song, D. W., Ryu, J. K., Kim, J. O. et al. (2014). The miR-19a/b family positively regulates cardiomyocyte hypertrophy by targeting atrogin-1. *Biochem. J.*, 457 (1), 151-162.
  54. Song, S., Seo, H. H., Lee, S. Y. et al. (2015). MicroRNA-17 – mediated down-regulation of apoptotic APAF1 atennates apoptosome formation in cardiomyocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 465 (2), 299-304.
  55. Thum, T., Gross, C., Fiedler, J. et al. (2008). MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulation MAP

- kinase signaling in fibroblasts. *Nature*, 456 (7224), 980-984.
56. Tu, Y., Wan, L., Bu, L. et al. (2013). *MicroRNA-22 downregulation by atorvastation in a mouse model of csrdiac hypertrophy*. *Cell Physiol. Biochem.*, 31 (6), 997-1008.
57. Usar, A., Gupta, S. K., Fiedeer, J. et al. (2012). *The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and autophagy in cardiomyocytes*. *Nat. Commun.*, 3, 1078.
58. Vakron, S., Fukunage, R., Foster, B. et al. (2018). *Allele-specific differences in transcriptome, miRNome, and mitochondrial function in two hypertrophic cardiomyopathy*. *JCI Insight.*, 3 (6), e94493.
59. Van Rooij, E., Sutherland, L. B., Thatcher, J. E. et al. (2008). *Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role miR-29 in cardiac fibrosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 105 (35), 13027-13032.
60. Volk, N., Paul, E. D., Haramati, S. et al. (2014). *MicroRNA-19b associates with Ago2 in a migdala following chronic stress*. *J. Neurosci.*, 34 (45), 15070-15082.
61. Wang, C., Wang, S., Zhao, P. et at. (2012). *MiR-221 promotes cardiac hypertrophy in vitro through the modulation of p27 expression*. *J. Cell Biochem.*, 113 (6), 2040-2046.
62. Wang, J., Song, Y., Zhang, Y. et al. (2012). *Cardiomyocyte overexpression of miR-276 inducer cardiac hypertrophy and dysfunction in mice*. *Cell Res.*, 22 (3), 516-527.
63. Wang, J., Huang, W., Xu, R. et al. (2012). *MicroRNA-24 regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction*. *J. Cell Mol. Med.*, 16 (9), 2150-2160.
64. Wang, J., Liew, O. W., Richards, A. M. et al. (2016). *Owerview of microRNAs in cardiac hypertrophy, fibrosis and apoptosis*. *Int. J. Mol. Sci.*, 17 (5), 749.
65. Wang, K., Long, B., Zhon, J., Li, P. F. (2010). *MiR-9 and NFATc3 regulate myocardin in cardiac hypertrophy*. *J. Biol. Chem.*, 285 (16), 11903-11912.
66. Wang, K., Lin, Z. Q., Long, B. et al. (2012). *Cardiac hypertrophy is positively regulated by microRNA mir-23a*. *J. Biol. Chem.*, 287 (1), 589-599.
67. Wang, X., Wang, H. X., Li, Y. L. et al. (2015). *MicroRNA Let-7i negatively regulates cardiac inflammation and fibrosis*. *Hypertension*, 66 (4), 776-785.
68. Wei, C., Kim, I. K., Kumar, S. et al. (2013). *NF-kB mediated miR-26a regulation in cardiac fibrosis*. *J. Cell Physiol.*, 228 (7), 1433-1443.
69. Wei, C., Li, L., Gupta, S. (2014). *NF-kB – mediated miR-30b regulation in cardiomyocytes cell death by targeting Bel-2*. *Mol. Cell Biochem.*, 387 (1-2), 135-141.
70. Wei, L., Yaan, M., Zhon, R. et al. (2015). *MicroRNA-101 in hibits rat cardiac hypertrophy by targenting Rab 1a*. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 65 (4), 357-363.
71. Xu, C., Hu, Y., Hou, L. et al. (2014).  *$\beta$ -bloker carvedilol protects cardiomyocytes against exidative stress – induced apoptosis by up-regulating miR-133 expression*. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 75, 111-121.
72. Xue, M., Zhuo, Y., Shau, B. (2017). *microRNAs; long noncoding RNAs and their function in human disease*. *Methods Mol. Biol.*, 1617, 1-25.
73. Yang, Y., Ago, T., Zhai, P. et al. (2011). *Thioredoxin 1 negatively regulates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy through upregulation of miR-98/Let7*. *Circ. Res.*, 108 (3), 305-315.
74. Yang, J., Nie, Y., Wang, F. et al. (2013). *Reciprocal regulation of miR-23a and lypophosphatidic acid-receptor signaling in cardiomyocyte hypertrophy*. *Biochem. Biophys. Acta.*, 183 (8), 1386-1394.
75. Yang, Q., Yang, K., Li, A. (2014). *MicroRNA-21 protects against ischemia-reperfusion and hypoxia-reperfusion-induced apoptosis via the phosphatap and tensin homolog/Akt-dependent mechanism*. *Mol. Med. Rep.*, 9 (6), 2213-2220.
76. Zhao, F., Li, B., Wei, Y. Z. et al. (2013). *MicroRNA-34a regulates high gluase-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes*. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.*, 33 (6), 834-839.
77. Zhao, X., Wang, K., Liao, Y. et al. (2015). *MicroRNA-101a inhibits cardiac fibrosis induced by hypoxia via targeting TGF $\beta$ R1 on cardiac fibroblasts*. *Cell Physiol. Biochem.*, 35 (1), 213-226.
78. Zhao, Y., Ransom, J. F., Li, A. et al. (2007). *Dysregulation of cardiogenesis: cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2*. *Cell*, 129 (2), 303-317.
79. Zhang, Y., Huang, X. R., Wei, L. H. et al. (2014). *MiR-29b as a therapeutic agents for angiotensin II – induced cardiac fibrosis by targeting TGF- $\beta$ /Smad3 signaling*. *Mol. Ther.*, 22 (5), 974-985.
80. Allmer, J., Yousef, M. (2016). *Computational miRNomics*. *Journal of Integrative Bioinformatics*, 13 (5), 1-2.