Шакарьянц Г. А., Кожевникова М. В., Каплунова В. Ю.,
Привалова Е. В., Лишута А. С., Коробкова Е. О., Беленков Ю. Н.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Взгляд на гипертрофию миокарда с позиции транскриптомики и метаболомики

В обзоре представлены основные направления в изучении гипертрофии миокарда с позиции транскриптомики и метаболомики. Понимание механизмов, запускающих гипертрофию миокарда, позволит перейти от фундаментальных исследований к персонифицированному клиническому применению инновационных технологий в лечении заболеваний сердца, таких как таргетная терапия. В настоящее время разработаны определенные методы диагностики и прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний, основанные на метаболомном профилировании и оценке экспрессии микроРНК. Прогресс в области изучения молекулярных и генетических процессов, лежащих в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний, может дать неоценимо важную информацию для клинической кардиологии.

Ключевые слова Гипертрофия миокарда; транскриптомика; метаболомика; микроРНК; метаболомное профилирование

Для цитирования Shakaryants G. A., Kozhevnikova M. V., Kaplunova V. Y., Privalova E. V., Lishuta A. S., Korobkova E. O. et al. Focus on the Myocardial Hypertrophy From the Perspective of Transcriptomics and Metabolomics. Kardiologiia. 2020;60(4):120–129. [Russian: Шакарьянц Г. А., Кожевникова М. В., Каплунова В. Ю., Привалова Е. В., Лишута А. С., Коробкова Е. О. и др. Взгляд на гипертрофию миокарда с позиции транскриптомики и метаболомики. Кардиология. 2020;60(4):120–129.]

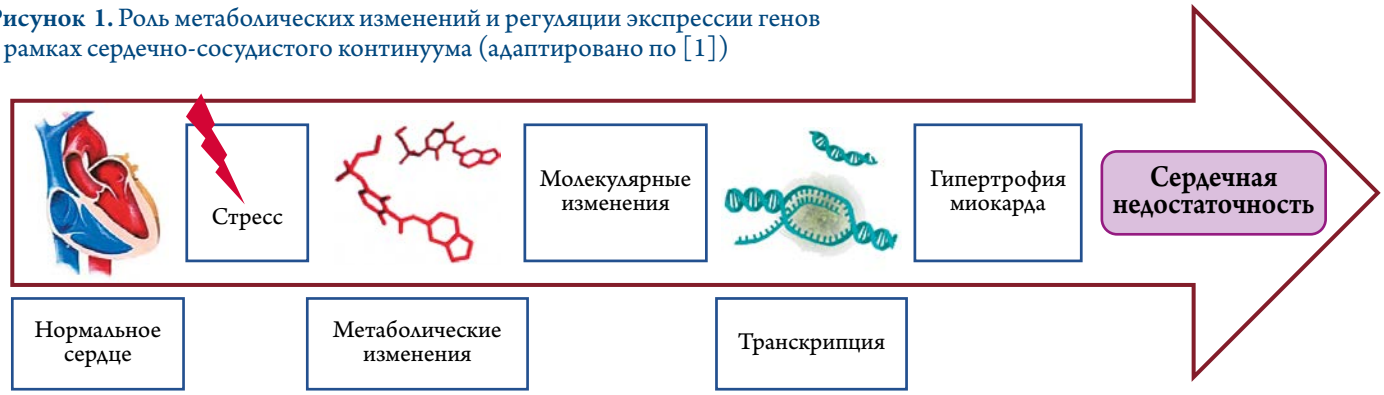
Автор для переписки Шакарьянц Гаянэ Андрониковна. E-mail: shakaryants@bk.ru

Гипертрофия миокарда (ГМ) и фиброз являются адаптационными механизмами, определяющими ремоделирование сердца, и как следствие, развитие сердечной недостаточности – СН (рис. 1). Несмотря на стремительный прогресс в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), СН остается одной из глобальных проблем современной кардиологии.

Уже достигнуто понимание важности энергетического метаболизма миокарда в регуляции работы сердца и развитии ССЗ. В результате ГМ происходит перестройка молекулярной структуры кардиомиоцита, что направлено на поддержание сократительной функции миокарда, а следовательно, на преобразование метаболических путей. Запускается каскад реакций на уровне посттранскрипционной регуляции, происходит изменение экспрессии белка и в конечном итоге ремоделирование генов, т. е. определенные метаболические изменения происходят на эпигенетическом уровне. В то же время метаболиты, участвующие в таких процессах, как окислительное фосфорилирование, гликолиз, служат кофакторами и субстратами для ферментативных реакций, катализирующих эпигенетические модификации и регуляцию транскрипции [1].

Следовательно, метаболомика и транскриптомика являются тесно взаимосвязанными науками, а нарушения эпигенетической регуляции и метаболические альтернации могут служить потенциальной мишенью для таргетной терапии. Всестороннее изучение метаболомного профилирования и эпигеномных модификаций, в частности, участие микроРНК в процессах ремоделирования миокарда, представляет большой интерес как для более глубокого понимания причин развития и прогрессирования ССЗ, так и для поиска новых терапевтических подходов к профилактике и лечению болезней сердца.

Рисунок 1. Роль метаболических изменений и регуляции экспрессии генов в рамках сердечно-сосудистого континуума (адаптировано по [1])



ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1063

Транскриптомика: роль микроРНК в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

К настоящему времени стало очевидным, что подавление экспрессии генов с участием микроРНК – исключительно важный универсальный механизм, широко вовлеченный в большинство внутриклеточных сигнальных путей у множества эукариотических организмов. Нарушения этого механизма обнаруживаются при самой разной патологии человека, в том числе при ССЗ.

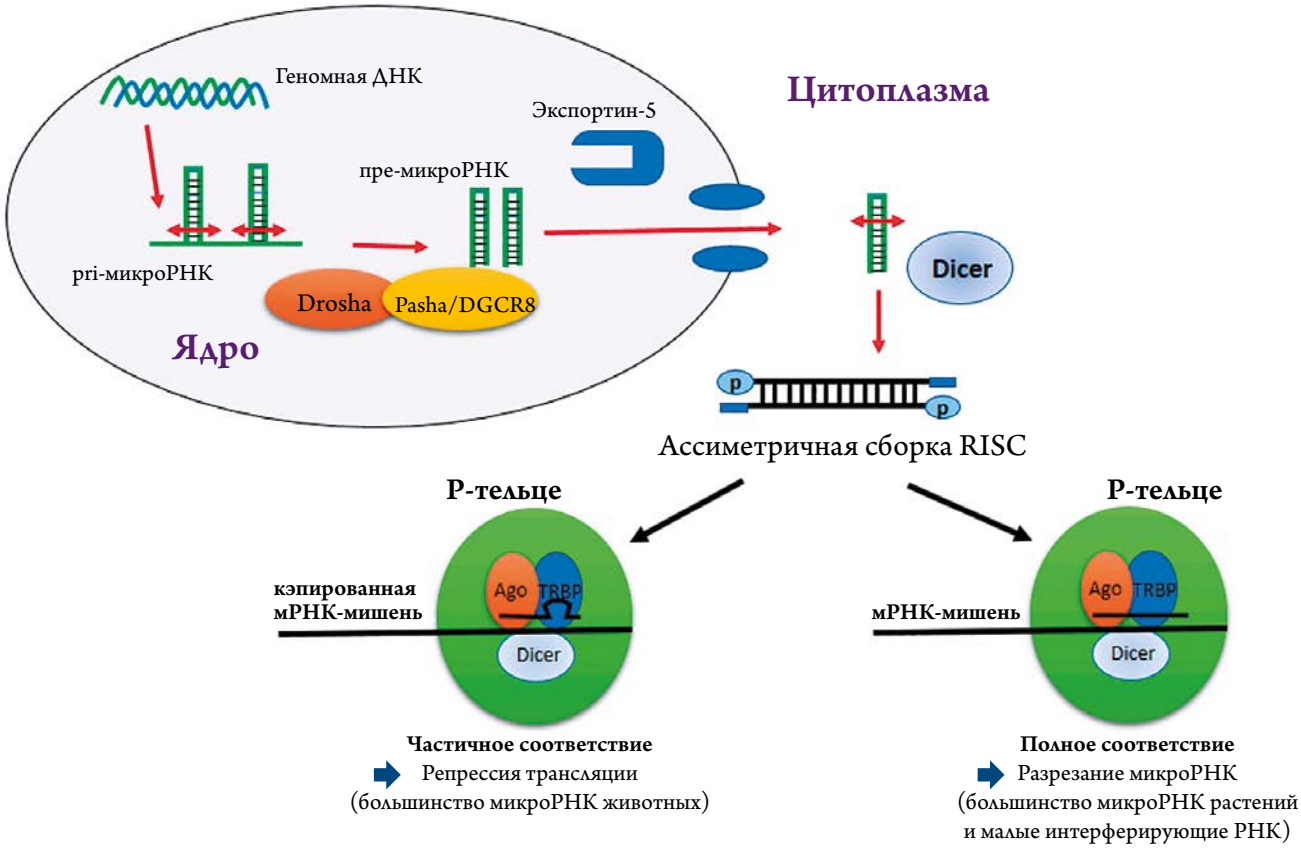
Поясним, что такое микроРНК и какова их роль в развитии ССЗ. МикроРНК – это класс некодирующих РНК, обычно имеющих длину 21–25 нуклеотидов. Это достаточно стабильная молекула, время полужизни которой составляет почти 24 ч (максимально 220 ч). Из-за неполного спаривания с молекулами микроРНК-мишенями они ингибируют трансляцию широкого спектра мРНК со сходными последовательностями и изменяют экспрессию генов без изменений структуры ДНК, т.е. осуществляют эпигенетический контроль реализации генетической информации (рис. 2) [2]. Наиболее интересной особенностью молекул этого класса является способность одной микроРНК регулировать трансляцию сотен мРНК в определенном типе клеток [3]. Идентифицировано около 50 тыс. микроРНК, кодируемых в геноме человека, информация о которых представлена более чем в 16 базах данных, наиболее крупные из которых miRBase, miRWalk 2.0 и TransMir.

Показано также, что большинство генов, кодирующих белок, подвергается механизму интерференции микроРНК на претрансляционных стадиях экспрессии [4]. Чтобы понять место микроРНК в экспрессии генов, достаточно взглянуть на рис. 3 [7], на котором видно, что одна микроРНК регулирует экспрессию около 20 генов. Определено, что микроРНК регулируют 30% всех генов человека [5]. Известно около 100 циркулирующих микроРНК, предположительно, ассоциированных с ССЗ [6].

Как фундаментальные, так и клинические исследования показали значение микроРНК в регуляции клеточной дифференцировки, роста, пролиферации и апоптоза [8–14]. Это влияние микроРНК распространяется и на сердечно-сосудистую систему. В экспериментах показано их значение как для ее нормального развития [15], так и для формирования патологических состояний, таких как ГМ и ремоделирование миокарда, СН [16–18] (рис. 4) [19].

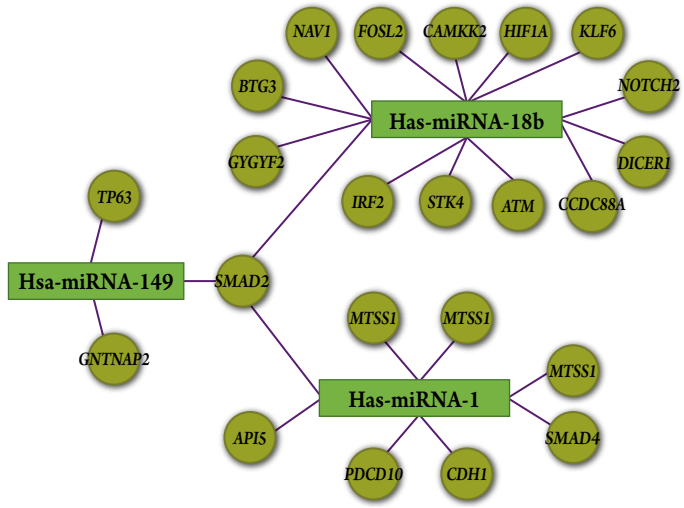
Не менее интересным является открытие устойчивых характерных тканеспецифических профилей экспрессии

Рисунок 2. Биогенез и механизм действия микроРНК (адаптировано по [3])



RISC – РНК-индуцируемый комплекс выключения гена; Ago – белки семейства Argonaute; TRBP – белок, связывающий трансактивирующую РНК; Dicer – фермент с каталитическим центром РНКазы III; РНКаза IIIDrosha – нуклеаза ядра, которая выполняет стадию инициации процессинга микроРНК (miRNA) в ядре; Pasha/DGCR8 – субъединица микропроцессорного комплекса DGCR8 (называемый Pasha D. melanogaster и C. elegans).

Рисунок 3. Регуляция экспрессии генов с помощью микроРНК. Пример целевых генов (адаптировано по [7])



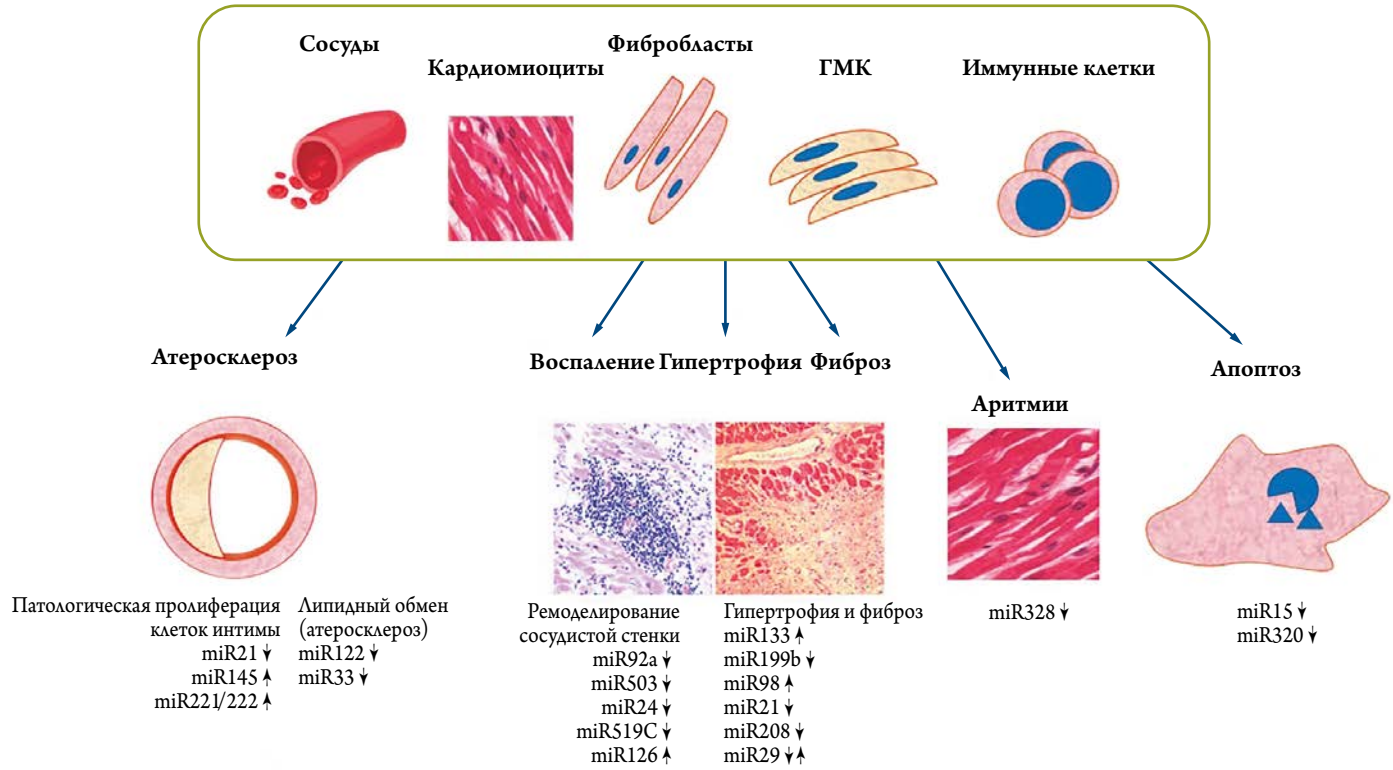
микроРНК [20, 21], а также специфической экспрессии определенных видов микроРНК при различных патологических процессах, таких как рак [22], воспаление [23], ССЗ [14]. Все эти данные вместе с доказанной стабильностью микроРНК в периферической крови [24] и моче [25] делают их потенциально ценными и перспективными биомаркерами для диагностики различных патологических состояний.

Известно, что циркулирующие микроРНК могут находиться в микровезикулах, во внеклеточной жидкости в комплексах с липопротеинами или с устойчивыми РНК-связывающими белками. Механизмы появления молекул микроРНК в кровотоке до конца не изучены. Возможно, что микроРНК секретируются из клеток [26] или выходят в кровоток из мертвых клеток ткани или клеток крови [27]. Для определения экспрессии циркулирующих микроРНК в сыворотке/плазме крови требуются высокочувствительные методы. Наиболее часто используемой и перспективной в обнаружении циркулирующих микроРНК является полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ). Эта методика обладает высокой специфичностью, чувствительностью и включает четыре основных этапа: 1) подготовка исследуемой пробы материала; 2) глобальное профилирование микроРНК с помощью количественной ПЦР-РВ (qRT-PCR); 3) анализ и нормализация данных; 4) выбор и проверка биомаркеров микроРНК [28]. Помимо ПЦР используют методику нозерн-блот (Nothern blotting; определение фрагмента РНК, содержащего искомую последовательность, путем гибридизации разделенных электрофорезом фрагментов с радиоактивным зондом) на основе биочипов или проточную флуороцитометрию с использованием микросфер.

Транскриптомика и гипертрофия миокарда

Изучение потенциального участия микроРНК в ГМ началось в 2006 г. Американскими учеными была проведена оценка экспрессии 186 различных микроРНК

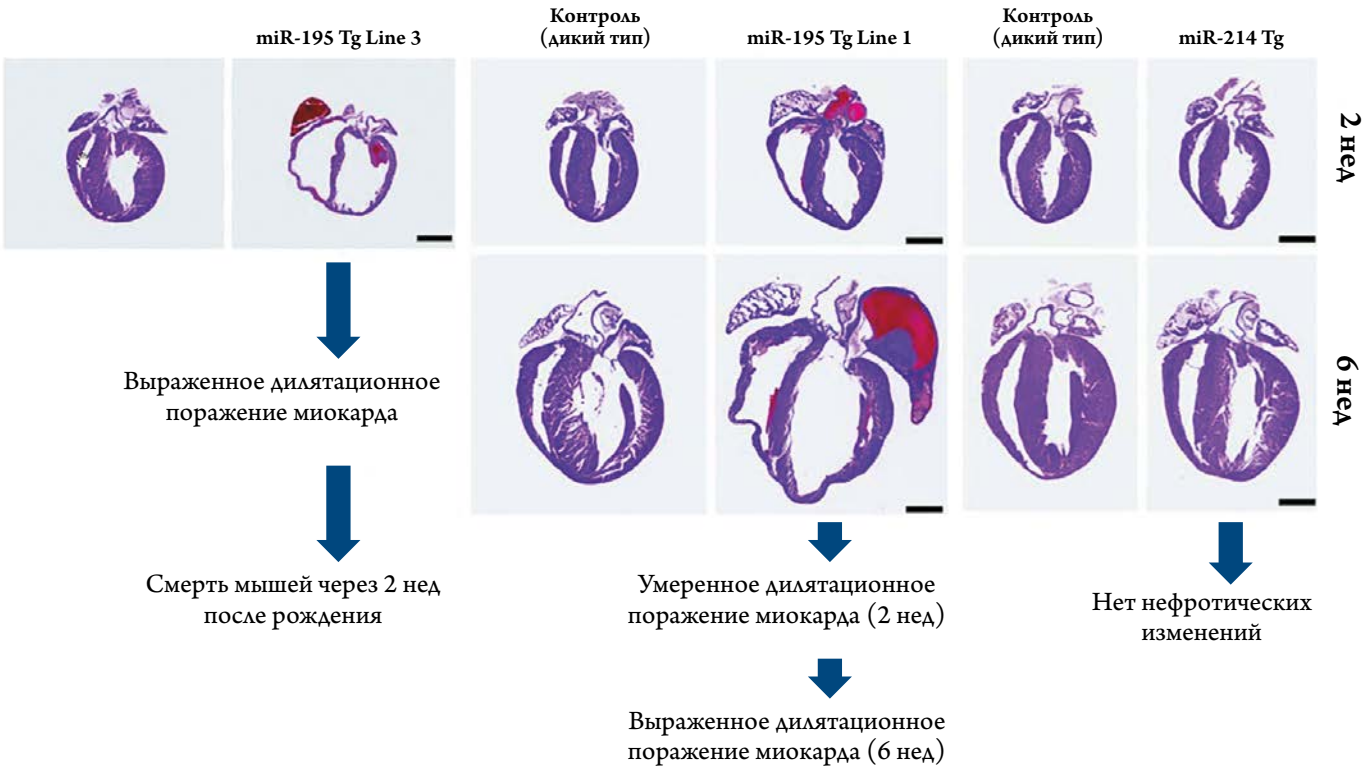
Рисунок 4. Экспрессия микроРНК при сердечно-сосудистых заболеваниях (адаптировано по [19])



miR – микроРНК; ГМК – гладкомышечные клетки

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1063

Рисунок 5. Избыточная стимуляция экспрессии микроРНК-195, -24 и -214. Исходы (адаптировано по [30])



miR – микроРНК.

в двух установленных моделях индуцированной ГМ у мышей. Первая линия мышей была разделена на тех, которым была выполнена операция по созданию искусственного стеноза устья аорты, и тех, у которых была проведена ложная операция. Вторая линия мышей была разделена на трансгенных с существующей ГМ, и тех, которым она была дополнительно индуцирована кальциневрином [18]. При оценке экспрессии микроРНК у трансгенных мышей с индуцированной кальциневрином ГМ и оперированных мышей было выявлено статистически значимое повышение уровня микроРНК-21, -23a, -23b, -24, -27a, -27b, -125b, -195, -199a, -214, -217 и снижение экспрессии микроРНК-29a, -93, -133a, -150, -181b.

При нозерн-блот-анализе особый интерес представляла экспрессия микроРНК-195, -24 и -214, в связи с чем была проведена избыточная стимуляция экспрессии этих микроРНК (рис. 5). При стимуляции экспрессии микроРНК-24 отмечалась 100% летальность эмбриона. При избыточной стимуляции экспрессии микроРНК-195 у трансгенных мышей отмечался смертельный исход через 2 нед после рождения из-за выраженной дилатации камер сердца и явлений СН. Во второй линии трансгенных мышей с индуцированной кальциневрином ГМ избыточная экспрессия микроРНК-195 к 2-недельному возрасту вызывала дилатацию камер сердца с постепенным прогрессированием к 6-недельному возрасту. Следует отметить, что избыточная стимуляция экспрессии микроРНК-214 не приводит к фенотипическим изменениям.

В 2013 г. итальянскими учеными были опубликованы результаты первого и пока единственного исследования по изучению экспрессии микроРНК у больных с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). В исследовании приняли участие 41 больной ГКМП и сопоставимые по полу и возрасту здоровые добровольцы [29]. В группе пациентов и контрольной группе было проведено исследование экспрессии 18 микроРНК (микроРНК-27a, -199a-5p, -26a, -145, -133a, -143, -199a-3p, -126-3p, -29a, -155, -30a, -21, -499-5p, -195, -126-5p, -214, -16, -1). Верификация диагноза ГКМП проводилась на основании генетического тестирования, эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца. В исследование были включены пациенты без выраженных проявлений хронической СН. По результатам исследования отмечено повышение экспрессии 12 микроРНК у больных ГКМП (miR-27a, -199a-5p, -26a, -145, -133a, -143, -199a-3p, -126-3p, -29a, -155, -30a, -21) (рис. 6). При проведении ROK-анализа экспрессии этих 12 микроРНК только 8 из них проявили высокую специфичность и чувствительность (AUC >0,70), такие как микроРНК-27a, -199a-5p, -199a-3p, -26a, -143, -29a, -145, -133a (см. рис. 6).

Из них только 3 микроРНК (микроРНК-199a-5p, -27a, -29a) коррелировали со степенью ГМ (табл. 1). Наиболее тесная корреляция была выявлена у микроРНК-29a. Поми-

Рисунок 6. Экспрессия микроРНК у больных гипертрофической кардиомиопатией в сравнении с контрольной группой с ROC-анализом (адаптировано по [31])

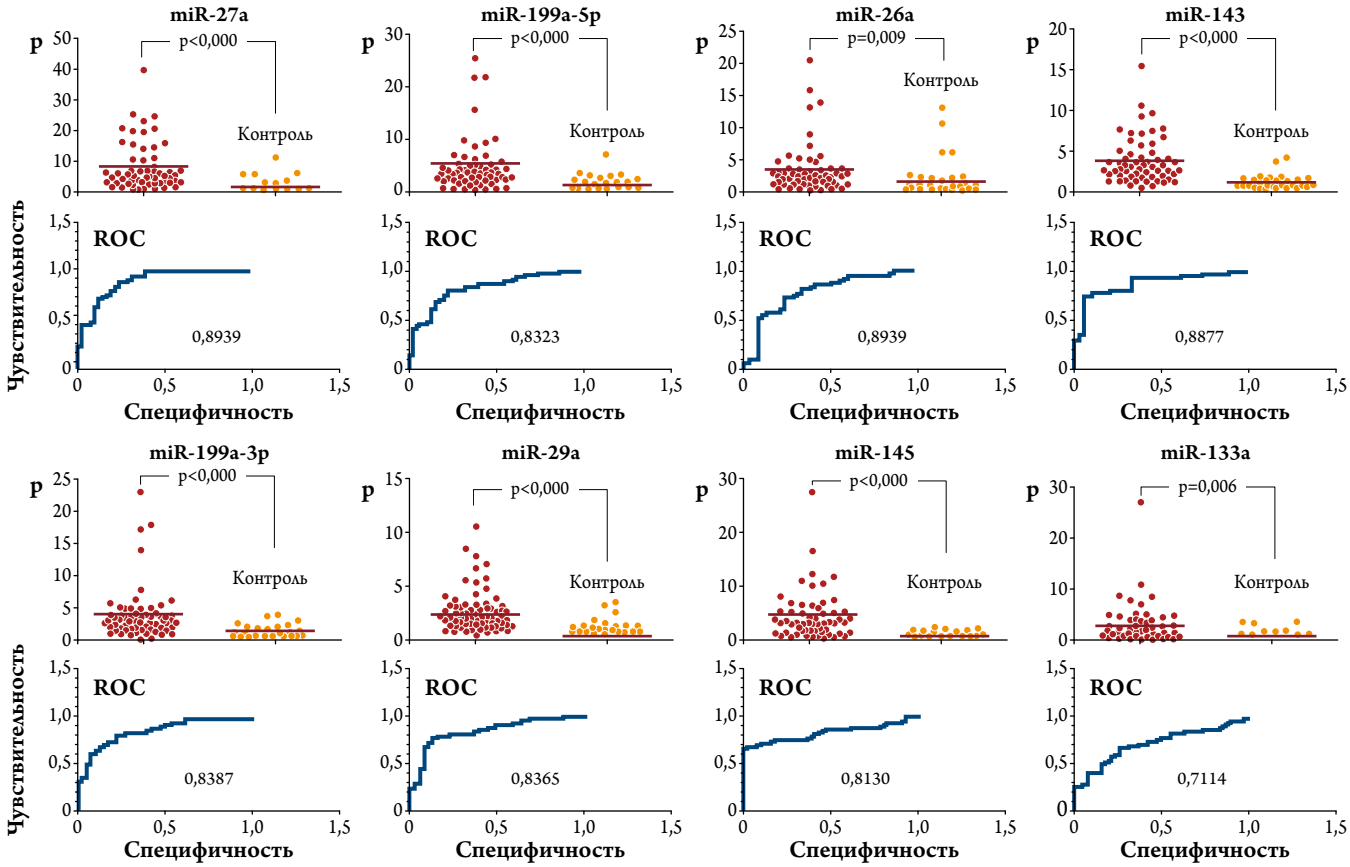


Таблица 1. Корреляция уровня микроРНК со степенью гипертрофии и фиброза миокарда (по [29])

микроРНК	КДР ЛЖ (ЭхоКГ)		Максимальная толщина стенки ЛЖ (ЭхоКГ)		Максимальная толщина стенки ЛЖ (МРТ)		Индекс ММЛЖ (МРТ)		Индекс гипертрофии миокарда ЛЖ (ЭхоКГ)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
miR-29a	–0,197	0,146	0,463	0,005	0,412	0,021	0,325	0,069	0,475	0,001
miR-27a	–0,030	0,824	0,126	0,469	0,281	0,125	0,380	0,032	0,186	0,227
miR-199a-5p	0,012	0,932	0,117	0,504	0,151	0,419	0,421	0,017	0,087	0,576

miR – микроРНК; КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ЭхоКГ – данные эхокардиографии; МРТ – данные магнитно-резонансной томографии.

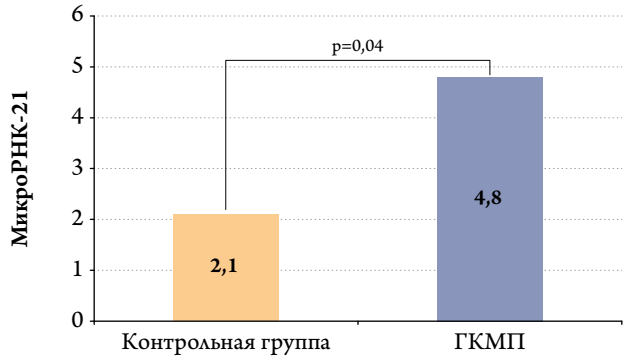
Таблица 2. Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	Контрольная группа	Основная группа			p
		стабильное течение	фибрилляция предсердий	прогрессирующее течение	
	0	1	2	3	
	n=50	n=25	n=5	n=20	
Средний возраст, годы	50,4±2,84	49,4±3,81	59,7±2,39	50,5±3,23	>0,05
Пол: М/Ж, n (%)	27/23 (55/45)	16/9 (64/36)	2/3 (40/60)	11/9 (55/45)	*>0,05
ИМТ, кг/м^2	28,0±2,5	28,2±0,8	27±1,5	27±1,1	0,33
Септальная миоэктомия в анамнезе, n (%)	–	1 (4)	1 (20)	4 (20)	*>0,05
Обструкция ВТЛЖ норма/обструкция, n (%)	–	13/1 (52/48)	2/4 (40/60)	7/13 (35/65)	*0,05
Асимметричная гипертрофия, n (%)	–	11 (44)	4 (80)	18 (72)	*>0,05
Толщина миокарда ЛЖ, n (степень)	–	20 (1-я) 5 (2-я)	3 (1-я) 2 (2-я) 1 (2-я)	10 (1-я) 6 (2-я) 4 (3-я)	0,02

p – статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия Манна–Уитни; p* – статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия хи-квадрат.

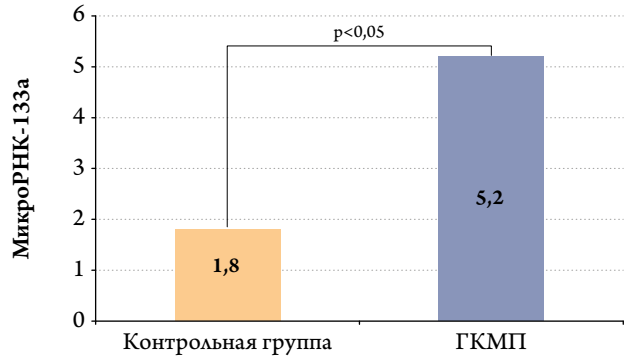
ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1063

Рисунок 7. Анализ экспрессии микроРНК-21 в контрольной группе и у больных ГКМП



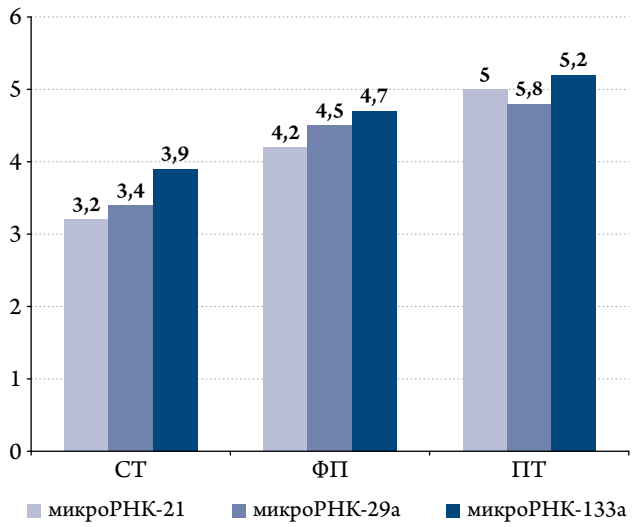
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

Рисунок 8. Анализ экспрессии микроРНК-133а в контрольной группе и у больных ГКМП



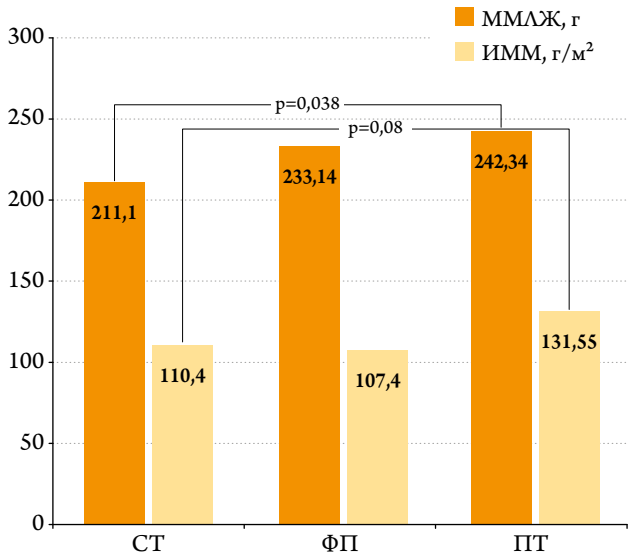
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

Рисунок 9. Анализ экспрессии микроРНК по вариантам течения ГКМП



СТ – стабильное течение; ФП – фибрилляция предсердий; ПТ – прогрессирующее течение; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; p<0,05.

Рисунок 10. ММЛЖ и ИММ по вариантам течения ГКМП



ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММ – индекс массы миокарда; СТ – стабильное течение; ФП – фибрилляция предсердий; ПТ – прогрессирующее течение; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

мо этого отмечена корреляция между уровнем микроРНК-29а и степенью фиброза миокарда. Следует отметить, что исследователи изучили экспрессию микроРНК-29а у пациентов с тяжелым аортальным стенозом и не нашли ее повышения, что свидетельствует о специфичности микроРНК-29а относительно ГКМП. Таким образом, микроРНК-29а можно считать маркером для оценки степени ремоделирования миокарда у больных ГКМП.

Данное исследование послужило прототипом для работы, которая выполняется на базе кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с начала 2018 г. при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований по разработке персонифицированной методики ранней диагностики и прогнозирования варианта течения ГКМП на основании анализа микроРНК-21 и микроРНК-133а, определяющих степень ГМ и фиброза миокарда. В исследование включены 50 больных ГКМП и сопоставимые по полу и возрасту здоровые добровольцы (табл. 2). Всем пациентам с ГКМП и в контрольной группе проведено определение экспрессии микроРНК-21, -133а.

При анализе экспрессии микроРНК у больных ГКМП в сравнении с контрольной группой отмечалось достоверное повышение экспрессии микроРНК в группе пациентов с ГКМП (рис. 7, 8).

При анализе экспрессии изучаемых микроРНК внутри группы ГКМП по вариантам течения отмечено достоверное повышение активности экспрессии микроРНК-21, -133а при неблагоприятных вариантах течения ГКМП, таких как вариант фибрилляции предсердий и прогрессирующий вариант (рис. 9).

При анализе массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекса массы миокарда (ИММ) и толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) у пациентов с неблагоприятными вариантами течения ГКМП выявлена достоверно более выраженная степень ГМ (рис. 10, 11).

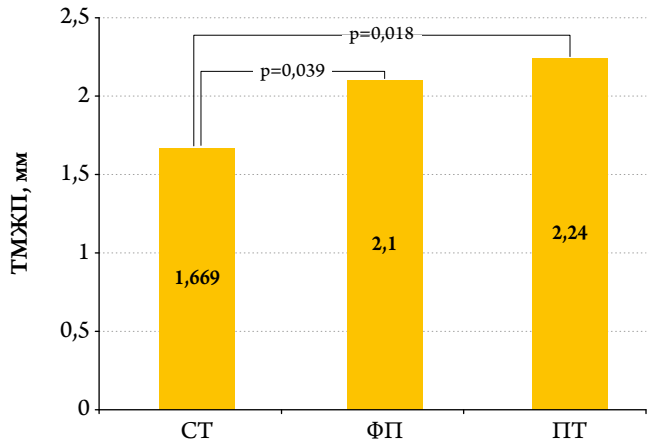
В настоящее время в этом направлении продолжаются научные изыскания. В сочетании с полученными ранее данными молекулярно-генетических (полиморфизмы генов-модификаторов) и лабораторных исследований (биомаркеры нейрогуморальных систем), при проведении корреляционного анализа с клинико-инструментальными данными возможно будет создать персонифицированный алгоритм не только диагностики, но и прогнозирования варианта течения ГКМП. В настоящее время приоритетным направлением в медицине как раз и является персонифицированный подход к анализу возникновения и течения заболевания. Наша основная задача – интеграция индивидуальной генетической информации пациента с ГКМП с целью предупреждения возникновения угрожающих жизни осложнений заболевания и разработки персонализированных средств лечения. Опубликованные в мировой литературе результаты немногочисленных исследований, а также полученные нами данные свидетельствуют о большой перспективности выбранного направления. Реализация предлагаемого проекта внесет существенный вклад в прогностический подход в медицине. Алгоритм диагностики и прогнозирования варианта течения ГКМП, основанный на геномике и транскриптомике, может позволить предупредить развитие грозных осложнений заболевания.

Метаболомика и сердечно-сосудистые заболевания

В 1971 г. L. Pauling и соавт. представили концепцию использования количественных и качественных структур метаболитов в биологических жидкостях для понимания физиологического статуса биологической системы [30]. С тех пор как стало понятно, что набор метаболитов может всесторонне охарактеризовать фенотип, патологическое состояние или физиологический ответ на применяемый стимул, область метаболомики превратилась в самостоятельное научное направление.

Метаболомное профилирование – это систематический анализ молекул малого размера <1200 Да и биохимических интермедиаторов-метаболитов в биологической жидкости или ткани. Данная методика, позволяющая выявить нарушения в системном или миокардиальном метаболизме, широко используется для изучения взаимодействий между геном и белком и может потенциально служить диагностическим и прогностическим инструментом при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Рисунок 11. ТМЖП по вариантам течения ГКМП



ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

Основными методиками метаболомного анализа являются высокоэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС) и ядерный магнитный резонанс (ЯМР). Обе методики позволяют охарактеризовать спектр метаболитов в любых тканях и биологических жидкостях. Однако каждая методика обладает преимуществами и недостатками. Например, масс-спектрометрия обладает высокой чувствительностью и позволяет оценить сотни метаболитов одновременно. При этом ЯМР дает более точную количественную оценку, но обладает низкой чувствительностью. Стоит отметить, что критически важным этапом обработки данных служат фильтрация фонового шума, обнаружение и определение тысяч спектральных пиков из одного образца и выравнивание спектров по нескольким образцам, в связи с чем интерпретация результатов может несколько расходиться при использовании различного оборудования. По мере развития метаболомики как науки продолжают развиваться и подходы к обработке данных для обеспечения надежности и воспроизводимости данных, полученных в разных лабораториях [31]. Существует два принципиально разных подхода к исследованию. Нецелевой (или антаргетный) подход – это метод, при помощи которого оцениваются все возможные для определения метаболиты в биологическом образце. Основное преимущество метода заключается в определении взаимосвязи значимых метаболитов между собой и построении метаболических путей. Целевой подход (таргетный) – это метод, который используется для ответа на конкретный биохимический вопрос, характеризуя предопределенный набор метаболитов и предоставляя точную количественную оценку. Этот тип анализа может быть использован для получения точных концентраций метаболитов, выявленных с помощью нецелевого подхода, обеспечивая аналитическую валидацию. Следующим этапом идут обработка данных и тщательный анализ с использованием

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1063

специализированного программного обеспечения. В итоге метаболом включает огромное разнообразие малых эндогенных молекул, в том числе аминокислоты, сахара, липиды, нуклеиновые кислоты, жирные кислоты и метаболиты цикла мочевины, а также множество экзогенных химических веществ, таких как фармакологические агенты, токсины и ксенобиотики. Широкий диапазон концентраций и биохимическое разнообразие метаболитов обусловливают необходимость использования различных аналитических методик или платформ для измерения всех метаболитов [32]. Таким образом, метаболомика становится важным инструментом, который может помочь клиницистам лучше понять патогенез ССЗ и может существенно изменить управление ССЗ. В то же время не стоит забывать, что на метаболомный профиль крови или мочи могут влиять сразу множество факторов и патологических изменений, происходящих в разных органах. Поэтому результаты, полученные только на основе образцов крови и мочи, следует интерпретировать с осторожностью.

Метаболомика и гипертрофия миокарда

Благодаря достижениям последних исследований с использованием «омных» подходов, появилось представление о молекулярных механизмах, лежащих в основе изменения метаболизма гипертрофированного миокарда. Метаболомика является мощным методом для определения метаболических путей и реакций, определяющих физиологические и патологические состояния. В отсутствие патологических изменений в сердце окислительное фосфорилирование в митохондриях обеспечивает до 95% энергии миокарда. Образование АТФ происходит в основном при окислении жирных кислот (ОЖК). АТФ расходуется для поддержания контрактильной функции и ионного гомеостаза. В дебюте ГМ и развития СН ведущая роль ремоделирования принадлежит ОЖК, что было продемонстрировано рядом авторов [33–35]. Исходя из этого, внимание ученых привлек активируемый пролифератором пероксисомы рецептор-α (PPARα), являющийся основным регулятором ОЖК и одним из ключевых регуляторов экспрессии. Одним из вариантов контроля экспресии гена PPARα рассматриваются microRNA [36]. Считается, что в регуляции генов метаболитов липидов и ОЖК участвуют miR-122, miR-370, miR-378/378*, miR-335, miR-125a-5p и miR-33 [37]. Однако до конца неизвестно, что определяет экспрессию PPARα при ГМ. Выяснение роли эпигенетической модификации в регуляции экспрессии PPARα представляет большой интерес. С использованием метаболомного подхода было продемонстрировано, что ОЖК приводит к накоплению длинноцепочечных ацилкарнитинов [34]. Кроме того, различные уровни длинноцепочечных ацилкарнитинов миокарда могут отражать динамическую регуляцию PPARα и его генов-мишеней. Следует отметить, что повышение уровня карнитина и ацилкарнитинов выявлено в плазме крови пациентов с СН, и это дает основание предполагать возможность их оценки в качестве маркеров СН и ГМ [38]. Подтверждением этого явилось определение соотношения метилен/метил (индикатора средней длины алифатической липидной цепи) у больных с гипертонической болезнью и ремоделированием левого желудочка, показавшее повышенные концентрации длинноцепочечных жирных кислот в плазме пациентов [39].

С учетом того что миокард обладает большой метаболической гибкостью (о чем свидетельствует его способность утилизировать глюкозу, лактат, кетоны и аминокислоты в ответ на изменение регуляции метаболических путей), может измениться и основной энергетический субстрат [40]. При нарушении структуры кардиомиоцитов повреждаются мембраны митохондрий, матрикс теряет необходимые метаболиты и ферменты, вследствие чего снижаются окислительная способность некоторых энергетических субстратов и активность окислительного фосфорилирования жирных кислот. На животной модели было продемонстрировано, что при прогрессировании ГМ метаболизм изменяется, и предпочтительным источником АТФ становятся углеводы [41. У пациентов с гипертонической болезнью наблюдаются уменьшение захвата жирных кислот миокардом и повышенная зависимость энергообмена от глюкозы и лактата [42]. При дальнейшем прогрессировании патологической гипертрофии метаболизм глюкозы истощается, приводя к неспособности миокарда образовывать достаточное количество АТФ для поддержания высокой рабочей нагрузки [43]. Так, метаболомное профилирование ткани миокарда, полученной при септальной миоэктомии у пациентов, страдающих ГКМП, демонстрирует снижение уровня жирных кислот и трехкратное увеличение содержания лактата, что служит свидетельством измененного и менее эффективного метаболизма глюкозы [44].

Еще одним перспективным направлением в изучении механизмов развития ГМ является теория хронического воспаления. В последние годы воспалительные процессы рассматриваются не только как вторичный ответ на перегрузку, но и как первичный этиологический фактор развития ССЗ. Первоначально предполагалось, что в основе ремоделирования лежит деградация интерстициального матрикса, под воздействием воспаления, при участии MMP-9, который стимулируется нейтрофильным желатиназа-ассоциированным липокалином (NGAL), который также называется липокалин-2 [45]. NGAL высвобождается из нейтрофилов в ответ на действие воспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли, интерлейкин-1b и интерлейкин-6 [46]. Однако последние работы показали, что NGAL влияет на развитие ГМ самостоятельно,

независимо от экспрессии MMP-9. Следует отметить, что при анализе экспрессии липокалина-2 у человека уровень NGAL коррелировал с размерами сердца в группе здоровых добровольцев и был значительно повышен в группе пациентов с ГМ и сахарным диабетом 2-го типа [47].

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений огромная роль микроРНК как универсальных регуляторов экспрессии генов, отвечающих за изменение метаболизма миокарда и развитие гипертрофии, даже несмотря на то что конкретные мишени и отдельные детали их функционирования в большинстве случаев не до конца изучены. Очевидно, что транскриптомика и метаболомика будут активно развиваться в ближайшие годы. Системный подход, включающий анализ геномной, транскриптомной (микроРНК), протеомной или метаболомной информации, с использованием биологических и биоинформационных инструментов не только позволит достигнуть понимания механизмов внутриклеточной регуляции процессов в сердце, но и имеет огромную практическую ценность в диагностике и лечении ССЗ (рис. 12). Чрезвычайно важно, что микроРНК и пути регуляции гипертрофии миокарда, в которых они участвуют, имеют потенциальное значение как терапевтические мишени, что позволит в будущем разработать схему таргетной терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта «Разработка персонифицированной методики ранней диагностики и прогнозирования варианта течения гипертрофической кардиомиопатии на основании анализа микроРНК-21, -133а, определяющих степень гипертрофии и фиброза миокарда» (№18-015-00415 А).

Рисунок 12. Мультиомный подход к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний

Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures

All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Статья поступила 12.02.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thakur C, Chen F. Connections between metabolism and epigenetics in cancers. Seminars in Cancer Biology. 2019;57:52–8. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.06.006
2. Rana TM. Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2007;8(1):23–36. DOI: 10.1038/nrm2085
3. Friedman RC, Farh KK-H, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. Genome Research. 2008;19(1):92–105. DOI: 10.1101/gr.082701.108
4. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. Nature Reviews Genetics. 2004;5(7):522–31. DOI: 10.1038/nrg1379
5. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P, Grimson A, Schelter JM, Castle J et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. Nature. 2005;433(7027):769–73. DOI: 10.1038/nature03315
6. Sayed ASM, Xia K, Salma U, Yang T, Peng J. Diagnosis, Prognosis and Therapeutic Role of Circulating miRNAs in Cardiovascular Diseases. Heart, Lung and Circulation. 2014;23(6):503–10. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.01.001
7. Luo Z, Zhang L, Li Z, Li X, Li G, Yu H et al. An in silicoanalysis of dynamic changes in microRNA expression profiles in stepwise development of nasopharyngeal carcinoma. BMC Medical Genomics. 2012;5(1):3. DOI: 10.1186/1755-8794-5-3
8. Sonkoly E, Pivarcsi A. Advances in microRNAs: implications for immunity and inflammatory diseases. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2008;13(1):24–38. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00534.x
9. Xu J, Zhu X, Wu L, Yang R, Yang Z, Wang Q et al. MicroRNA-122 suppresses cell proliferation and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by directly targeting Wnt/β-catenin pathway. Liver International. 2012;32(5):752–60. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02750.x
10. Dumortier O, Obberghen E. MicroRNAs in pancreas development. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012;14(Suppl 3):22–8. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01656.x
11. Hinton A, Hunter S, Reyes G, Fogel GB, King CC. From Pluripotency to Islets. Advances in Genetics. 2012;79:1–34. DOI: 10.1016/B978-0-12-394395-8.00001-3
12. Ouyang L, Shi Z, Zhao S, Wang F-T, Zhou T-T, Liu B et al. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. Cell Proliferation. 2012;45(6):487–98. DOI: 10.1111/j.1365-2184.2012.00845.x
13. Ambros V. The functions of animal microRNAs. Nature. 2004;431(7006):350–5. DOI: 10.1038/nature02871

14. Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. Cell Research. 2008;18(10):997–1006. DOI: 10.1038/cr.2008.282
15. Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis. Nature. 2005;436(7048):214–20. DOI: 10.1038/nature03817
16. Sayed D, Hong C, Chen I-Y, Lypowy J, Abdellatif M. MicroRNAs Play an Essential Role in the Development of Cardiac Hypertrophy. Circulation Research. 2007;100(3):416–24. DOI: 10.1161/01.RES.0000257913.42552.23
17. van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, Richardson JA, Hill J, Olson EN. Control of Stress-Dependent Cardiac Growth and Gene Expression by a MicroRNA. Science. 2007;316(5824):575–9. DOI: 10.1126/science.1139089
18. van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, Williams AH, McAnally J, Gerard RD et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006;103(48):18255–60. DOI: 10.1073/pnas.0608791103
19. Sun Y, Koo S, White N, Peralta E, Esau C, Dean NM et al. Development of a micro-array to detect human and mouse microRNAs and characterization of expression in human organs. Nucleic Acids Research. 2004;32(22):e188. DOI: 10.1093/nar/gnh186
20. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of Tissue-Specific MicroRNAs from Mouse. Current Biology. 2002;12(9):735–9. DOI: 10.1016/S0960-9822(02)00809-6
21. Ji X, Takahashi R, Hiura Y, Hirokawa G, Fukushima Y, Iwai N. Plasma miR-208 as a Biomarker of Myocardial Injury. Clinical Chemistry. 2009;55(11):1944–9. DOI: 10.1373/clinchem.2009.125310
22. O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007;104(5):1604–9. DOI: 10.1073/pnas.0610731104
23. Condorelli G, Latronico MVG, Dorn GW. MicroRNAs in heart disease: putative novel therapeutic targets? European Heart Journal. 2010;31(6):649–58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp573
24. Hanke M, Hoefig K, Merz H, Feller AC, Kausch I, Jocham D et al. A robust methodology to study urine microRNA as tumor marker: microRNA-126 and microRNA-182 are related to urinary bladder cancer. Urologic Oncology. 2010;28(6):655–61. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.01.027
25. Wang K, Zhang S, Weber J, Baxter D, Galas DJ. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells. Nucleic Acids Research. 2010;38(20):7248–59. DOI: 10.1093/nar/gkq601
26. Kang K, Peng X, Luo J, Gou D. Identification of circulating miRNA biomarkers based on global quantitative real-time PCR profiling. Journal of Animal Science and Biotechnology. 2012;3(1):4–12. DOI: 10.1186/2049-1891-3-4
27. Kochetov A.G., Zhirov I.V., Masenko V.P., Gimadiev R.R., Lyang O.V., Tereschenko S.N. Prospects for the use of miRNA in the diagnosis and treatment of heart failure. Kardiologicheskii Vestnik. 2014;9(2):62–7. [Russian: Кочетов А.Г., Жиров И.В., Масенко В.П., Гимадиев Р.Р., Лянг О.В., Терешенко С.Н. Перспективы применения микроРНК в диагностике и терапии сердечной недостаточности. Кардиологический Вестник. 2014;9(2):62-7]
28. Thum T. MicroRNA therapeutics in cardiovascular medicine. EMBO Molecular Medicine. 2012;4(1):3–14. DOI: 10.1002/emmm.201100191
29. Roncarati R, Viviani Anselmi C, Losi MA, Papa L, Cavarretta E, Da Costa Martins P et al. Circulating miR-29a, Among Other Up-Regulated MicroRNAs, Is the Only Biomarker for Both Hypertrophy and Fibrosis in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(9):920–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.041
30. Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P. Quantitative Analysis of Urine Vapor and Breath by Gas-Liquid Partition Chromatography. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1971;68(10):2374–6. DOI: 10.1073/pnas.68.10.2374
31. Cheng S, Shah SH, Corwin EJ, Fiehn O, Fitzgerald RL, Gerszten RE et al. Potential Impact and Study Considerations of Metabolomics in Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2017;10(2):e000032. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000032
32. Perrino C, Barabási A-L, Condorelli G, Davidson SM, De Windt L, Dimmeler S et al. Epigenomic and transcriptomic approaches in the post-genomic era: path to novel targets for diagnosis and therapy of the ischaemic heart? Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. Cardiovascular Research. 2017;113(7):725–36. DOI: 10.1093/cvr/cvx070
33. Doenst T, Pytel G, Schrepper A, Amorim P, Farber G, Shingu Y et al. Decreased rates of substrate oxidation ex vivo predict the onset of heart failure and contractile dysfunction in rats with pressure overload. Cardiovascular Research. 2010;86(3):461–70. DOI: 10.1093/cvr/cvp414
34. Lai L, Leone TC, Keller MP, Martin OJ, Broman AT, Nigro J et al. Energy Metabolic Reprogramming in the Hypertrophied and Early Stage Failing Heart: A Multisystems Approach. Circulation: Heart Failure. 2014;7(6):1022–31. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001469
35. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease. Physiological Reviews. 2010;90(1):207–58. DOI: 10.1152/physrev.00015.2009
36. Drosatos K, Pollak NM, Pol CJ, Ntziachristos P, Willecke F, Valenti M-C et al. Cardiac Myocyte KLF5 Regulates Ppara Expression and Cardiac Function. Circulation Research. 2016;118(2):241–53. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306383
37. Fernández-Hernando C, Suárez Y, Rayner KJ, Moore KJ. MicroRNAs in lipid metabolism. Current Opinion in Lipidology. 2011;22(2):86–92. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283428d9d
38. El-Aroussy W, Rizk A, Mayhoub G, Aleem SA, El-Tobgy S. Plasma carnitine levels as a marker of impaired left ventricular functions. Molecular and Cellular Biochemistry. 2000;213(1–2):37–41. DOI: 10.1023/A:1007142919941
39. Evaristi MF, Caubère C, Harmancey R, Desmoulin F, Peacock WF, Berry M et al. Increased mean aliphatic lipid chain length in left ventricular hypertrophy secondary to arterial hypertension: A cross-sectional study. Medicine. 2016;95(46):e4965. DOI: 10.1097/MD.0000000000004965
40. Fisher DJ. Oxygenation and metabolism in the developing heart. Seminars in Perinatology. 1984;8(3):217–25. PMID: 6234661
41. Kolwicz SC, Tian R. Glucose metabolism and cardiac hypertrophy. Cardiovascular Research. 2011;90(2):194–201. DOI: 10.1093/cvr/cvr071
42. Goikoetxea M, Beaumont J, Gonzalez A, Lopez B, Querejeta R, Larman M et al. Altered cardiac expression of peroxisome proliferator-activated receptor-isoforms in patients with hypertensive heart disease. Cardiovascular Research. 2006;69(4):899–907. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.11.016
43. Neubauer S. The Failing Heart – An Engine Out of Fuel. New England Journal of Medicine. 2007;356(11):1140–51. DOI: 10.1056/NEJMra063052
44. Lorén C, Dahl C, Do L, Almaas V, Geiran O, Mörner S et al. Low Molecular Mass Myocardial Hyaluronan in Human Hypertrophic Cardiomyopathy. Cells. 2019;8(2):97. DOI: 10.3390/cells8020097
45. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G et al. Plasma Concentrations and Genetic Variation of Matrix Metalloproteinase 9 and Prognosis of Patients With Cardiovascular Disease. Circulation. 2003;107(12):1579–85. DOI: 10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12
46. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer. 2012;1826(1):129–69. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.03.008
47. Marques FZ, Prestes PR, Byars SG, Ritchie SC, Würtz P, Patel SK et al. Experimental and Human Evidence for Lipocalin-2 (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin [NGAL]) in the Development of Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. Journal of the American Heart Association. 2017;6(6):e005971. DOI: 10.1161/JAHA.117.005971