

# МІКРОРНК У ПАТОГЕНЕЗІ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

М.Й. Федечко<sup>1</sup>, Й.М. Федечко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний  
університет ім. Данила Галицького  
<sup>2</sup>ВКНЗ ЛОР «Львівська медична  
академія ім. Андрея Крупинського»

УДК: 575.113:616.1:616-008.9]-06-07

**Резюме.** МікроРНК як посттранскрипційні регулятори експресії генів беруть участь в ембріогенезі та функціонуванні серцево-судинної системи. Зокрема, miR-182-5p і miR-5187-5p є диференціальними біомаркерами при ураженні коронарних судин, а мікроРНК-106b/25, -17/92a, -21/590-5p, -126\* і -45 оцінювалися як предиктори нестабільної стенокардії. МікроРНК-146 вказують на активацію тромбоцитів та високий ризик рецидиву інфаркту міокарда. Регуляція функцій мРНК, пов'язаних із розвитком дилатаційної та діабетичної кардіоміопатії, відбувається під впливом miR-21. Перспективними терапевтичними препаратами є синтетичні мікроРНК: miR-494 – при ішемічному інсульті, miR-33 – для лікування метаболічного синдрому, miR-44 – при лікуванні атеросклерозу судин головного мозку. Проводяться дослідження застосування miR-494c для лікування ішемічного інсульту, miR-33 – для лікування метаболічного синдрому і серцевої недостатності, miR-44 – для лікування атеросклерозу судин головного мозку, а miR-210 – для лікування стенокардії. Антагоністи мікроРНК, фіксовані на стентах, розглядаються як перспективні засоби для попередження утворення тромбів. Експериментальні регулятори мікроРНК випробовуються в регенеративній кардіології, при ремоделюванні серця внаслідок артеріальної гіпертензії чи після перенесеного гострого ІМ.  
**Ключові слова:** мікроРНК, атеросклероз, гострий інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, метаболічний синдром, кардіоміопатія.

Дослідження посттранскрипційної регуляції експресії генів привело до відкриття особливих молекул РНК малої молекулярної маси, які не мали функції кодування чи транскрипції генетичної інформації. Вони відомі як мікроРНК (miRNA), а тридцятирічний період їх вивчення завершився присудженням Нобелівської премії за 2024 р., яку одержали американські дослідники Victor Amros і Gary Ruvkun [The Nobel Prize. Press release. The Nobel prize in physiology or medicine 2024. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2024/press-release/>].

На сьогодні виявлено понад 2000 молекул мікроРНК. Наразі молекулярно-біологічний рівень досліджень перейшов до обґрунтування патогенетичного, діагностичного та терапевтичного застосування мікроРНК у медицині, зокрема в кардіології. Біогенез мікроРНК відбувається в ядрі клітини в кілька етапів за участі ферментів РНК-полімераз із наступним транспортуванням у цитоплазму у вигляді попередників, які модифікуються ферментами РНКазами до структур, що містять близько 22 нуклеотидів. Ці молекули входять до складу макромолекулярного сплайсинг-комплексу, який здатен з'єднуватися із «цільовою» мРНК, котра містить інформацію про структуру певного білка, регулюючи його синтез — від стимуляції до повного виключення шляхом деградації мРНК. Функції мікроРНК характеризуються високою спе-

цифічністю щодо дії на трансляцію певного ферменту і, як наслідок, можуть регулювати цілий каскад реакцій, що впливають на різні біохімічні процеси, наприклад ліпідний обмін. За функціональними властивостями мікроРНК об'єднуються в кластери та родини з подібною дією, причому різні кластери можуть діяти як регулятори протилежного спрямування [4].

## МікроРНК як регулятори ембріогенезу та функцій серцево-судинної системи

На різних стадіях ембріогенезу мікроРНК мають різні функції [3]. Усі ембріональні мікроРНК є регуляторами цільових генів, що кодують синтез білків. Регуляція розвитку кардіоміоцитів забезпечується miR-1 і miR-2. Дисбаланс такої регуляції може призвести до дефектів розвитку серця. МікроРНК miR-1 регулює утворення саркомерів у міокарді. На експресію генів міозину та розвиток специфікації м'язових волокон впливають miR-208b і miR-499. Ці miR синтезуються в постнатальному періоді, але високий рівень miR-208b може призводити до гіпертрофії кардіоміоцитів і, як наслідок, викликати виникнення порушень серцевого ритму, зокрема фібриляцію передсердь чи розвиток серцевої недостатності.

**МікроРНК і атеросклероз.** Згідно із сучасними даними [13], у патогенезі атеросклерозу первинне значення має дисфункція ендотелію з розвитком

запального процесу, що призводить до пошкодження інтими й нагромадження в ній ліпідів низької щільності, при окисленні яких підсилюється запальний процес з участю моноцитів і макрофагів. Макрофаги поглинають ліпіди та холестерин, перетворюючись у пінисті клітини. Надалі в стінці інтими з'являються структури гладких м'язів, агрегати лейкоцитів, тобто створюються умови формування атеросклеротичних бляшок — основного структурного елемента атеросклерозу. Нестабільність атеросклеротичних бляшок призводить до їх руйнації, агрегації тромбоцитів, тромбоутворення з відповідними клінічно важливими наслідками. Як показують результати сучасних досліджень, в усіх етапах розвитку атеросклеротичної бляшки беруть участь мікроРНК. МікроРНК відіграють важливу роль у проліферації ендотеліальних клітин, впливають на функцію клітин гладких м'язів судин, макрофагів та ліпідний спектр, що сприяє ініціації й зростанню атеросклеротичної бляшки. На сьогодні проводяться дослідження потенціалу мікроРНК як терапевтичних мішеней або біомаркерів. Наприклад, hsa-miR-654-5p і hsa-miR-409-3p є потенційно критичними біомаркерами для пацієнтів з атеросклерозом [ 9]. Низька експресія miR-211-5p і miR-675-3p пов'язана з поганим прогнозом при ішемічній хворобі серця. Пригнічення ендотеліальної дисфункції відбувається за участі miR-520c-3p, що припиняє пошкодження клітин та апоптоз, а miR-181a-5p, miR-181a-3p і miR-250b мають захисну дію щодо ендотелію судин. Унаслідок дії цих мікроРНК уповільнюється прогресування атеросклерозу. Проте мікроРНК можуть діяти й у зворотному напрямку, сприяючи апоптозу та автофагії ендотеліальних клітин. Така різноспрямована дія окремих мікроРНК виявлена й щодо впливу на гладку мускулатуру судин: miR-192-5p та miR-17-5p сповільнюють розвиток атеросклерозу, пригнічуючи апоптоз і запальні реакції, а miR-183-5p сприяє проліферації та міграції клітин, діючи в протилежному напрямку. Протилежні ефекти спостерігаються й при вивченні дії мікроРНК на макрофаги, через їх вплив на утворення пінистих клітин і на гомеостаз ліпідів та холестерину. Ініціація й прогресування атеросклерозу зумовлені кількома прозапальними та протромботичними мікроРНК, які можуть переважати над дією мікроРНК із захисними функціями щодо його розвитку.

### **Значення мікроРНК при серцево-судинній патології та диференційній діагностиці серцево-судинних захворювань**

Значення мікроРНК у патогенезі та диференційній діагностиці ССЗ показано в низці оглядів літератури останніх років [6, 8, 9, 12, 13]. Рівні мікроРНК-21 і мікроРНК-29а вищі в пацієнтів, які страждають на ССЗ, тоді як низький рівень мікроРНК-126 пов'язаний із підвищеним ризиком смерті.

Показники рівня miR-182-5p і miR-5187-5p є чутливими біомаркерами для диференціації уражень коронарних судин від захворювань, подібних за клінічними ознаками. МікроРНК miR-126-3p і miR-223-3p можна вважати предикторами розвитку тромбозу та ризику прогресування ішемії після інфаркту міокарда.

МікроРНК-146 розглядається як промотор активації тромбоцитів та рецидиву інфаркту в молодих пацієнтів, а miR-133b і miR-124 були пов'язані з підвищеним ризиком гострого тромбозу коронарної артерії.

Автори [10] вивчали рівень кількох мікроРНК у пацієнтів з ІХС порівняно з контрольними групами високого ризику та групою добровольців. Рівні специфічності та чутливості біомаркерів становили 90%. Показано, що при стабільній стенокардії експресія цих біомаркерів була нижчою, ніж при нестабільній. Найбільш специфічними й чутливими біомаркерами нестабільної стенокардії виявилися мікроРНК-106b/25, -17/92a, 21/590-5p, 126\* і -45. Зниження рівня мікроРНК-29 виявлено після інфаркту міокарда, а її інгібітори сприяють зменшенню зони інфаркту та уповільнюють розвиток фіброзу. До найбільш досліджених відносять miR-133a-3p, хоча дані про її значення при ССЗ суперечливі. Проте вона була ідентифікована як прогностичний біомаркер при сімейній гіперхолестеринемії, а її значення в прогресуванні атеросклерозу пов'язано з безпосереднім впливом на інтенсивність окиснення ліпідів і розвитком запальних реакцій в ендотелії атеросклеротичної бляшки. МікроРНК (miR-26a-5p) впливає на синтез прозапальних цитокінів, що сприяють розвитку ІХС. Ці результати свідчать про те, що виявлення певних miRNA перевищує за чутливістю тест на виявлення тропонінів, хоча це стосується тільки окремих із досліджуваних мікроРНК. Відомо, що після ураження міокарда при гострому інфаркті спостерігається значна проліферація фібробластів — формування фіброзу серця та утворення рубця. Виявлено мікроРНК, що сприяють розвитку фіброзу (профіброзні miR-9, -15, -21, -26a) та антифіброзні (miR-7a/b, -19a, -19b). Досліджуються можливості використання інгібіторів профіброзних мікроРНК із метою попередження надмірної проліферації фібробластів із наступним розвитком фіброзу.

До найбільш досліджених щодо впливів при серцевій патології належить miR-21, котра регулює функції мРНК, пов'язаних із розвитком дилатаційної та діабетичної кардіоміопатій і розвитком серцевої недостатності, активації фібробластів і експресії колагену. Це стало підставою для вивчення інгібіторів miR-21 як імовірних лікувальних препаратів.

Одним із напрямків регенеративної терапії в кардіології є стимуляція кардіоміоцитів, отриманих із плюрипотентних або ембріональних стовбурових клітин людини [11]. Вивчається можливість використання мікроРНК у процесах диференціації

стовбурих клітин. Крім того, вивчається можливість перепрограмування фібробластів у клітини-попередники кардіоміоцитів і отримання ліній таких клітин із участю miR-1, miR-133a, miR-208 і miR-499 та miR-145 тощо. Комплекс із 4 мікроРНК під назвою miR combo, що містить miR-1, miR-133, miR-208 і miR-499, індукував трансформацію фібробластів у кардіоміоцити після введення безпосередньо в серце за допомогою спеціально сконструйованих наноконплесів. При цьому виявлено покращення функцій міокарда після ІМ.

#### **Перспективи використання мікроРНК із терапевтичною метою**

На підставі результатів досліджень щодо ролі мікроРНК запропоновано нові підходи щодо лікувального впливу на процеси розвитку атеросклерозу [7]. З цією метою вивчаються такі групи препаратів: синтетичні мікроРНК, ідентичні до природних; антисмислові олігонуклеотиди (антагоміри, анти-miR) — це синтетичні препарати зі зворотною щодо ендогенних мікроРНК комплементарною послідовністю нуклеотидів, які зв'язуються з мікроРНК і блокують їх; імітатори мікроРНК (mimicRNA), що блокують роботу цільових генів, припиняючи синтез мікроРНК; інгібітори діють безпосередньо на мікроРНК. Тобто, ці групи препаратів можна розглядати як замісні синтетичні мікроРНК, модулятори або інгібітори природних. Протягом останніх років досліджена велика кількість препаратів із використанням культури клітин кардіоміоцитів із моделюванням на тваринах — мишах і свинях, але тільки деякі пройшли або проходять фазу клінічних випробувань. Перспективними терапевтичними препаратами є синтетичні мікроРНК. Зокрема, miR-494 використовується для лікування ішемічного інсульту, miR-33 — для лікування метаболічного синдрому і серцевої недостатності, miR-44 — для лікування атеросклерозу судин головного мозку, а miR-210 — стенокардії (NCT05374694). Ці докази повністю ілюструють доцільність терапії із застосуванням мікроРНК. Клінічні випробування пройшли або проходять антисмислові нуклеотиди, дія яких спрямована на контроль ангиогенезу та ішемії міокарда, розвитку фіброзу серцевого м'яза, для лікування серцевої недостатності через вплив на скоротливу функцію міокарда. Антагомір miR-132-3р, для якої доведено вплив на розвиток ССЗ при клінічних випробуваннях, запобігав ремоделюванню серця після ІМ [11].

**Антитромбоцитарна терапія, стентування.** На сьогодні термінове черезшкірне коронарне втручання (ЧКА) з наступним стентуванням є найпоширенішим активним методом, що попереджає розвиток інфаркту, зменшує площу ураження м'яза і, відповідно, рубця, знижуючи тим самим ризик розвитку серцевої недостатності. Імплантація стента потребує подальшої постійної антитромбоцитарної терапії. Ризики, пов'язані з агрегацією тромбоцитів, залежать від ступеня експресії miR-

21, miR-223 та miR-221. У пацієнтів із недостатньою ефективністю антитромбоцитарної терапії рівень цих мікроРНК був знижений. Тому можлива персоналізація антиагрегантної терапії на основі контролю біомаркерів мікроРНК. Оскільки основним ризиком після стентування є гострий тромбоз стента, запропоновано використовувати антагоністи мікроРНК, фіксовані на його поверхні [14].

На сьогодні перспективними напрямками є застосування методів регулювання функцій мікроРНК, які впливають на серцево-судинні захворювання. Перший напрямок — спрямованість на ранні стадії розвитку атеросклерозу, зменшення серцево-судинних ризиків, таких як ожиріння, метаболічний синдром, гіперліпідемія, унаслідок яких розвивається атеросклероз, другий напрямок — зменшення ускладнень ІХС — пригнічення проліферації фібробластів, апоптозу, автофагії і некрозу кардіоміоцитів, а також перепрограмування фібробластів у попередники кардіоміоцитів [11].

Екзогенні мікроРНК, котрі пропонуються для застосування з терапевтичною метою, на відміну від природних мікроРНК, потребують захисту від лізису ферментами РНКазами. Антисмислові олігонуклеотиди мають знижену чутливість до РНКаз. Більш стабільними до ферментативного лізису є синтетичні препарати анти-miR, а також двоспиральні РНК-міміки. Застосовуються також технології інкапсуляції мікроРНК. Перспективний напрямок доставки мікроРНК пов'язаний із застосуванням специфічних ліганд, що розпізнають поверхневі рецептори клітин і забезпечують проникнення в клітину. Такі ліганди називають аптамери. Це особливі одноланцюгові молекули РНК. До аптамерів можна приєднувати мікроРНК або хіміотерапевтичні препарати. Деякі із цих препаратів проходять клінічне випробування в кардіології [2].

Як будь-які нові препарати, мікроРНК мають обмеження щодо терапевтичної безпеки: потенційна токсичність, незворотне інгібування мРНК, множинна дія з протилежними напрямками.

Таким чином, сучасні дослідження мікроРНК зосереджені на їхній ролі у фундаментальних процесах кардіоембріогенезу, становленні й регуляції базових функцій серця, а також як тригерів розвитку патологічних процесів, що стосуються ССС, зокрема атеросклерозу. Застосування мікроРНК із діагностичною метою вказує на високу чутливість і специфічність методів. Проте використання цих методів у клінічній практиці повинно включати їх вартісну та технологічну доступність порівняно з відомими методами. Потенційні терапевтичні препарати, що мають регуляторний вплив на мікроРНК із лікувальною метою, проходять стадії експериментальних досліджень, зокрема в регенеративній кардіології, при ремоделюванні серця після ІМ. Деякі з них успішно проходять стадії клінічних випробувань, що дає надію на можливість їх застосування в клінічній практиці.

## Список використаної літератури

1. Amros V, Ruvkun G. Prize in medicine honors 2 scientists for their discovery of microRNA. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2024/press-release/>
2. Chen X, Ma Y, Xie Y, Pu J. Aptamer-based applications for cardiovascular disease. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Oct 13;10:1002285.
3. Garcia-Padilla C, Dueñas A, Franco D, Garcia-Lopez V, Aranega A, et al. Dynamic MicroRNA expression profiles during embryonic development provide novel insights into cardiac sinus venosus/inflow tract differentiation. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Jan 11;9:767954.
4. Hossain R, Quispe C, Saikat ASM, Jain D, Habib A, Janmeda P, et al. Biosynthesis of secondary metabolites based on the regulation of MicroRNAs. *Biomed Res Int.* 2022 Mar 4;2022:9349897.
5. Kablak-Ziembicka A, Badacz R, Okarski M, Wawak M, Przewłocki T, Podolec J. Cardiac microRNAs: diagnostic and therapeutic potential. *Arch Med Sci.* 2023 Aug 25;19(5):1360-1381.
6. Kablak-Ziembicka A, Badacz R, Przewłocki T. Clinical application of serum microRNAs in atherosclerotic coronary artery disease. *J Clin Med.* 2022 Nov 20;11(22):6849.
7. Laggerbauer B, Engelhardt S. MicroRNAs as therapeutic targets in cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2022 Jun 1;132(11):e159179.
8. Lozano-Velasco E, Inácio JM, Sousa I, Guimaraes AR, Franco D, Moura G, Belo JA. miRNAs in heart development and disease. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 30;25(3):1673.
9. Lu Y, Thavarajah T, Gu W, Cai J, Xu Q. Impact of miRNA in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018 Sep;38(9):e159-e170.
10. Nappi F, Avtaar Singh SS, Jitendra V, Alzamil A, Schoell T. The roles of microRNAs in the cardiovascular system. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 19;24(18):14277.
11. Paoletti C, Divieto C, Tarricone G, Di Meglio F, Nurzynska D, Chiono V. MicroRNA-mediated direct reprogramming of human adult fibroblasts toward cardiac phenotype. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Jun 5;8:529.
12. Sessa F, Salerno M, Esposito M, Cocimano G, Pomara C. miRNA Dysregulation in cardiovascular diseases: current opinion and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 8;24(6):5192.
13. Teixeira AR, Ferreira VV, Pereira-da-Silva T, Ferreira RC. The role of miRNAs in the diagnosis of stable atherosclerosis of different arterial territories: A critical review. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Nov 25;9:1040971.
14. Wang J, Qian HL, Chen SY, Huang WP, Huang DN, Hao HY, Ren KF, Wang YB, Fu GS, Ji J. miR-22 eluting cardiovascular stent based on a self-healable spongy coating inhibits in-stent restenosis. *Bioact Mater.* 2021 May 20;6(12):4686-4696.

## MICRORNA IN THE PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES, PROSPECTS FOR APPLICATION FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT

**M.Yo. Fedechko, Yo.M. Fedechko**

**Abstract.** MicroRNAs (miRNAs) are crucial post-transcriptional regulators of gene expression involved in embryogenesis and cardiovascular system functioning. Specific miRNAs, such as miR-182-5p and miR-5187-5p, have been identified as differential biomarkers in coronary arteries damage. Additionally, miRNAs including miR-106b/25, -17/92a, -21/590-5p, -126\*, and -45 have shown potential as predictors of unstable angina. Elevated miR-146 levels indicate platelet activation and a high risk of recurrent myocardial infarction. The regulation of mRNA functions associated with dilated and diabetic cardiomyopathies is significantly influenced by miR-21.

Synthetic miRNAs are being developed as promising therapeutic agents: miR-494 for ischemic stroke, miR-33 for metabolic syndrome, and miR-44 for cerebrovascular atherosclerosis. Ongoing research is exploring miR-210 for angina treatment, while miR-494, miR-33, and miR-44 are being investigated for their roles in treating ischemic stroke, metabolic syndrome, and heart failure. Furthermore, miRNA antagonists fixed on stents are under consideration as effective tools for thrombosis prevention. Experimental miRNA regulators are being tested in regenerative cardiology, focusing on heart remodeling caused by arterial hypertension or acute myocardial infarction.

This review highlights the diagnostic and therapeutic potential of miRNAs in cardiovascular medicine, emphasizing their role in personalized treatment strategies.

**Keywords:** microRNA, atherosclerosis, acute myocardial infarction, ischemic stroke, metabolic syndrome, cardiomyopathy.

**Для цитування:** Федечко МЙ, Федечко ЙМ. МікроРНК у патогенезі серцево-судинних захворювань: перспективи застосування для діагностики та лікування. Практикуючий лікар, 2025, №1, с. 23-26. DOI: 10.31793/2413-5461.2025.14-1.23.

**Адреса для листування:** Федечко Мар'яна Йосипівна, marianafed70@gmail.com; кафедра сімейної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вулиця Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010. Федечко Йосип Михайлович, fedechko.josyp@gmail.com; кафедра лабораторної діагностики, ВКНЗ ЛОР «Львівська медична академія ім. Андрея Крупинського», вул. П. Дорошенка, 70, Львів, Україна, 79000.

**Відомості про авторів:** Федечко Мар'яна Йосипівна, кандидатка медичних наук, доцентка кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, marianafed70@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9688-3420. Федечко Йосип Михайлович, кандидат медичних наук, доцент кафедри лабораторної діагностики, ВКНЗ ЛОР «Львівська медична академія ім. Андрея Крупинського», fedechko.josyp@gmail.com.

**Особистий внесок:** Федечко Й.М. – генератор ідеї, написання статті; Федечко М.Й. – інтерпретація результатів, написання статті.

**Фінансування:** Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

**Декларація:** Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Проходження статті:** Надійшла до редакції 17.01.2025 р., прийнята на друкування 28.01.2025 р., надрукована 31.03.2025 р.

**For citation:** Fedechko YM, Fedechko MY. MicroRNA in the pathogenesis of cardiovascular diseases, prospects for application for diagnosis and treatment. *The Practitioner*, 2025, № 1, p. 23-26. DOI: 10.31793/2413-5461.2025.14-1.23.

**Correspondence address:** Fedechko Mar'iana Yosypivna, marianafed70@gmail.com; Department of Family Medicine of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str, 69, Lviv, 79010, Ukraine. Fedechko Yosyp Mykhailovych, fedechko.josyp@gmail.com; Department of Laboratory Diagnostics, Andrey Krupinsky Lviv Medical Academy, Doroshenko str, 70, Lviv, 79000, Ukraine.

**Information about the authors:** Fedechko Mar'iana Yosypivna, Associate Professor of the Department of Family Medicine of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, marianafed70@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9688-3420. Fedechko Yosyp Mykhailovych, Associate Professor of the Department of Laboratory Diagnostics, Andrey Krupinsky Lviv Medical Academy, fedechko.josyp@gmail.com.

**Personal contribution:** Fedechko YM – an idea generator and writing of an article. Fedechko MY – interpretation of results, writing of an article.

**Funding:** The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Declaration of Ethics:** The authors declare that there is no conflict of interest or financial bias

**Article:** Received 17.01.2025, accepted 28.01.2025, published 31.03.2025.