

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 577.2.08
© Коллектив авторов, 2019

И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли, Э.Р. Хасанова, А.Т. Бейлерли
**МИКРО-РНК В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной заболеваемости и смертности в мире. Существует острая необходимость в разработке и проверке надежных и малоинвазивных биомаркеров для диагностики и прогнозирования ИБС, а также новых средств в терапии, которые можно было бы использовать отдельно или в комбинации в современной клинической практике. МикроРНК (miRNAs) представляют собой эндогенно-экспрессируемые молекулы РНК длиной 18-22 нуклеотида, которые подавляют экспрессию гена на посттранскрипционном уровне путем связывания с 3'-нетранслируемой областью мРНК-мишеней. Многие исследования показали, что микроРНК играют ключевую роль в нормальном функционировании и в патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Известно, что циркулирующие микроРНК находятся в стабильной форме и могут быть обнаружены в биологических жидкостях человека, таких как кровь, моча, спинно-мозговая жидкость (СМЖ) и слюна. Поэтому циркулирующие микроРНК рассматриваются как новые биомаркеры, представляющие интерес при многих заболеваниях, включая ИБС. Таким образом, мы суммируем здесь последние результаты исследований, рассматривающих микроРНК в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней.

Ключевые слова: микроРНК, ишемическая болезнь сердца, биомаркеры, терапия.

I.F. Gareev, O.A. Beylerli, E.R. Khasanova, A.T. Beylerli
**APPLICATION OF MICRO-RNA IN THE DIAGNOSIS
AND TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE**

Coronary heart disease (CHD) is the leading cause of morbidity and mortality in the world. To this day, there is an urgent need to develop and test reliable and minimally invasive biomarkers for the diagnosis and prediction of coronary artery disease, as well as new therapies that could be used alone or in combination in modern clinical practice. MicroRNAs (miRNAs) are endogenously expressed RNA molecules 18-22 nucleotides in length that suppress gene expression at the post-transcriptional level by binding to a 3' untranslated region of m RNA targets. Many studies have shown that miRNAs play a key role in the normal functioning and pathophysiology of the cardiovascular system. It is known that circulating miRNAs are in a stable form and can be detected in human biological fluids, such as blood, urine, cerebrospinal fluid (CSF), and saliva. Therefore, circulating miRNAs are considered as new biomarkers of interest in many diseases, including CHD. Thus, we summarize here the latest results of studies that look at miRNAs as biomarkers and therapeutic targets.

Key words: microRNA, coronary heart disease, biomarkers, therapy.

МикроРНК (микрорибонуклеиновая кислота, miRNAs) – это короткие, в среднем ~ 18-22 нуклеотида, одноцепочечные некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне через типичное связывание с 3'-нетранслируемой областью (3'-UTR, 3'-untranslated region) специфических мРНК-мишеней (матричная рибонуклеиновая кислота, mRNA). Это приводит к уменьшению экспрессии белка посредством блокады трансляции и способствует деградации мРНК. Более 60% всех белоккодирующих генов человека непосредственно регулируются микроРНК. Определенная микроРНК может связываться более чем с одной мишенью, иногда как часть одного и того же сигнального пути. И наоборот, определенная мРНК может содержать несколько различных участков связывания микроРНК в пределах своего 3'-UTR, добавляя несколько уровней регуляции [1]. Таким образом, микроРНК представляют собой настройщиков моделей экспрессии генов в ответ на патологические стимулы. Большая часть микроРНК экспрессирована внутри са-

мых клеток. Однако во внеклеточном пространстве были обнаружены многочисленные циркулирующие микроРНК, включая кровь и другие биологические жидкости. Циркулирующие микроРНК секретируются из клеток человека в микровезикулах (экзосомах) в биологические жидкости организма. МикроРНК могут быть связаны с белками Ago2 [2]. Они устойчивы к воздействию нуклеаз, что делает их привлекательными в качестве потенциальных биомаркеров. Профиль экспрессии циркулирующих микроРНК значительно изменяется (абберация или дерегулирование) при различных патологических процессах в сравнении со здоровым состоянием организма человека.

Цель исследования – оценить микроРНК как возможные первичные биологические маркеры диагностики и лечения ишемической болезни сердца. В этой статье мы попытаемся кратко изложить потенциал определения микроРНК для будущего применения в клинической практике в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней при ишемической болезни сердца (ИБС).

МикроРНК как диагностические маркеры тяжести ИБС

Во многих исследованиях было продемонстрировано, что циркулирующие микроРНК являются потенциальными диагностическими или прогностическими маркерами в ряде патологических состояний. Поскольку циркулирующие микроРНК могут быть обнаружены в периферической крови, слюне и моче, их экспрессия может быть предвестником различных форм ИБС от субклинического течения заболевания до острого коронарного синдрома.

Стабильная и нестабильная стенокардия

Zhu и др. выявили изменение экспрессии miR-155 в плазме у пациентов с коронарным синдромом и показали, что уровень экспрессии miR-155 был ниже у пациентов с нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда, чем у пациентов со стабильной стенокардией [3]. Кроме того, D' Alessandra и др. идентифицировали повышенную экспрессию miR-337-5p, miR-433 и miR-485-3p из 178 микроРНК в крови у пациентов с ИБС. В частности, экспрессия miR-1, miR-122, miR-126, miR-133a / b, miR-199a, miR-485-3p и miR-377-5p были увеличены в крови у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией. Сравнивали изменения профиля экспрессии данных циркулирующих микроРНК у пациентов со стабильной стенокардией по отношению к пациентам с нестабильной стенокардией. Выявленное изменение экспрессии miR-1, miR-126 и miR-133a позволяло дифференцировать пациентов с нестабильной стенокардией от стабильной стенокардии в более 87% случаев [3].

Известно, что диагноз острого инфаркта миокарда может быть поставлен при помощи использования специфических биомаркеров повреждения миокарда, таких как сердечные тропонины I или T. Однако диагностика нестабильной стенокардии у пациентов с нормальными значениями тропонина может быть затруднена. Выбор надежных биомаркеров необходим для ранней диагностики и прогнозирования ишемической болезни сердца. Экспрессия miR-370, miR-198, miR-134 из мононуклеарных клеток периферической крови была выше у 25 пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с 25 пациентами со стабильной стенокардией [4]. В сравнении с группой пациентов без ИБС, являющейся контрольной, в анамнезе было продемонстрировано, что экспрессия циркулирующих miR-132, miR-150 и miR-186 в крови у пациентов с нестабильной стенокардией была увеличена

[5]. Эти данные свидетельствуют о том, что строгое фенотипирование пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с другими отдельными подгруппами пациентов (например, инфарктом миокарда, стабильной стенокардией и не коронарной болью в грудной клетке) потребуется для соответствующей дифференцировки, в результате чего снижается риск летального исхода. Однако никакая комбинация не может правильно верифицировать нестабильную и стабильную стенокардию. Циркулирующие микроРНК, вероятно, отражают атеросклеротическую нагрузку, присутствующую у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией [4].

Острый инфаркт миокарда

Специфическими маркерами повреждения сердечной мышцы являются тропонины I, T. Они используются для диагностики острого ИМ, но, к сожалению, являются недостаточными для определения подтипов ИМ. В частности, необходимы поиски дополнительных биомаркеров для определения ИМ I типа против ИМ II типа. Новые исследования показывают, что различные микроРНК могут выделяться в кровоток в ответ на различные патофизиологические стимулы. Специфические профили микроРНК способствуют дифференцировке I-V типов инфаркта миокарда. Например, кардиоспецифическая микроРНК, miR-208b, обнаруживается в кровообращении через 3 часа после ИМ и может сохраняться с повышенной экспрессией в течение 90 дней [6]. Несколько других групп подтвердили потенциальную клиническую полезность miR-208b в качестве раннего биомаркера для ИМ. Интересно, что уровень экспрессии miR-208 был увеличен у всех 33 пациентов через 4 часа после ИМ по сравнению с уровнем тропонина I у 85% пациентов из общего числа [7]. В другом исследовании показано, что экспрессия miR-208b и miR-499 значительно увеличена у 32 пациентов с ИМ по сравнению с контрольной группой [8]. Однако в исследовании, в котором использовалось большее количество пациентов с ИМ (n = 224), диагностическое значение miR-208b, а также miR-499 и miR-320a было значительно ниже диагностического значения тропонина I или T [9].

Для распознавания типа инфаркта миокарда важны маркеры атеросклероза, которые могут отражать повышенную предрасположенность к разрыву или эрозии атеросклеротических бляшек. В соответствии с этим значением профиль экспрессии неспецифических микроРНК для кардиомиоцитов предоставляет более точную диагностику подтипов ИМ.

Например, увеличение уровня экспрессии циркулирующих miR-663 и miR-663b в крови показало высокую чувствительность (95%), специфичность (90%) и точность (92,5%) для отличия подтипов ИМ у 20 субъектов по сравнению с контрольной группой [10]. Уровень экспрессии miR-21-5p и miR-361-5p в плазме был значительно увеличен у пациентов с ИМ. В то время как уровень miR-519e-5p был снижен и сопоставим с диагностической точностью с тропонином Т. Экспрессия данных трех циркулирующих микроРНК была увеличена у пациентов с ишемическим инсультом и легочной эмболией в крови, тогда как уменьшение экспрессии miR-519e-5p было обнаружено только при ИМ [11]. В совокупности эти данные показывают, что микроРНК могут быть полезны для распознавания подтипов ИМ. Циркулирующие микроРНК могут быть использованы в качестве инструмента для диагностики и прогнозов ИМ.

МикроРНК как терапевтические мишени МикроРНК-мимики (miRNAmimics)

представляют собой синтетические короткие двухцепочечные олигонуклеотиды, имитирующие предшественников микроРНК. После введения в клетки эти олигонуклеотиды могут быть распознаны механизмом биогенетизации микроРНК и соответствующим образом обработаны. Поскольку интересующая цепь (называемая ведущей guidestrand) должна быть идентична естественной зрелой микроРНК. МикроРНК-мимики строятся с одной «направляющей нитью» и одной полностью или частично дополняющей «пассажирской нитью» [12].

Ингибиторы микроРНК (antagomirs, anti-miRs) ингибируют взаимодействие между микроРНК и микроРНК, индуцированным белковым комплексом RISC (miRISC), или между miRISC и его мРНК-мишенями. Anti-miRs первоначально были разработаны как одноцепочечные антисмысловые олигонуклеотиды (ASOs), которые нацелены на специфическую мРНК для блокирования синтеза белка или его разрушения. Anti-miRs теперь относятся к модифицированным ASOs, имеющим полную или частичную комплементарную обратную последовательность зрелой микроРНК [12].

Терапевтические подходы, ведущие к усилению или потере функции определенных микроРНК, показали, что некоторые из микроРНК могут быть потенциальными терапевтическими мишенями при ишемическом повреждении миокарда. Применение miR-21 mimic уменьшает площадь инфаркта миокарда и защищает кардиомиоциты от дальнейших

повреждений и гибели. Повышение экспрессии miR-21 способствует гипертрофии миокарда и фиброзу через сигнальный путь ERK-MAPK в ответ на высокое артериальное давление и способствует защите от ишемии/реперфузионной травмы через путь PTEN / Akt [13]. Сульфид натрия также может уменьшить область ишемии миокарда и повреждения со стороны воспалительного процесса посредством кардиозащитных эффектов, связанных с miR-21[14].

Семейство miR-15 является ключевым регулятором ангиогенеза и ангиогенеза и может быть потенциальной терапевтической мишенью при ИМ. Введение anti-miR-15 ингибирует эндогенную miR-15 в кардиомиоцитах крыс дозозависимым способом уменьшило площадь инфаркта и предотвратило кардиальное ремоделирование [15]. В исследовании Lesizza и др. применяли интракардиальные инъекции miR-199a и miR-590 mimics неонатальным мышам после ИМ в течение 12 дней. Инъекции сразу же привели к значительному уменьшению размера инфаркта и восстановлению функции сердца[16].

МикроРНК Mir-22 является мощным ингибитором аутофагии кардиомиоцитов. Уровень экспрессии специфического miR-22 увеличивается в процессе старения кардиомиоцитов. Ингибирование miR-22 в стареющих кардиомиоцитах способствует активации аутофагии и торможению патологической гипертрофии. Применение anti-miR-22 после ИМ у пожилых мышей предотвратило ремоделирование сердца и улучшило функцию сердца с помощью активации сердечной аутофагии [17]. У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST(STEMI) уровень экспрессии miR-378 и let-7b значительно увеличивался в клетках-предшественниках CD34 (+). Про-ангиогенную активность этих клеток увеличивали за счет введения miR-378mimic in vivo [18].

Выводы

В изучении микроРНК при ишемической болезни сердца достигнут значительный прогресс, но некоторые проблемы по-прежнему остаются нерешенными. Во-первых, в большинстве работ основное внимание уделяется влиянию микроРНК на его целевые мишени (мРНК) и мало изучены механизмы регуляции экспрессии микроРНК и их взаимодействие между собой. Во-вторых, одна микроРНК может иметь сотни генов-мишеней и один ген может быть мишенью множества микроРНК. Обнаружение специфичных для ИБС микроРНК по-прежнему является проблемой. Кроме того, необходимо учитывать несколько биологических и техни-

ческих проблем, таких как целевая специфика, безопасность и эффективность возможных схем лечения, основанных на микроРНК. Несмотря на вышеупомянутые ограничения, микроРНК имеет широкую перспективу в лечении и диагностике ИБС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Данная работа была выполнена при финансовой поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 5 февраля 2019 № УГ-28.

Сведения об авторах статьи:

Гареев Ильгиз Фанилевич – аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ РФ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru.

Бейлерли Озал Арзуман оглы – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ РФ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: obeylerli@mail.ru.

Хасанова Элона Рустэмовна – аспирант кафедры неврологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ РФ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: preys1@yandex.ru.

Бейлерли Аферин Таги кызы – клинический ординатор ФГБОУ ВО БГМУ РФ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: agamidli@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Jickling GC, Ander BP, Zhan X, Noblett D, Stamova B, Liu D. MicroRNA expression in peripheral blood cells following acute ischemic stroke and their predicted gene targets. PLoS One. 2014; 9: e99283. DOI:10.1371/journal.pone.0099283
- Гареев, И.Ф. Циркулирующие микроРНК как новые потенциальные биомаркеры для ранней диагностики и прогноза спонтанного внутримозгового кровоизлияния у людей/ И.Ф. Гареев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т.72. – № 6. – С. 120-125.
- Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T, Fischer A, Liebetrau C, [et al.]. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. Circulation research.2010; 107:677–84. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215566
- Weber M, Baker MB, Patel RS, Arshed AQ, Gang B, Charles DS, [et al.]. MicroRNA Expression Profile in CAD Patients and the Impact of ACEI/ARB. Cardiol.Res.Pract. 2011; 2011:532915. DOI:10.4061/2011/532915
- D'Alessandra Y, Carena MC, Spazzafumo L, Federico M, Beatrice B, Paolo D, [et al.]. Diagnostic potential of plasmatic MicroRNA signatures in stable and unstable angina. PLoS One.2013; 8:e80345. DOI:10.1371/journal.pone.0080345
- Zeller T, Keller T, Ojeda F, Reichlin T, Twerenbold R, Tzikas S, [et al.]. Assessment of microRNAs in patients with unstable angina pectoris. Eur. Heart. J. 2014; 35:2106–14. DOI:10.1093/eurheartj/ehu151
- D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Stefania S, Anna Di C. Paola GB, [et al.]. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. Eur. Heart. J. 2010; 31:2765–73. DOI:10.1093/eurheartj/ehq167
- Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, [et al.]. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. Eur. Heart. J. 2010; 31:659–66. DOI:10.1093/eurheartj/ehq013
- Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, [et al.]. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. Circ. Cardiovasc.Genet.2010; 3:499–506. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.110.957415
- Devaux Y, Mueller M, Haaf P, Goretti E, Twerenbold R, Zangrando J, [et al.]. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs. J. Intern. Med. 2015; 277:260–71. DOI:10.1111/joim.12183
- Wang F, Long G, Zhao C, Li H, Chaugai S, Wang Y, [et al.]. Atherosclerosis-related circulating miRNAs as novel and sensitive predictors for acute myocardial infarction. PLoS One.2014; 9:e105734. DOI:10.1371/journal.pone.0105734
- Krutzfeldt J. Strategies to use microRNAs as therapeutic targets. Best Pract.Res.Clin. Endocrinol. Metab. 2016; 30(5):551-561. DOI: 10.1016/j.beem.2016.07.004
- Tu Y, Wan L, Fan Y, Wang K, Bu L, Huang T, [et al.]. Ischemic Postconditioning-Mediated miRNA-21 Protects against Cardiac ischemia/reperfusion Injury via PTEN/Akt Pathway. Plos One.2013; 8(10):e75872. DOI:10.1371/journal.pone.0075872
- Toldo S, Das A, Mezzaroma E, Chau VQ, Marchetti C, Durrant D, [et al.]. Induction of MicroRNA-21 With Exogenous Hydrogen Sulfide Attenuates Myocardial Ischemic and Inflammatory Injury in Mice. Circulation-Cardiovascular Genetics.2014; 7(3):311-20. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.113.000381
- Hullinger TG, Montgomery RL, Seto AG, Dickinson BA, Semus HM, Lynch JM, [et al.]. Inhibition of miR-15 Protects Against Cardiac Ischemic Injury. Circulation Research.2012; 110(1):71-81. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.244442
- Lesizza P, Prosdocimo G, Martinelli V, Sinagra G, Zacchigna S, Giacca M. Single-Dose Intracardiac Injection of Pro-Regenerative MicroRNAs Improves Cardiac Function After Myocardial Infarction. Circ. Res.2017; 120:1298-304. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309589
- Gupta S, Foinquinos A, Thum S, Remke J, Zimmer K, Bauters C, [et al.]. Preclinical Development of a MicroRNA-Based Therapy for Elderly Patients With Myocardial Infarction. J. Am. Coll.Cardiol.2016; 68:1557-71.DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.739
- Templin C, Volkman M, Emmert M, Mochala P, Müller M, Kraenkel N, [et al.]. Increased Proangiogenic Activity of Mobilized CD34+ Progenitor Cells of Patients With Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Role of Differential MicroRNA-378 Expression. Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.2017; 37:341-9. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.308695/-/DC1

REFERENCES

- Jickling GC, Ander BP, Zhan X, Noblett D, Stamova B, Liu D. MicroRNA expression in peripheral blood cells following acute ischemic stroke and their predicted gene targets. PLoS One. 2014; 9: e99283. DOI:10.1371/journal.pone.0099283
- Gareev, I. F. Circulating microRNAs as new potential biomarkers for early diagnosis and prognosis of spontaneous intracerebral hemorrhage in humans/ I. F. Gareev [et al.] // Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2017. – Vol. 72. – № 6. – P. 120-125.(In Russ.).
- Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T, Fischer A, Liebetrau C, [et al.]. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. Circulation research.2010; 107:677–84. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215566
- Weber M, Baker MB, Patel RS, Arshed AQ, Gang B, Charles DS, [et al.]. MicroRNA Expression Profile in CAD Patients and the Impact of ACEI/ARB. Cardiol.Res.Pract. 2011; 2011:532915. DOI:10.4061/2011/532915
- D'Alessandra Y, Carena MC, Spazzafumo L, Federico M, Beatrice B, Paolo D, [et al.]. Diagnostic potential of plasmatic MicroRNA signatures in stable and unstable angina. PLoS One.2013; 8:e80345. DOI:10.1371/journal.pone.0080345
- Zeller T, Keller T, Ojeda F, Reichlin T, Twerenbold R, Tzikas S, [et al.]. Assessment of microRNAs in patients with unstable angina pectoris. Eur. Heart. J. 2014; 35:2106–14. DOI:10.1093/eurheartj/ehu151
- D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Stefania S, Anna Di C. Paola GB, [et al.]. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. Eur. Heart. J. 2010; 31:2765–73. DOI:10.1093/eurheartj/ehq167
- Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, [et al.]. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. Eur. Heart. J. 2010; 31:659–66. DOI:10.1093/eurheartj/ehq013

9. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, [et al.] Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010; 3:499–506. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.110.957415
10. Devaux Y, Mueller M, Haaf P, Goretti E, Twerenbold R, Zangrando J, [et al.] Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs. *J. Intern. Med.* 2015; 277:260–71. DOI:10.1111/joim.12183
11. Wang F, Long G, Zhao C, Li H, Chaugai S, Wang Y, [et al.] Atherosclerosis-related circulating miRNAs as novel and sensitive predictors for acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2014; 9:e105734. DOI:10.1371/journal.pone.0105734
12. Krützfeldt J. Strategies to use microRNAs as therapeutic targets. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 30(5):551–561. DOI: 10.1016/j.beem.2016.07.004
13. Tu Y, Wan L, Fan Y, Wang K, Bu L, Huang T, [et al.] Ischemic Postconditioning-Mediated miRNA-21 Protects against Cardiac ischemia/reperfusion Injury via PTEN/Akt Pathway. *Plos One.* 2013; 8(10):e75872. DOI:10.1371/journal.pone.0075872
14. Toldo S, Das A, Mezzaroma E, Chau VQ, Marchetti C, Durrant D, [et al.] Induction of MicroRNA-21 With Exogenous Hydrogen Sulfide Attenuates Myocardial Ischemic and Inflammatory Injury in Mice. *Circulation-Cardiovascular Genetics.* 2014; 7(3):311–20. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.113.000381
15. Hullinger TG, Montgomery RL, Seto AG, Dickinson BA, Semus HM, Lynch JM, [et al.] Inhibition of miR-15 Protects Against Cardiac Ischemic Injury. *Circulation Research.* 2012; 110(1):71–81. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.244442
16. Lesizza P, Prosdocimo G, Martinelli V, Sinagra G, Zacchigna S, Giacca M. Single-Dose Intracardiac Injection of Pro-Regenerative MicroRNAs Improves Cardiac Function After Myocardial Infarction. *Circ. Res.* 2017; 120:1298–304. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309589
17. Gupta S, Foinquinos A, Thum S, Remke J, Zimmer K, Bauters C, [et al.] Preclinical Development of a MicroRNA-Based Therapy for Elderly Patients With Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68:1557–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.739
18. Templin C, Volkman J, Emmert M, Mocharla P, Müller M, Kraenkel N, [et al.] Increased Proangiogenic Activity of Mobilized CD34+ Progenitor Cells of Patients With Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Role of Differential MicroRNA-378 Expression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37:341–9. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.308695/-/DC1

УДК 616.346

© Коллектив авторов, 2019

В.М. Тимербулатов¹, Ш.В. Тимербулатов¹, Э.З. Алиев², А.А. Нургалиев³ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: ВИДЕОЛАПАРОСКОПИЯ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 13», г. Уфа

³ОГБУЗ «Усть-Илимская городская больница», г. Усть-Илимск

В статье обсуждаются вопросы визуальной диагностики острого аппендицита. Авторами приводятся современные литературные данные по эффективности, течению и использованию видеолaparоскопической техники при остром аппендиците.

В статье отмечается, что в абдоминальной хирургии лапароскопия рекомендуется в трудных и сомнительных клинических случаях, когда нет возможности верифицировать диагноз и провести дифференциальную диагностику. Авторами поднимается вопрос об отсутствии международных стандартов лечения и диагностики острого аппендицита методом лапароскопии. Дается оценка возникающим осложнениям и особенностям проведения видеолaparоскопии при различном расположении аппендикса.

Ключевые слова: острый аппендицит, диагностическая лапароскопия, видеолaparоскопия.

V.M. Timerbulatov, Sh.V. Timerbulatov, E.Z. Aliev, A.A. Nurgaliev DIAGNOSTICS OF ACUTE APPENDICITIS AT THE PRESENT STAGE: VIDEO LAPAROSCOPY

The article covers the questions of diagnostics of such widespread pathology as an acute appendicitis. The authors provide modern literature data on efficiency, course and use of the video laparoscopic equipment at an acute appendicitis.

In the paper it is noted that in modern surgery of abdominal area laparoscopy is recommended in difficult and doubtful clinical cases, when there is no opportunity to verify the diagnosis and to carry out differential diagnostics. The authors bring up a question of lack of international standards of treatment and diagnostics of an acute appendicitis by a laparoscopy method. An assessment is given to the arising complications and features of performing video laparoscopy at various location of an appendix.

Key words: acute appendicitis, diagnostic laparoscopy, video laparoscopy.

В последние годы уровень заболеваемости острым аппендицитом в Российской Федерации не превышает 5 человек на 1000 населения. Количество экстренно госпитализированных больных снижается, в последние годы уменьшилось в 2–3 раза [1,2]. Распространено мнение, что на догоспитальном этапе наблюдается высокая частота диагностических ошибок при остром аппендиците [1,2,11].

Использование неинвазивных методик исследования и видеолaparоскопической техники существенно упрощает постановку диагноза острого аппендицита. Несмотря на это, авторы учитывают важность и актуальность физических методов исследования и стандартного алгоритма обследования пациентов с подозрением на острый аппендицит [2,7,8,10,16,34].