

¹Иващенко А.Т., ¹Ниязова Р.Е.,
¹Атамбаева Ш.А.,
¹Пинский И.В., ¹Пыркова А.Ю.,
¹Алыбаева А.Ж.,
¹Акимниязова А.Н.,
¹Мамирова А.А., ²Макашев Е.К.

¹Научно-исследовательский институт проблем биологии и биотехнологии Казахского национального университета им. аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы
²Институт физиологии человека и животных, Казахстан, г. Алматы

МикроРНК и гены, связанные с инфарктом миокарда

¹Ivashchenko A.T., ¹Niyazova R.Y.,
¹Atambayeva S.A., ¹Pyrkova A.Y.,
¹Pinsky I.V., ¹Alybayeva A.Z.,
¹Akimniyazova A.N.,
¹Mamirova A.A., ²Makashev E.K.

¹Biology and biotechnology problems scientific-research institute of the al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty
²Institute of human and animal physiology, Kazakhstan, Almaty

microRNAs and mRNAs genes associated with the development of myocardial infarction

¹Иващенко А.Т., ¹Ниязова Р.Е.,
¹Атамбаева Ш.А.,
¹Пинский И.В., ¹Пыркова А.Ю.,
¹Алыбаева А.Ж.,
¹Акимниязова А.Н.,
¹Мамирова А.А., ²Макашев Е.К.

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің Биология және биотехнология проблемаларының ғылыми-зерттеу институты, Қазақстан, Алматы қ.
²Адам және жануарлар физиологиясы институты, Қазақстан, Алматы қ.

Миокард инфаркті дамуымен байланысты микроРНК-лар мен гендер

При анализе взаимодействия 2564 miRNA с mRNA 185 генов, участвующих в развитии инфаркта миокарда человека, найдены 304 сайта связывания miRNA в 5'-UTR, CDS и 3'-UTR mRNA этих генов. Для 54 miRNA, участвующих в развитии инфаркта миокарда человека, из mRNA 17510 генов выявлено 17 генов-мишеней. Выявлены ассоциации miRNA и генов мишеней, характеристики которых позволяют использовать их в качестве диагностических маркеров при инфаркте миокарда. Для диагностики предпочтительно использовать ассоциации одной miRNA с mRNA нескольких генов, либо нескольких miRNA с mRNA одного гена. Рекомендованы ассоциации miRNA и mRNA генов мишеней с высокой свободной энергией взаимодействия miRNA с mRNA: miR-3960, miR-466, miR-574-5p вместе с парами их генов-мишеней - PDE4D и SCAP, GSN и TNFSF4, CD40LG и OLR1, соответственно. Для диагностики предложены miRNA и mRNA генов-мишеней с высокой величиной свободной энергии взаимодействия в сайтах связывания: miR-1273d, miR-4758-5p и miR-4763-5p связывающиеся с mRNA генов PPIA, NFKB1 и SH2B1, соответственно. miR-1226-5p с mRNA гена ALDH2, miR-1183 с mRNA гена THBS1, и miR-6089-5p с mRNA генов ADAM8, IL6R и TFAM.

Ключевые слова: miRNA, mRNA, сайты связывания, гены-мишени, инфаркт миокарда.

In the analysis of interaction between 2564 miRNAs with mRNAs of 185 genes, participating in the development of human myocardial infarction, there was identified 304 miRNAs binding sites with their mRNAs in 5'-UTR, CDS and 3'-UTR. For 54 miRNA involved in the development of human myocardial infarction, there was identified 17 target genes from 17510 genes. The revealed associations' characteristics of miRNAs with their target genes allow using their as diagnostic markers in myocardial infarction. There was recommended associations of miRNA with mRNA of target genes with a high free energy of interaction between miRNA with mRNA: miR-3960, miR-466, miR-574-5p with pairs of target genes - PDE4D and SCAP, GSN and TNFSF4, CD40LG and OLR1. For diagnosis it is offered miRNAs and mRNAs of target genes with a high value of free energy of interaction at the binding sites: miR-1273d, miR-4758-5p and miR-4763-5p binding with mRNA of PPIA, NFKB1 and SH2B1 genes, respectively. miR-1226-5p with mRNA of ALDH2 gene, miR-1183 with mRNA of THBS1 gene, and miR-6089-5p with mRNA of ADAM8, IL6R and TFAM.genes.

Key words: miRNA, mRNA, binding sites, target genes, myocardial infarction.

2564 miRNA-дың адамның миокард инфарктісінің дамуына қатысатын 185 гендердің mRNA-сымен байланысуын қарастырған кезде, гендер mRNA-ның 5'-UTR, CDS және 3'-UTR де 304 miRNA байланысатын сайттар табылды. Адамның миокард инфарктісінің дамуына қатысатын 54 miRNA үшін, 17510 гендердің mRNA-нан 17 нысана гендер анықталды. Инфаркт миокардісі болғанда диагностикалық маркерлер ретінде қолдануға болатын miRNA мен олардың нысана гендер арасындағы ассоциациялар анықталды. Диагностиканы өткізу үшін ассоциациялар ретінде бір miRNA және бірнеше гендердің mRNA-сымен немесе бірнеше miRNA-лар мен бір геннің ассоциацияларын қолдануға болады. Байланысудың бос энергиясы жоғары miRNA-лар мен олардың нысана гендерінің келесі ассоциациялары алынған: miR-3960, miR-466, miR-574-5p және олардың нысана гендері - PDE4D және SCAP, GSN және TNFSF4, CD40LG және OLR1. Диагностика үшін келесі miRNA-лар мен олардың нысана гендерінің mRNA-мен байланысу сайттарын қолдануға болады: miR-1273d, miR-4758-5p және miR-4763-5p PPIA, NFKB1 және SH2B1 гендер mRNA-лары, сонымен бірге miR-1226-5p ALDH2 геннің mRNA, miR-1183 THBS1 геннің mRNA гена және miR-6089-5p ADAM8, IL6R және TFAM гендер mRNA.

Түйін сөздер: miRNA, mRNA, байланысу сайттары, нысана гендер, миокард инфаркті.

^{1*}Иващенко А.Т., ¹Ниязова Р.Е., ¹Атамбаева Ш.А.,
¹Пинский И.В., ¹Пыркова А.Ю., ¹Алыбаева А.Ж.,
¹Акимниязова А.Н., ¹Мамирова А.А., ²Макашев Е.К.

¹Казахский национальный университет имени аль-Фараби,
Республика Казахстан, г. Алматы

²Институт физиологии человека и животных, Республика Казахстан, г. Алматы
*E-mail: a_ivashchenko@mail.ru

микроРНК И ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Инфаркт миокарда (ИМ) является сегодня одной из самых главных причин смертности и инвалидности людей в мире. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), занимают первое место среди причин смерти во всем мире, в том числе и в Казахстане [1]. Инфаркт миокарда – заболевание, вызванное некрозом участка сердечной мышцы вследствие острой ишемии. Иногда ИМ развивается по причине спазма коронарной артерии, атеросклеротической бляшки. Инфаркт миокарда является мультифакториальным заболеванием и может рассматриваться как осложнение различных заболеваний, сопровождающихся острой коронарной недостаточностью. В основном ИМ развивается у больных атеросклерозом. Но развитие ИМ происходит под влиянием многих факторов – воздействие внешней среды и наследственная предрасположенность. В последнее время все больше работ посвящено изучению роли генов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [2-8]. Однако поиск генов и их анализ в целом не проводился и количество установленных генов-кандидатов, участвующих в развитии ИМ, трудно оценить. Много исследований посвящено отдельным генетическим маркерам – белкам. Составлены генные сети биомаркеров, связанные с развитием ИМ. Проводились исследования по идентификации связанных с апоптозом *microRNA* и их генов-мишеней при инфаркте миокарда [9-13].

Недавно было установлено, что экспрессия генов-кандидатов может находиться под контролем, так называемых *microRNA*, которые играют большую роль во всех ключевых биологических процессах, в том числе и при различных патологиях. Доказана роль *microRNA* в развитии многих заболеваний, в том числе и ССЗ [10-13]. В связи с этим установление белок-кодирующих генов, участвующих в развитии ИМ, является весьма актуальным, так как они могут быть потенциальными мишенями *microRNA*. Это, безусловно, имеет большое значение для диагностики и лечения данного заболевания.

В последнее время множество *microRNA* появляется в качестве потенциальных биомаркеров ИМ. *miRNA-499* является одной из недавно открытых *microRNA* и в основном экспрессируется в миокарде. Уровень циркуляции *miRNA-499* повышен у пациентов с острым инфарктом миокарда [14].

Уровни экспрессии microRNA отличаются в разных тканях. miRNA-1, miRNA-133a и miRNA-133b сильно экспрессируются в сердечной и скелетных мышцах. Однако после острого ИМ нет значительных различий в экспрессии miRNA-1, miRNA-133a и miRNA-133b, которые в норме представлены в сердце на высоком уровне. Установлено, что после возникновения условий для ишемии в сердце miRNA-1, miRNA-21 и miRNA-24 были значительно повышены. Повышенный уровень этих microRNA далее запускал защиту сердца с помощью eNOS, белка теплового шока 70 (HSP70) и фактора теплового шока 1 (HSF1) [15].

miRNA-320 вовлечена в регуляцию ишемического/реперфузионного повреждения сердца. Её мишенью является ген белка HSP20, который принимает участие в расслаблении гладких мышц, играет важную роль в их развитии и предотвращает агрегацию тромбоцитов, предотвращает апоптоз после ишемического инсульта, а также имеет значение в функционировании скелетных мышц и ответе мышц на инсулин. Таким образом, miRNA-320 может быть новой терапевтической мишенью для ишемических заболеваний сердца.

Сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR - внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы АКТ и mTOR. Это один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека. Он отвечает за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм. Также у этого сигнального пути есть несколько тканеспецифичных функций, например, в работе сердца [16].

Показано, что miRNA-133a прогениторных клеток взрослого сердца (CPCs) усиливает сердечную функцию после инфаркта миокарда редукцией фиброза, гипертрофии вкупе с усилением роста кровеносных сосудов и пролиферации кардиомиоцитов. Исследование показало, что miRNA-24 играет критическую роль в функции сердечных фибробластов и фиброзе сердца после инфаркта миокарда через сигнальный путь фурина-TGFβ [17].

Трансформирующий ростовой фактор β (TGFβ) - белок, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток. Этот представитель цитокинов участвует в иммунном ответе, раке, сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете, синдроме Марфана, синдроме Лойеса-Дитса, болезни Паркинсона и синдроме

приобретённого иммунодефицита (СПИД) [18]. TGFβ - это белок, выделяемый клеткой во внеклеточную среду. Существует, по крайней мере, в трёх изоформах: TGFβ1, TGFβ2 и TGFβ3. Исследования на животных показывают, что холестерин подавляет реакцию сердечно-сосудистых клеток на TGFβ и их защитные свойства, позволяя развиваться атеросклерозу, в то время как статины (препараты, снижающие уровень холестерина), могут усиливать восприимчивость сердечно-сосудистых клеток к защитному действию TGFβ [18].

Роль семейства miRNA-26 и его причастность к условиям возникновения сердечно-сосудистого заболевания выявлена в разных типах клеток. Семейство miRNA-29 это важные miRNA, которые действуют как негативные регуляторы экспрессии генов, которые кодируют белки, вовлеченные в фиброз, включая многочисленные коллагены, фибриллины и эластин. Взаимодействие miRNA-29 с анти-miRNA в пробирке и in vivo индуцирует экспрессию коллагенов, в то время как избыточная экспрессия miRNA-29 в фибробластах уменьшает экспрессию коллагена и тем самым защищает сердце от инфаркта миокарда. В то же время, другое исследование показало, что семейство miRNA-29 индуцирует апоптоз активацией p53, p85α и Cdc42 [19].

miRNA-28 способствует ишемии миокарда через ингибирование экспрессии альдегиддегидрогеназы 2 (ALDH2) в кардиомиоцитах *Mus musculus* и, таким образом, может быть использована в качестве потенциальной мишени для терапии [20]. Показано, что пациенты с ишемической болезнью сердца имели значительно повышенную регуляцию miRNA-377 в образцах биопсии тканей миокарда [21]. Было установлено, что STK35-киназа является прямой мишенью miRNA-377 во время инфаркта миокарда. Эти исследования экспериментально подтвердили, что микроРНК играют важную роль в регулировании патологических состояний инфаркта миокарда [21].

Скелетные миобласты (SkMs) использованы в лечении инфаркта миокарда [22]. Функционируя как пост-транскрипционные регуляторы, microRNA, играют важную роль в восстановлении функций сердца и регуляции роста стволовых клеток. Однако, корреляция между microRNA и их генами-мишенями в клеточной терапии скелетных миобластов для лечения инфаркта миокарда была не совсем понятна. Использовалась кардиопротекция скелетными миобластами у крыс с инфарктом и определялась функция сердца в течение

четырёх недель. В дополнение сравнивались профили экспрессии miRNA и mRNA у постинфарктных крыс с клеточной терапией скелетными миобластами или без неё, используя ДНК-микрочипы. Зависимость между экспрессией miRNA и уровнем mRNA определяли с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Количественная электрокардиография и гистология показали усиленную функцию сердца, уменьшенную область сердца, пораженную инфарктом, и ингибированный апоптоз кардиомиоцитов в группе со скелетными миобластами, которую сравнивали с инфарктной группой. Обнаружено, что 160 miRNA дифференциально экспрессировались в инфарктной группе, по сравнению с контрольной группой, и 78 miRNA экспрессировались в группе, которую лечили скелетными миобластами, в сравнении с нелечеными постинфарктными клетками. Выявлен новый набор miRNA, ассоциированных с апоптозом, и их генов-мишеней, среди которых четыре miRNA (miR-30a-5p, miR-30c-5p, miR-145-5p, miR-140-3p), за исключением одной (miR-143-3p), ингибировались в группе, леченной скелетными миобластами, по сравнению с нелеченной группой. Более того, были обнаружены семь генов (*Angptl4*, *Dpep1*, *Egr1*, *Eif5a*, *Tsc22d3*, *Irs2* и *Cebpb*), которые показали линейную корреляцию с этими miRNA [22].

Единой базы данных по генам, связанных с развитием ИМ, до последнего времени не существовало, поэтому был произведен поиск и анализ генов-кандидатов. В результате была создана единая база генов, отвечающих за развитие инфаркта миокарда [23].

Так как продукты генов, проявляющихся при инфаркте миокарда, зачастую участвуют в двух и более процессах, существуют сложности в интерпретации роли генов в развитии разных заболеваний. Очевидно, что для точной диагностики заболеваний необходимо использование наборов (ассоциаций) нескольких генов [24].

Особенностью базы данных по генам, участвующим в развитии инфаркта миокарда, является малое число в ней генов транскрипционных факторов семейства ZNF. В геноме человека число этих генов составляет несколько сотен. В развитии некоторых онкологических заболеваний участвуют десятки этих генов. Следовательно, эту особенность можно использовать при молекулярной диагностике инфаркта миокарда [24].

Анализ информации по изучению участия генов в развитии инфаркта миокарда показывает, что число публикаций по этой проблеме в пос-

ледние годы быстро увеличивается. В этих публикациях подтверждено участие многих ранее установленных генов в развитии различных типов сердечно-сосудистых заболеваний и выявлены новые гены. Это свидетельствует о перспективности выбранного нами направления и возможности на большой фактической базе получить более достоверные результаты об участии генов в развитии различных типов сердечно-сосудистых заболеваний [24].

Ранее нами была создана база данных о генах, экспрессия которых изменялась при инфаркте миокарда [24]. Наряду с этим были собраны сведения о miRNA, концентрация которых изменялась при этом заболевании. Публикации, в которых описаны одновременно изменения концентрации miRNA и экспрессии генов при инфаркте миокарда, к сожалению, нам неизвестны. Поскольку miRNA в значительной степени могут влиять на экспрессию генов, то представляется важным выяснить в какой степени изменения экспрессии генов могут зависеть от выявленных и других miRNA, кодирующихся в геноме человека. С другой стороны, необходимо установить, на экспрессию каких генов могут влиять выявленные miRNA.

Материалы и методы

Все нуклеотидные последовательности mRNA генов заимствовали из GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Нуклеотидные последовательности miRNA получены из базы miRBase (<http://www.mirbase.org>). Программа RNAHybrid использовалась для поиска сайтов связывания, свободной энергии связывания (ΔG) и схемы их взаимодействия. Величину $\Delta G/\Delta G_m$ использовали в качестве сравнительного количественного критерия силы взаимодействия miRNA с mRNA, где ΔG_m равна энергии связи miRNA с полностью комплементарной ей нуклеотидной последовательностью. Программа E-RNAhybrid рассчитывает отношение $\Delta G/\Delta G_m$, значение достоверности, определяет область расположения сайта microRNA в 5'-нетранслируемом участке (5'UTR), белок-кодирующей части (CDS) или 3'-нетранслируемом участке (3'UTR). Поиск генов-мишеней для miRNA проводили по программе MirTarget [25].

Результаты и их обсуждение

Поиск сайтов связывания в mRNA 185 генов, участвующих в развитии инфаркта миокарда,

показал, что из приведенных в базе miRBase 2564 miRNA, только в mRNA 97 генов найдены сайты связывания miRNA (таблица 1 и 2). Из них 95 сайтов связывания расположены в CDS, 40 сайтов находятся в 5'UTR и 169 сайтов имеются в 3'UTR. Из имеющейся базы данных по 54 miRNA, участ-

вующих в развитии инфаркта миокарда, ни одна miRNA не имели сайтов связывания в mRNA 97 генов. Число сайтов связывания miRNA в mRNA 97 генов изменялось от одного до семи. Характеристики сайтов mRNA, связывающих только по одной miRNA, приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристики связывания miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии инфаркта миокарда и связывающих по одной miRNA.

Ген	Характеристика связывания miRNA	Ген	Характеристика связывания miRNA
<i>ABCA1</i>	miR-4435, 332-5, 92	<i>HNRNPUL1</i>	miR-6165, 868-C, 96
<i>ABCC6</i>	miR-6851-3p, 706-C, 93	<i>IGFBP1</i>	miR-6869-5p, 162-5, 92
<i>AGT</i>	miR-3126 -5p, 327-5, 91;	<i>IL23R</i>	miR-619-5p, 2542-3, 96
<i>ALOX5</i>	miR-8074, 2123-C, 89	<i>ILF3</i>	miR-4695-5p, 58-5, 90
<i>ARG1</i>	miR-6878-3p, 761-C, 92	<i>LAMA3</i>	miR-4300, 6804-C, 96
<i>C4B</i>	miR-4257, 4632-C, 96	<i>LIPG</i>	miR-8089, 127-5, 88
<i>CD163</i>	miR-4742-3p, 2549-C, 89	<i>LTA</i>	miR-6831-5p, 582-C, 90
<i>CD40LG</i>	miR-574-5p, 1549 - 1579 -3, 93	<i>NFKBIL1</i>	miR-326, 980-C, 96
<i>CETP</i>	miR-671-5p, 1311-C, 89	<i>NOS3</i>	miR-6501-3p, 983-C, 90
<i>CHGA</i>	miR-6886-3p, 1338-C, 93	<i>OLR1</i>	miR-574-5p, 1504-1508-3, 89-93
<i>CYP2C8</i>	miR-4709-5p, 50-5, 91	<i>PCSK2</i>	miR-3907, 3745-3, 90
<i>CYP4F2</i>	miR-378i, 176-C, 92	<i>PDE4D</i>	miR-3960, 337-416-C, 92-93
<i>DDAH2</i>	miR-6812-3p, 343-C, 91	<i>PON1</i>	miR-5003-3p, 331-C, 92
<i>DOTIL</i>	miR-6872-3p, 4186-C, 91	<i>PRF1</i>	miR-6812-5p, 203-C, 88
<i>DRD1</i>	miR-6783-3p, 596-5, 91	<i>PTX3</i>	miR-6866-5p, 37-5, 91
<i>EDN1</i>	miR-548az-5p, 1223-3, 90	<i>SCAP</i>	miR-3960, 105-107-5, 93
<i>ESR1</i>	miR-6879-5p, 3593-3, 90	<i>SERPINE1</i>	miR-4758-3p, 277-C, 90
<i>FAIM2</i>	miR-3162-5p, 2692-3, 92	<i>SF3A2</i>	miR-1225-5p, 915-C, 90
<i>FGF2</i>	miR-1285-5p, 3098-3, 91	<i>SHBG</i>	miR-6746-5p, 822-C, 90
<i>FTO</i>	miR-1273g-3p, 3672-3, 91	<i>SIRT1</i>	miR-4767, 236-C, 94
<i>GCLC</i>	miR-545-5p, 1130-C, 90	<i>SOD1</i>	miR-634, 48-5, 91
<i>GNB3</i>	miR-6736-3p, 1168-C, 91	<i>SOD3</i>	miR-3127-5p, 1235-3, 90
<i>GSN</i>	miR-466, 2621-3, 89	<i>TGFBI</i>	miR-6787-3p, 1164-C, 90
<i>GSTCD</i>	miR-619-5p, 2547-3, 96	<i>TNFSF4</i>	miR-466, 2492-2500-3, 91
<i>HFE</i>	miR-5095, 2196-3, 95	<i>UCP2</i>	miR-6878-3p, 510-C, 90
<i>HMOX1</i>	miR-3155a, 1228-3, 91	<i>VEGFA</i>	miR-1277-5p, 2085-3275-3, 88

Примечание: Во втором столбце последовательно указаны: miRNA, начало позиции сайта связывания miRNA в mRNA (нт), величина $\Delta G/\Delta G_m$ (%); -5, -C и -3 - сайты локализованы в 5'UTR, CDS и 3'UTR, соответственно.

По одной miRNA связывали mRNA 52 генов. Половина этих mRNA имели сайты связывания в кодирующей области, что может свидетельствовать об устойчивой зависимости экспрессии соответствующих генов от miRNA, поскольку кодирующая область mRNA является эволюционно более консервативной. Степень комплементарности взаимодействия miRNA с mRNA наиболее высокая для следующих ассоциаций miRNA и mRNA: *C4B* и miR-4257, *GSTCD* и miR-619-5p, *HNRNPUL1* и miR-6165, *IL23R* и miR-619-5p, *LAMA3* и miR-4300, *NFKBIL1* и miR-326. Следует учитывать, что эффективность взаимодействия miRNA с mRNA определяется не только степенью комплементарности нуклеотидов в сайте связывания, но и энергией взаимодействия нуклеотидов. Следовательно, чем больше будет G-C-пар образовано, тем сильнее будет связь miRNA с mRNA. Эффективность взаимодействия miRNA с mRNA зависит и от стэкинга взаимодействий между нуклеотидами, но существующие методы предсказания сайтов связывания не учитывают эту составляющую энергии взаимодействия miRNA с mRNA.

mRNA десяти генов взаимодействуют с уникальными miRNA (семейство miR-1273, miR-619-5p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-574-5p, miR-3960, miR-466) [26-32]. miR-619-5p связывается с mRNA генов *GSTCD* и *IL23R*, miR-574-5p с mRNA генов *CD40LG* и *OLR1*, miR-3960 с mRNA *PDE4D* и *SCAP*, miR-466 с mRNA *GSN* и *TNFSF4*. miR-1273g-3p и miR-5095 связывались с mRNA *FTO* и *HFE*, соответственно. Факт связывания одной miRNA с mRNA двух генов может свидетельствовать о более сложном их участии в развитии заболеваний. Одновременно это затрудняет диагностику заболевания.

mRNA 45 генов связывали две и более miRNA (таблица 2). По пять miRNA связываются с mRNA генов *LRP1*, *LRP8*. По семь miRNA связываются с mRNA генов *CYP1A2* и *DNASE1*. Девять miRNA связывается с mRNA генов *CCL5* и *SPI1*. Эти данные свидетельствуют о сильной зависимости экспрессии этих генов от соответствующих miRNA. mRNA генов *TFAM* и *SPI1* имеют множественные сайты связывания miR-466, которая относится к классу уникальных miRNA [32]. mRNA гена *ADRB1* имеет множественные сайты связывания miR-3960, которая тоже относится к классу уникальных miRNA [28]. mRNA генов *CD40LG*, *CDKN2B* и *IGF* имеют множественные сайты связывания

miR-574-5p, относящейся к классу уникальных miRNA [30]. Выявлена новая miRNA (miR-762), которая имеет множественные сайты связывания с mRNA гена *CDKN1C*. Ранее нами было показано, что в геноме человека кодируются уникальные miRNA, которые имеют более 300 сайтов связывания. К числу таких miRNA относятся miR-619, miR-5095, miR-5096, miR-3960, miR-1322 и некоторые miRNA из семейства miR-1273 [26-32]. Экспрессия значительной части генов, участвующих в развитии инфаркта миокарда, может зависеть от этих уникальных miRNA. Например, miR-619-5p имеет 14 генов-мишеней, miR-5585-3p имеет 12 генов-мишеней, miR-5095 и miR-5096 имеют восемь и шесть генов мишеней соответственно. Семейство miR-1273a,c,d,e,f,g,h имеет 34 сайтов связывания включая 19 сайтов связывания miR-1273g-3p в mRNA 14 генов.

Некоторые miRNA имеют большую свободную энергию связывания с mRNA нескольких генов. miR-1273d, miR-4758-5p и miR-4763-5p связываются с mRNA генов *PPIA*, *NFKB1* и *SH2B1* с свободной энергией связывания равной -125 kJ/mole, что составляет 88% - 94% от максимальной свободной энергии связывания этих miRNA. miR-1226-5p, состоящая из 26 н. связывается с mRNA гена *ALDH2* с свободной энергией связывания равной -127 kJ/mole, что составляет 86% от максимальной свободной энергии связывания. miR-1183 состоящая из 27 н. связывается с mRNA гена *THBS1* с свободной энергией связывания равной -132 kJ/mole, что составляет 90% от максимальной свободной энергии связывания. miR-6089-5p состоящая из 24 н. связывается с mRNA генов *ADAM8* и *TFAM* с свободной энергией связывания равной -132kJ/mole, что составляет 89% от максимальной свободной энергии связывания. Эта же miRNA связывается с mRNA гена *IL6R* с свободной энергией связывания равной -138 kJ/mole, что составляет 93% от максимальной свободной энергии связывания. (привести схемы на таблице 1).

Как правило, miRNA с высоким GC-содержанием связываются в 5'-UTR и CDS области mRNA, которые имеют более высокое GC-содержание по сравнению с 3'-UTR. Связывание miRNA в 5'-UTR и CDS препятствует синтезу белка на начальных этапах увеличения аминокислотной последовательности и тем самым предотвращает затраты энергии на ненужный синтез белка если бы miRNA связывалась в 3'-UTR.

Таблица 2 – Характеристики связывания miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии инфаркта миокарда и имеющих два и более сайтов связывания с разными miRNA

Ген	Характеристика связывания miRNA
<i>ADAM8</i>	miR-6089, 2285-C, 88,5; miR-671-5p, 2233-C, 90; miR-6742-5p, 1982-C, 90; miR-1207-5p, 2891-3, 93; miR-7162-3p, 2679-3, 94
<i>ADAMTS7</i>	miR-103a-3p, 1460 -C, 91; miR-3188, 3538-C, 90; miR-4489, 3274-C, 91
<i>ADIPOQ</i>	miR-5585 -5p, 1741-3, 91; miR-1273f, 1694-3, 94;
<i>ADRB1</i>	miR-3960, 951-960-C, 92-98; miR-6799-5p, 44-5,93; miR-1587, 32-5, 93; miR-3665, 1402-C, 98
<i>ALDH2</i>	miR-1226-5p, 156-C, 86; miR-4687-3p, 171-C, 91;
<i>ANGPT2</i>	miR-4452, 3124-3, 89; miR-5585-3p, 3221-3, 93; miR-7110-3p, 4997-3, 91; miR-5096, 3152-3, 92
<i>AP3D1</i>	miR-6893-3p, 3096-C, 90; miR-1228-5p, 2857-C, 91; miR-1910-5p, 144-5, 91; miR-3960, 2868-C, 93
<i>CCL5</i>	miR-1285-5p, 754-934-3, 94; miR-1303, 764-3, 91; miR-4452, 558-3, 89; miR-4728-3p, 1080-3, 87; miR-5095, 506-822-3, 93-95; miR-5096, 586-3, 94; miR-5585-3p, 655-835-3, 91-95; miR-619-5p, 512-858-3, 96-98; miR-7158-5p, 897-3, 89
<i>CDKN1C</i>	miR-3714, 561-C, 90; miR-762, 739-901-C, 91-97; miR-8089, 1875-3, 89
<i>CDKN2B</i>	miR-574-5p, 1744-1752-3, 90-93; miR-1229-3p, 387-C, 89
<i>CLEC16A</i>	miR-6743-3p, 87-5, 92; miR-3960, 120-5, 92
<i>CYP1A2</i>	miR-1273d, 2049-3, 87; miR-1273g-3p, 2015-2384-3, 91-93; miR-1303, 1860-3, 93; miR-5096, 1797-3, 91; miR-6894-5p, 515-C, 92; miR-7851-3p, 2753-3, 93
<i>DNASE1</i>	miR-1303, 987-5, 93; miR-5095, 596-5, 91; miR-5096, 674-5, 91; miR-5585-3p, 742-5, 91; miR-619-5p, 501-735-5, 91-98
<i>ENPP1</i>	miR-1273a, 6591-3, 87; miR-1273d, 6647-3, 87; miR-1273e, 6656-3, 91; miR-1273f, 6646-3, 98; miR-1273g-3p, 6280-6281-3, 91-96
<i>F2R</i>	miR-619-5p, 3245-3, 98; miR-5585-3p, 3387-3, 96; miR-5095, 3239-3, 98; miR-1285-5p, 3486-3, 92
<i>FGB</i>	miR-5096, 2171-3, 96; miR-1285-5p, 2306-3, 94
<i>GHRL</i>	miR-1254, 113-C, 89; miR-4686, 141-C, 91
<i>GJA4</i>	miR-642a-3p, 1280-3, 91; miR-6894-3p, 799-C, 93
<i>GP6</i>	miR-6798-5p, 117-C, 89; miR-630, 676-C, 94; miR-1285-5p, 2206-3, 94; miR-5096, 1647-3, 91
<i>HSPA12B</i>	miR-4701-5p, 2710-3, 91; miR-662, 1403-C, 93
<i>ICAM1</i>	miR-466, 2989-3, 91; miR-1273g-3p, 3031-3032-3, 93-98; miR-3621, 326-C, 93
<i>IGF1</i>	miR-1273d, 6043-3, 87; miR-1273e, 6052-3, 93; miR-1273g-3p, 6008-6009-3, 96; miR-1273f, 6042-3, 98; miR-574-5p, 4042-4062-3, 89-93
<i>IL12B</i>	miR-619-5p, 1786-3, 93; miR-1303, 1735-3, 91; miR-5585-3p, 1793-3, 91; miR-6893-3p, 789-C, 90
<i>IL6R</i>	miR-6089, 346-5, 93; miR-3921, 4984-3, 91; miR-619-5p, 4096-3, 95; miR-1273h-3p, 3233-3, 93; miR-5095, 4090-3, 98; miR-6809-3p, 2604-4, 90
<i>ITGB3</i>	miR-3126-5p, 3351-3, 95; miR-7107-5p, 2925-3, 92
<i>KCNJ11</i>	miR-1273a, 81-5, 90; miR-1273d, 137-5, 87; miR-1972, 342-5, 95; miR-1273c, 83-5, 91; miR-3664-3p, 3053-3, 90; miR-4769-3p, 2916-3, 90; miR-1273g-3p, 102-103-5, 91-96
<i>KCNMA1</i>	miR-4800-5p, 343-C, 91; miR-3176, 3560-C, 94
<i>LDLR</i>	miR-6751-5p, 1438-C, 90; miR-619-5p, 3903-4517-3, 93- 98; miR-5585-3p, 4043-3, 96; miR-1303, 4159-3, 91; miR-5095, 3897-3, 95; miR-1285-5p, 4149-4451-3, 91-94
<i>LRP1</i>	miR-301a-3p, 13437-C, 89; miR-301b, 13437-C, 89; miR-6879-5p, 8791-C, 90; miR-3926, 14289-3, 90; miR-1911-3p, 4325-C, 92

<i>LRP8</i>	miR-1277-5p, 7289-3, 88; miR-6813-5p, 2970-C, 90; miR-3661, 972-C, 90; miR-6838-3p, 1188-C, 94; miR-3960, 1003-C, 92
<i>MEF2A</i>	miR-1277-5p, 2197-3, 90; miR-1273g-3p, 272-273-5, 95; miR-1273f, 306-5, 96
<i>MTAP</i>	miR-5585-3p, 2431-3, 98; miR-1285-5p, 2546-3, 94; miR-5708, 2277-3, 92
<i>MTHFR</i>	miR-8089, 3460-3, 88; miR-619-5p, 6861-3, 95; miR-5585-3p, 6300-7003-3, 93-94; miR-5095, 6855-3, 94; miR-1285-5p, 6399-3, 92
<i>NAMPT</i>	miR-466, 1798-3, 89; miR-6781-5p, 285-5, 93
<i>NFKB1</i>	miR-4758-5p, 306-5, 94; miR-4685-3p, 43-5, 93
<i>PCSK9</i>	miR-139-3p, 2017-C, 88; miR-6877-3p, 2469-3, 91
<i>PPIA</i>	miR-1273d, 1382-3, 92; miR-1273e, 1391-3, 91; miR-1285-5p, 1037-3, 92; miR-1273f, 1381-3, 94
<i>PROCR</i>	miR-4783-5p, 408-C, 92; miR-6779-5p(ig), 71-5, 91
<i>SH2B1</i>	miR-4763-3p, 3238-C, 88; miR-6848-5p, 4111-4112-C, 89
<i>SMTN</i>	miR-4687-3p, 1837-C, 91; miR-3940-5p, 946-C, 93
<i>SPI1</i>	miR-466, 4145-4161-3, 89-91; miR-6891-5p, 7439-3, 94
<i>STAT3</i>	miR-619-5p, 3131-3, 98; miR-5585-3p, 3268-3, 95; miR-5095, 3125-3, 91
<i>TFAM</i>	miR-1273d, 3910-3, 91; miR-6089, 220-5, 89; miR-466, 3821-3835-3, 89; miR-1273h-5p, 3910-4207-3, 94
<i>TGFBR1</i>	miR-938, 1901-3, 91; miR-6887-3p, 733-C, 91
<i>THBS1</i>	miR-1183, 4361-3, 90; miR-328-5p, 84-5, 89; miR-3121-5p, 4306-3, 90; miR-6786-5p, 88-5, 93
Примечание: Во втором столбце последовательно указаны: miRNA, начало позиции сайта связывания miRNA в mRNA (н.), величина $\Delta G/\Delta G_m$ (%); -5, -C и -3 - сайты локализованы в 5'UTR, CDS и 3'UTR, соответственно.	

В связи с тем, что miRNA из нашей базы данных не имели сайтов связывания в mRNA 97 генов, участвующих в развитии инфаркта миокарда, то мы проанализировали mRNA 17510 генов, в которых могут находиться сайты связывания этих miRNA. Результаты проведенного поиска сайтов связывания приведены в

таблице 3. Двенадцать miRNA имели сайты связывания в mRNA 17 генов. miR-1915-3p имела сайты связывания в mRNA трех генов, а miR-149-3p в mRNA четырех генов. Следовательно, эти miRNA могут с большей вероятностью, чем другие miRNA, стать причиной инфаркта миокарда.

Таблица 3 – Характеристики связывания miRNA, участвующих в развитии инфаркта миокарда с mRNA генов-мишеней

miRNA	Ген-мишень	Позиция	Участок	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Длина, н.
miR-101-3p	<i>CNOT7</i>	2525	3'UTR	-93	90	21
miR-149-3p	<i>SHISA3</i>	37	5'UTR	-110	90	21
miR-149-3p	<i>KCNJ6</i>	196	5'UTR	-110	90	21
miR-149-3p	<i>HNRNPA0</i>	86	5'UTR	-110	90	21
miR-149-3p	<i>MAP3K10</i>	265	5'UTR	-110	90	21
miR-1915-3p	<i>SLC27A2</i>	115	5'UTR	-115	93	20
miR-1915-3p	<i>SOCS3</i>	259	5'UTR	-113	91	20
miR-1915-3p	<i>SOCS3</i>	260	5'UTR	-113	91	20

miR-1915-3p	<i>TANC2</i>	36	5'UTR	-110	90	20
miR-1915-3p	<i>TANC2</i>	37	5'UTR	-110	90	20
miR-195-5p	<i>UNC5A</i>	3124	3'UTR	-98	90	21
miR-196a-5p	<i>HOXB8</i>	1377	3'UTR	-110	98	22
miR-24-3p	<i>SCN4B</i>	2037	3'UTR	-108	91	22
miR-26a-5p	<i>CNBP</i>	1013	3'UTR	-102	91	22
miR-29a-5p	<i>UGT3A1</i>	2942	3'UTR	-102	92	22
miR-320a	<i>ZFYVE1</i>	4274	3'UTR	-108	91	22
miR-328-3p	<i>RHBDL1</i>	19	5'UTR	-113	90	22
miR-423-5p	<i>SLFN1</i>	49	5'UTR	-115	92	23
miR-499a-5p	<i>TXLNB</i>	4474	3'UTR	-93	90	21

Полученные данные показывают, что взаимодействия рассмотренных miRNA и mRNA может служить основой для выбора ассоциаций miRNA и mRNA для диагностики инфаркта миокарда. Под ассоциацией понимается связь одной miRNA с mRNA одного или нескольких генов, либо одной или нескольких miRNA с mRNA одного гена.

Так ассоциации miR-149-3p и с каждым из ее генов мишеней *HNRNPA0*, *KCNJ6*, *MAP3K10*, *SHISA3* можно использовать для диагностики развития инфаркта миокарда. Из данных приведенных в таблицах 1 в качестве кандидатов на диагностики рекомендуются следующие ассоциации: miR-619-5p и гены мишени *GSTCD* и *IL23R*, как имеющие высокую величину $\Delta G/\Delta G_m$ равную 96%, а также ассоциации miR-4257 и *C4B*, miR-326 и *NFKB1L1*, miR-4300 и *LAMA3* тоже имеющие величину $\Delta G/\Delta G_m$, равную 96%. Безусловно в качестве диагностических ассоциаций могут использоваться уникальные miRNA: miR-3960, miR-466, miR-574-5p вместе с парами их генов мишеней - *PDE4D* и *SCAP*, *GSN* и *TNFSF4*, *CD40LG* и *OLRI*, соответственно. Эти miRNA имеют множественные сайты связывания в mRNA их генов мишеней, что в несколько раз увеличивает их способность регулировать экспрессию этих генов.

Из данных таблицы 2 в дополнение к ассоциациям с участием miR-3960 нужно добавить ге-

ны мишени *ADRB1*, *AP3D1*, *CLEC16A* и *LRP8*. К ассоциациям с участием miR-466 можно добавить гены *ICAM1*, *NAMPT*, *SPI1* и *TFAM*. К ассоциациям с участием miR-574-5p добавляется ген *IGF1*.

В ассоциации с участием miR-619-5p добавляются гены *CCL5*, *DNASE1*, *F2R*, *IL12B*, *IL6R*, *LDLR*, *MTHFR* и *STAT3*. Как правило в mRNA многих генов имеются сайты связывания miR-619-5p и miR-5095 [26]. Таких генов, представленных в таблице несколько: *CCL5*, *DNASE1*, *F2R*, *IL6R*, *LDLR*, *MTHFR*, *STAT3*.

С участием семейства miR-1273 необходимо контролировать экспрессию генов: *ADIPOQ*, *CYP1A2*, *ENPP1*, *IGF1*, *KCNJ11*, *MEF2A*, *PPIA*, *TFAM*. Отметим, что гены мишени семейства miR-1273 и гены мишени miR-619-5p и miR-5095 не совпадают, что может служить дополнительным доказательством селективности действия этих miRNA.

В качестве диагностических ассоциаций miRNA и генов мишеней безусловно необходимо использовать отмеченные выше пары miRNA и генов мишеней с высокой величиной свободной энергии взаимодействия в сайтах связывания. Это пары miR-1273d, miR-4758-5p и miR-4763-5p связывающиеся с mRNA генов *PPIA*, *NFKB1* и *SH2B1*, соответственно. miR-1226-5p с mRNA гена *ALDH2*, miR-1183 с mRNA гена *THBS1* и miR-6089-5p с mRNA генов *ADAM8*, *IL6R* и *TFAM*.

Литература

- 1 American Heart Association. Heart and Stroke Statistical Update. - National Center. - 2012. - 43 p.
- 2 Abd El-Aziz T.A., Rezk N.A. Relation of PAI-1 and TPA genes polymorphisms to acute myocardial infarction and its outcomes in Egyptian patients // Cell Biochemistry & Biophysics. - 2015. - V.71(1). - P.227-234.

- 3 Шевченко А.В., Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Покушалов Е.А. Анализ комбинаций генотипов по полиморфным точкам промоторных участков трех матричных металлопротеиназ и гена эндотелия сосудов у больного с историей острого инфаркта миокарда // *Терапевтический архив*. - 2014. - №.86(4). - С.19-24.
- 4 Xu X., Wang L.H., Liu H.B. Association of chemokines and their receptors genes polymorphisms with risk of myocardial infarction // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. - 2013. - V.30(5). - P.601-607.
- 5 Helseth R., Seljeflot I., Opstad T. Genes expressed in coronary thrombi are associated with ischemic time in patients with acute myocardial infarction // *Thromb Research*. - 2015. - №135(2). - P.329-333.
- 6 Kovacs V., Gasz B., Balatonyi B. Polymorphisms in glutathione S-transferase are risk factors for perioperative acute myocardial infarction after cardiac surgery: a preliminary study // *Molecular & Cell Biochemistry*. - 2014. - V.389(1-2). - P.79-84.
- 7 Sakowicz A., Fendler W., Lelonek M., Sakowicz B., Pietrucha T. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age // *Biochemical Genetics*. - 2013. - V.51(3-4). - P.230-242.
- 8 Wang Y., Wang L., Liu X., Zhang Y. Genetic variants associated with myocardial infarction and the risk factors in Chinese population // *Public Library of Science One*. - 2014. - V.9(1). - P.863.
- 9 Zhang T., Zhao L.L., Zhang Z.R., Fu P.D., Su Z.D., Qi L.C., Li X.Q., Dong Y.M. Interaction network analysis revealed biomarkers in myocardial infarction // *Molecular Biology Report*. - 2014. - V.41(8). - P.4997-5003.
- 10 Liu Q., Du G.Q., Zhu Z.T. Identification of apoptosis-related microRNAs and their target genes in myocardial infarction post-transplantation with skeletal myoblasts // *Journal of Translational Medicine*. - 2015. - V.19. - P.13-27.
- 11 Wang N., Zhou Z., Liao X., Zhang T. Role of microRNAs in cardiac hypertrophy and heart failure // *International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) Life*. - 2009. - V.61(6). - P.566-571.
- 12 Ye Y., Perez-Polo J.R., Qian J., Birnbaum Y. The role of microRNA in modulating myocardial ischemia-reperfusion injury // *Physiological Genomics*. - 2011. - V.43(10). - P.534-542.
- 13 Ono K., Kuwabara Y., Han J. MicroRNAs and cardiovascular diseases // *Federation of European Biochemical Societies Journal*. - 2011. - V.278(10). - P.1619-1633.
- 14 Xiao H., Lis J.T. *Germline transformation used to define key features of heat-shock response elements // Science*. - 1988. - V.239. - P.1139-1142.
- 15 Benjamin I.J., McMillan D.R. *Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease // Circulation research*. - 1988. - V.83(2). - P.117-132.
- 16 Li S.P., Liu B., Song B., Wang C.X., Zhou Y.C. MiR-28 promotes cardiac ischemia by targeting mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) in *Mus musculus* cardiac myocytes // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. - 2015. - V.19. - P.752-758.
- 17 Rouzier C., Vanatka R., Bannwarth S. A novel homozygous MMP2 mutation in a family with Winchester syndrome // *Clinical Genetics*. - 2016. - V.69(3). - P.271-276.
- 18 Joladarashi D., Srikanth G.V., Thandavarayan R.A., Verma S.K., Mackie A.R., Khan M. Enhanced cardiac regenerative ability of stem cells after ischemia-reperfusion injury: role of human CD34(β) cells deficient in MicroRNA-377 // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2015. - V.66. - P.2214-2226.
- 19 Аулик И.В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте // *Медицина*. - 1979. - С.192.
- 20 Read A.P., Strachan T. *Human molecular genetics 2*. - New York: Wiley. - 1999. - 576 p.
- 21 Sinnaeve P.R., Donahue M.P., Grass P., Seo D., Vonderscher J., Chibout S.D., Kraus W.E., Sketch M.J., Nelson C., Ginsburg G.S. Gene expression patterns in peripheral blood correlate with the extent of coronary artery disease // *Public Library of Science One*. - 2009. - V.4. - P.70-73.
- 22 Sondermeijer B.M., Bakker A., Halliani A., de Ronde M.W., Marquart A.A., Tijssen A.J., Mulders T.A., Kok M.G., Battjes S., Maiwald S. Platelets in patients with premature coronary artery disease exhibit upregulation of miRNA340-3p and miRNA624-5p // *Public Library of Science One*. - 2011. - V.6. - P.46-59.
- 23 Patterson T.A., Lobenhofer E.K., Fulmer-Smentek S.B., Collins P.J., Chu T.M., Bao W., Fang H., Kawasaki E.S., Hager J., Tikhonova I.R. Performance comparison of one-color and two-color platforms within the MicroArray Quality Control (MAQC) project // *Natural Biotechnology*. - 2016. - V.24. - P.1140-1150.
- 24 Иващенко А.Т., Атамбаева С., Ниязова Р.Е., Пинский И. Гены связанные с развитием инфаркта миокарда // *Вестник КазНУ, биологическая серия*. - 2015. - №3(65). - С.124-132.
- 25 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R. Binding Sites of miR-1273 Family on the mRNA of Target Genes // *Biomed Research International*. - 2014. - V.2014. - P.1-11.
- 26 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva S. The properties of binding sites of miR-619-5p, miR-5095, miR-5096 and miR-5585-3p in the mRNAs of human genes // *Biomed Research International*. - 2014. - V.2014. - P.1-8.
- 27 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva S. MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes // *Bioinformatics*. - 2014. - V.10(7). - P.423-427.
- 28 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva S. The binding sites of unique miRNAs in the human mRNAs // *Journal of Biotechnology*. - 2014. - V.185S. - P.S37-S125.
- 29 Атамбаева С., Ниязова Р.Е., Берилло О., Иващенко А.Т. Особенности сайтов связывания miR-574-5p и miR-574-3p с мРНК генов-мишеней // *Вестник КазНУ, биологическая серия*. - 2015. - №1(63). - С.349-354.
- 30 Niyazova R., Berillo O., Atambayeva S., Pyrkova A., Alybaeva A., Ivashchenko A. miR-1322 Binding Sites in Paralogous and Orthologous Genes // *Biomed Research International*. - 2015. - V.2015. - P.1-7.
- 31 Niyazova R., Atambayeva S., Akimniyazova A., Pinsky I., Alybaeva A., Faye B., Ivashchenko A.T. Features of miR-466-3p binding sites in mRNA genes with different functions // *International Journal of Biology and Chemistry*. - 2015. - V.8(2). - P.44- 51

References

- 1 American Heart Association (2012) Heart and Stroke Statistical Update, National Center, 43 P. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046
- 2 Abd El-Aziz TA, Rezk NA (2015) Relation of PAI-1 and TPA genes polymorphisms to acute myocardial infarction and its outcomes in Egyptian patients, *Cell Biochemistry & Biophysics*, 71(1):227-234. DOI: 10.1007/s12013-014-0188-x
- 3 Shevchenko AV, Kononov VI, Prokof'ev VF, Pokushalov EA (2014) Analysis of genotype combinations at the polymorphic points of the promoter regions of the genes of three matrix metalloproteinases and the gene of vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with history of acute myocardial infarction. *Therapeutic archives [Analiz kombinacii genotipov po polimorfnyim tochkam promotornyh uchastkov treh matrichnyh metalloproteinaz i gena faktora endoteliya sosudov u bolnogo s istoriei ostrogo infarkta miokarda, Terapevticheskii Arkhiv]* 86(4):19-24. (In Russian)
- 4 Xu X, Wang LH, Liu HB (2013) Association of chemokines and their receptors genes polymorphisms with risk of myocardial infarction, *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 30(5):601-607. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.05.021
- 5 Helseth R, Seljeflot I, Opstad T (2015) Genes expressed in coronary thrombi are associated with ischemic time in patients with acute myocardial infarction, *Thromb Research*, 135(2):329-333. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.11.028
- 6 Kovacs V, Gasz B, Balatonyi B (2014) Polymorphisms in glutathione S-transferase are risk factors for perioperative acute myocardial infarction after cardiac surgery: a preliminary study, *Molecular & Cell Biochemistry*, 389(1-2):79-84. DOI: 10.1007/s11010-013-1929-7
- 7 Sakowicz A, Fendler W, Lelonek M, Sakowicz B, Pietrucha T (2013) Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age, *Biochemical Genetics*, 51(3-4):230-242. DOI: 10.1007/s10528-012-9558-5
- 8 Wang Y, Wang L, Liu X, Zhang Y (2014) Genetic variants associated with myocardial infarction and the risk factors in Chinese population, *Public Library of Science One*, 9(1):863. DOI: 10.1371/journal.pone.0086332
- 9 Zhang T, Zhao LL, Zhang ZR, Fu PD, Su ZD, Qi LC, Li XQ, Dong YM (2014) Interaction network analysis revealed biomarkers in myocardial infarction, *Molecular Biology Report*, 41(8):4997-5003. DOI: 10.1007/s11033-014-3366-4
- 10 Liu Q., Du G. Q., Zhu Z. T. Identification of apoptosis-related microRNAs and their target genes in myocardial infarction post-transplantation with skeletal myoblasts // *Journal of Translational Medicine*. – 2015. – V. 19. – P. 13-27.
- 11 Wang N, Zhou Z, Liao X, Zhang T (2009) Role of microRNAs in cardiac hypertrophy and heart failure, *International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) Life*, 61(6):566-571. DOI: 10.1002/iub.204
- 12 Ye Y, Perez-Polo JR, Qian J, Birnbaum Y (2011) The role of microRNA in modulating myocardial ischemia-reperfusion injury, *Physiological Genomics*, 43(10):534-542. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00130.2010
- 13 Ono K, Kuwabara Y, Han J (2011) MicroRNAs and cardiovascular diseases, *Federation of European Biochemical Societies Journal*, 278(10):1619-1633. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08090.x
- 14 Xiao H, Lis JT (1988) *Germline transformation used to define key features of heat-shock response elements*, *Science*, 239:1139-1142. DOI: 10.1126/science.3125608
- 15 Benjamin IJ, McMillan DR (1988) *Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease*, *Circulation research*, 83(2):117-132. DOI: 10.1161/01.RES.83.2.117
- 16 Li SP, Liu B, Song B, Wang CX, Zhou YC (2015) miR-28 promotes cardiac ischemia by targeting mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) in *Mus musculus* cardiac myocytes, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19:752-758.
- 17 Rouzier C, Vanatka R, Bannwarth S (2016) A novel homozygous MMP2 mutation in a family with Winchester syndrome, *Clinical Genetics*, 69(3):271-276. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00584.x
- 18 Joladarashi D, Srikanth GVN, Thandavarayan RA, Verma SK, Mackie AR, Khan M (2015) Enhanced cardiac regenerative ability of stem cells after ischemia-reperfusion injury: role of human CD34(b) cells deficient in MicroRNA-377, *Journal of the American College of Cardiology*, 66:2214-2226. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.009
- 19 Aulik IV (1979) The determination of physical working capacity in clinic and sport. *Medicine [Opredelenie fizicheskoi rabotosposobnosti v klinike i sporte. Medicina]* 192. (In Russian)
- 20 Read AP, Strachan T (1999) *Human molecular genetics 2*, New York:Wiley, 576 P.
- 21 Sinnaeve PR, Donahue MP, Grass P, Seo D, Vonderscher J, Chibout SD, Kraus WE, Sketch MJ, Nelson C, Ginsburg GS (2009) Gene expression patterns in peripheral blood correlate with the extent of coronary artery disease, *Public Library of Science One*, 4:70-73. DOI: 10.1371/journal.pone.0007037
- 22 Sondermeijer BM, Bakker A, Halliani A, de Ronde MW, Marquart AA, Tijssen AJ, Mulders TA, Kok MG, Battjes S, Maiwald S (2011) Platelets in patients with premature coronary artery disease exhibit upregulation of miRNA340-3p and miRNA624-5p, *Public Library of Science One*. 6:46-59. DOI: 10.1371/journal.pone.0025946
- 23 Patterson TA, Lobenhofer EK, Fulmer-Smentek SB, Collins PJ, Chu TM, Bao W, Fang H, Kawasaki ES, Hager J, Tikhonova IR (2016) Performance comparison of one-color and two-color platforms within the MicroArray Quality Control (MAQC) project, *Natural Biotechnology*, 24:1140-1150. DOI:10.1038/nbt1242
- 24 Ivashchenko A, Atambayeva S, Niyazova R, Pinsky I (2015) Genes associated with development of myocardial infarction. *Vestnik KazNU, biological series [Geny svyazannye s razvitiem infarkta miokarda. Vestnik KazNU, biologicheskaya seriya]* 3 (65):124-132. (In Russian)
- 25 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R (2014) Binding Sites of miR-1273 Family on the mRNA of Target Genes, *Biomed Research International*, 2014: 1-11. DOI:10.1155/2014/620530
- 26 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R, Atambayeva S (2014) The properties of binding sites of miR-619-5p, miR-5095, miR-5096 and miR-5585-3p in the mRNAs of human genes, *Biomed Research International*, 2014:1-8. DOI:10.1155/2014/720715

- 27 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R, Atambayeva S (2014) MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes, *Bioinformation*, 10(7):423-427. DOI:10.6026/97320630010423
- 28 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R, Atambayeva S (2014) The binding sites of unique miRNAs in the human mRNAs, *Journal of Biotechnology*, 185S:S37–S125.
- 29 Atambayeva S, Niyazova R, Berillo O, Ivashchenko A (2015) Futures of miR-574-5p and miR-574-3p binding sites with mRNA of target genes. *Vestnik KazNU, biological series [Osobennosti saitov svyazyvaniya miR-574-5p i miR-574-3p s mRNA genov-misheney. Vestnik KazNU, biologicheskaya seriya]* 1 (63):349-354. (In Russian)
- 30 Niyazova R, Berillo O, Atambayeva S, Pyrkova A, Alybaeva A, Ivashchenko A (2015) miR-1322 Binding Sites in Paralogous and Orthologous Genes, *Biomed Research International*, 2015:1-7. DOI:10.1155/2015/962637
- 31 Niyazova R, Atambayeva S, Akimniyazova A, Pinsky I, Alybaeva A, Faye B, Ivashchenko AT (2015) Features of mir-466-3p binding sites in mRNA genes with different functions, *International Journal of Biology and Chemistry*, 8 (2):44- 51.