

Streszczenie język polski

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt. Ekspresja wybranych cząstek mikro-RNA u pacjentów poddawanych chirurgicznej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych z zastosowaniem różnych metod znieczulenia.

Uraz niedokrwiennie-reperfuzyjny (IRI) operowanego serca w czasie chirurgicznego pomostowania naczyń wieńcowych (CABG) z użyciem krążenia pozaustrojowego (CPB) jest nadal bardzo poważnym problemem klinicznym i istotnym czynnikiem ryzyka powikłań pooperacyjnych. Stopień nasilenia IRI wyrażony ekspresją markerów biochemicznych, zależy również od metody postępowania anestezjologicznego ze szczególną rolą opioidów, anestetyków dożylnych – propofolu, a w szczególności inhalacyjnych środków anestetycznych, a wśród nich sewofluranu. Leki tej grupy mogą inicjować szlaki sygnałowe odpowiedzialne za wytworzenie odporności mięśnia serca na uraz niedokrwiennie-reperfuzyjny w mechanizmach określanych jako hartowanie lub kondycjonowanie serca.

Podstawą diagnostyki niedokrwienia mięśnia serca są metody oznaczania stężenia białek strukturalnych kardiomiocytów – izoform troponin T (cTnT) i troponin I (cTnI) oraz stężenia sercowego izoenzymu kinazy kreatynowej (CK-MB). Pomimo niekwestionowanej przydatności tych oznaczeń, posiadają one jednak pewne ograniczenia, które sprawiają, że nadal trwają poszukiwania innych biomarkerów, których przydatność próbuje się oceniać w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca i jej powikłań.

Mikro-RNA (miRNA) to grupa jednoniciowych, niekodujących RNA składających się z 20 – 22 nukleotydów, które biorą udział w regulacji ekspresji genów na poziomie potranskrypcyjnym. MiRNA są produktem genów jądrowych rozsianych po całym genomie człowieka. Odsetkowo jest ich zaledwie około 5 %, ale szacuje się, że w organizmie człowieka aż około 50 – 60 % genów jest regulowanych właśnie za ich pośrednictwem. Działanie ich polega na połączeniu się ze specyficznymi regionami w RNA, co powoduje zahamowanie procesu translacji, a nawet degradację łańcucha RNA odpowiedzialnego za syntezę białek, ale też w pewnych sytuacjach są one odpowiedzialne za wzmocnienie jego ekspresji.

Z uwagi na rolę jaką odgrywają niektóre z miRNA w procesach protekcji, remodelingu mięśnia sercowego i urazu niedokrwiennie-reperfuzyjnego miRNA-499, miRNA-133a, miRNA-1 i miRNA-21 budzą one szczególne zainteresowanie jako czułe wskaźniki nasilenia lub hamowania tych procesów w chirurgii serca. Opisywany w doniesieniach naukowych profil uwalniania, swoistość i czułość pozwalają także na poddanie ich próbie wykorzystania jako

biomarkerów monitorowania skuteczności zapobiegania skutkom urazu niedokrwienno-reperfuzyjnego poprzez farmakologiczne hartowanie mięśnia sercowego za pomocą środków anestetycznych wykorzystywanych w trakcie znieczuleń do zabiegów kardiochirurgicznych.

Praca podejmowała trzy zasadnicze cele badawcze.

1. Ocena kinetyki i profilu okołoperacyjnego wybranych miRNA: miRNA-499, miRNA-133a, miRNA-1, miRNA-21 monitorowanych we krwi obwodowej u pacjentów poddawanych chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej, z zastosowaniem dwóch różnych metod znieczulenia ogólnego; jednego na bazie inhalacyjnego zastosowania sewofluranu przez cały okres zabiegu, drugiego z zastosowaniem dożyłnej podaży propofolu metodą TCI.
2. Ocena profilu wybranych miRNA: miRNA-499, miRNA-133a, miRNA-1, miRNA-21 w śródoperacyjnie pobieranych biopsjach mięśnia prawego przedsionka serca u pacjentów poddawanych rewaskularyzacji wieńcowej wymienionymi metodami znieczulenia.
3. Ocena przydatności wybranych miRNA jako biomarkerów urazu mięśnia sercowego w relacji do standardowo oznaczanych markerów CKMB i troponiny I, we wczesnym okresie pooperacyjnym.

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w dniu 2.06.2016 (opinia Nr. KB – 280/2016). Zostało ono przeprowadzone zgodnie z wymogami Deklaracji Helsińskiej (2000) Światowego Stowarzyszenia Medyków. Było to prospektywne, obserwacyjne, randomizowane badanie kliniczne, które obejmowało 40 chorych operowanych planowo w okresie od grudnia 2016 do kwietnia 2019 w Klinice Chirurgii Serca i Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

Badanie przeprowadzono u chorych poddawanych pierwszorazowym, planowym operacjom pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), przeprowadzanych w krążeniu pozaustrojowym, w normotermii, przy użyciu krwistej kardioplegii dowieńcowej. Z badania wykluczono pacjentów, którzy nie wyrazili na nie zgody. Kryteriami klinicznymi wykluczenia były: cukrzyca, świeży udar mózgu lub TIA w wywiadzie, zaawansowana wada zastawkowa serca, kardiomiopatia przerostowa, zatorowość płucna, podwyższone stężenia troponin i CKMB w kontrolnych badaniach przed operacją, poważne zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego w przedoperacyjnej ocenie echokardiograficznej (frakcja wyrzutowa poniżej 40%), niewydolność nerek i wątroby, krytyczne zwężenie tętnic dogłowych, pacjenci reoperowani lub z obecnością wszczepionych stentów do naczyń wieńcowych.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch 20 osobowych grup różniących się zastosowaną metodą znieczulenia ogólnego: Grupa 1 – Sewofluran: znieczulenie złożone z użyciem anestetycznego środka wziewnego sewofluranu przez cały okres trwania operacji. Grupa 2 – Propofol: znieczulenie całkowicie dożylnie z użyciem propofolu metodą TCI przez cały okres trwania operacji.

Próbki krwi dla oznaczenia ekspresji miRNA (-133a, -499, -1, -21), aktywności CKMB i stężenia troponiny I (hs-TnI), pobierano z cewnika centralnego po wprowadzeniu do żyły szyjnej wewnętrznej prawej w 5 punktach czasowych: po indukcji znieczulenia (ale przed rozpoczęciem zabiegu) oraz w okresie reperfuzji (w 3, 6, 12, 24 godzinie od przywrócenia krążenia wieńcowego).

Celem oznaczenia ekspresji miRNA (miRNA-133a, miRNA-499, miRNA-1, miRNA-21) w tkance mięśniowej pobierano dwukrotnie biopsyty 5 x 5 mm z mięśnia prawego przedsionka: przed podłączeniem krążenia pozaustrojowego, w trakcie zakładania kaniuli żyłnej do prawego przedsionka oraz po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, w trakcie usuwania kaniuli żyłnej do CPB z prawego przedsionka. Zamrożone i zakodowane próbki krwi i biopsyty tkankowe przesłane były do laboratorium Katedry i Zakładu Histopatologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, gdzie wykonano izolację i selektywne oznaczenie ekspresji poszczególnych miRNA za pomocą metody RT-qPCR. Ekspresję poszczególnych miRNA mierzono metodą względnie ilościową, porównawczą Ct ($\Delta \Delta Ct$).

Próbki krwi do oznaczeń biochemicznych – troponiny I (hs-TnI) i CKMB pobrano w tych samych przedziałach czasowych i analizowano według ustalonych procedur i standardów postępowania anestezyjologicznego w opiece okołoperacyjnej chorych poddawanych procedurom chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej, obowiązujących w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz procedur i standardów obowiązujących w laboratorium Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego. Aktywność izoenzymu MB kinazy kreatynowej w pobranych próbkach oznaczano metodą immunoinhibicyjną, zaś stężenie troponiny I testem immunochemicznym z użyciem mikrocząstek i znacznika chemiluminescencyjnego.

Badanie grupy nie różniły się istotnie w analizie danych demograficznych i operacyjnych. Podobny był przebieg pooperacyjny we wszystkich grupach. Nie było śmiertelności szpitalnej w badanej grupie chorych.

Porównanie badanych grup: gr. 1 – Sewofluran i gr. 2 – Propofol w zakresie stężenia w surowicy biomarkerów oznaczanych zarówno standardowo (hsc -troponina I - stężenie, CKMB - aktywność), jak i ekspresji we krwi badanych miRNA, nie wykazało pomiędzy nimi różnic istotnych statystycznie ($p > 0,05$) w całym okresie obserwacji. W obu badanych grupach dynamika zmian badanych wskaźników w czasie przebiegała podobnie. MiRNA-499–5p charakteryzował się niewielką nieistotną statystycznie dynamiką zmian ekspresji w czasie. MiRNA-1–3p oraz miRNA-133a–5p wykazywały istotny spadek ekspresji w stosunku do wartości wyjściowych obserwowany w czasie, zaś poziom ekspresji miRNA-21–5p istotnie statystycznie wzrastał w 3 godzinie reperfuzji.

Analiza badanych miRNA i biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego (troponina I, CKMB) w poszczególnych punktach czasowych wykazała słabą ich wzajemną korelację. Tylko w dwóch punktach czasowych stężenia troponin i CKMB istotnie statystycznie korelowały z badanymi miRNA (miRNA-133a–5p / Troponina I ujemna korelacja w 3 godzinie reperfuzji, miRNA-499–5 p / CKMB w 12 godzinie reperfuzji). Analiza wzajemnych korelacji MiRNA we krwi wykazała z kolei silną dodatnią korelację miRNA-499–5p z miRNA-21–5p w większości badanych punktów czasowych oraz brak wzajemnych istotnych statystycznie korelacji miRNA-1–3p z miRNA-21–5p we wszystkich badanych punktach czasowych.

W analizie ekspresji miRNA w bioptatach mięśnia prawego przedsionka serca nie stwierdzono istotnego wpływu rodzaju znieczulenia na ekspresję miRNA-499–5p, miRNA-1–3p i miRNA-133–5p przed, jak i po zakończeniu krążenia pozaustrojowego ($p > 0,05$). Stwierdzono natomiast w obu grupach istotny statystycznie spadek ekspresji miRNA-21–p w stosunku do wartości wyjściowych. Badając wzajemne korelacje miRNA w bioptatach prawego przedsionka wykazano istotne statystycznie korelacje miRNA-499–5p z miRNA-133a–5p i miRNA-1–3p niezależnie od metody znieczulenia, przed i po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. W innych badanych przypadkach te wzajemne korelacje charakteryzowały się zmiennym nasileniem w zależności od grupy badanej.

W analizie porównawczej wpływu czynników operacyjnych na kinetykę miRNA uzyskiwane wyniki wykazywały istotne różnice między grupami. Ekspresja miRNA-499–5p zawartego w bioptatach pobranych z mięśnia prawego przedsionka po zakończeniu krążenia pozaustrojowego wykazywała silną dodatnią korelację z czasem zaklemowania aorty (ACC) w grupie 2 – Propofol, przy braku istotnej statystycznie korelacji w grupie 1 – Sewofluran ($p > 0,05$). Podobne zależności stwierdzono w ocenie miRNA-1–3p w mięśniach prawego

przedsionka. Dość silna istotna korelacja z czasem zaklepowania aorty występowała w grupie 2 – Propofol przy braku istotnej statystycznie zależności w grupie 1 – Sewofluran ($p > 0,05$). Analiza wzajemnych korelacji miRNA we krwi pełnej z czasem niedokrwienia (ACC), czasem reperfuzy w kolejnych punktach czasowych po odklepowaniu aorty przyniosła niejednoznaczne w większości przypadków słabo wyrażone i różniące się pomiędzy badanymi grupami rezultaty. W analizie tradycyjnych markerów zwracała uwagę silna dodatnia korelacja stężenia troponiny I z czasem trwania krążenia pozaustrojowego w obu badanych grupach.

Najważniejsze wnioski z prezentowanej pracy są następujące:

1. Dynamika zmian ekspresji badanych miRNA we krwi obwodowej przebiegała podobnie w całym czasie obserwacji, niezależnie od metody znieczulenia.
2. Dynamika zmian ekspresji miRNA-1-3p i miRNA-133a-5p, monitorowana we krwi obwodowej u pacjentów badanej grupy, ulegała istotnemu wyhamowaniu w późnym okresie reperfuzy, niezależnie od zastosowanej metody znieczulenia.
3. Krążenie pozaustrojowe powoduje wzrost ekspresji miRNA-21-5p monitorowanej we krwi obwodowej u pacjentów badanej grupy, z jej wczesnym wzrostem od 3. godziny reperfuzy.
4. Poziom ekspresji miRNA-499-5p, monitorowany we krwi obwodowej nie zmienia się pod wpływem krążenia pozaustrojowego.
5. Profil ekspresji miRNA-499-5p, miRNA-133a-5p, miRNA-1-3p i miRNA-21-5p w śródoperacyjnie pobieranych bioptatach mięśnia prawego przedsionka serca u pacjentów poddawanych rewaskularyzacji wieńcowej przebiegał podobnie, niezależnie od metody znieczulenia.
6. Krążenie pozaustrojowe powoduje istotny spadek ekspresji miRNA-21-5p w mięśniu prawego przedsionka serca, u pacjentów poddawanych rewaskularyzacji wieńcowej niezależnie od metody znieczulenia.
7. Okołooperacyjne zmiany stężeń markerów uszkodzenia mięśnia sercowego TnI i CKMB w surowicy korelowały w różnym czasie i z różnym nasileniem ze zmianami ekspresji miRNA-499-5p, miRNA-133a-5p, miRNA-1-3p i miRNA-21-5p w mięśniu prawego przedsionka serca oraz ich stężeniami we krwi obwodowej.
8. Uszkodzenie mięśnia sercowego monitorowane ekspresją wybranych miRNA, w badanej grupie operowanych chorych, nie wykazało przewagi nad standardowo oznaczonymi stężeniami Tn I i CKMB w surowicy.

Streszczenie język angielski

Abstract of the doctoral dissertation entitled Expression of selected micro-RNA particles in patients undergoing surgical coronary revascularization using various methods of anesthesia.

Ischemia-reperfusion injury (IRI) of the operated heart during coronary bypass graft surgery (CABG) with the use of cardiopulmonary bypass (CPB) is still a major clinical problem and a significant risk factor for postoperative complications. The severity of IRI, usually assessed by the expression of biochemical markers, also depends on the method of anesthesiologic management with the highlighting the role of opioids, intravenous anesthetics - propofol, and inhalation anesthetics, including sevoflurane. This group of drugs may initiate signaling pathways responsible for stimulation of myocardial resistance to ischemia-reperfusion injury in mechanisms referred to as cardiac conditioning.

The basis for the diagnosis of myocardial ischemia are the methods of determining the concentration of cardiomyocyte structural proteins - troponin T (cTnT) and troponin I (cTnI) isoforms and the concentration of the cardiac isoenzyme creatine kinase (CK-MB). Despite the unquestionable usefulness of these assays, they have certain limitations, which make it necessary to search for other biomarkers whose usefulness is being assessed in the diagnosis of ischemic heart disease and its complications.

Micro-RNAs (miRNAs) are a group of single-stranded, non-coding RNAs consisting of 20-22 nucleotides, which are involved in the regulation of gene expression at the post-transcriptional level. MiRNAs are the product of nuclear genes spread throughout the human genome. As a percentage, there are only about 5% of them, but it is estimated that in the human body as much as about 50-60% of genes are regulated by them. They are acting by binding to specific regions in the RNA, which inhibits the translation process and even degrades the RNA chain responsible for protein synthesis, but in some situations, they are also responsible for enhancing its expression.

Due to the role played by some of the miRNAs in the processes of protection, myocardial remodeling and ischemia-reperfusion injury, miRNA-499, miRNA-133a, miRNA-1 and miRNA-21 are of particular interest as sensitive indicators of the intensity or inhibition

of these processes in cardiac surgery. The release profile, specificity and sensitivity described in scientific reports also allow them to be tested as biomarkers to monitor the effectiveness of preventing the effects of ischemia-reperfusion injury through pharmacological hardening of the myocardium using anesthetics used during anesthesia for cardiac surgery procedures.

The aim of the study was to find answers to three main research objectives.

1. Assessment of the kinetics and perioperative profile of selected miRNAs: miRNA-499, miRNA-133a, miRNA-1, miRNA-21, monitored in peripheral blood in patients undergoing surgical coronary revascularization, using two different methods of general anesthesia, one based on sevoflurane inhalation throughout the whole procedure, the second with the use of intravenous propofol by TCI method.
2. Evaluation of the profile of selected miRNAs: miRNA-499, miRNA-133a, miRNA-1, miRNA-21, in intraoperatively collected biopsies of the right atrium muscle in patients undergoing coronary revascularization with the above-mentioned methods of anesthesia.
3. Evaluation of the usefulness of selected miRNAs as a biomarkers of myocardial injury in relation to the usually determined markers, CKMB and troponin I in the early perioperative period.

The study received a positive opinion of the Bioethics Committee at the Medical University of "Piaśtów Śląskich" in Wrocław on June 2, 2016 (opinion No. KB - 280/2016). It was carried out in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki (2000) of the World Medical Association. It was a prospective, observational, randomized clinical trial that included 40 patients who underwent elective surgery between December 2016 and April 2019 at the Department of Cardiac Surgery and the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the University Clinical Hospital in Wrocław.

The study was conducted in patients undergoing first-time elective coronary artery bypass grafting (CABG) performed with use of extrCPB, under normothermia, with the application of bloody coronary cardioplegia. Clinical exclusion criteria were diabetes mellitus, history of recent stroke or TIA, advanced valvular heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, pulmonary embolism, elevated troponin and CKMB levels in preoperative follow-up, severe myocardial contractility abnormalities in preoperative echocardiographic assessment (ejection fraction below 40%), renal and hepatic insufficiency, critical cephalic artery stenosis, reoperated patients or patients with coronary stents implanted.

Patients were randomly assigned to one of two 20-person groups differing in the method of general anesthesia used: Group 1 – Sevoflurane: combined anesthesia with the inhalation anesthetic sevoflurane throughout the operation. Group 2 - Propofol: total intravenous anesthesia with propofol by TCI method throughout the entire operation.

Blood samples for the determination of miRNA expression (-133a, -499, -1, -21), CKMB activity and troponin I (hs-TnI) concentration were collected from a central catheter after insertion into the right internal jugular vein at 5 time points: after induction anesthesia (but before the start of the procedure) and during the reperfusion period (in 3 h, 6 h, 12 h, 24 h from the restoration of coronary circulation).

In order to determine the expression of miRNAs (miRNA-133a, miRNA - 499, miRNA - 1, miRNA -21) in muscle tissue, 5 x 5 mm biopsies were taken twice from the right atrium muscle: and after completion of extracorporeal circulation, during removal of the venous cannula to the CPB from the right atrium.

Frozen and coded blood samples and tissue biopsies were sent to the laboratory of the Department of Histopathology and Embryology of the Medical University of Wroclaw, where the isolation and selective expression of individual miRNAs was performed using the RT - qPCR method. The expression of individual miRNAs was measured by a relatively quantitative, comparative Ct ($\Delta \Delta Ct$) method.

Blood samples for biochemical determinations - troponin I (hs-TnI) and CKMB. collected in the same time intervals and analyzed according to established procedures and standards of anesthesiologic management in perioperative care, patients undergoing surgical coronary revascularization procedures, applicable at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, and procedures and standards applicable at the laboratory of the University Clinical Hospital. The activity of the MB creatine kinase isoenzyme in the collected samples was determined by the immunoinhibitory method, and the concentration of troponin I by the immunochemical test with the use of microparticles and a chemiluminescent marker.

The study groups did not differ significantly in the analysis of demographic and operational data. The postoperative course was similar in all groups. There was no in- hospital mortality in the study group.

Comparison of the studied groups: Group 1 - Sevoflurane and Group 2 – Propofol, in the serum concentration of biomarkers determined both in a standard way (hsc -troponin I - concentration, CKMB - activity) and expression in the blood of the tested miRNAs, did not show statistically significant differences between them ($p > 0.05$) throughout the entire period observation. In both examined groups, the dynamics of changes in the examined indicators over

time was similar. MiRNA-499-5p was characterized by a small, not statistically significant changes in expression over the time. miRNA-1-3p and miRNA133a-5p showed a significant decrease in expression from baseline observed over time, while the expression level of miRNA-21-5p statistically significantly increased at 3 hours of reperfusion.

The analysis of the studied miRNAs and biomarkers of myocardial damage (troponin I, CKMB) at individual time points showed their weak mutual correlation. Only in two time points, troponin and CKMB statistically significantly correlated with the miRNAs (miRNA-133a-5p / Troponin I negative correlation at the 3rd hour of reperfusion, miRNA-499-5 p / CKMB at the 12th hour of reperfusion).

The cross-correlation analysis of miRNAs in the blood showed a strong positive correlation of miRNA-499-5p with miRNA-21-5p at most of the time points studied, and not statistically significant cross-correlation of miRNA-1-3p with miRNA-21-5p at all time points studied.

In the analysis of miRNA expression in right atrial muscle biopsies, there was no significant effect of the type of anesthesia on the expression of miRNA-499-5p, miRNA-1-3p and miRNA-13 -3p before and after the end of cardiopulmonary bypass ($p > 0.05$). However, in both groups, a statistically significant decrease in the expression of miRNA-21-5p was found compared to the baseline values. By examining the mutual correlations of miRNAs in right atrial biopsies, statistically significant correlations of miRNA-499-5p with miRNA-133a-5p and miRNA-1-3p were found, regardless of the method of anesthesia, before and after end of extracorporeal circulation. In other studied cases, these mutual correlations were characterized by variable intensity depending on the study group.

In the comparative analysis of the influence of operational factors on miRNA kinetics, the application obtained showed significant differences between the groups. The expression of miRNA-499-5p biopsies taken from the right atrium muscle after the end of CPB showed a strong positive correlation with the aortic clamping time (ACC) in group 2 - Propofol, with no statistically significant correlation in group 1 - Sevoflurane ($p > 0.05$). Similar relationships were found in the assessment of miRNA-1-3p in the right atrium muscle. There was quite a strong significant correlation with the time of aortic clamping in group 2 - Propofol with no statistically significant relationship in group 1 - sevoflurane ($p > 0.05$).

The analysis of cross-correlations of miRNAs in whole blood with ischemic time (ACC) and reperfusion time at subsequent time points after aortic unclamping brought ambiguous, in most cases, poorly expressed correlations that differed between the study groups. In the analysis of usual markers, a strong positive correlation of troponin I concentration with the duration of extracorporeal circulation in both study groups was noted.

The most important conclusions arising from the presented study are as follows:

1. The dynamics of changes in the expression of the examined miRNAs in peripheral blood was similar throughout the observation period, regardless of the method of anesthesia.
2. The dynamics of changes in the expression of miRNA-1-3p and miRNA-133a-5p, monitored in the peripheral blood of patients in the study group, was significantly diminished in the late reperfusion period, regardless of the method of anesthesia.
3. Extracorporeal circulation causes an increase in the expression of miRNA-21-5p, monitored in peripheral blood in patients of the study group, with its early increase from the 3rd hour of reperfusion.
4. The expression level of miRNA-499, monitored in peripheral blood, does not change under the influence of extracorporeal circulation.
5. The intraoperative expression profile of miRNA-499-5p, miRNA-133a-5p, miRNA-1-3p and miRNA-21-5p in in right atrial muscle biopsies from patients undergoing coronary revascularization was similar, regardless of the method of anesthesia.
6. Extracorporeal circulation causes a significant decrease in the expression of miRNA-21-5p in the right atrium muscle of the heart, in patients undergoing coronary revascularization, regardless of the method of anesthesia.
7. Perioperative changes in serum concentrations of myocardial damage markers, TnI and CKMB correlated at different times and with different intensity, with changes in the expression of miRNA-499- 5p, miRNA-133a-5p, miRNA-1-3p and miRNA-21-5p in the right atrium muscle and their concentrations in peripheral blood.
8. Myocardial damage monitored by the expression of selected miRNAs, in the studied group of operated patients, did not show an advantage over standard Tn I and CKMB concentrations in serum.