

УДК 616-092

Патофизиологическое обоснование использования микроРНК в кардио- и онкодиагностике (обзор литературы)

Калинкин М.Н., Щеглова Н.Е.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4.

Многочисленные попытки изучить и доказать генетическую природу большинства заболеваний привели к открытию новых маркеров, в роли которых выступает класс так называемых «малых рибонуклеиновых кислот (РНК)» или микроРНК. В настоящем обзоре обсуждаются молекулярные механизмы сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний с участием микроРНК для возможного их использования в качестве диагностических и терапевтических мишеней.

Ключевые слова: микроРНК; экспрессия; биомаркеры; сердечно-сосудистые заболевания; опухолевые заболевания.

Для цитирования: Калинкин М.Н., Щеглова Н.Е. Патофизиологическое обоснование использования микроРНК в кардио- и онкодиагностике (обзор литературы). *Патогенез*. 2021; 19(1): 13-18

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.01.13-18

Для корреспонденции: Щеглова Наталья Евгеньевна, e-mail: natali.sh45@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.01.2021

Pathophysiological rationale of the use of microRNA in cardio- and oncological diagnostics (review)

Kalinkin M.N., Shcheglova N.E.

Tver State Medical University,
Sovetskaya St. 4, Tver 170100, Russian Federation

Numerous attempts to study and prove the genetic nature of most diseases have led to the discovery of new markers, which are the class of so-called "small ribonucleic acids (RNA)" or microRNA. This review discusses the molecular mechanisms of cardiovascular and tumor diseases involving microRNAs and explores their possible use as diagnostic and therapeutic targets.

Key words: microRNA; expression; biomarkers; cardiovascular diseases; tumor diseases.

For citation: Kalinkin M.N., Shcheglova N.E. [Pathophysiological rationale of the use of microRNA in cardio- and oncological diagnostics (review)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(1): 13-18 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.01.13-18

For correspondence: Shcheglova Natalia Evgenievna, e-mail: natali.sh45@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 12.01.2021

Введение

Сердечно-сосудистые и опухолевые заболевания лидируют в структуре причин смертности населения экономически развитых стран. Поэтому в современной молекулярной медицине идет активный поиск новых диагностических и терапевтических мишеней с целью как профилактики, так и ранней диагностики и лечения этих патологий.

Особый интерес в молекулярно-генетических исследованиях уделяется вопросам, связанным с участием в биологических и патологических процессах микрорибонуклеиновых кислот (микроРНК) [1, 2]. Еще в 1993 году при изучении ретровирусов исследовательской группой V. Ambros из Гарвардского университета впервые были описаны микроРНК [3]. В настоящее

время они обнаружены во всех многоклеточных организмах, включая растения, червей, насекомых и позвоночных, что свидетельствует о раннем эволюционном происхождении этого механизма регуляции генной экспрессии [4, 5].

МикроРНК (miR) – класс некодирующих РНК, образуемых из более длинных РНК-предшественников, обычно имеющие длину 19-24 нуклеотида и специфическую шпильчатую структуру [5, 6]. Это одноцепочечные молекулы, подавляющие экспрессию белок-кодирующих генов на посттранскрипционной стадии. Действие микроРНК опосредовано их неполной гибридизацией с 3'-нетранслируемой областью целевой матричной РНК (мРНК), имеющей комплементарные сайты [7].

С момента открытия влияния микроРНК на биологические процессы предполагается, что мутации, поражающие микроРНК, могут играть патогенетическую роль в болезнях человека [2, 4, 8].

В тканях человека обнаружено более 1000 различных микроРНК. Около половины из них кодируются последовательностями, локализованными в интронах белоккодирующих генов, остальные – в межгенных участках и в некоторых других участках генома. Регуляторные функции микроРНК реализуются на эпигенетическом уровне, обеспечивая дополнительный контроль таких сложных процессов, как клеточный рост, дифференцировка, стрессовые реакции, ремоделирование тканей, онкогенез, ангиогенез, устойчивость биологических систем [9, 10].

В настоящее время обнаружено, что микроРНК регулируют экспрессию более чем 30% генов, кодирующих структуру белков человеческого организма [11]. Мишени большинства микроРНК не известны, но предполагают, что это широкий диапазон – от одного до сотен генов-мишеней. При этом, как правило, для каждой микроРНК можно предсказать множество мишеней, и, напротив, многие гены несут потенциальные сайты распознавания для различных микроРНК [1]. С одной стороны, точечные мутации в генах микроРНК приводят к изменению экспрессии соответствующих им генов-мишеней и тем самым вызывают патологические изменения. С другой стороны, мутационные изменения в них могут приводить к возникновению модифицированных микроРНК, соединяющихся с другими несвойственными мРНК-мишенями [12].

В свою очередь, микроРНК способны регулировать экспрессию генов на уровне как транскрипции (изменяя структуру хроматина), так и трансляции (связываясь с мРНК-мишенью). При полной комплементарности микроРНК и мРНК последняя деградирует. Однако чаще всего наблюдается неполная комплементарность, в случае которой микроРНК подавляют трансляцию, связываясь, как правило, с 3'-нетранслируемыми регионами (UTR) мРНК. Кроме того, микроРНК могут связываться и с другими участками мРНК-мишеней, в том числе с 5'-UTR или экзонами [13, 14]. В последнее время появились свидетельства, что микроРНК могут активировать трансляцию при остановке (аресте) клеточного цикла. Известно также, что микроРНК могут взаимодействовать с белками-репрессорами, блокирующими трансляцию мРНК, и модулировать их влияние [15].

МикроРНК могут высвобождаться из клеток и вывлекаться в сыворотке крови в любой из трех стабильных форм [14]:

- внеклеточные микроРНК из поврежденных тканей;
- циркулирующие микроРНК, заключенные в микровезикулы;
- микроРНК в комплексе с мРНК-связывающим белком (липопротеины высокой плотности и др).

Регуляция экспрессии генов посредством микроРНК отличается высокой скоростью распознавания, об-

ратимостью и возможностью локально изменять уровень мРНК-мишеней и белков в отдельных компартаментах клетки, в отличие от регуляции, осуществляемой факторами транскрипции [1, 16].

В настоящее время установлена роль микроРНК в процессах гемопоэза, регуляции секреции инсулина, функционировании нервной системы, регуляции циркадных ритмов, онкогенезе, в пролиферации и дифференцировке миоцитов, а также, возможно, в клеточном ответе на вирусные инфекции. Однако, наиболее подробно роль микроРНК изучается при сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваниях [10, 17].

Участие микроРНК в развитии патологий сердечно-сосудистой системы

В последнее время в литературе стали появляться данные о различных биологических эффектах микроРНК на компоненты сердечно-сосудистой системы. Профили экспрессии микроРНК систематически оценивались в крови у пациентов с сердечной недостаточностью. Их анализ показал значительные изменения уровня экспрессии микроРНК у больных с сердечной недостаточностью во время прогрессирования заболевания [18]. Potus с соавторами выявили роль miR-126 в развитии правожелудочковой сердечной недостаточности, связанной с лёгочной гипертензией. В данной группе пациентов в результате процесса метилирования наблюдалось подавление активности miR-126, что вызывало снижение плотности лёгочных капилляров. Введение имитатора miR-126 улучшало плотность микрососудов и функцию правого желудочка, а также уменьшало его фиброз. Тогда как введение miR-126 опосредованного антагомира приводило к снижению симптомов экзacerbации правожелудочковой сердечной недостаточности [19, 20].

По данным некоторых авторов, miR-126 регулирует экспрессию васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора роста фибробластов (FGF), которые являются индукторами ангиогенеза. Как известно, экспрессия VEGF и FGF играет определяющую роль в развитии коллатеральных сосудов при ишемии миокарда. Ингибирование miR-126 повышает адгезию лейкоцитов к стимулированным эндотелиальным клеткам фактором некроза опухоли- α (ФНО- α) [21, 22]. Было показано, что микроРНК могут вызывать индукцию, или, наоборот, подавлять гипертрофию миокарда (например, miR-21, miR-133, miR-195) [10]. Установлено, что у пациентов с ишемическим повреждением миокарда по сравнению со здоровыми людьми наблюдается значительное повышение уровня циркулирующих miR-1, miR-208a, miR-208b, miR-499, а уровень экспрессии miR-195 повышается в ответ на стресс, что может вызывать гипертрофию сердца и сердечную недостаточность [14, 23]. Также доказана роль микроРНК в регуляции процессов ангиогенеза, индукции и редукции фиброза миокарда [1, 24-26]. Ряд исследований показали вы-

сокий уровень экспрессии miR-24, miR-100, miR-125b, miR-195, miR-199a, miR-214 и низкий уровень экспрессии miR-18, семейств miR-19 и miR-133 при различных заболеваниях, таких как идиопатическая дилатационная кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия, исходом которых является сердечная недостаточность [18].

MiR-221 и miR-222 представляют собой пару микроРНК, способствующих развитию кальциноза сосудов. В частности, они оказывают синергический эффект на изменение фенотипа сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) в сторону остеоподобных клеток. Также описана роль miR-221 в подавлении пролиферации эндотелиальных клеток и процессах ангиогенеза. Уровень данной микроРНК повышается в интиме после повреждения стенки сосуда, поэтому может быть одним из регуляторов и маркеров пролиферативного ответа ГМК [23, 27-29]. Повышение уровня экспрессии антиангиогенных miR-221 и miR-222 одновременно с проангиогенной miR-126 наблюдалось и у больных гипертонической болезнью и постинфарктным кардиосклерозом. С другой стороны, изменения уровня экспрессии miR-155 при данных заболеваниях выявлено не было [30].

Большое количество исследований посвящено изучению роли микроРНК в патогенезе атеросклероза. Установлено, что микроРНК принимают участие в патогенезе атеросклероза на всех его этапах, включая эндотелиальную дисфункцию (miR-31, miR-181-b, miR-10a/b, miR-126 и miR-17-3p и др), клеточную адгезию (miR-27a/b, miR-221 и др), формирование и разрыв атеросклеротической бляшки (miR-130a, miR-221, miR-144 и др), хроническое воспаление, миграцию и активацию моноцитов в сосудистой стенке (miR-27a, miR-203 и др), образование липопротеинов (miR-122, miR-133aa/b и др), активность тромбоцитов (miR-27a, miR-633 и др), функцию ГМК (miR-26, miR-195 и др) [31, 32]. Более того, miR-122 и miR-33a оказались важными регуляторами гомеостаза холестерина, а miR-145, miR-127, miR-100 и miR-133a/b были определены как дисрегуляторные микроРНК при нестабильности и разрыве бляшек, что может приводить к острому коронарному синдрому [33]. В подавляющем большинстве исследований в клетках нестабильных атеросклеротических бляшек наблюдалась гиперэкспрессия miR-100, miR-127, miR-133a, miR-133b, miR-145 и miR-494, тогда как для стабильных атеросклеротических бляшек характерен более высокий уровень экспрессии miR-21, miR-143 и miR-221 [13].

Участие микроРНК в регуляции онкогенеза

Установлено, что микроРНК способны регулировать генетическую экспрессию посредством подавления транскрипции или путем направленного удаления и разрушения гена-мишени с помощью мРНК, и, таким образом, могут активировать или подавить опухолевый рост в организме человека [6, 34, 35]. Существующие сегодня экспериментальные данные свидетельствуют о том,

что для разных типов злокачественных заболеваний и на разных стадиях опухоли выявлены микроРНК и панели микроРНК, обладающие высокой диагностической чувствительностью и специфичностью [4, 34, 36, 37]. Много работ посвящено изучению панелей микроРНК у пациентов, страдающих раком лёгких. Так, например, совокупность микроРНК, таких как miR-141, miR-193b, miR-200 и miR-301 позволяет с высокой точностью отличить больных немелкоклеточным раком легкого I стадии и больных с разными стадиями этого заболевания от здорового контроля. Определение набора из трех микроРНК (miR-21, miR-31, miR-210) позволяет разделить пациентов с доброкачественным солитарным легочным узлом и пациентов со злокачественной опухолью [15, 38]. Было показано, что miR-34a действует как опухолевый супрессор и её экспрессия значительно снижена при раке легких. Мишенью miR-34a является p-53 опосредованная регуляция клеточного цикла и индукция апоптоза в раковых клетках [39].

В ряде исследований значимая роль при раке яичников отводилась семейству miR-200. Отмечено, что в клетках рака яичников miR-200a, miR-141, miR-200c и miR-200b гиперэкспрессированы, тогда как экспрессия miR-199a, miR-140, miR-РНК-145 и miR-125b1 снижена относительно нормальной ткани яичника [40].

При аденокарциноме желудка наиболее выражена экспрессия miR-7, при этом степень экспрессии данной микроРНК намного выше у пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой и более продвинутой стадией опухоли [41]. В тоже время, в случае рака желудка было показано, что уровень miR-378 в сыворотке крови этих пациентов значимо повышался как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания [15].

Роль miR-7 как онкогена описана в клетках карциномы почек, а именно, подавление miR-7 ингибирует пролиферацию клеток карциномы почек и инициирует апоптоз [41].

В многочисленных исследованиях определение уровня экспрессии miR-155 предлагается использовать в качестве перспективного прогностического критерия при раке молочной железы, яичников, меланоме, гепатоцеллюлярной карциноме, глиомах, немелкоклеточном раке легких, онкологических заболеваниях пищеварительного тракта и гематологической патологии [42-45]. Недавно некоторые исследователи предложили использовать miR-155 в качестве биомаркера и потенциальной мишени при лечении В-клеточного рака [46].

Уровень экспрессии miR-331-3p снижен у пациентов с карциномой носоглотки, а её сверхэкспрессия вызывает апоптоз, что приводит к подавлению пролиферации клеток [47].

В работе Chan с соавт. было проведено исследование панели микроРНК (miR-1, miR-92a, miR-133a, miR-133b) как потенциальных биомаркеров рака молочной железы [48].

В отличие от микроРНК, подавляющих опухоли, известно, что miR-21 играет онкогенную роль в разви-

тии большинства опухолевых состояний, включая заболевания молочной железы, толстой кишки, легких, поджелудочной железы, кожи, печени, желудка, шейки матки и щитовидной железы, а также при гематологической патологии и нейроblastомах [42, 47]. В исследованиях Rossi и соавт. увеличение экспрессии miR-21 у онкологических больных является индикатором неблагоприятного прогноза [49].

Таким образом, дальнейшее изучение циркулирующих внеклеточных микроРНК дает возможность установить основные молекулярные механизмы большинства заболеваний. А различные механизмы действия микроРНК, их высокая стабильность и присутствие в доступных жидкостях организма позволит использовать их в качестве перспективных биомаркеров и потенциальных мишеней для терапевтических вмешательств, например, в персонализированной медицине.

Список литературы

- Lu T.X., Marc E., Rothenberg M.E. MicroRNA. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(4): 1202-1207. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.034
- Ying S-Y., Chang D.S., Lin S-L. The MicroRNA. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1733: 1-25. DOI: 10.1007/978-1-4939-7601-0_1
- Ambros V. MicroRNAs: Tiny Regulators with Great Potential. *Cell.* 2001; 107(7): 823-826. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00616-x
- Shah A.A., Leidinger P., Blin N., Meese E. MiRNA: Small molecules as potential novel biomarkers in cancer. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17(36): 4427-4432. DOI: 10.2174/092986710794182980
- Shah A.A., Meese E., Blin N. Profiling of regulatory microRNA transcripts in various biological processes: a review. *J. Appl. Genet.* 2010; 51(4): 501-507. DOI: 10.1007/BF03208880
- Chen L., Lim S.H., Yeh Y., Lien S-C., Chiu J-J. Role of microRNAs in atherosclerosis and restenosis. *J. Biomed. Sci.* 2012; 19(1): 79. DOI: 10.1186/1423-0127-19-79
- O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front. Endocrinol.* 2018; 9: 402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402
- Araldi E., Suárez Y. MicroRNAs as regulators of endothelial cell functions in cardiometabolic diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1861(12 Pt B): 2094-2103. DOI: 10.1016/j.bbailp.2016.01.013
- Backes C., Meese E., Lenhof N., Keller A. A dictionary on microRNAs and their putative target pathways. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(13): 4476-4486. DOI: 10.1093/nar/gkq167
- Кочетов А.Г., Жиров И.В., Масенко В.П., Гимадиев Р.Р., Лянг О.В., Терещенко С.Н. Перспективы применения микроРНК в диагностике и терапии сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник.* 2014; 2(9): 62-67.
- Kukreja R.C., Yin C., Salloum F.N. MicroRNAs: New Players in Cardiac Injury and Protection. *Mol. Pharmacol.* 2011; 80(4): 558-564. DOI: 10.1124/mol.111.073528
- Grundtman C., Wick G. The autoimmune concept of atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2011; 22(5): 327-334. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32834aa0c2
- Королева Ю.А., Назаренко М.С., Кучер А.Н. Роль микроРНК в формировании нестабильности атеросклеротических бляшек. *Биохимия.* 2018; 83(1): 34-46. DOI: 10.18087/cardio.2017.9.10022
- Кучер А.Н., Бабушкина Н.П. Роль микро-РНК, генов их биогенеза и функционирования в развитии патологических состояний у человека. *Медицинская генетика.* 2011; 1: 3-13.
- Киселева Я.Ю., Радько С.П., Бодоев Н.В. Циркулирующие микроРНК как диагностические маркеры онкологических заболеваний. *Вестник Российской академии естественных наук.* 2015; 5: 79-85.
- Dudekula D.B., Panda A.C., Grammatikakis I., Supriyo De S., Abdelmohsen K., Gorospe M. CircInteractome: A web tool for exploring circular RNAs and their interacting proteins and microRNAs. *RNA Biol.* 2016; 13(1): 34-42. DOI: 10.1080/15476286.2015.1128065
- Meder B., Keller A., Vogel B., Haas J., Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Just S., Borries A., Rudloff J., Leidinger P., Meese E., Katus H.A., Rottbauer W. MicroRNA signatures in total peripheral blood as novel biomarkers for acute myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 2011; 106(1): 13-23. DOI: 10.1007/s00395-010-0123-2
- Ромакина В.В., Жиров И.В., Насонова С.Н., Засеева А.В., Кочетов А.Г., Лянг О.В., Терещенко С.Н. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология.* 2018; 58(1): 66-71. DOI: 10.18087/cardio.2018.1.10083
- Potus F., Ruffenach G., Dahou A., Thebault C., Breuils-Bonnet S., Tremblay E., Nadeau V., Paradis R., Graydon C., Wong R., Johnson I., Paulin R., Lajoie A.C., Perron J., Charbonneau E., Joubert P., Pibarot P., Michelakis E.D., Provencher S., Bonnet S. Downregulation of MicroRNA-126 contributes to the failing right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2015; 132(10): 932-943. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016382
- Wojciechowska A., Braniewska A., Kozar-Kamińska K. MicroRNA in cardiovascular biology. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017; 26(5): 865-874. DOI: 10.17219/acem/62915
- Коробов Г.А., Сазонова М.А., Собенин И.А., Постнов А.Ю. Ишемическая болезнь сердца: регулирование с помощью микроРНК. *Кардиологический вестник.* 2011; 2(18): 5-9.
- Churov A., Summerhil V.I., Grechko A., Orekhova V., Orekhov A. MicroRNAs as Potential Biomarkers in Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(22): 5547. DOI: 10.3390/ijms2025547
- Федоров А.В., Костарева А.А., Галагудза М.М., Минасян С.М., Курापеев Д.И. Перспективы использования микроРНК в качестве биомаркера ишемического повреждения миокарда. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2012; 11(3): 69-75. DOI: 10/24884/1682-6655-2012-11-3
- Ono K., Kuwabara Y., Han J. MicroRNAs and cardiovascular diseases. *FEBS J.* 2011; 278(10): 1619-1633. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08090.x
- Port J.D., Sucharov C. Role of microRNAs in cardiovascular disease: therapeutic challenges potentials. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 56(5): 444-453. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181f605b6
- Topkara V.K., Mann D.L. Role of microRNAs in cardiac remodeling in a heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011; 25: 171-182. DOI: 10.1007/s10557-011-6289-5
- Leung A., Trac C., Jin W., Lanting L., Akbany A., Sæstrom P., Schones D.E., Natarajan R. Novel Long Non-Coding RNAs Are Regulated by Angiotensin II in Vascular Smooth Muscle Cells. *Circ. Res.* 2013; 113(3): 266-278. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300849
- Staszal T., Zapala B., Polus A., Sadakierska-Chudy A., Kieć-Wilk B., Stepień E., Wybrańska I., Chojnacka M., Dembińska-Kieć A. Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011; 121(10): 361-367.
- Ибрагимова А. Г., Шахмаева К. Р., Станишевская И. Е., Шиндяпина А. В. Потенциальная роль микроРНК при кальцинозе сосудов. *Российский кардиологический журнал.* 2019; 24(10): 118-125. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-118-125
- Калинкин М.Н., Щеглова Н.Е. МикроРНК и полиморфизм генов их биогенеза в патогенезе атеросклероза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(1): 43-50.
- Silva D.C.P.D., Carneiro F.D., Almeida K.C., Fernandes-Santos C. Role of miRNAs on the Pathophysiology of Cardiovascular Diseases. *Arq. Bras. Cardiol.* 2018; 111(5): 738-746. DOI: 10.5935/abc.20180215
- Полякова Е.А., Зарайский М.И., Беркович О.А., Баранова Е.И., Шляхто Е.В. Роль малых некодирующих рнк в патогенезе атеросклероза коронарных артерий. *Трансляционная медицина.* 2018; 5(3): 5-14. DOI: 10.18705/2311-4495-2018-5-3-5-14
- Çakmak H.A., Demir M. MicroRNAs and Cardiovascular Diseases. *Balkan Med. J.* 2020; 37(2): 60-71. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos
- Behl T., Kumar C., Makkar R., Gupta A., Sachdeva M. Intercalating the Role of MicroRNAs in Cancer: As Enemy or Protector. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2020; 21(3): 593-598. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.3.593
- Lenkala D., Gamazon E.R., LaCroix B., Hae K.I., Huang R.S. MicroRNA biogenesis and cellular proliferation. *Trans. Res.* 2015; 166(2): 145-151. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.01.012
- Wilk G., Braun R. Integrative analysis reveals disrupted pathways regulated by microRNAs in cancer. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46(3): 1089-1101. DOI: 10.1093/nar/gkx1250
- Zhao Y., Song Y., Li Y., Song G., Teng C. Circulating microRNAs: Promising Biomarkers Involved in Several Cancers and Other Diseases. *DNA Cell Biol.* 2017; 36(2): 77-94. DOI: 10.1089/dna.2016.3426
- Keller A., Leidinger P., Gislefoss R., Haugen A., Langseth H., Staehler P., Lenhof H-P., Meese E. Stable serum miRNA profiles as potential tool for non-invasive lung cancer diagnosis. *RNA Biol.* 2011; 8(3): 506-516. DOI: 10.4161/rna.8.3.14994

39. Ganju A., Khan S., Hafeez B.B., Behrman S.W., Yallapu M.M., Chauhan S.C., Jaggi M. MiRNA nanotherapeutics for cancer. *Drug Discov. Today*. 2017; 22(2): 424-432. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.10.014
40. Федянин М.Ю., Игнатова Е.О., Тюляндин С.А. Роль микро-РНК при солидных опухолях. *Злокачественные опухоли*. 2013; 1(5): 3-14. DOI: 10.18027/2224-5057-2013-1-3-14
41. Huo Q. Analysis of expression profile of miRNA in stomach adenocarcinoma. *J. BUON*. 2017; 22(5): 1154-1159.
42. Nguyen D-D., Chang S. Development of Novel Therapeutic Agents by Inhibition of Oncogenic MicroRNAs. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(1): 65. DOI: 10.3390/ijms19010065
43. Mahesh G., Biswas R. MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation. *J. Interferon Cytokine Res.* 2019; 39(6): 321-330. DOI: 10.1089/jir.2018.0155
44. Kwan J.Y.Y., Psarianos P., Bruce J.P., Yip K.W., Liu F-F. The complexity of microRNAs in human cancer. *J. Radiat. Res.* 2016; 57(Suppl 1): i106-i111. DOI: 10.1093/jrr/trw009
45. Liu X., Liu X., Wu Y., Wu Q., Wang Q., Yang Z., Li L. MicroRNAs in biofluids are novel tools for bladder cancer screening. *Oncotarget*. 2017; 8(19): 32370-32379. DOI: 10.18632/oncotarget.16026
46. Зборовская И.Б., Комельков А.В. МикроРНК-155-5р в пагогенезе онкологических заболеваний. *Успехи молекулярной онкологии*. 2017; 4(3): 27-36. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-27-36
47. Syeda Z.A., Langden S.S., Munkhzul C., Lee M., Song S.J. Regulatory Mechanism of MicroRNA Expression in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(5): 1723. DOI: 10.3390/ijms21051723
48. Chan M., Liaw C.S., Ji S.M., Tan H.H., Wong C.Y., Thihe A.A., Tan P.H., Ho G.H., Lee A.S-G. Identification of circulating microRNA signatures for breast cancer detection. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19(16): 4477-4487. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3401
49. Rossi S., Shimizu M., Barbarotto E., Nicoloso M.S., Dimitri F., Sampath D., Fabbri M., Lerner S., Barron L.L., Rassenti L.Z., Jiang L., Xiao L., Hu J., Secchiero P., Zauli G., Volinia S., Negrini M., Wierda W., Kipps T.J., Plunkett W., Coombes K.R., Abruzzo L.V., Keating M.J., Calin G.A. MicroRNA fingerprinting of CLL patients with chromosome 17p deletion identify a miR-21 score that stratifies early survival. *Blood*. 2010; 116(6): 945-952. DOI: 10.1182/blood-2010-01-263889

References

1. Lu T.X., Marc E., Rothenberg M.E. MicroRNA. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(4): 1202-1207. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.034
2. Ying S-Y., Chang D.S., Lin S-L. The MicroRNA. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1733: 1-25. DOI: 10.1007/978-1-4939-7601-0_1
3. Ambros V. MicroRNAs: Tiny Regulators with Great Potential. *Cell*. 2001; 107(7): 823-826. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00616-x
4. Shah A.A., Leidinger P., Blin N., Meese E. MiRNA: Small molecules as potential novel biomarkers in cancer. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17(36): 4427-4432. DOI: 10.2174/092986710794182980
5. Shah A.A., Meese E., Blin N. Profiling of regulatory microRNA transcripts in various biological processes: a review. *J. Appl. Genet.* 2010; 51(4): 501-507. DOI: 10.1007/BF03208880
6. Chen L., Lim S.H., Yeh Y., Lien S-C., Chiu J-J. Role of microRNAs in atherosclerosis and restenosis. *J. Biomed. Sci.* 2012; 19(1): 79. DOI: 10.1186/1423-0127-19-79
7. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front. Endocrinol.* 2018; 9: 402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402
8. Araldi E., Suárez Y. MicroRNAs as regulators of endothelial cell functions in cardiometabolic diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1861(12 Pt B): 2094-2103. DOI: 10.1016/j.bbali.2016.01.013
9. Backes C., Meese E., Lenhof H., Keller A. A dictionary on microRNAs and their putative target pathways. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(13): 4476-4486. DOI: 10.1093/nar/gkq167
10. Kochetov A.G., Zhironov I.V., Masenko V.P., Gimadiev R.R., Lyang O.V., Tereshchenko S.N. [Prospects of use of microRNAs in the diagnostics and treatment of heart failure]. *Kardiologicheskii vestnik [Russian Cardiology Bulletin]*. 2014; 2(9): 62-67. (in Russian)
11. Kukreja R.C., Yin C., Salloum F.N. MicroRNAs: New Players in Cardiac Injury and Protection. *Mol. Pharmacol.* 2011; 80(4): 558-564. DOI: 10.1124/mol.111.073528
12. Grundtman C., Wick. G. The autoimmune concept of atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2011; 22(5): 327-334. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32834aa0c2
13. Koroleva I.A., Nazarenko M.S., Kucher A.N. [Role of microRNA in development of instability of atherosclerotic plaque]. *Biokhimiya [Biochemistry]*. 2018; 83(1): 34-46. DOI: 10.18087/cardio.2017.9.10022 (in Russian)
14. Kucher A.N., Babushkina N.P. [The role of micro-RNAs, genes of their biogenesis and the development of pathological states in humans]. *Meditinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2011; 1; 3-13. (in Russian)
15. Kiseleva Y.Y., Radko S.P., Bodoev N.V. [Circulating microRNA as diagnostic markers of oncologic diseases]. *Vestnik Rossiyskoi akademii yestestvennykh nauk [Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences]*. 2015; 5: 79-85. (in Russian)
16. Dudekula D.B., Panda A.C., Grammatikakis I., Supriyo De S., Abdelmohsen K., Gorospe M. CircInteractome: A web tool for exploring circular RNAs and their interacting proteins and microRNAs. *RNA Biol.* 2016; 13(1): 34-42. DOI: 10.1080/15476286.2015.1128065
17. Meder B., Keller A., Vogel B., Haas J., Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Just S., Borries A., Rudloff J., Leidinger P., Meese E., Katus H.A., Rottbauer W. MicroRNA signatures in total peripheral blood as novel biomarkers for acute myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 2011; 106(1): 13-23. DOI: 10.1007/s00395-010-0123-2
18. Romakina V.V., Zhironov I.V., Nasonova S.N., Zaseeva A.V., Kochetov A.G., Liang O.V., Tereshchenko S.N. [MicroRNAs as Biomarkers of Cardiovascular Diseases]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2018; 58(1): 66-71. DOI: 10.18087/cardio.2018.1.10083 (in Russian)
19. Potus F., Ruffenach G., Dahou A., Thebault C., Breuils-Bonnet S., Tremblay E., Nadeau V., Paradis R., Graydon C., Wong R., Johnson I., Paulin R., Lajoie A.C., Perron J., Charbonneau E., Joubert P., Pibarot P., Michelakis E.D., Provencher S., Bonnet S. Downregulation of MicroRNA-126 contributes to the failing right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2015; 132(10): 932-943. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016382
20. Wojciechowska A., Braniewska A., Kozar-Kamińska K. MicroRNA in cardiovascular biology. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017; 26(5): 865-874. DOI: 10.17219/acem/62915
21. Korobov G.A., Sazonova M.A., Sobenin L.A., Postnov A.U. [Ischemic Heart Disease: The regulation by micro RNA]. *Kardiologicheskii vestnik [Russian Cardiology Bulletin]*. 2011; 2(18): 5-9. (in Russian)
22. Churov A., Summerhil V.I., Grechko A., Orekhova V., Orekhov A. MicroRNAs as Potential Biomarkers in Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(22): 5547. DOI: 10.3390/ijms20225547
23. Fedorov A.V., Kostareva A.A., Galagudza I.I., Minasyan S.M., Kurapev D.I. [MicroRNA as biomarkers of myocardial ischemic injury: a perspective]. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya [Regional Blood Circulation and Microcirculation]*. 2012; 11(3): 69-75. DOI: 10.24884/1682-6655-2012-11-3 (in Russian)
24. Ono K., Kuwabara Y., Han J. MicroRNAs and cardiovascular diseases. *FEBS. J.* 2011; 278(10): 1619-1633. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08090.x
25. Port J.D., Sucharov C. Role of microRNAs in cardiovascular disease: therapeutic challenges potentials. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 56(5): 444-453. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181f605b6
26. Topkara V.K., Mann D.L. Role of microRNAs in cardiac remodeling in an heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011; 25: 171-182. DOI: 10.1007/s10557-011-6289-5
27. Leung A., Trac C., Jin W., Lanting L., Akbany A., Sætrum P., Schones D.E., Natarajan R. Novel Long Non-Coding RNAs Are Regulated by Angiotensin II in Vascular Smooth Muscle Cells. *Circ. Res.* 2013; 113(3): 266-278. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300849
28. Staszal T., Zapała B., Polus A., Sadakierska-Chudy A., Kieć-Wilk B., Stepień E., Wybrańska I., Chojnacka M., Dembińska-Kieć A. Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011; 121(10): 361-367.
29. Ibragimova A. G., Shakhmaeva K. R., Stanishvskaya I. E., Shindyapina A. V. [The potential role of miRNAs in calcification of cardiovascular diseases]. *Rossiyskii kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2019; 24(10): 118-125. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-118-125 (in Russian)
30. Kalinkin M.N., Shcheglova N.E. [MicroRNAs and polymorphism of genes of biogenesis in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological Physiology and Experimental Therapy]* 2017; 61(1): 43-50. (in Russian)
31. Silva D.C.P.D., Carneiro F.D., Almeida K.C., Fernandes-Santos C. Role of miRNAs on the Pathophysiology of Cardiovascular Diseases.

- Arq. Bras. Cardiol.* 2018; 111(5): 738-746. DOI: 10.5935/abc.20180215
32. Polyakova E.A., Zarskii M.I., Berkovich O.A., Baranova E.I., Shlyakhto E.V. [The role of small noncoding RNAs in the pathogenesis of coronary arteries atherosclerosis]. *Translyatsionnaya meditsina [Translational medicine]*. 2018; 5(3): 5-14. DOI: 0.18705/2311-4495-2018-5-3-5-14 (in Russian)
 33. Çakmak H.A., Demir M. MicroRNAs and Cardiovascular Diseases. *Balkan Med. J.* 2020; 37(2): 60-71. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos
 34. Behl T., Kumar C., Makkar R., Gupta A., Sachdeva M. Intercalating the Role of MicroRNAs in Cancer: As Enemy or Protector. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2020; 21(3): 593-598. DOI: 10.31557/AP-JCP.2020.21.3.593
 35. Lenkala D., Gamazon E.R., LaCroix B., Hae K.I., Huang R.S. MicroRNA biogenesis and cellular proliferation. *Trans. Res.* 2015; 166(2): 145-151. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.01.012
 36. Wilk G., Braun R. Integrative analysis reveals disrupted pathways regulated by microRNAs in cancer. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46(3): 1089-1101. DOI: 10.1093/nar/gkx1250
 37. Zhao Y., Song Y., Li Y., Song G., Teng C. Circulating microRNAs: Promising Biomarkers Involved in Several Cancers and Other Diseases. *DNA Cell Biol.* 2017; 36(2): 77-94. DOI: 10.1089/dna.2016.3426
 38. Keller A., Leidinger P., Gislefoss R., Haugen A., Langseth H., Staehler P., Lenhof H-P., Meese E. Stable serum miRNA profiles as potential tool for non-invasive lung cancer diagnosis. *RNA Biol.* 2011; 8(3): 506-516. DOI: 10.4161/rna.8.3.14994
 39. Ganju A., Khan S., Hafeez B.B., Behrman S.W., Yallapu M.M., Chauhan S.C., Jaggi M. MiRNA nanotherapeutics for cancer. *Drug Discov. Today.* 2017; 22(2): 424-432. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.10.014
 40. Fedyanin M.Yu., Ignatova E.O., Tyulyandin S.A. [Role of microRNAs in solid tumors]. *Zlokachestvennyye opukholi [Malignant Tumours]*. 2013; 1(5): 3-14. DOI: 10.18027/2224-5057-2013-1 -3-14 (in Russian)
 41. Huo Q. Analysis of expression profile of miRNA in stomach adenocarcinoma. *J. BUON.* 2017; 22(5): 1154-1159.
 42. Nguyen D-D., Chang S. Development of Novel Therapeutic Agents by Inhibition of Oncogenic MicroRNAs. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(1): 65. DOI: 10.3390/ijms19010065
 43. Mahesh G., Biswas R. MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation. *J. Interferon Cytokine Res.* 2019; 39(6): 321-330. DOI: 10.1089/jir.2018.0155
 44. Kwan J.Y.Y., Psarianos P., Bruce J.P., Yip K.W., Liu F-F. The complexity of microRNAs in human cancer. *J. Radiat. Res.* 2016; 57(Suppl 1): i106-i111. DOI: 10.1093/jrr/rrw009
 45. Liu X., Liu X., Wu Y., Wu Q., Wang Q., Yang Z., Li L. MicroRNAs in biofluids are novel tools for bladder cancer screening. *Oncotarget.* 2017; 8(19): 32370-32379. DOI: 10.18632/oncotarget.16026
 46. Zborovskaya I.B., Komel'kov A.V. [MicroRNA-155-5p in pathogenesis of cancer]. *Uspekhi molekulyarnoi onkologii [Advances in Molecular Oncology]*. 2017; 4(3): 27-36. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-27-36 (in Russian)
 47. Syeda Z.A., Langden S.S., Munkhzul C., Lee M., Song S.J. Regulatory Mechanism of MicroRNA Expression in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(5): 1723. DOI: 10.3390/ijms21051723
 48. Chan M., Liaw C.S., Ji S.M., Tan H.H., Wong C.Y., Thike A.A., Tan P.H., Ho G.H., Lee A.S-G. Identification of circulating microRNA signatures for breast cancer detection. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19(16): 4477-4487. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3401
 49. Rossi S, Shimizu M., Barbarotto E., Nicoloso M.S., Dimitri F., Sampath D., Fabbri M., Lerner S., Barron L.L., Rassenti L.Z., Jiang L., Xiao L., Hu J., Secchiero P., Zauli G., Volinia S., Negrini M., Wierda W., Kipps T.J., Plunkett W., Coombes K.R., Abruzzo L.V., Keating M.J., Calin G.A. MicroRNA fingerprinting of CLL patients with chromosome 17p deletion identify a miR-21 score that stratifies early survival. *Blood.* 2010; 116(6): 945-952. DOI: 10.1182/blood-2010-01-263889

Сведения об авторах:

Калинкин Михаил Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <http://orcid.org/0000-0001-5799-4147>

Щеглова Наталья Евгеньевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <http://orcid.org/0000-0003-0304-4212>