

Роль микроРНК в цереброваскулярной патологии

А.А. Раскуражев, М.М. Танамян

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

В обзоре рассматриваются микроРНК как новые, потенциально значимые диагностические, прогностические и терапевтические биомаркеры при цереброваскулярной патологии. Описаны процессы синтеза и эффекторные механизмы микроРНК. Подробно рассмотрены микроРНК, играющие важную роль в патогенезе основных состояний — факторов риска сосудистой патологии головного мозга (атеросклероза, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, сахарного диабета), и микроРНК при острых нарушениях мозгового кровообращения. Доказана необходимость проведения тщательных репликативных исследований, детально обосновывающих выбор и методики определения микроРНК.

Ключевые слова: микроРНК, факторы риска, нарушения мозгового кровообращения, цереброваскулярная патология.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: raskkey@live.com. Раскуражев А.А.

Для цитирования: Раскуражев А.А., Танамян М.М. Роль микроРНК в цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019. 13(3): 41–46.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.6

The role of micro-RNA in cerebrovascular disease

Anton A. Raskurazhev, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The article touches upon micro-RNA as new, potentially significant diagnostic, prognostic and therapeutic biomarkers in cerebrovascular pathology. Synthesis processes and effector mechanisms of micro-RNA are described. The micro-RNA that play an important role in the pathogenesis of major risk factors for cerebrovascular pathology (atherosclerosis, arterial hypertension, atrial fibrillation, diabetes mellitus) and the micro-RNA in acute cerebrovascular disorders are reviewed in detail. The need for thorough replication studies to justify the choice of micro-RNA and methods for micro-RNA detection is substantiated.

Keywords: micro-RNA, risk factors, cerebral circulatory disorders, cerebrovascular disease.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: raskkey@live.com. Raskurazhev A.A.

For citation: Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M. [The role of micro-RNA in cerebrovascular disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(3): 41–46. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.6

Введение

Цереброваскулярная патология (ЦВП) является одной из основных причин инвалидизации и смертности, однако несомненные успехи ангионеврологии в диагностике и терапии этой категории нозологий, к сожалению, не сопровождаются значимым снижением основных показателей заболеваемости. Необходим поиск новых прогностических и/или диагностических маркеров с целью раннего выявления группы пациентов высокого риска по развитию осложненных форм ЦВП.

С более широким внедрением в рутинную клиническую практику новейших методик лабораторной диагностики одним из таких потенциальных маркеров стали микроРНК — небольшие (около 22 нуклеотидов), состоящие из одной цепочки некодирующие последовательности РНК, которые, по всей видимости, влияют на большинство (если не все) биологические процессы. МикроРНК

выполняют важную регуляторную роль в деятельности сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии [1]. Помимо диагностического потенциала, уже одобрены ряд терапевтических технологий, основанных на РНК. В частности, препарат мипомерсен (антисмысловый олигонуклеотид, мишенью которого является аполипопротеин В) применяется в лечении пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией [2].

Основные аспекты биогенеза микроРНК и механизм их действия заключаются в транскрибировании гена микроРНК в первичную молекулу микроРНК (в виде так называемой «шпильки»). Последняя при участии микропроцессингового комплекса, состоящего из ферментов DROSHA и DGCR8, становится прекурсорной микроРНК. После транспорта из ядра клетки эта пре-микроРНК подвергается процессингу ферментом Dicer с образованием двухцепочечной молекулы микроРНК [3]. Функциональная направляющая цепь этой спирали представляет собой зрелую

микроРНК, которая при объединении с белками Ago образует РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (RISC). Благодаря конформационным изменениям, комплекс RISC связывается с комплементарным участком матричной РНК (мРНК) и вызывает посттранскрипционный «сайленсинг» путем дестабилизации мРНК и репрессии трансляции, что ведет к изменению синтеза белкового продукта [4]. Важным нюансом является то, что большинство микроРНК могут влиять на экспрессию более чем одного целевого гена, а тот, в свою очередь, регулируется более чем одной микроРНК. Таким образом, микроРНК являются важнейшими «дирижерами» клеточного ответа на патофизиологические стимулы. Также микроРНК циркулируют в плазме крови, где они защищены от разрушения в экзосомах, микровезикулах или в ассоциации с РНК-связывающими белками или липопротеиновыми комплексами. Молекулы микроРНК могут активно секретироваться клетками. Эти данные, вкуче с современными представлениями о роли экзосом и микровезикул в паракринной регуляции, потенциально свидетельствуют о значении микроРНК в межклеточных взаимодействиях [5].

Именно «неожиданная» стабильность циркулирующих форм микроРНК является их важной характеристикой с клинической точки зрения [6]. В нескольких исследованиях микроРНК в образцах цельной и периферической крови, плазмы и сыворотки выявлено, что микроРНК плазмы крови устойчивы и определяются с достаточной долей надежности как в «свежих» образцах, так и в образцах, подвергшихся хранению в течение длительного периода времени [7]. К одним из причин такой стабильности следует отнести вышеупомянутую особенность ассоциации циркулирующих микроРНК с экзосомами, где они оказываются недоступны РНКазам, которые присутствуют в крови в высокой концентрации [8].

Такая устойчивость циркулирующих микроРНК делает их потенциальными биомаркерами различных патологических состояний — особенно в клинической практике. В ряде исследований продемонстрирована роль этих молекул в качестве диагностических маркеров при различных заболеваниях. Так, установлены значимые отличия в уровне циркулирующих miR-155, miR-21 и miR-210 в группе пациентов с лимфомой по сравнению с группой контроля [9]. В других исследованиях показаны изменения целого спектра циркулирующих микроРНК при различных онкологических заболеваниях, а также при инфаркте миокарда (miR-1, miR-133a, miR-208a и miR-499) [10].

Столь же многообещающими выглядят результаты изучения микроРНК при ЦВП. Для некоторых микроРНК, в частности, показана каузальная роль в развитии инсульта. По данным анализа 2763 участников популяционного исследования Framingham Heart Study циркулирующие miR656-3p и miR-941 ассоциированы с острыми нарушениями мозгового кровообращения [11], а мутация в месте связывания miR-29 в 3'-нетранслируемом регионе гена *COL4A1* вызывает понтийную аутосомно-доминантную микроангиопатию с лейкоэнцефалопатией (PADMAL) [12]. Экспериментальные данные также свидетельствуют о роли микроРНК в ключевых механизмах развития ЦВП, включая атеросклероз [13] и фибрилляцию предсердий [14].

МикроРНК при атеросклерозе

Лежащий в основе большого количества ЦВП системный и прогрессирующий процесс атеросклероза проходит не-

сколько стадий. Наиболее важными из них являются дисфункция эндотелия (в том числе вызванная дислипидемией и изменением тока крови), адгезия лейкоцитов к эндотелиоцитам и дальнейшая их инвазия в интимальный слой, миграция и пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК), формирование фиброзной покрышки и, в конечном итоге, разрыв атеросклеротической бляшки [15]. Показано, что микроРНК играют роль во многих аспектах атерогенеза. Так, miR-33 является мощным ингибитором белка-транспортера холестерина ABCA1, который отвечает за обратный транспорт холестерина и биогенез липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [16]. Ингибирование miR-33 у мышей и обезьян вызывало повышение уровня ЛПВП плазмы крови [17], а также снижение плазменного уровня триглицеридов, ассоциированных с липопротеидами очень низкой плотности (ЛПОНП) [18]. Помимо этого, ингибирование miR-33 способствовало накоплению регуляторных Т-клеток и противовоспалительных макрофагов внутри атеросклеротической бляшки, тем самым уменьшая размеры бляшек у мышей, склонных к атеросклерозу [19]. Авторы данного исследования предполагают, что антагонизм к miR-33 является атеропротективным феноменом: с одной стороны, в результате повышения концентрации ЛПВП, с другой — путем интенсификации функций макрофагов и Т-регуляторных клеток в подавлении воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке. К микроРНК, влияющим на синтез и обмен липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), относятся также miR-148a [20], miR-758 [21], miR-26 [22], miR-106 [23] и miR-144 [24].

Изменение напряжения сдвига (так называемого «shear stress») в наиболее уязвимых местах сосудистой стенки (в основном, в области бифуркации) является еще одним важным фактором, усиливающим эндотелиальную дисфункцию. Оно индуцирует уменьшение активности miR-126-5p («пассажирской» цепочки miR-126) в эндотелии, причем внутривенное введение этой микроРНК (на ночь мышам, склонным к развитию атеросклероза, в течение 4 нед приводило к уменьшению объема атеросклеротического поражения корня аорты на ~75% [25]. Данное наблюдение подчеркивает потенциал основанных на микроРНК терапевтических интервенций в клинической практике с атеропротективной целью.

Другой механочувствительной (т.е. зависимой от тока крови и напряжения сдвига эндотелия) микроРНК является miR-92a. *In vivo* ее экспрессия намного выше в участках аорты, подверженных развитию атеросклероза, чем в зонах, где атеросклероз практически не развивается [26]. Учитывая протективную роль дефицита miR-92a в других патологиях, включая резидентелизацию после механического повреждения артерий [27] и ангиогенез после ишемии миокарда или периферических артерий [28], miR-92a может быть потенциальной мишенью для терапии ряда сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1).

Кратко остановимся на роли микроРНК при ряде других состояний, ассоциированных с развитием ЦВП.

Артериальная гипертензия

На сегодняшний день известно немного о вовлечении микроРНК в формирование гипертензии. Показана экспрессия различных микроРНК у пациентов с эссенциальной гипертензией [29]. Предполагается связь miR-155,

Таблица 1. Основные микроРНК, влияющие на развитие атеросклероза

Table 1. The main micro-RNA affecting the development of atherosclerosis

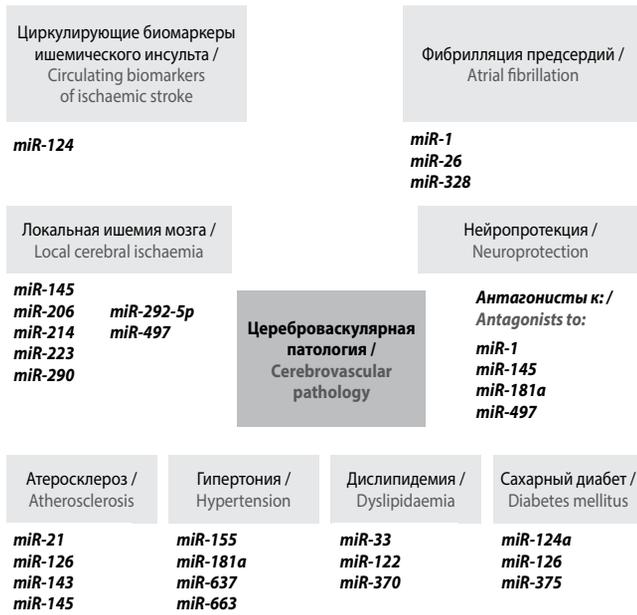
МикроРНК / Micro-RNA	Механизм / Mechanism
miR-21	Индукцирует пролиферацию ГМК и транспорт холестерина из макрофагов / Induces smooth muscle cell proliferation and transport of cholesterol from macrophages
miR-33a/b	Связана с биосинтезом ЛПВП и обратным транспортом холестерина. Ее ингибирование приводит к повышению уровня ЛПВП и снижению ЛПОНП / Associated with HDL biosynthesis and reverse cholesterol transport. Its inhibition leads to an increase in HDL and a decrease in VLDL
miR-92a	Экспрессия этой механочувствительной микроРНК снижена в эндотелии при ламинарном токе крови (атеропротективная роль) / The expression of this mechanosensitive micro-RNA is reduced in the endothelium during laminar blood flow (atheroprotective role)
miR-122	Влияет на экспрессию множества генов, участвующих в биосинтезе холестерина / Affects the expression of multiple genes involved in cholesterol biosynthesis
miR-126-5p	Изменения напряжения сдвига снижают экспрессию miR-126-5p в эндотелии, уменьшая пролиферативный потенциал сосудистой стенки. Длительное внутривенное введение этой микроРНК уменьшает объем атеросклеротической бляшки / Changes in the shear stress reduce the expression of miR-126-5p in the endothelium, reducing the proliferative potential of the vascular wall. Long-term intravenous administration of this micro-RNA reduces the size of atherosclerotic plaques
miR-128	Основными мишенями являются гены рецептора к ЛПНП и ABCA1; при терапевтическом ингибировании уровень общего холестерина снижается на 35% / The primary targets are genes for LDL and ABCA1 receptors; the total cholesterol level is reduced by 35% with therapeutic inhibition
miR-143/-145	Являясь посредниками между эндотелием и ГМК, поддерживают функционирование сосудистой стенки; воздействуя на KLF4 и KLF5, приводят к уменьшению пролиферации ГМК / These micro-RNAs support vascular wall function by acting as intermediaries between the endothelium and smooth muscle cells; they lead to a decrease in SMC proliferation by acting on KLF4 and KLF5
miR-146a	Обладает в первую очередь противовоспалительным действием в области эндотелия / This micro-RNA primarily has an anti-inflammatory effect on the endothelium
miR-148a	Регулирует экспрессию рецепторов к ЛПНП; при длительном ингибировании повышается уровень ЛПВП и снижается уровень ЛПНП / Regulates the expression of LDL receptors; long-term inhibition increases HDL levels and decreases LDL levels
miR-181b	Экспрессия этой микроРНК в эндотелиоцитах снижается с развитием атеросклеротического процесса; уменьшает лейкоцитарную инфильтрацию / The expression of this micro-RNA is reduced in endothelial cells as the atherosclerotic process develops; reduces leukocyte infiltration
miR-210	Сниженный уровень этой микроРНК обнаружен в нестабильных атеросклеротических бляшках сонных артерий. Применение miR-210 способствовало стабилизации бляшки / A reduced level of this micro-RNA was found in unstable atherosclerotic plaques in the carotid arteries. The use of miR-210 helped to stabilize the plaques
miR-223	Регулирует экспрессию множества генов, связанных с гомеостазом липопротеидов / Regulates the expression of many genes associated with lipoprotein homeostasis

Примечание. Адаптировано из [5].
Note. Adapted from [5].

полиморфизма A1166C в гене рецептора 1 к ангиотензину II (*AT1R*) и экспрессии *AT1R* с эффективностью контроля артериального давления [30]. С риском гипертензии также может быть ассоциирован распространенный однонуклеотидный полиморфизм в гене *ATP6V0A1*, создающий локус для связывания miR-637 [31]. Экспериментальные данные *in vitro* подтвердили, что miR663 и miR-181a, по-разному экспрессируемые в корковом слое почек у пациентов с артериальной гипертензией, влияют на синтез ренина [32].

Фибрилляция предсердий (ФП)

Любая микроРНК, вовлеченная в процессы электрического ремоделирования предсердий, может вносить свой вклад в развитие и поддержание ФП [33]. Так, в ткани предсердий пациентов с ФП уровень miR-1 оказался сниженным, в то время как экспрессия Kir2.1 (калиевые каналы внутреннего выпрямления, играющего важную роль в патогенезе ФП) — напротив, повышенной. Исследования *in vitro* подтвердили регуляцию Kir2.1 при помощи miR-1 [34].



Наиболее значимые микроРНК при ЦВП (адаптировано из [38])

The most significant micro-RNAs in cerebrovascular disease (adapted from [38])

Экспрессия miR-26 также была снижена у пациентов с ФП, что приводило к усилению тока калия через вышеупомянутые каналы. При этом *in vivo* введение антагонистов к miR-26 повышало риск возникновения ФП. К одним из факторов неблагоприятного ремоделирования предсердий при ФП относится miR-328, влияющий на кальциевые каналы L-типа. *In vitro* повышение экспрессии miR-328 вело к увеличению риска ФП, а ингибирование этой микроРНК приводило к противоположному результату [35].

Сахарный диабет

К специфическим микроРНК, экспрессия которых снижается у пациентов с сахарным диабетом, по данным проспективного исследования, относятся miR-15a, -20b, -21, -24, -126, -191, -197, -223 и -320 [36]. Особое внимание уделено уже знакомой нам (по атеросклерозу) miR-126, уровень которой, наряду с miR-15a, -29b, -223 и -28-3p, был снижен у пациентов на доклинической стадии. В более позднем исследовании продемонстрировано, что экспрессия miR 9, -29a, -30d, 34a, -124a, 146a и -375 была повышена у пациентов со впервые установленным диагнозом сахарного диабета [37].

На рисунке схематически представлены точки приложения ряда микроРНК при различных аспектах ЦВП.

Острые нарушения мозгового кровообращения

При ишемии мозга нервные клетки претерпевают каскад реакций, связанных, в частности, с изменениями экспрессии генов. В соответствии с этим изменения касаются и микроРНК, которые в условиях экспериментальной ишемии становятся регуляторами таких патофизиологических процессов, как эксайтотоксичность, программируемая гибель клеток, воспаление, нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [39]. При ишемическом инсульте микроРНК сохраняют свои основные свойства: несколь-

ко микроРНК участвуют в регуляции одного процесса, и, напротив, одна микроРНК может влиять на целый спектр реакций. Хорошим примером является miR-124 — одна из наиболее экспрессируемых в ткани головного мозга микроРНК. Показано, что miR-124 регулирует экспрессию генов, отвечающих за эксайтотоксичность, апоптоз, проницаемость ГЭБ, ангио- и нейрогенез после инсульта. А примером конвергенции нескольких микроРНК на одном патофизиологическом механизме является эксайтотоксичность. Помимо уже упомянутой miR-124, было определено, что miR-223 (повсеместно распространенная микроРНК) может уменьшать NMDA-опосредованный ток кальция в клетку. Эта микроРНК ограничивает эксайтотоксичность путем влияния на гены субъединиц глутаматных рецепторов (*Glur2* и *NR2B*), а на модели транзиторной глобальной ишемии уменьшает объем инфаркта [40]. Другая микроРНК — miR-137 *in vivo* у мышей продемонстрировала нейропротективные свойства путем ограничения экспрессии везикулярного транспортера глутамата [41].

МикроРНК связаны и с инсульт-ассоциированным повреждением ГЭБ. В одном исследовании внутривенное введение анти-miR-терапии после экспериментального инсульта привело к уменьшению зоны инфаркта [42]. По мнению авторов, ингибирование miR-155 может стать многообещающим подходом для коррекции подобного патофизиологического механизма. Интересно отметить, что влияние микро-РНК на микрососудистую целостность прослеживается и при геморрагических нарушениях мозгового кровообращения. Так, Т. Хи с соавт. показали благоприятный эффект miR-126-3p (введенного после экспериментального внутримозгового кровоизлияния) на проницаемость ГЭБ, образование отека головного мозга, гибель нейронов и функциональный исход [43].

Таблица 2. Циркулирующие микроРНК при инсульте

Table 2. Circulating micro-RNAs in stroke

МикроРНК / Micro-RNA	Экспрессия микроРНК после инсульта / Micro-RNA expression after stroke
miR-363, miR-487b	+
miR-210	-
miR-124	+
miR-122, miR-148a, let-7i, miR-19a, miR-320d, miR-4429	-
miR-30a, miR-126	-
miR-125b-2, miR-27a, miR-422a, miR-488, miR-627	+
miR-290	+
hsa-miR-106b-5P, hsa-miR-4306	+
hsa-miR-320e, hsa-miR-320d	-
miR-124, miR-9, miR-219	-
miR-10a, miR-182, miR-200b, miR-298	+

Примечание. Адаптировано из [45]. «+» — повышение, «-» — уменьшение. Note. Adapted from [45]. '+' — increase, '-' — decrease.

Интерес в качестве биомаркеров инсульта представляют также микроРНК, циркулирующие в периферической крови. В одном из крупнейших исследований определялся miR-профиль пациентов, включенных в Framingham Heart Study, для оценки возможной связи циркулирующих микроРНК с инсультом [44]. С использованием количественной полимеразной цепной реакции обнаружено, что miR-877-5p, miR-124-3p и miR-320d ассоциированы с распространенностью инсульта, в то время как miR-656-3p и miR-941 — с возникновением новых случаев ишемических нарушений мозгового кровообращения. Исследования циркулирующих микроРНК в острой фазе инсульта продемонстрировали достаточно большой спектр изменений (табл. 2).

Несмотря на это, следует обратить внимание, что во всех работах использовались различные подходы как к выделению микроРНК, так и к ее определению. Помимо этого для правильной оценки результатов имеет значение время взятия образцов крови, поскольку препараты, применяемые в острый период инсульта, могут потенциально изменить количественные показатели микроРНК. Показательно в этом плане исследование С. Tian с соавт. [46], которые при строгом методологическом подходе идентифицировали 12 микроРНК, из которых только одна (miR-16-5p) была валидирована в независимой выборке с уровнем чувствительности и специфичности 70% и 87% соответственно. Дальнейшее исследование этого биомаркера показало, что использование комбинации miR-16-5p и miR-124-3p с достаточной долей достоверности способно дифференцировать ишемический и геморрагический инсульты [47].

S. Tiedt с соавт. [48] определяли диагностический потенциал ряда микроРНК в остром периоде инсульта. Секвенирование РНК проводили на этапе скрининга, на образцах обедненной тромбоцитами плазмы крови 3 независимых

выборок. Оказалось, что комбинация miR-125a-5p, 125b-5p и miR-143-3p была более чувствительной к детекции ишемического инсульта, чем мультимодальная компьютерная томография головного мозга.

Заключение

В целом можно выделить два основных направления потенциального применения микроРНК в клинической практике:

- использование микроРНК как диагностических и прогностических биомаркеров различных патологических состояний (в частности, инсульта);
- терапевтическое влияние тем или иным образом на микроРНК (например, введение антагонистов микроРНК) с целью улучшения исходов инсульта, а также для профилактики.

Однако вышесказанное требует проведения более тщательных (а главное — репликативных) исследований, детально обосновывающих выбор и методики определения микроРНК. Развитие таргетной коррекции ЦВП с помощью микроРНК, несомненно, должно сочетаться с расширением спектра омиксных технологий, а также поиском адекватных методик доставки miR-таргетированной терапии. Упомянутые направления являются перспективными и требуют серьезного методологического подхода, а также ускорения внедрения наиболее значимых результатов в клиническую практику.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации № МК-3978.2019.7.

The work is supported by the grant of the President of the Russian Federation No. МК-3978.2019.7.

Список литературы / References

1. Zhou S.S., Jin J.P., Wang J.Q. et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol Sin* 2018; 39: 1073–1084. DOI: 10.1038/aps.2018.30. PMID: 29877320.
2. Raal F.J., Santos R.D., Blom D.J. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60284-X. PMID: 20227758.
3. Flynt A.S., Lai E.C. Biological principles of microRNA-mediated regulation: shared themes amid diversity. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 831–842. DOI: 10.1038/nrg2455. PMID: 18852696.
4. Ha M., Kim V.N. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 509–24. DOI: 10.1038/nrm3838. PMID: 25027649.
5. Tiedt S., Dichgans M. Role of non-coding RNAs in stroke. *Stroke* 2018; 49: 3098–3106. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021010. PMID: 30571439.
6. Reid G., Kirschner M.B., van Zandwijk N. Circulating microRNAs: association with disease and potential use as biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 80: 193–208. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.11.004. PMID: 21145252.
7. Schöler N., Langer C., Döhner H. et al. Serum microRNAs as a novel class of biomarkers: a comprehensive review of the literature. *Exp Hematol* 2010; 38: 1126–1130. DOI: 10.1016/j.exphem.2010.10.004. PMID: 20977925.
8. Valadi H., Ekstrom K., Bossios A. et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 654–659. DOI: 10.1038/ncb1596. PMID: 17486113.
9. Lawrie C.H., Gal S., Dunlop H.M. et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141: 672–675. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x. PMID: 18318758.
10. Wang G.K., Zhu J.Q., Zhang J.T. et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur*

- Heart J 2010; 31: 659–666. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq013. PMID: 20159880.
11. Mick E., Shah R., Tanriverdi K. et al. Stroke and circulating extracellular RNAs. *Stroke* 2017; 48: 828–834. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015140. PMID: 28289238.
12. Verdura E., Hervé D., Bergametti F. et al. Disruption of a miR-29 binding site leading to COL4A1 upregulation causes pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2016; 80: 741–753. DOI: 10.1002/ana.24782. PMID: 27666438.
13. Feinberg M.W., Moore K.J. MicroRNA regulation of atherosclerosis. *Circ Res* 2016; 118: 703–720. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306300. PMID: 26892968.
14. Luo X., Yang B., Nattel S. MicroRNAs and atrial fibrillation: mechanisms and translational potential. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 80–90. DOI: 10.1038/nr-cardio.2014.178. PMID: 25421165.
15. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317–325. DOI: 10.1038/nature10146. PMID: 215963864.
16. Dávalos A., Goedeke L., Smibert P. et al. miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 9232–9237. DOI: 10.1073/pnas.1102281108. PMID: 21576456.
17. Najafi-Shoushtari S.H., Kristo F., Li Y. et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis. *Science* 2010; 328: 1566–1569. DOI: 10.1126/science.1189123. PMID: 20466882.
18. Rayner K.J., Esau C.C., Hussain F.N. et al. Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides. *Nature* 2011; 478: 404–407. DOI: 10.1038/nature10486. PMID: 22012398.
19. Ouimet M., Ediriweera H.N., Gundra U.M. et al. MicroRNA-33-dependent regulation of macrophage metabolism directs immune cell polarization in atherosclerosis. *J Clin Invest* 2015; 125: 4334–4348. DOI: 10.1172/JCI81676. PMID: 26517695.

20. Goedeke L., Rotllan N., Canfran-Duque A. et al. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels. *Nat Med* 2015; 21: 1280–1289. DOI: 10.1038/nm.3949. PMID: 26437365.
21. Ramirez C.M., Davalos A., Goedeke L. et al. MicroRNA-758 regulates cholesterol efflux through posttranscriptional repression of ATP-binding cassette transporter A1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 2707–2714. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.232066. PMID: 21885853.
22. Sun D., Zhang J., Xie J. et al. MiR-26 controls LXR-dependent cholesterol efflux by targeting ABCA1 and ARL7. *FEBS Lett* 2012; 586: 1472–1479. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.03.068. PMID: 22673513.
23. Kim J., Yoon H., Ramirez C.M. et al. MiR-106b impairs cholesterol efflux and increases Abeta levels by repressing ABCA1 expression. *Exp Neurol* 2012; 235: 476–483. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.11.010. PMID: 22119192.
24. Ramirez C.M., Rotllan N., Vlassov A.V. et al. Control of cholesterol metabolism and plasma HDL levels by miRNA-144. *Circ Res* 2013; 112: 1592–1601. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300626. PMID: 23519695.
25. Schober A., Nazari-Jahantigh M., Wei Y. et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1. *Nat Med* 2014; 20: 368–376. DOI: 10.1038/nm.3487. PMID: 24584117.
26. Fang Y., Davies P.F. Site-specific microRNA-92a regulation of Kruppel-like factors 4 and 2 in atherosusceptible endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 979–987. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.244053. PMID: 22267480.
27. Daniel J.M., Penzkofer D., Teske R. et al. Inhibition of miR-92a improves re-endothelialization and prevents neointima formation following vascular injury. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 564–572. DOI: 10.1093/cvr/cvu162. PMID: 25020912.
28. Hinkel R., Penzkofer D., Zuhlke S. et al. Inhibition of microRNA-92a protects against ischemia/reperfusion injury in a large-animal model. *Circulation* 2013; 128: 1066–1075. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001904. PMID: 23897866.
29. Ceolotto G., Papparella I., Bortoluzzi A. et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. *Am J Hypertens* 2011; 24: 241–246. DOI: 10.1038/ajh.2010.211. PMID: 20966899.
30. Li S., Zhu J., Zhang W. et al. Signature microRNA expression profile of essential hypertension and its novel link to human cytomegalovirus infection. *Circulation* 2011; 124: 175–184. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.012237. PMID: 21690488.
31. Wei Z., Biswas N., Wang L. et al. A common genetic variant in the 3'-UTR of vacuolar H⁺-ATPase ATP6V0A1 creates a micro-RNA motif to alter chromogranin A processing and hypertension risk. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 381–389. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.959767. PMID: 21558123.
32. Marques F.Z., Campain A.E., Tomaszewski M. et al. Gene expression profiling reveals renin mRNA overexpression in human hypertensive kidneys and a role for microRNAs. *Hypertension* 2011; 58: 1093–1098. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180729. PMID: 22042811.
33. Wang Z., Lu Y., Yang B. MicroRNAs and atrial fibrillation: new fundamentals. *Cardiovasc Res* 2011; 89: 710–721. DOI: 10.1093/cvr/cvq350. PMID: 21051420.
34. Weber M., Baker M.B., Moore J.P., Searles C.D. MiR-21 is induced in endothelial cells by shear stress and modulates apoptosis and eNOS activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393: 643–648. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.045. PMID: 20153722.
35. Zampetaki A., Kiechl S., Drozdov I. et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res* 2010; 107: 810–817. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226357. PMID: 20651284.
36. Zampetaki A., Kiechl S., Drozdov I. et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res* 2010; 107: 810–817. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226357. PMID: 20651284.
37. Kong L., Zhu J., Han W. et al. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study. *Acta Diabetol* 2011; 48: 61–69. DOI: 10.1007/s00592-010-0226-0. PMID: 20857148.
38. Koutsis G., Siasos G., Spengos K. The emerging role of microRNA in stroke. *Curr Top Med Chem* 2013; 13: 1573–1588. PMID: 23745809.
39. Jeyaseelan K., Lim K.Y., Armugam A. MicroRNA expression in the blood and brain of rats subjected to transient focal ischemia by middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2008; 39: 959–966. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.500736. PMID: 18258830.
40. Harraz M.M., Eacker S.M., Wang X. et al. MicroRNA-223 is neuroprotective by targeting glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 18962–18967. DOI: 10.1073/pnas.1121288109. PMID: 23112146.
41. Verma P., Augustine G.J., Ammar M.R. et al. A neuroprotective role for microRNA miR-1000 mediated by limiting glutamate excitotoxicity. *Nat Neurosci* 2015; 18: 379–385. DOI: 10.1038/nn.3935. PMID: 25643297.
42. Caballero-Garrido E., Pena-Philippides J.C., Lordkipanidze T. et al. *In vivo* inhibition of miR-155 promotes recovery after experimental mouse stroke. *J Neurosci* 2015; 35: 12446–12464. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1641-15.2015. PMID: 26354913.
43. Xi T., Jin F., Zhu Y. et al. MicroRNA-126-3p attenuates blood-brain barrier disruption, cerebral edema and neuronal injury following intracerebral hemorrhage by regulating PIK3R2 and Akt. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 494: 144–151. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.064. PMID: 29042193.
44. Mick E., Shah R., Tanriverdi K. et al. Stroke and circulating extracellular RNAs. *Stroke* 2017; 48: 828–834. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015140. PMID: 28289238.
45. Khoshnam S.E., Winlow W., Farbood Y. et al. Emerging Roles of microRNAs in Ischemic Stroke: As Possible Therapeutic Agents. *J Stroke* 2017; 19(2): 166–187. DOI: 10.5853/jos.2016.01368. PMID: 28480877.
46. Tian C., Li Z., Yang Z. et al. Plasma microRNA-16 is a biomarker for diagnosis, stratification, and prognosis of hyperacute cerebral infarction. *PLoS One* 2016; 11: e0166688. DOI: 10.1371/journal.pone.0166688. PMID: 27846323.
47. Leung L.Y., Chan C.P., Leung Y.K. et al. Comparison of miR-124-3p and miR-16 for early diagnosis of hemorrhagic and ischemic stroke. *Clin Chim Acta* 2014; 433: 139–144. DOI: 10.1016/j.cca.2014.03.007. PMID: 24650689.
48. Tiedt S., Prestel M., Malik R. et al. RNA-Seq identifies circulating miR-125a-5p, miR-125b-5p, and miR-143-3p as potential biomarkers for acute ischemic stroke. *Circ Res* 2017; 121: 970–980. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311572. PMID: 28724745.

Поступила / Received 10.04.2019
Принята в печать / Accepted 15.05.2019

Информация об авторах: Раскуражев Антон Алексеевич — к.м.н., врач-невролог, н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора ФГБНУ НЦН по научной работе, Москва, Россия.

Information about the authors: Anton A. Raskurazhev, PhD (Med.), neurologist, researcher, 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Marine M. Tanashyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy director of science, Head of the 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.