

Определение микроРНК при каротидном атеросклерозе: перспективы клинического применения

М.М. Танащян, А.А. Раскуражев, П.И. Кузнецова, А.С. Мазур, А.А. Шабалина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Каротидный атеросклероз является значимой причиной ишемических цереброваскулярных заболеваний, однако возможности прецизионной оценки риска его развития и прогрессирования, несмотря на обилие предлагаемых маркеров, остаются ограниченными. В настоящей работе приводится обзор современных представлений о микроРНК в качестве биомаркеров атерогенеза на разных его этапах: эндотелиальная дисфункция, метаболизм холестерина/липидов, воспаление, оксидативный стресс, регуляция ангиогенеза, пролиферация и миграция гладкомышечных клеток сосудов. Для каждого из звеньев атерогенеза на основании данных литературы описаны наиболее значимые микроРНК, приведена их краткая характеристика. С помощью инструмента MIENTURNET визуализированы взаимодействия между микроРНК и валидированными целевыми генами. Предлагается и обосновывается набор микроРНК для дальнейших поисковых исследований каротидного атеросклероза.

Ключевые слова: микроРНК; атеросклероз; атерогенез; цереброваскулярная патология; биомаркеры

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-25-00477, <https://rscf.ru/project/23-25-00477/>.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».
E-mail: rasckey@live.com. Раскуражев А.А.

Для цитирования: Танащян М.М., Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Мазур А.С., Шабалина А.А. Определение микроРНК при каротидном атеросклерозе: перспективы клинического применения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023; 17(1): 69–74.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.8>

Поступила 17.01.2023 / Принята в печать 05.02.2023 / Опубликовано 25.03.2023

MicroRNA detection in carotid atherosclerosis: prospects for clinical use

Marine M. Tanashyan, Anton A. Raskurazhev, Polina I. Kuznetsova, Andrey S. Mazur, Alla A. Shabalina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Carotid atherosclerosis is a significant cause of cerebrovascular disease. However, with many candidate markers, precise assessment of its development and progression risks is still limited. This paper reviews state-of-the-art concepts of microRNA as an atherogenesis biomarker throughout various stages including endothelial dysfunction, cholesterol/lipid metabolism, inflammation, oxidative stress, angiogenesis regulation, and proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. Based on the available literature, we have described most significant microRNAs for each stage characterized in brief. We have visualized interactions between microRNAs and validated target genes with MIENTURNET and suggest and justify a set of microRNAs for further pilot studies of carotid atherosclerosis.

Keywords: microRNA; atherosclerosis; atherogenesis; cerebrovascular disease; biomarkers

Source of funding. The research was supported by the Russian Science Foundation (Grant 23-25-00477, <https://rscf.ru/project/23-25-00477/>).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology.
E-mail: rasckey@live.com. Раскуражев А.А.

For citation: Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Mazur A.S., Shabalina A.A. MicroRNA detection in carotid atherosclerosis: prospects for clinical use. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 69–74. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.8>

Received 17.01.2023 / Accepted 05.02.2023 / Published 25.03.2023

Важнейшей причиной сосудистой патологии головного мозга является церебральный атеросклероз. Отмечается чёткое превалирование атеросклероза в системе сонных артерий, представляющего основу структуры (по разным данным) от 15 до 46% различных подтипов ишемического инсульта [1]. Эпидемиологические данные свидетельствуют и о высокой распространённости каротидного атеросклероза (КА): так, в популяции мужчин в возрасте 30–79 лет частота выявляемости утолщения комплекса интима–медиа (одного из ультразвуковых маркеров КА) составила 32,1%, атеросклеротической бляшки в одной из сонных артерий — 25,2%, а гемодинамически значимого стеноза (т.е. 50% и более) — 1,8% (у женщин — 23,2, 17,1 и 1,2% соответственно) [2].

Клиническое значение атеросклероза определяется несколькими важными факторами: системным характером патологического процесса, длительным периодом асимптомного течения (т.е. потенциалом для терапевтического превентивного воздействия), широким спектром ассоциированных биомаркеров, характерных для различных этапов атерогенеза. Последний может быть с определённой степенью условности представлен в виде череды нижеследующих событий: субэндотелиальное проникновение и окисление липопротеинов низкой плотности → «рекрутирование» моноцитов и их дифференцировка в макрофаги → образование «пенистых» клеток и каскад воспалительных реакций → миграция гладкомышечных клеток → формирование некротического ядра → нестабильность бляшки [3].

На каждой стадии инициации и прогрессирования атеросклероза значимый вклад принадлежит эпигенетической модуляции, представленной, в частности, степенью экспрессии и/или плазменной концентрацией микроРНК — олигонуклеотидных некодирующих последовательностей РНК, являющихся важными агентами посттранскрипционной регуляции большинства биологических процессов [4]. Существенным свойством микроРНК является способность влиять на экспрессию большого числа целевых генов (плейотропное действие); и в то же время регуляция одного гена может модулироваться несколькими микроРНК. Подобная особенность является одной из причин того, что патогенетически значимыми для многих заболеваний (в том числе атеросклероза) оказывается довольно большой пул микроРНК, которые могут рассматриваться в качестве биомаркеров этих состояний [5].

Основные звенья атерогенеза и модулирующие их микроРНК

Atherogenesis stages and modulating microRNA

Звено атерогенеза Atherogenesis stage	МикроРНК MicroRNA
Эндотелиальная дисфункция Endothelial dysfunction	miR-29a-(3p/5p), miR-106b-(3p/5p), miR-146a-(3p/5p), miR-155-(3p/5p)
Метаболизм холестерина/липидов Cholesterol/lipid metabolism	miR-21-(3p/5p), miR-33a-(3p/5p), miR-183-(3p/5p), miR-329-(3p/5p), miR-186-3p
Воспаление, оксидативный стресс Inflammation and oxidative stress	miR-21-(3p/5p), miR-100-(3p/5p), miR-146a-(3p/5p), miR-200c-(3p/5p), miR-216a-(3p/5p), miR-494-(3p/5p)
Регуляция ангиогенеза, пролиферация и миграция гладкомышечных клеток Angiogenesis regulation, proliferation and migration of vascular smooth muscle cells	miR-126-(3p/5p), miR-155-(3p/5p), miR-183-(3p/5p), miR-186-5p, miR-374a-(3p/5p), miR-532-(3p/5p)

Этот же факт лежит в основе сложности использования определения микроРНК в клинической практике для ранней диагностики и стратификации риска прогрессирования КА. В обзоре R. Badacz и соавт. только для КА описывается более 35 уникальных микроРНК, характерных для разных этапов атерогенеза [6]. Тем не менее продолжение изучения данного вопроса в этом контексте представляется особенно важным, по крайней мере, по трем причинам:

- поиск значимых и валидированных маркеров позволит выбрать те микроРНК, для которых имеет смысл разработка таргетной терапии;
- использование не одной, а нескольких микроРНК может оказаться прогностически более ценным для выделения группы пациентов с высоким риском КА;
- существующие исследования в большинстве проведены на малочисленных когортах пациентов и включают небольшое количество микроРНК.

Ранее нами в рамках пилотного проекта была апробирована и внедрена технология лабораторного выделения и идентификации микроРНК [7, 8], а также исследован набор микроРНК у пациентов с КА. Результатом этой работы стало определение ряда потенциальных про- и антиатерогенных маркеров. В ходе дальнейшего изучения данной проблемы и анализа научной литературы нами был расширен спектр интересующих нас микроРНК, ассоциированных с различными этапами атерогенеза: miR-126-(3p/5p), miR-29a-(3p/5p), miR-33a-(3p/5p), miR-21-(3p/5p), miR-532-(3p/5p), miR-200c-(3p/5p), miR-186-(3p/5p), miR-100-(3p/5p), miR-146a-(3p/5p), miR-155-(3p/5p), miR-216a-(3p/5p), miR-374-(3p/5p), miR-183-(3p/5p), miR-106b-(3p/5p), miR-329-(3p/5p), miR-494-(3p/5p). Согласно данным ранее проведённых исследований указанные микроРНК были распределены по основным патогенетическим звеньям атерогенеза (таблица).

Учитывая уже упоминавшийся плейотропный эффект микроРНК, становится ясно, почему некоторые молекулы могут участвовать в нескольких патогенетических механизмах развития КА.

С целью идентификации возможных значимых взаимодействий микроРНК–таргетный ген в каждой группе была проведена визуализация с помощью онлайн-инструмента *MIENTURNET* [9]. В качестве базы данных экспериментально валидированных ассоциаций использовалась miRTarBase; порог для минимального числа установленных взаимодействий был установлен на значении «3»;

допустимая доля ложноположительных результатов — 10% (т.е. были выбраны ассоциации с $p < 0,1$); в визуализации включены только исследования с убедительным («strong») уровнем доказательности; схема расположения элементов — «circle».

Ниже представим краткий обзор по каждой из выделенных групп микроРНК в контексте их роли в атерогенезе.

Эндотелиальная дисфункция

Роль нарушения регуляции сосудистой стенки в развитии как атеросклероза, так и цереброваскулярной патологии в целом определяется протромботическим, провоспалительным, провазоконстрикторным и пропролиферативным характером альтераций, специфичным для дисфункции эндотелия [10]. На лабораторных и животных моделях показано, что miR-29a-3p обладает значительным ингибирующим эффектом в отношении экспрессии индуцированных фактором некроза опухоли- α молекул адгезии в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов [11]. Похожий механизм постулируется и у miR-106b-5p, гиперэкспрессия которой может замедлять апоптоз клеток эндотелия [12].

Одним из механизмов влияния miR-146a на функцию эндотелия является повышение экспрессии фермента эндотелиальной синтазы оксида азота [13]. С другой стороны, было продемонстрировано, что экзосомы с miR-155 обладают негативным эффектом в отношении эндотелиальной дисфункции [14].

На рис. 1 показано, что наиболее часто таргетируемым геном является *PTEN*, роль которого в атеросклерозе не-

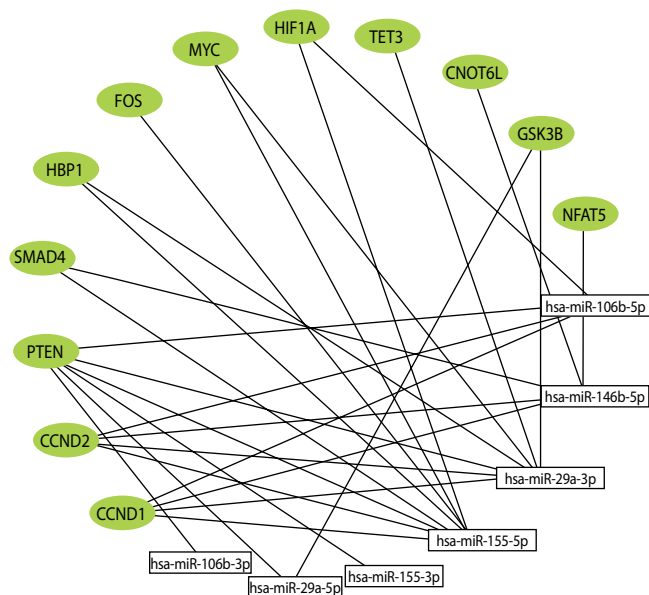


Рис. 1. МикроРНК, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией (прямоугольники на белом фоне), и их таргеты (эллипсы на зелёном фоне).

Здесь и на рис. 2–4: порог для минимального числа подтверждённых ассоциаций — 3, выбраны взаимодействия только с $p < 0,1$.

Fig. 1. MicroRNAs associated with endothelial dysfunction (rectangles on white) and their targets (ellipses on green). Here and in Figures 2–4: minimum threshold of confirmed associations: 3, only $p < 0,1$.

однозначна: с одной стороны, повышение его активности ассоциировано с развитием эндотелиальной дисфункции [15], с другой — некоторые работы рассматривают *PTEN* в качестве противовоспалительного и антифибротического агента, который поддерживает дифференцировку гладкомышечных клеток [16]. Ещё одним потенциально значимым для атерогенеза геном с большим числом ассоциаций оказался ген *CCND2* (кодирует белок циклин D2), который замедляет повреждение эндотелия при развитии атеросклероза [17].

Метаболизм холестерина/липидов

Одним из важнейших пусковых моментов в развитии атеросклероза является нарушение транспорта холестерина и метаболизма липидов. Гиперэкспрессия miR-21 ведёт к уменьшению захвата окисленных липидов макрофагами, снижая образование пенистых клеток [18]. Практически противоположным действием обладает одна из важнейших проатерогенных микроРНК — miR-33a, к эффектам которой относятся ингибирование обратного транспорта холестерина, усиление поглощения макрофагами липопротеинов низкой плотности, аккумуляция пенистых клеток [19]. Целевой для miR-33a ген — фермента *ABCA1* в печени — визуализирован в числе других на рис. 2.

В регуляции этого фермента, в том числе с участием повышенного уровня интерлейкина-8, принимает участие miR-183 [20]. Прямым таргетом последней является ген фактора транскрипции *FOXO1*, снижение экспрессии которого развивается в ответ на увеличение концентрации окисленных липопротеинов низкой плотности и также ведёт к проатерогенным изменениям [21].

Экспрессия miR-329 оказалась повышенной у пациентов с коронарным атеросклерозом в исследовании [22], что ав-

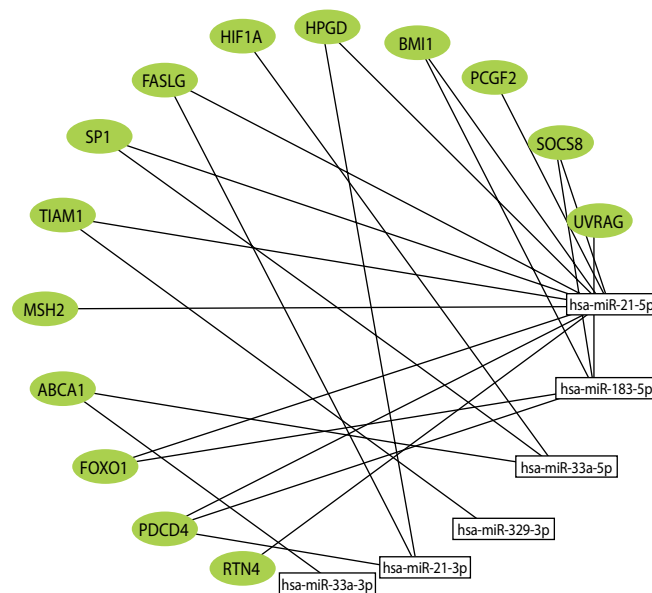


Рис. 2. МикроРНК, ассоциированные с липидным метаболизмом (прямоугольники на белом фоне), и их таргеты (эллипсы на зелёном фоне).

Fig. 2. MicroRNAs associated with lipid metabolism (rectangles on white) and their targets (ellipses on green).

торы связывают с влиянием на ген *ABCA1*; однако подобной ассоциации по данным нашего анализа (рис. 2) не выявлено, что не исключает непрямого воздействия.

Воспаление, оксидативный стресс

С учётом того, что атеросклероз в настоящее время рассматривается как хроническое воспалительное заболевание, актуальным является поиск микроРНК, связанных с регуляцией воспаления и оксидативного стресса. Так, уже упомянутая в контексте липидных альтераций miR-21 играет немаловажную роль в регуляции проатерогенного воспаления, в том числе за счёт воздействия на ген *PTEN* (рис. 3) [23].

Противовоспалительным действием обладает и miR-100, экспрессия которой в бляшках, удалённых в ходе каротидной эндартерэктомии, была обратно пропорциональна степени воспаления [24]. Менее однозначными эффектами обладает miR-146a: в некоторых работах продемонстрировано снижение секреции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-6, -8) и хемокинов [25] под воздействием miR-146; с другой стороны, таргетирование гена *CXCR4* (рис. 3) может приводить к нарушению целостности сосудистой стенки, изменению сократимости гладкомышечных клеток сосудов, изменению барьерной функции эндотелия [26].

Семейство miR-200 (и miR-200c, в частности) — важные агенты оксидативного стресса, ведущие к процессам апоптоза и старения эндотелия [27]. miR-216a также влияет на процессы старения эндотелия и проатерогенного воспаления, а её плазменная концентрация была значимо выше у пациентов с коронарным атеросклерозом [28]. Возможным путём активации воспаления может являться таргетирование гена *SMAD7*, а экспрессия miR-216a прямо коррелировала с таким важным цитокином, как интерлейкин-1 β , в исследовании [29].

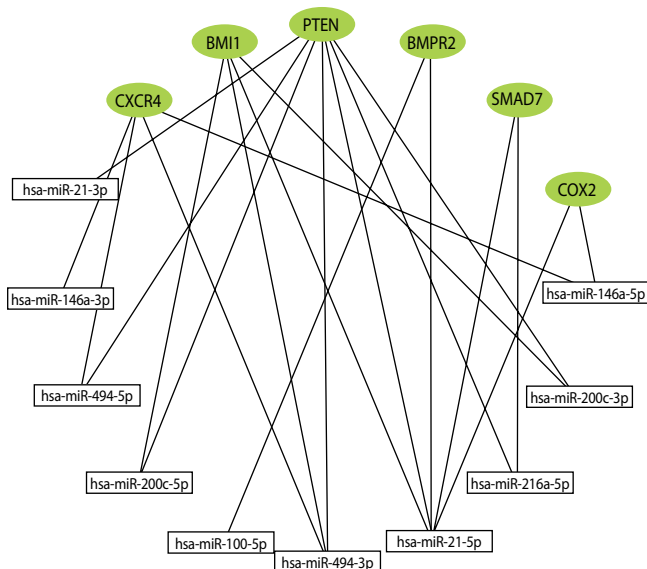


Рис. 3. МикроРНК, ассоциированные с воспалением (прямоугольники на белом фоне), и их таргеты (эллипсы на зелёном фоне).

Fig. 3. MicroRNAs associated with inflammation (rectangles on white) and their targets (ellipses on green).

Одним из важных аспектов воспаления в атерогенезе является активация макрофагов — сложный, разнонаправленный процесс, в регуляции которого в том числе принимает участие miR-494. Показано, что ингибирование этой микроРНК уменьшает степень воспалительной поляризации и дифференцировки макрофагов при атеросклерозе [30].

Регуляция ангиогенеза, пролиферация и миграция гладкомышечных клеток

К данной группе мы отнесли те микроРНК, которые модулируют атерогенез на самых различных его этапах. Одна из наиболее высоко экспрессируемых микроРНК в сосудистой стенке — miR-126 — может являться значимым индикатором нестабильности атеросклеротической бляшки. Так, плазменный уровень miR-126 у пациентов с КА и нестабильными бляшками был ниже, чем в группе сравнения. При этом уровень miR-126 отрицательно коррелировал с показателями нестабильности бляшки [31]. Нами также показано значительное снижение экспрессии miR-126 у пациентов с каротидными стенозами высоких градаций [8].

miR-155 подавляет пролиферацию, миграцию и инвазию гладкомышечных клеток сосудов [32], а совместный с miR-126 таргетный ген *FOXO3* (рис. 4) является важным модулятором воспаления посредством NLRP3 инфламма-сомы [33].

У пациентов с КА повышена экспрессия miR-183, а её сывороточная концентрация ассоциирована с большей толщиной комплекса интима–медиа и более высоким уровнем С-реактивного белка. Гиперэкспрессия miR-183 ведёт к усилению пролиферации и миграции ГМК сосудов, возможно, посредством таргетного влияния на ген *GSK3B* [35] (рис. 4).

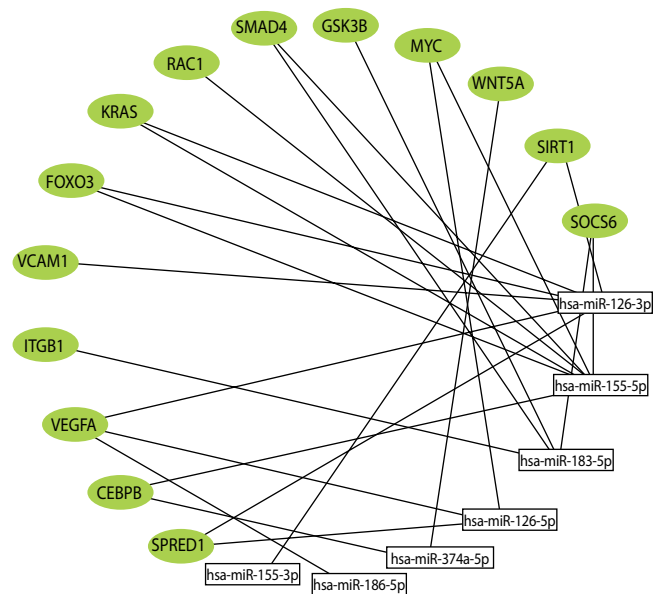


Рис. 4. МикроРНК, ассоциированные с регуляцией ангиогенеза, пролиферацией гладкомышечных клеток (прямоугольники на белом фоне), и их таргеты (эллипсы на зелёном фоне).

Fig. 4. MicroRNAs associated with angiogenesis regulation and proliferation of smooth muscle cells (rectangles on white) and their targets (ellipses on green).

Похожим пропролиферативным эффектом в отношении ГМК сосудистой стенки обладает и гиперэкспрессия miR-186-5p [36]; вероятным патогенетическим путём в этом случае выступает действие этой микроРНК на ген эндотелиального фактора роста *VEGFA*. Одним из целевых генов для miR-374 является *WNT5A* (рис. 4) — он выступает промотирующим фактором в отношении пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов [37]. Этим может объясняться повышение экспрессии miR-374 у пациентов с КА, а также положительная корреляция с толщиной комплекса интима—медиа у этих больных [38].

Одной из потенциально антиатерогенных микроРНК в этой группе может быть miR-532: сывороточная концентрация её была ниже у пациентов с КА, а гиперэкспрессия miR-532 приводила к ингибированию пролиферации и миграции ГМК сосудов [39].

Заключение

Биомаркеры являются важнейшей из составляющих персонализированной медицины, но, помимо этого, они представляют собой значимое связующее звено между фундаментальной и клинической медициной. Атеросклероз как одна из главных причин заболеваемости и смертности в мире находится в авангарде биомаркерного изучения, и микроРНК в настоящее время рассматриваются в качестве новейшего и более дифференцированного технологического подхода к определению этапности атерогенеза. Одним из потенциальных преимуществ микроРНК может являться специфичность некоторых из них в отношении локализации атеросклероза — в частности, наибольший интерес представляют каротидный

и коронарный атеросклероз. Важным отличием микроРНК также можно считать возможность прецизионной коррекции выявляемых изменений с использованием таргетированной терапии на основании валидированных биомаркеров.

Представленный краткий обзор подчеркнул комплексный характер проблемы, сложность выделения одной микроРНК в качестве единственного значимого биомаркера, а также неоднозначную роль этих биомаркеров в звеньях атерогенеза. Остаётся также недостаточно чёткое понимание специфичности микроРНК не только в отношении конкретных нозологий, но и в рамках одного заболевания. Так, например, допустимо ли транспонировать данные, полученные у пациентов с коронарным атеросклерозом, на больных с КА; отличен ли микроРНК-профиль у пациентов с интракраниальным атеросклерозом от пациентов с каротидными стенозами.

В настоящей статье нами была предложена и технологически обоснована панель микроРНК, отражающих основные звенья атерогенеза, для исследования их экспрессии у пациентов с КА. Кроме того, были определены основные совместные таргеты, которые могут являться медиаторами патологического процесса.

Вместе с тем нам представляется, что обилие нерешённых вопросов подчёркивает необходимость дальнейших исследований в этом аспекте и определяет важность новых методологических решений для более широкого внедрения лабораторного анализа микроРНК. Клиническое применение микроРНК у пациентов с КА следует базировать на результатах больших когортных исследований.

Список источников / References

- Mettananda K.C.D., Eshani M.D.P., Wettasinghe L.M. et al. Prevalence and correlates of carotid artery stenosis in a cohort of Sri Lankan ischaemic stroke patients. *BMC Neurol.* 2021; 21: 385. doi: 10.1186/s12883-021-02415-1
- Song P., Fang Z., Wang H. et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob. Health.* 2020; 8(5): e721–e729. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0
- Танашян М.М., Лагода О.В., Раскуражев А.А. и др. Экстра- versus интракраниальный атеросклероз: две грани одной проблемы. *Российский неврологический журнал.* 2022; 27(3): 11–19.
- Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Raskurazhev A.A. et al. Extra- versus intracranial atherosclerosis: two facets of the same problem. *Russian Neurological Journal.* 2022; 27(3): 11–19. (In Russ.) doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-3-11-19
- Раскуражев А.А., Танашян М.М. Роль микроРНК в цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2019; 13(3): 41–46.
- 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
- Кучер А.Н., Назаренко М.С. Роль микро-РНК при атерогенезе. *Кардиология.* 2017; 57(9): 65–76.
- Kucher A.N., Nazarenko M.S. The role of microRNA in atherogenesis. *Cardiology.* 2017; 57(9): 65–76. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2017.9.10022
- Badacz R., Przewlocki T., Legutko J. et al. microRNAs associated with carotid plaque development and vulnerability: the clinician's perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(24): 15645. doi: 10.3390/ijms232415645
- Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Кузнецова П.И., Танашян М.М. МикроРНК как значимые биомаркеры атеросклеротической цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(1): 5–13.

- Raskurazhev A.A., Shabalina A.A., Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M. Micro-RNA as significant biomarkers of cerebrovascular atherosclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022; 16(1): 5–13. (In Russ.) doi: 10.54101/ACEN.2022.1.1
- Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Shabalina A.A., Tanashyan M.M. MicroRNA and hemostasis profile of carotid atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 10974. doi: 10.3390/ijms231810974
- Licursi V., Conte F., Fisco G., Paci P. MIENURNET: an interactive web tool for microRNA-target enrichment and network-based analysis. *BMC Bioinformatics.* 2019; 20(1): 545. doi: 10.1186/s12859-019-3105-x
- Widlansky M.E., Gokce N., Kearney J.F. Jr, Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42(7): 1149–1160. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00994-x
- Deng X., Chu X., Wang P. et al. MicroRNA-29a-3p reduces TNF α -induced endothelial dysfunction by targeting tumor necrosis factor receptor 1. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2019; 18: 903–915. doi: 10.1016/j.omtn.2019.10.014
- Zhang Y., Wang L., Xu J., et al. Up-regulated miR-106b inhibits ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis in atherosclerosis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2020; 53(3): e8960. doi: 10.1590/1414-431X20198960
- Cheng H.S., Sivachandran N., Lau A. et al. MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting pro-inflammatory pathways. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5(7): 1017–1034. doi: 10.1002/emmm.201202318
- Wang C., Liu C., Shi J. et al. Nicotine exacerbates endothelial dysfunction and drives atherosclerosis via extracellular vesicle-miRNA. *Cardiovasc. Res.* 2022; 25:cvac140. doi: 10.1093/cvr/cvac140
- Kuo H.M., Lin C.Y., Lam H.C. et al. PTEN overexpression attenuates angiogenic processes of endothelial cells by blockade of endothelin-1/endothelin B receptor signaling. *Atherosclerosis.* 2012; 221(2): 341–349. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.067

16. Moulton K.S., Li M., Strand K. et al. PTEN deficiency promotes pathological vascular remodeling of human coronary arteries. *JCI Insight*. 2018; 3(4): e97228.
doi: 10.1172/jci.insight.97228
17. Gao Y., Li G., Fan S. et al. Circ_0093887 upregulates CCND2 and SUCNR1 to inhibit the ox-LDL-induced endothelial dysfunction in atherosclerosis by functioning as a miR-876-3p sponge. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2021; 48(8): 1137–1149.
doi: 10.1111/1440-1681.13504
18. Feng J., Li A., Deng J. et al. miR-21 attenuates lipopolysaccharide-induced lipid accumulation and inflammatory response: potential role in cerebrovascular disease. *Lipids Health Dis.* 2014; 13: 27.
doi: 10.1186/1476-511X-13-27
19. Price N.L., Rotllan N., Canfrán-Duque A. et al. Genetic dissection of the impact of miR-33a and miR-33b during the progression of atherosclerosis. *Cell Rep.* 2017; 21(5): 1317–1330.
doi: 10.1016/j.celrep.2017.10.023
20. Tang X.E., Li H., Chen L.Y. et al. IL-8 negatively regulates ABCA1 expression and cholesterol efflux via upregulating miR-183 in THP-1 macrophage-derived foam cells. *Cytokine*. 2019; 122: 154385.
doi: 10.1016/j.cyto.2018.04.028
21. Fan M., Huang Y., Li K. et al. ox-LDL regulates proliferation and apoptosis in VSMCs by controlling the miR-183-5p/FOXO1. *Genes Genomics*. 2022; 44(6): 671–681.
doi: 10.1007/s13258-022-01236-x
22. Rafiei A., Ferns G.A., Ahmadi R. et al. Expression levels of miR-27a, miR-329, ABCA1, and ABCG1 genes in peripheral blood mononuclear cells and their correlation with serum levels of oxidative stress and hs-CRP in the patients with coronary artery disease. *IUBMB Life*. 2021; 73(1): 223–237.
doi: 10.1002/iub.2421
23. Li J., Li K., Chen X. Inflammation-regulatory microRNAs: Valuable targets for intracranial atherosclerosis. *J. Neurosci. Res.* 2019; 97(10): 1242–1252.
doi: 10.1002/jnr.24487
24. Pankratz F., Hohnloser C., Bemtgen X. et al. MicroRNA-100 suppresses chronic vascular inflammation by stimulation of endothelial autophagy. *Circ. Res.* 2018; 122(3): 417–432.
doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311428
25. Yang K., He Y.S., Wang X.Q. et al. MiR-146a inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced lipid accumulation and inflammatory response via targeting toll-like receptor 4. *FEBS Lett.* 2011; 585(6): 854–860.
doi: 10.1016/j.febslet.2011.02.009
26. Döring Y., Noels H., van der Vorst E.P.C. et al. Vascular CXCR4 limits atherosclerosis by maintaining arterial integrity: evidence from mouse and human studies. *Circulation*. 2017; 136(4): 388–403.
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027646
27. Magenta A., Greco S., Gaetano C., Martelli F. Oxidative stress and microRNAs in vascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(9): 17319–17346.
doi: 10.3390/ijms140917319
28. Yang S., Mi X., Chen Y. et al. MicroRNA-216a induces endothelial senescence and inflammation via Smad3/IκBα pathway. *J. Cell Mol. Med.* 2018; 22(5): 2739–2749.
doi: 10.1111/jcmm.13567
29. Yang S., Chen Y., Mi X. et al. MicroRNA-216a promotes endothelial inflammation by smad7/IκBα pathway in atherosclerosis. *Dis. Markers*. 2020; 2020: 8864322.
doi: 10.1155/2020/8864322
30. van Ingen E., Foks A.C., Woudenberg T. et al. Inhibition of microRNA-494-3p activates Wnt signaling and reduces proinflammatory macrophage polarization in atherosclerosis. *Mol. Ther. Nucleic Acids*. 2021; 26: 1228–1239.
doi: 10.1016/j.omtn.2021.10.027
31. Zhu L., Wang Y., Qiao F. microRNA-223 and microRNA-126 are clinical indicators for predicting the plaque stability in carotid atherosclerosis patients. *J. Hum. Hypertens*. 2022.
doi: 10.1038/s41371-022-00760-3
32. Chen L., Zheng S.Y., Yang C.Q. et al. MiR-155-5p inhibits the proliferation and migration of VSMCs and HUVECs in atherosclerosis by targeting AKT1. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019; 23(5): 2223–2233.
doi: 10.26355/eurrev.201903.17270
33. Xu W., Qian L., Yuan X., Lu Y. MicroRNA-223-3p inhibits oxidized low-density lipoprotein-mediated NLRP3 inflammasome activation via directly targeting NLRP3 and FOXO3. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2022; 81(3): 241–253.
doi: 10.3233/CH-211232
34. Sun B., Shan Z., Sun G., Wang X. Micro-RNA-183-5p acts as a potential diagnostic biomarker for atherosclerosis and regulates the growth of vascular smooth muscle cell. *J. Chin. Med. Assoc.* 2021; 84(1): 33–37.
doi: 10.1097/JCMA.0000000000000433
35. Xu H., Cui Y., Liu X. et al. miR-1290 promotes IL-8-mediated vascular endothelial cell adhesion by targeting GSK-3β. *Mol. Biol. Rep.* 2022; 49(3): 1871–1882.
doi: 10.1007/s11033-021-06998-3
36. Sun B., Cao Q., Meng M., Wang X. MicroRNA-186-5p serves as a diagnostic biomarker in atherosclerosis and regulates vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Cell Mol. Biol. Lett.* 2020; 25: 27.
doi: 10.1186/s11658-020-00220-1
37. Shi Y., Li H., Gu J. et al. Wnt5a/Ror2 promotes vascular smooth muscle cells proliferation via activating PKC. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2022; 60(3): 271–279.
doi: 10.5603/FHC.a2022.0026
38. Wang W., Ma F., Zhang H. MicroRNA-374 is a potential diagnostic biomarker for atherosclerosis and regulates the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2020; 10(4): 687–694.
doi: 10.21037/cdt-20-444
39. Sun H., Wu S., Sun B. MicroRNA-532-5p protects against atherosclerosis through inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2020; 10(3): 481–489.
doi: 10.21037/cdt-20-91

Информация об авторах

Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Раскуражев Антон Алексеевич — к.м.н., врач-невролог, с.н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Кузнецова Полина Игоревна — к.м.н., врач-невролог, н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Мазур Андрей Сергеевич — аспирант 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>

Шабалина Алла Анатольевна — д.м.н., в.н.с., рук. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Marine M. Tanashyan — D. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for research, Head, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Anton A. Raskurazhev — Cand. Sci. (Med.), neurologist, senior researcher, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Polina I. Kuznetsova — Cand. Sci. (Med.), neurologist, researcher, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Andrey S. Mazur — postgraduate student, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>

Alla A. Shabalina — D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics (with clinical laboratory diagnostics), Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.