

Циркулирующие микроРНК и развитие коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии

Киселева А. В.¹, Сотникова Е. А.¹, Куценко В. А.¹, Жарикова А. А.^{1,2}, Ершова А. И.¹, Мешков А. Н.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Коронарное коллатеральное кровообращение (ККК), формирующееся выше зоны хронической окклюзии коронарной артерии, является альтернативным кровоснабжением ишемизированного миокарда и повышает выживаемость среди пациентов с ишемической болезнью сердца. В связи с этим идентификация новых маркеров, связанных с выраженностью ККК, имеет диагностический потенциал для стратификации пациентов. Показано, что циркулирующие микроРНК (микро рибонуклеиновые кислоты) играют важную роль практически во всех аспектах деятельности сердечно-сосудистой системы, в т.ч. продемонстрирована связь ряда микроРНК с выраженностью ККК. Цель обзора — рассмотрение основных современных исследований, посвященных изучению ассоциации циркулирующих микроРНК и выраженности ККК при наличии хронической окклюзии коронарной артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца, с последующим функциональным анализом выявленных микроРНК.

Ключевые слова: микроРНК, коронарное коллатеральное кровообращение, хроническая окклюзия коронарной артерии, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/09-2024

Рецензия получена 24/09-2024

Принята к публикации 02/10-2024



Для цитирования: Киселева А. В., Сотникова Е. А., Куценко В. А., Жарикова А. А., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Циркулирующие микроРНК и развитие коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(10):4190. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4190. EDN OPXTFM

Circulating microRNAs and collateral circulation in coronary chronic total occlusion

Kiseleva A. V.¹, Sotnikova E. A.¹, Kutsenko V. A.¹, Zharikova A. A.^{1,2}, Ershova A. I.¹, Meshkov A. N.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Coronary collateral circulation (CCC) above the coronary chronic total occlusion is an alternative blood supply to the ischemic myocardium and increases survival among patients with coronary artery disease. In this regard, identification of novel markers associated with the CCC severity has diagnostic potential for patient stratification. It has been shown that circulating microRNAs play an important role in almost all cardiovascular aspects, including the association of some microRNAs with the CCC severity. The aim of this review is to consider the main modern studies on association of circulating microRNAs and CCC severity in coronary chronic total occlusion in patients with coronary artery disease, followed by a functional analysis of the identified microRNAs.

Keywords: microRNA, coronary collateral circulation, coronary chronic total occlusion, coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

Kiseleva A. V.* ORCID: 0000-0003-4765-8021, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
sanyutabe@gmail.com

Received: 09/09-2024

Revision Received: 24/09-2024

Accepted: 02/10-2024

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sanyutabe@gmail.com

[Киселева А. В.* — к.б.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, в.н.с., ORCID: 0000-0003-4765-8021, Сотникова Е. А. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Куценко В. А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатория биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Жарикова А. А. — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики, старший преподаватель факультета биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

For citation: Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Kutsenko V. A., Zhari-kova A. A., Ershova A. I. Meshkov A. N., Drapkina O. M. Circulating microRNAs and collateral circulation in coronary chronic total

occlusion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(10):4190. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4190. EDN OPXTFM

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ККК — коронарное коллатеральное кровообращение, кПЦР — количественная полимеразная цепная реакция, КС — коллатеральное соединение, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота (РНК), мяРНК — малая ядерная РНК (small nuclear RNA, snRNA), мякРНК — малая ядрышковая РНК (small nucleolar RNA, snoRNA), ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, CFIP — pressure-derived collateral flow index (индекс коллатерального кровотока, рассчитанный с помощью измерения давления), NGS — Next Generation Sequencing (секвенирование следующего поколения), TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction (тромболизис при инфаркте миокарда).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Коронарное коллатеральное кровообращение является альтернативным кровоснабжением ишемизированного миокарда.
- Возможность определения потенциала для развития коронарного коллатерального кровообращения у пациентов без инвазивного вмешательства имеет большое клиническое значение.
- Циркулирующие микроРНК играют важную роль практически во всех аспектах деятельности сердечно-сосудистой системы.

Что добавляют результаты исследования?

- Большинство изученных микроРНК были проанализированы лишь в одной из включенных в обзор работ, поэтому требуются более крупные, в т.ч. многоцентровые, исследования.
- Недостаточно валидированных данных для принятия решения об использовании микроРНК в клинической практике у пациентов с хронической окклюзией коронарной артерии.
- Функциональный анализ, проведенный для включенных в обзор микроРНК, показал их потенциальную роль в регуляции экспрессии генов, продукты которых, вероятно, участвуют в сердечно-сосудистых патологиях.

Key messages

What is already known about the subject?

- Coronary collateral circulation is an alternative blood supply to the ischemic myocardium.
- The ability to determine the potential for coronary collateral circulation in patients without invasive intervention is of great clinical importance.
- Circulating microRNAs play an important role in almost all aspects of the cardiovascular system.

What might this study add?

- Most of the studied microRNAs were analyzed in only one of the studies included in the review; so larger studies, including multicenter ones, are required.
- There is insufficient validated data to make a decision on the use of microRNAs in clinical practice in patients with coronary chronic total occlusion.
- The functional analysis performed for the microRNAs included in the review showed their potential role in regulating the expression of genes whose products are likely to be involved in cardiovascular pathologies.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти и инвалидности во всем мире [1, 2]. Хроническая окклюзия коронарной артерии (ХОКА) представляет собой серьезную клиническую проблему в спектре ИБС [3]. В связи с этим необходимы терапевтические стратегии, способствующие развитию хорошего коронарного коллатерального кровообращения (ККК), функционирующего как естественный обходной путь, поддерживающий снабжение кровью миокарда [4].

ККК формируется выше зоны ХОКА и играет жизненно важную роль в поддержании функционирования сердца, повышая выживаемость пациентов при ИБС и других неблагоприятных сердечных событиях [3, 5–7]. ХОКА определяется как отсутствие антеградного кровотока, 0 по классификации TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), с предполагаемой продолжительностью не <3 мес. [8]. ХОКА диагностируется у 16–52% пациентов с ИБС [9–12].

В отличие от пациентов с неокклюзионной ИБС, пациенты с ХОКА обычно имеют предшествующий инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий и сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет и артериальная гипертензия [9]. ХОКА можно рассматривать как финальную стадию обструктивной ИБС, и она ассоциирована с негативным долгосрочным прогнозом [13].

Большое клиническое значение имеет изучение механизмов формирования ККК, а также выявление биомаркеров выраженности ККК [14]. Одним из наиболее важных процессов в развитии ККК является ангиогенез [4], который зависит от многочисленных факторов, включая гипоксию, сахарный диабет, артериальную гипертензию, воспаление, эффекты которых опосредованы в частности выработкой факторов роста, но они не могут полностью объяснить механизм образования ККК [15].

В большинстве исследований для выявления пациентов с недостаточной коллатерализацией при-

меняют инвазивные методы на основе ангиографических данных (классификации по Rentrop [16] и по Werner [17]), а также на основе индекса коллатерального кровотока, рассчитанный с помощью измерения давления (pressure-derived collateral flow index, CFIp) [18–20].

Классификация по Rentrop основана на степени заполнения окклюзированного сосуда, классификация по Werner учитывает размер коллатералей на основе размера диаметра коллатерального соединения (КС) [21]. CFIp — метод, используемый для количественной оценки эффективности ККК в сердце [5] на основании измерения давления в аорте, в коронарной артерии дистальнее окклюзии и центрального венозного давления [3]. Однако с его помощью невозможно оценить ККК в контрольных группах здоровых людей [5].

В связи с тем, что развитие ККК оценивают, главным образом, с помощью инвазивных процедур, таких как коронарография, возможность выявлять циркулирующие биомаркеры, позволяющие различать пациентов с достаточно или недостаточно развитым ККК, имела бы большое клиническое значение [22, 23]. Недавние исследования показали, что микроРНК играют важную роль практически во всех аспектах сердечно-сосудистой деятельности [24] и могут стать потенциальными неинвазивными биомаркерами сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС [5, 25, 26].

МикроРНК — это короткие некодирующие одностранные РНК (18–25 нуклеотидов), которые, взаимодействуя с матричной РНК (мРНК), участвуют в клеточной регуляции путем изменения уровня экспрессии генов, при этом одна микроРНК способна регулировать сотни мРНК [27]. МикроРНК, в зависимости от степени комплементарности микроРНК и мРНК, могут подавлять генную экспрессию с помощью деградации мРНК или ингибирования трансляции [28]. До одной трети всех мРНК подвергаются регуляции, опосредованной микроРНК [29, 30].

Несмотря на то, что недавние исследования продемонстрировали важную роль микроРНК в регуляции ангиогенеза, артериогенеза и ремоделирования сосудов [5, 14, 23, 28, 31], данных об ассоциации микроРНК с выраженностью ККК немного.

Цель обзора — рассмотрение результатов основных современных исследований, посвященных изучению ассоциации циркулирующих микроРНК и выраженности ККК при наличии ХОКА у пациентов с ИБС, с последующим функциональным анализом выявленных микроРНК.

Методологические подходы

Поиск литературных источников был проведен по заголовкам, аннотациям и ключевым словам в системах индексирования научных публикаций

(Google Scholar, PubMed, eLIBRARY) с использованием следующих запросов: "микроРНК + окклюзия", "микроРНК + коллатерал", "microRNA + occlusion", "microRNA + collateral". Глубина поиска составила 10 лет. В обзор были включены только оригинальные исследования. В обзоре представлены обобщенные и систематизированные данные 13 литературных источников, посвященных поиску ассоциаций циркулирующих микроРНК с ККК у пациентов с ИБС и ХОКА.

Кроме того, критериями выбора публикаций были: наличие ИБС и разделение пациентов на группы с достаточно или недостаточно развитым ККК с применением известных классификаций (по Rentrop или Werner) или на основе CFIp. В результате литературного поиска были отобраны 13 источников, посвященных поиску ассоциаций циркулирующих микроРНК с ККК у пациентов с ИБС и ХОКА. В обзоре представлены обобщенные и систематизированные данные этих исследований.

Для микроРНК, показавших ассоциации с ККК в анализируемых исследованиях, был проведен функциональный анализ с помощью базы данных MSigDB¹ [32]. Для полученных мРНК был выполнен анализ обогащения на основании баз данных по генной аннотации Gene ontology (GO)² [33] категории биологические процессы (BP, biological process) и базы данных метаболических путей KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)³ [34].

Результаты

На основании проведенного анализа литературы было найдено 13 исследований, посвященных поиску ассоциаций циркулирующих микроРНК с ККК у пациентов с ХОКА (таблица 1). Все они выполнены на небольших выборках (от 26 до 249 человек). Только одно из исследований было проведено на двух независимых когортах [31]: обучающая когорта для анализа с помощью секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) включала пациентов с ИБС с недостаточно (n=5) и достаточно развитым (n=5) ККК, а валидационная когорта для анализа с помощью количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) в режиме реального времени с обратной транскрипцией состояла из пациентов с ИБС с недостаточно (n=20) и достаточно развитым ККК (n=18) и здоровых лиц (контрольная группа, n=18). К сожалению, информация по сравнению уровней

¹ База данных MSigDB. <https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb> (2 October 2024).

² База данных по генной аннотации Gene ontology. <https://geneontology.org/> (2 October 2024).

³ База данных метаболических путей Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html> (2 October 2024).

Таблица 1

Исследования, выявившие ассоциации циркулирующих микроРНК с ККК у пациентов с ХОКА

Исследование	Описание и размер выборки	Определение ККК	Биоматериал	микроРНК, изучаемые с помощью кПЦР	микроРНК, для которых выявлены ассоциации
Nie X, et al. (2014) [35]	Пациенты с ИБС (n=120), из них 64 — с Д-ККК и 56 — с НД-ККК. Контрольная группа — здоровые участники (n=30).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0 и 1) и Д-ККК (2 и 3).	плазма	miR-126	miR-126
Gascón J, et al. (2015) [36]	Пациенты с ОКС (n=43), из них 16 — с открытой и 27 — с окклюзированной коронарной артерией.	Две группы пациентов: с TIMI 0 или 1 (окклюзированная коронарная артерия), с TIMI 2 или 3 (открытая коронарная артерия).	сыворотка	miR-1, miR-16, miR-34a, miR-122, miR-124, miR-208b, miR-133a/b, miR-375, miR-499	miR-133a, miR-133b, miR-34a, miR-124, miR-134
Hakimzadeh N, et al. (2015) [5]	Пациенты с ХОКА (n=41): из них 27 — с низким и 14 — с высоким CFIP. Контрольная группа — здоровые участники (n=19).	Высокий (>0,39) и низкий CFIP (<0,39).	цитратная плазма	miR423-5p, miR10b, miR30d, miR126	miR423-5p, miR10b, miR30d, miR-126
Wang J, et al. (2016) [23]	Пациенты с ИБС (n=78), из них 44 — с НД-ККК и 34 — с Д-ККК. Контрольная группа — здоровые участники без ИБС (n=34).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0 и 1) и Д-ККК (2 и 3).	плазма	miR-146a	miR-146a
Hakimzadeh N, et al. (2017) [6]	Пациенты с ХОКА (n=26), из них 14 — с высоким и 12 — с низким CFIP.	Высокий (>0,39) и низкий CFIP (<0,39).	моноциты	miR151a-3p, miR3607-3p, miR30b-5p, miR339-5p, miR122-5p, miR1307-5p, miR126-5p, miR155-5p	miR126-5p, miR155-5p, miR339-5p, miR30b-5p
Hou S, et al. (2017) [37]	Пациенты с ИБС (n=47, из них 25 — с НД-ККК и 22 — с Д-ККК).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0 и 1) и Д-ККК (2 и 3).	сыворотка	miR-939	miR-939
Wang J, et al. (2017) [38]	Пациенты с ИБС (n=78), из них 44 — с НД-ККК и 34 — с Д-ККК. Контрольная группа — здоровые участники без ИБС (n=34).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0 и 1) и Д-ККК (2 и 3).	плазма	miR-155	miR-155
Zhu L-P, et al. (2017) [31]	Две независимые когорты (n=66): обучающая когорта (n=10) из пациентов с ИБС по 5 с Д-ККК и НД-ККК, валидационная когорта (n=56) из пациентов с ИБС, из них 20 — с НД-ККК и 18 — с Д-ККК, и контрольная группа — здоровые участники (n=18, только для miR-15b-5p).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0 и 1) и Д-ККК (2 и 3).	плазма	hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-126-3p, hsa-miR-92a-3p	hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-126-3p
Fei Y, et al. (2018) [14]	Пациенты с ИБС (n=249), из них 76 — с Д-ККК и 92 — с НД-ККК. Контрольная группа — здоровые участники (n=81).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0 и 1) и Д-ККК (2 и 3).	плазма	miR-503	miR-503
Gao W, et al. (2022) [7]	Две когорты: NGS (n=9), из них 5 — с ИБС и 4 — с ХОКА; кПЦР (n=68): 46 — с ХОКА, из них 17 — с недостаточно и 27 — с достаточно развитым КС, контрольная группа — пациенты с ИБС (стеноз 50–90%) (n=22).	Классификация по Werner: недостаточно (0 или 1) и достаточно развитое КС (2).	плазма	hsa-miRNA-494-3p, hsa-miRNA-495-3p, hsa-miRNA-329-3p	hsa-miRNA-494-3p, hsa-miRNA-495-3p, hsa-miRNA-329-3p
Gao W, et al. (2024) [39]	Пациенты (n=146): 50 — с ИБС со стенозом 50–90%, 46 — с ХОКА, из них 17 — с недостаточно и 27 — с достаточно развитым КС, контрольная группа — без значимого коронарного стеноза, подтвержденного ангиографией (n=50).	Классификация по Werner: недостаточно (0 или 1) и достаточно развитое КС (2).	плазма	hsa-miR-495-3p	hsa-miR-495-3p

Таблица 1. Продолжение

Исследование	Описание и размер выборки	Определение ККК	Биоматериал	микроРНК, изучаемые с помощью кПЦР	микроРНК, для которых выявлены ассоциации
Vural MG, et al. (2024) [3]	Пациенты с ХОКА (n=36), из них 19 — с НД-ККК и 17 — с Д-ККК (n=17).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0 и 1) и Д-ККК (2 и 3).	кровь	miR-10a, miR-19a, miR-21, miR-23b, miR-26a, miR-92a, miR-126, miR-130a, miR-663, let7d	miR-10a, miR-19a, miR-21, miR-23b, miR-26a, miR-92a, miR-126, miR-130a, miR-663, let7d
Киселева А. В. и др. (2024) [40]	Пациенты с ХОКА (n=23), из них 13 — с Д-ККК и 10 — с НД-ККК, контрольная группа — пациенты без значимого стеноза (<50%) (n=20).	Классификация по Rentrop: НД-ККК (0) и Д-ККК (3).	плазма	hsa-miR-126-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-210-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-451a, hsa-miR-503-5p	hsa-miR-126-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-15b-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-451a

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, Д-ККК — достаточно развитое коронарное коллатеральное кровообращение, ККК — коронарное коллатеральное кровообращение, кПЦР — количественная полимеразная цепная реакция, КС — коллатеральное соединение, микроРНК — короткие некодирующие одноцепочечные РНК, НД-ККК — недостаточно развитое ККК, ОКС — острый коронарный синдром, РНК — рибонуклеиновая кислота, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, CFIP — индекс интракоронарного коллатерального кровотока, полученный под давлением, NGS — секвенирование следующего поколения, TIMI — тромболитический индекс при инфаркте миокарда.

экспрессии между группами с достаточно и недостаточно развитым ККК и контрольной группой представлена только для одной из изучавшихся микроРНК — miR-15b-5p [31].

Разделение пациентов с достаточно или недостаточно развитым ККК в 8 работах [3, 14, 23, 31, 35, 37, 38, 40] было выполнено по классификации Rentrop, которая ограничивается оценкой коллатеральных сосудов диаметром >100 мкм [3, 18]. В большинстве исследований пациенты с ИБС и ХОКА разделяются на группы по классификации по Rentrop следующим образом: недостаточно развитое ККК (0 и 1) и достаточно развитое ККК (2 и 3).

В двух исследованиях применялась классификация по Werner [7, 39]: к группе с недостаточно развитым КС относятся оценки 0 или 1, а к группе достаточно развитым КС — оценка 2 [7, 39]. В двух других работах использовался метод CFIP [5, 6], где пациенты с ИБС и ХОКА разделяются на группы с высоким (>0,39) и низким (<0,39) CFIP.

В работе Gasoń J, et al. (2015) не проводилось разделение пациентов на группы с достаточно и недостаточно развитым ККК, пациенты с неосложненным острым коронарным синдромом были классифицированы в зависимости от состояния инфаркт-связанной коронарной артерии: открытого и окклюзированного [36]. Это исследование было включено в обзор, т.к. сравнение экспрессии изучаемых микроРНК проводилось в группах ХОКА и ИБС без ХОКА.

В качестве метода количественного определения микроРНК во всех работах использовалась кПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией. Кроме того, в трех исследованиях

применялся метод NGS для идентификации микроРНК, которые могут участвовать в развитии коллатеральных сосудов [6, 7, 31]. Во всех работах оценивалась экспрессия небольшого числа микроРНК (от 1 до 10).

В исследованиях, включенных в настоящий обзор, микроРНК для валидации были отобраны на основании анализа тотальной микроРНК с помощью NGS [6, 7, 31, 39] или большого числа микроРНК (n=750) [5] с помощью кПЦР или на основании литературных данных, указывающих на их связь с ангиогенезом [14, 23, 35, 38], механочувствительностью [3], ИБС [40], ишемией [36], ХОКА с недостаточно и достаточно развитым ККК [40].

Суммарно во всех работах статистически значимые ассоциации были выявлены для 30 микроРНК (таблица 2). Только 8 микроРНК (miR-15b, miR-21, miR-92a, miR-126, miR-146a, miR-155, miR-495, miR-503) были включены более чем в одно исследование. Однако ни для одной из 8 микроРНК подтвердить полученные результаты не удалось. В большинстве случаев полученные различия могут быть объяснены небольшими размерами выборок, разными контрольными группами (пациенты с ИБС без ХОКА или здоровые участники), методиками категоризации ККК, выделения и определения уровней микроРНК, а также тем, что не указано, какая именно зрелая микроРНК была использована в исследовании (с какого из двух концов исходной пре-микроРНК была образована изучаемая микроРНК).

Целесообразно отдельно обсудить исследование [3], в котором в качестве изучаемого показателя использовался транскоронарный гра-

Таблица 2

МикроРНК, ассоциированные с ККК у пациентов с ХОКА

МикроРНК	Идентификатор в статье	Размер выборки (n)	Группы сравнения							Источник литературы
			Д-ККК vs НД-ККК	Д-ККК vs ИБС	НД-ККК vs ИБС	ХОКА vs ИБС	Д-ККК vs ЗУ	НД-ККК vs ЗУ	ХОКА vs ЗУ	
let-7d	let7d	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-10a	miR-10a	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-10b	miR10b	60	↓	—	—	—	—	—	not sig	[5]
miR-15b	hsa-miR-15b-5p	56	↓	—	—	—	↓	↓	—	[31]
	hsa-miR-15b-5p	43	not sig	↓	not sig	not sig	—	—	—	[40]
miR-19a	miR-19a	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-21	miR-21	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
	hsa-miR-21-5p	43	not sig	not sig	not sig	not sig	—	—	—	[40]
miR-23a	hsa-miR-23a-3p	43	not sig	↓	not sig	↓	—	—	—	[40]
miR-23b	miR-23b	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-26a	miR-26a	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-30b	miR30b-5p	26	↑	—	—	—	—	—	—	[6]
miR-30d	miR30d	60	↓	—	—	—	—	—	↑	[5]
miR-34a	miR-34a	43	—	—	—	↑	—	—	—	[36]
miR-92a	hsa-miR-92a-3p	56	not sig	—	—	—	—	—	—	[31]
	miR-92a	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-124	miR-124	43	—	—	—	↑	—	—	—	[36]
miR-126	miR-126	120	↑	—	—	—	—	—	↓	[35]
	miR-126	60	↓	—	—	—	—	—	↑	[5]
	hsa-miR-126-3p	56	↓	—	—	—	—	—	—	[31]
	miR126-5p	26	↑	—	—	—	—	—	—	[6]
	miR-126	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
	hsa-miR-126-5p	43	not sig	↓	not sig	↓	—	—	—	[40]
	miR-130a	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-133a	miR-133a	43	—	—	—	↑	—	—	—	[36]
miR-133b	miR-133b	43	—	—	—	↑	—	—	—	[36]
miR-134	miR-134	43	—	—	—	↑	—	—	—	[36]
miR-146a	hsa-miR-146a-5p	112	↑	—	—	—	↑	↓	—	[23]
	hsa-miR-146a-5p	43	not sig	not sig	not sig	not sig	—	—	—	[40]
miR-155	miR-155	112	↓	—	—	—	not sig	↑	—	[38]
	miR155-5p	26	↑	—	—	—	—	—	—	[6]
	hsa-miR-155-5p	43	not sig	↓	not sig	not sig	—	—	—	[40]
miR-329	hsa-miR-329-3p	68	↓	—	—	↓	—	—	—	[7]
miR-339	miR-339-5p	26	↑	—	—	—	—	—	—	[6]
miR-423	miR423-5p	60	↓	—	—	—	—	—	not sig	[5]
miR-451a	hsa-miR-451a	43	not sig	↑	not sig	not sig	—	—	—	[40]
miR-494	hsa-miR-494-3p	68	↓	—	—	↓	—	—	—	[7]
miR-495	hsa-miR-495-3p	68	↓	—	—	↓	—	—	—	[7, 39]
miR-503	miR-503	249	↓	—	—	—	↓	↓	—	[14]
	hsa-miR-503-5p	43	not sig	not sig	not sig	not sig	—	—	—	[40]
miR-663	miR-663	36	sig	—	—	—	—	—	—	[3]
miR-939	hsa-miR-939-5p	47	↓	—	—	—	—	—	—	[37]

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца без ХОКА, ЗУ — здоровые участники, ККК — коронарное коллатеральное кровообращение, микроРНК — короткие некодирующие одноцепочечные РНК, НД-ККК — недостаточно развитое коллатеральное кровообращение, РНК — рибонуклеиновая кислота, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, Д-ККК — достаточно развитое коллатеральное кровообращение, not sig — незначимые различия, sig — значимые различия, ↑ — повышенный уровень экспрессии, ↓ — сниженный уровень экспрессии, vs — против.

диент — разница между экспрессией микроРНК в корне аорты и экспрессией микроРНК в правом предсердии/коронарном синусе. Ассоциация

транскоронарных градиентов и развития ККК не может сравниваться с ассоциацией экспрессии микроРНК и развития ККК. Поэтому эта работа

не будет рассматриваться далее, при обсуждении сравнения уровней экспрессии.

МикроРНК miR-126 была проанализирована в 5 работах [5, 6, 31, 35, 40]. Во всех 5 исследованиях общим было сравнение групп пациентов с достаточно и недостаточно развитым КKK: в двух экспрессия miR-126 была повышена [6, 35], в двух — снижена [5, 31], в одном значимых ассоциаций не обнаружено [40]. Кроме того, был выявлен значимо повышенный [5] и сниженный [35] уровень экспрессии в группе пациентов с ХОКА по сравнению со здоровыми участниками. Стоит отметить, что в трех исследованиях не была указана конкретная зрелая микроРНК (-3p или -5p) [3, 5, 35], в двух указана форма hsa-miR-126-5p [6, 40], в одном — hsa-miR-126-3p [31].

МикроРНК miR-155 была проанализирована в трех исследованиях [6, 38, 40], в которых совпало определение групп сравнения: пациенты с достаточно развитым КKK против таковых с недостаточно развитым КKK. Выявленное направление изменения уровня экспрессии было разным во всех трёх работах: снижение экспрессии [38], повышение [6], отсутствие значимых изменений экспрессии [40]. В исследовании [38] нет указания точной формы микроРНК, тогда как в двух других указано, что анализировалась hsa-miR-155-5p [6, 40].

Для микроРНК miR-92a получены значимые различия в уровне экспрессии между группами пациентов с достаточно и недостаточно развитым КKK только в одном [3] из двух исследований [3, 31].

Для 4 микроРНК (miR-15b-5p [31, 40], miR-21 [3, 40], miR-146a-5p [23, 40], miR-503 [14, 40]) данные об уровне экспрессии для групп пациентов с достаточно и недостаточно развитым КKK получены как минимум в двух исследованиях, одно из которых [40]. Для каждой микроРНК в исследовании [40] подтверждения ранее обнаруженных ассоциаций не получено.

Для микроРНК hsa-miR-495-3p значимые различия в уровне экспрессии были получены в двух исследованиях [7, 39], уровень экспрессии был снижен в группе хорошего КС по сравнению с плохим, а также в группе ХОКА по сравнению с ИБС без ХОКА. Однако в этих исследованиях в точности совпадает размер выборки и подгрупп пациентов. Это вызывает сомнения в независимости исследованных выборок.

Функциональный анализ с помощью базы данных MSigDB [32] был выполнен для всех 30 микроРНК, показавших ассоциации с КKK в анализируемых исследованиях. Из 30 микроРНК, включенных в анализ, для 26 микроРНК (let-7d, miR-10a, miR-10b, miR-15b, miR-19a, miR-21, miR-23a, miR-23b, miR-26a, miR-30b, miR-30d, miR-34a, miR-124, miR-126, miR-130a, miR-133a, miR-133b, miR-134, miR-146a, miR-155, miR-329, miR-339, miR-423,

miR-494, miR-495, miR-503) было выявлено 3886 мРНК, которые потенциально являются мишенью для хотя бы одной из исследуемых микроРНК. Для полученных 3886 мРНК был выполнен анализ обогащения на основании баз данных GO [33] и KEGG [34]. В результате с помощью GO (BP) было выявлено обогащение 1787 GO BP категорий, среди которых есть те, которые относятся к биологическим процессам, которые могут быть вовлечены в развитие КKK, такие как: регуляция клеточного роста (GO:0001558, regulation of cell growth), развитие артерий (GO:0060840, artery development), позитивная регуляция ангиогенеза (GO:0045766, positive regulation of angiogenesis). Аналогично по результатам анализа метаболических путей KEGG было выявлено обогащение 145 путей, среди которых можно выделить те, которые ассоциированы с сердечно-сосудистыми процессами, например, атеросклероз (hsa05417, lipid and atherosclerosis), сигнальный путь факторов роста эндотелия сосудов (hsa04370, VEGF signaling pathway). Таким образом, эти микроРНК могут быть вовлечены в регуляцию экспрессии генов, продукты которых, вероятно, участвуют в развитии сердечно-сосудистых патологий.

Поскольку количество таргетов микроРНК оказалось слишком большим, чтобы ожидать конкретного функционального результата, был реализован анализ обогащения для набора таргетов микроРНК, которые поддержаны как минимум двумя микроРНК (n=2126). В результате было выявлено обогащение 1230 GO BP категорий и 102 метаболических пути по данным базы KEGG. При сокращении общего количества таргетов ≥ 2 раза количество обогащенных категорий сократилось незначительно. Как и исходный анализ, анализ усеченного списка таргетных мРНК показал обогащение довольно общих и крупных категорий, что может свидетельствовать о дисперсии функций таргетов для исследуемого набора мРНК. Это, в свою очередь, позволяет предположить, что все исследуемые в обзоре микроРНК принимают участие в регуляции большого количества разнообразных и важных процессов для жизнедеятельности клетки и организма в целом. Ограничением проведенного биоинформатического анализа является отсутствие экспериментального подтверждения для получения более точных утверждений.

Основным недостатком исследований по ассоциации уровней экспрессии микроРНК с КKK является то, что они проведены на небольших выборках (до 249 участников) и только одна на двух независимых когортах [31]. Кроме того, отсутствует стандартизация в выборе контрольной группы, например, в части работ это здоровые люди [5, 14, 23, 31, 35, 38], тогда как в других — это пациенты с ИБС без значимого стеноза или ИБС без ХОКА [39, 40].

В 5 исследованиях присутствовали только пациенты с ИБС с достаточно и недостаточно развитым ККК [3, 6, 7, 36, 37]. В исследованиях применяются разные методы оценки ККК: классификация ККК по Rentrop [3, 14, 23, 31, 35, 37, 38], классификация по Werner [7, 39] и CFIp [5, 6].

При работе с образцами плазмы или сыворотки многие факторы на всех этапах процесса могут повлиять на результат анализа, поэтому для сравнения результатов важно свести к минимуму различия на преаналитическом (сбор, обработка и хранение плазмы), аналитическом (экстракция, синтез комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и кПЦР) этапах и этапе статистической обработки данных (нормализация) [27, 41, 42].

В рассмотренных в настоящем обзоре исследованиях для получения циркулирующих микроРНК использовались разные типы образцов. Чаще всего биоматериалом служила плазма крови [7, 14, 23, 31, 35, 38–40], реже — сыворотка [36, 37], цитратная плазма [5], моноциты [6] и образцы крови из коронарной аорты и правого предсердия или коронарного синуса, позволяющие измерить транскоронарные градиенты [3]. Ранее было продемонстрировано, что уровень экспрессии микроРНК в разных типах образцов не сопоставим даже у одного и того же человека [43, 44]; это затрудняет сравнение результатов исследований, проводимых с использованием разных биоматериалов [27].

На уровень экспрессии микроРНК могут влиять и другие факторы [45]. Например, при сахарном диабете нарушается формирование сети коллатеральных коронарных артерий [46] и снижается экспрессия нескольких микроРНК, включая miR-126 [47]. Было показано, что на экспрессию микроРНК влияет лекарственная терапия такими препаратами, как аспирин и статины [6, 48]. В одном из исследований группы пациентов с достаточно и недостаточно развитым ККК различались по доле лиц, принимающих статины [6].

К различным результатам детекции может приводить использование разных протоколов выделения микроРНК [27, 41, 42]. В одном из исследований были использованы разные наборы для выделения в группе пациентов с ХОКА и в контрольной группе [5]. Поскольку микроРНК становятся потенциальными циркулирующими биомаркерами для диагностики или прогнозирования широкого спектра заболеваний, количественная оценка микроРНК требует тщательного преаналитического анализа, а контроль качества образцов становится решающим [43].

При использовании методов количественного определения микроРНК требуется нормализация для учета и корректировки различий между образцами, в то же время различные методы нормализации могут привести к противоречивым результатам [27, 49].

Для нормализации можно использовать повсеместно экспрессируемую эндогенную микроРНК, например, малую ядерную РНК (мяРНК, snRNA) U6 [50, 51], а также экзогенные микроРНК "spike-in" (такие как, *Caenorhabditis elegans* — cel-miR-39, cel-miR-54, cel-miR-238). В большинстве исследований по ККК используются разные РНК: мяРНК U6 [7, 23, 31, 37, 39], малая ядерная РНК (мяРНК, snoRNA) SNORD61 [3], miR-39 *Caenorhabditis elegans* (cel-miR-39) [14], miR-238 *Caenorhabditis elegans* (cel-miR-238-3p) [31], miR-16 [36, 40], miR-223 [5]. В работе Hakimzadeh N, et al. (2017) нормализацию проводили с использованием стабильно экспрессируемых эндогенных контролей для каждого фенотипа моноцитов/макрофагов, и в связи с этим отсутствовал один общий эндогенный контроль, подходящий для всех фенотипов клеток [6].

При статистическом анализе в области количественной генетики необходимо введение поправки на множественные сравнения [52]. Отсутствие поправки приводит к завышению уровня значимости и выявлению большого числа ложных ассоциаций. Из 13 рассматриваемых работ поправка на множественные сравнения была упомянута всего в трех [7, 31, 40]. Таким образом, обсуждаемые ранее различия в найденных ассоциациях, описанных в различных работах, могут объясняться тем, что большинство этих ассоциаций — ложные обнаружения по причине неудовлетворительного статистического анализа.

Хотя исследования продемонстрировали наличие ассоциации уровня экспрессии микроРНК с ККК у пациентов с ХОКА, стандартизированных данных для принятия решения об использовании микроРНК в клинической практике все еще недостаточно. Основные причины: использование небольших выборок, отсутствие стандартизации в выборе контрольной группы, источника циркулирующих микроРНК, протокола выделения и метода нормализации при оценке уровня экспрессии микроРНК, а также отсутствие поправки на множественные сравнения.

Заключение

Возможность определения степени выраженности ККК у пациентов без проведения инвазивной катетеризации имеет потенциальное клиническое значение. Однако, несмотря на ряд исследований, посвященных поиску ассоциаций экспрессии микроРНК с развитием ККК у пациентов с ХОКА, необходимо дополнительное изучение прогностической силы микроРНК, ассоциированных с развитием ККК. Большинство изученных микроРНК были включены лишь в одно исследование, поэтому требуются более крупные многоцентровые исследования, проведенные на различных когортах пациентов с применением стандартизированных процедур обработки образцов, выделения и анали-

за микроРНК. Эти данные позволят принять решение о возможности применения микроРНК в качестве биомаркеров ИБС и развития ККК.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Antonio M, Misganaw TA, Ali M. Global Burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Порогова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Vural MG, Temel HY, Turunc E, et al. Transcoronary Gradients of Mechanosensitive MicroRNAs as Predictors of Collateral Development in Chronic Total Occlusion. *Medicina*. 2024;60. doi:10.3390/medicina60040590.
- Zimarino M, D'Andreanmatteo M, Waksman R, et al. The dynamics of the coronary collateral circulation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:191-7. doi:10.1038/nrcardio.2013.207.
- Hakimzadeh N, Nossent AY, van der Laan AM, et al. Circulating MicroRNAs Characterizing Patients with Insufficient Coronary Collateral Artery Function. *PLoS One*. 2015;10:e0137035. doi:10.1371/journal.pone.0137035.
- Hakimzadeh N, Elias J, Wijntjens GWM, et al. Monocytic microRNA profile associated with coronary collateral artery function in chronic total occlusion patients. *Sci Rep*. 2017;7:1532. doi:10.1038/s41598-017-01695-3.
- Gao W, Zhang J, Wu R, et al. Integrated Analysis of Angiogenesis Related lncRNA-miRNA-mRNA in Patients With Coronary Chronic Total Occlusion Disease. *Front Genet*. 2022;13. doi:10.3389/fgene.2022.855549.
- Brilakis ES, Mashayekhi K, Tsuchikane E, et al. Guiding Principles for Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2019;140:420-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039797.
- Råmunddal T, Høebers LP, Henriques JPS, et al. Chronic total occlusions in Sweden—a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *PLoS One*. 2014;9:e103850. doi:10.1371/journal.pone.0103850.
- Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:991-7. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.007.
- Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, et al. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol*. 2005;95:1088-91. doi:10.1016/j.amjcard.2004.12.065.
- Vasiliev DK, Rudenko BA, Shanoyan AS, et al. Predictors of unsuccessful endovascular recanalization of coronary chronic total occlusion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2725. (In Russ.) Васильев Д.К., Руденко Б.А., Шаноян А.С. и др. Предикторы безуспешной эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий коронарного русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2725. doi:10.15829/1728-8800-2021-2725.
- Liao R, Li Z, Wang Q, et al. Revascularization of chronic total occlusion coronary artery and cardiac regeneration. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:940808. doi:10.3389/fcvm.2022.940808.
- Fei Y, Hou J, Xuan W, et al. The relationship of plasma miR-503 and coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Life Sci*. 2018;207:145-51. doi:10.1016/j.lfs.2018.06.001.
- Seiler C, Stoller M, Pitt B, et al. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. *Eur Heart J*. 2013;34:2674-82. doi:10.1093/eurheartj/ehh195.
- Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:587-92. doi:10.1016/s0735-1097(85)80380-6.
- Werner GS, Ferrari M, Heinke S, et al. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation*. 2003;107:1972-7. doi:10.1161/01.CIR.0000061953.72662.3A.
- Hakimzadeh N, Piek JJ. MicroRNAs to take the place of collateral flow index measurements and Rentrop scoring?—Reply to Papageorgiou et al. *Ann Transl Med*. 2016;4:297. doi:10.21037/atm.2016.07.26.
- Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;87:1354-67. doi:10.1161/01.CIR.87.4.1354.
- Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, et al. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1272-9. doi:10.1016/s0735-1097(98)00384-2.
- Badoyan AG, Gorgulko AP, Khelinsky DA, et al. Role of collateral circulation in maintaining and restoring the left ventricular function and modern methods for its assessment. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5164. (In Russ.) Бадоян А.Г., Горгулько А.П., Хелинский Д.А. и др. Роль коллатерального кровообращения в поддержании и восстановлении функции миокарда левого желудочка и современные методы его оценки. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(8):5164. doi:10.15829/1560-4071-2022-5164.
- Elsman P, van 't Hof AWJ, de Boer MJ, et al. Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur Heart J*. 2004;25:854-8. doi:10.1016/j.ehj.2004.03.005.
- Wang J, Yan Y, Song D, et al. Reduced plasma miR-146a is a predictor of poor coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Biomed Res Int*. 2016;2016:4285942. doi:10.1155/2016/4285942.
- Searles CD. MicroRNAs and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep*. 2024;26:51-60. doi:10.1007/s11886-023-02014-1.
- Fazmin IT, Achercouk Z, Edling CE, et al. Circulating microRNA as a Biomarker for Coronary Artery Disease. *Biomolecules*. 2020;10:1354. doi:10.3390/biom10101354.
- Zhelankin AV, Stonogina DA, Vasiliev SV, et al. Circulating Extracellular miRNA Analysis in Patients with Stable CAD and Acute Coronary Syndromes. *Biomolecules*. 2021;11:962. doi:10.3390/biom11070962.
- Khan J, Lieberman JA, Lockwood CM. Variability in, variability out: best practice recommendations to standardize pre-analytical variables in the detection of circulating and tissue micro-

- RNAs. Clin Chem Lab Med. 2017;55:608-21. doi:10.1515/cclm-2016-0471.
28. Hans FP, Moser M, Bode C, et al. MicroRNA regulation of angiogenesis and arteriogenesis. Trends Cardiovasc Med. 2010;20:253-62. doi:10.1016/j.tcm.2011.12.001.
 29. Raitoharju E, Lyytikäinen L-P, Levula M, et al. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study. Atherosclerosis. 2011;219:211-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.020.
 30. Bergami M, Fabin N, Cenko E, et al. MicroRNAs as Potential Biomarkers in Coronary Artery Disease. Curr Top Med Chem. 2023;23:454-69. doi:10.2174/1568026623666221221124530.
 31. Zhu L-P, Zhou J-P, Zhang J-X, et al. MiR-15b-5p Regulates Collateral Artery Formation by Targeting AKT3 (Protein Kinase B-3). Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37:957-68. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308905.
 32. Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:15545-50. doi:10.1073/pnas.0506580102.
 33. Gene Ontology Consortium, Aleksander SA, Balhoff J, et al. The Gene Ontology knowledgebase in 2023. Genetics. 2023;224:iyad031. doi:10.1093/genetics/iyad031.
 34. Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, et al. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. Nucleic Acids Res. 2023;51:D587-92. doi:10.1093/nar/gkac963.
 35. Nie X, Su L, Zhou Y, et al. Association between plasma levels of microRNA-126 and coronary collaterals in patients with coronary artery disease. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2014;42:561-5. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.07.008.
 36. Gacoń J, Kablak-Ziemicka A, Stępień E, et al. Decision-making microRNAs (miR-124, -133a/b, -34a and -134) in patients with occluded target vessel in acute coronary syndrome. Kardiol Pol. 2015;74:280-8. doi:10.5603/KP.a2015.0174.
 37. Hou S, Fang M, Zhu Q, et al. MicroRNA-939 governs vascular integrity and angiogenesis through targeting γ -catenin in endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2017;484:27-33. doi:10.1016/j.bbrc.2017.01.085.
 38. Wang J, Yan Y, Song D, et al. The association of plasma miR-155 and VCAM-1 levels with coronary collateral circulation. Biomark Med. 2017;11:125-31. doi:10.2217/bmm-2016-0282.
 39. Gao W, Li C, Yuan J, et al. Circ-MBOAT2 regulates angiogenesis via the miR-495/NOTCH1 axis and associates with myocardial perfusion in patients with coronary chronic total occlusion. Int J Mol Sci. 2024;25:793. doi:10.3390/ijms25020793.
 40. Kiseleva AV, Vasilyev DK, Soplenkova AG, et al. Association of plasma microRNA levels with different collateral circulation degree in chronic total occlusion patients with coronary artery disease: a pilot study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(7):4086. (In Russ.) Киселева А. В., Васильев Д. К., Сопленкова А. Г. и др. Ассоциация уровней циркулирующих микроРНК плазмы с различной выраженностью коллатерального кровообращения при хронической окклюзии коронарной артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца: пилотное исследование. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(7):4086. doi:10.15829/1728-8800-2024-4086.
 41. Wong RKY, MacMahon M, Woodside JV, et al. A comparison of RNA extraction and sequencing protocols for detection of small RNAs in plasma. BMC Genomics. 2019;20:446. doi:10.1186/s12864-019-5826-7.
 42. Brunet-Vega A, Pericay C, Quílez ME, et al. Variability in microRNA recovery from plasma: Comparison of five commercial kits. Anal Biochem. 2015;488:28-35. doi:10.1016/j.ab.2015.07.018.
 43. Chan S-F, Cheng H, Goh KK-R, et al. Preanalytic Methodological Considerations and Sample Quality Control of Circulating miRNAs. J Mol Diagn. 2023;25:438-53. doi:10.1016/j.jmoldx.2023.03.005.
 44. Zhelankin AV, Iulmetova LN, Sharova EI. The Impact of the Anticoagulant Type in Blood Collection Tubes on Circulating Extracellular Plasma MicroRNA Profiles Revealed by Small RNA Sequencing. Int J Mol Sci. 2022;23:10340. doi:10.3390/ijms231810340.
 45. Papageorgiou N, Zacharia E, Tousoulis D. Association between microRNAs and coronary collateral circulation: is there a new role for the small non-coding RNAs? Ann Transl Med. 2016;4:223. doi:10.21037/atm.2016.05.51.
 46. İleri M, Güray Ü, Yetkin E, et al. A new risk scoring model for prediction of poor coronary collateral circulation in acute non-ST-elevation myocardial infarction. Cardiol J. 2016;23:107-13. doi:10.5603/CJ.a2015.0064.
 47. Jansen F, Yang X, Hoelscher M, et al. Endothelial Microparticle-Mediated Transfer of MicroRNA-126 Promotes Vascular Endothelial Cell Repair via SPRED1 and Is Abrogated in Glucose-Damaged Endothelial Microparticles. Circulation. 2013;128:2026-38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001720.
 48. de Boer HC, van Solingen C, Prins J, et al. Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as a biomarker for the progression of vascular disease. Eur Heart J. 2013;34:3451-7. doi:10.1093/eurheartj/ehd007.
 49. Xiang M, Zeng Y, Yang R, et al. U6 is not a suitable endogenous control for the quantification of circulating microRNAs. Biochem Biophys Res Commun. 2014;454:210-14. doi:10.1016/j.bbrc.2014.10.064.
 50. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. Cell Res. 2008;18:997-1006. doi:10.1038/cr.2008.282.
 51. Tomasetti M, Staffolani S, Nocchi L, et al. Clinical significance of circulating miR-126 quantification in malignant mesothelioma patients. Clin Biochem. 2012;45:575-81. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.02.009.
 52. Goeman JJ, Solari A. Multiple hypothesis testing in genomics. Stat Med. 2014;33:1946-78. doi:10.1002/sim.6082.