

МикроРНК как биомаркеры ишемической болезни сердца для использования в клинической практике

Михайлина В. И., Мешков А. Н., Киселева А. В., Ершова А. И., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

Обзор литературы посвящен свободно циркулирующим микроРНК (малым некодирующим молекулам рибонуклеиновой кислоты) плазмы и сыворотки крови, возможности их применения в качестве новых биомаркеров ишемической болезни сердца (ИБС) на различных этапах развития заболевания. Результаты исследований демонстрируют отличающиеся уровни экспрессии микроРНК в плазме и сыворотке крови у больных ИБС и без нее. В связи с этим представляется перспективным применение определения уровня экспрессии микроРНК для малоинвазивной диагностики ИБС, а также дальнейшего прогноза прогрессирования заболевания. В результате проведения обзора литературы сформирован список микроРНК — потенциальных биомаркеров ИБС.

Ключевые слова: микроРНК, ишемическая болезнь сердца, плазма, сыворотка, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/10-2024

Рецензия получена 13/10-2024

Принята к публикации 06/11-2024



Для цитирования: Михайлина В. И., Мешков А. Н., Киселева А. В., Ершова А. И., Драпкина О. М. МикроРНК как биомаркеры ишемической болезни сердца для использования в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4225. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4225. EDN VFQUA

MicroRNA as biomarkers of coronary artery disease in real-world practice

Mikhailina V. I., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The literature review is devoted to circulating microRNA (small non-coding ribonucleic acid molecules) of blood plasma and serum, and potential of their use as new biomarkers of coronary artery disease (CAD) at various stages. The study results demonstrate different levels of plasma and serum microRNA expression in patients with and without CAD. In this regard, determination of microRNA expression level for minimally invasive diagnosis of CAD seems promising, as well as further prognosis of disease progression. A list of microRNAs as potential biomarkers of CAD has been compiled.

Keywords: microRNA, coronary artery disease, plasma, serum, myocardial infarction, unstable angina.

Relationships and Activities: none.

Mikhailina V. I.* ORCID: 0000-0002-5375-7328, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021,

Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
spandex2007@mail.ru

Received: 03/10-2024

Revision Received: 13/10-2024

Accepted: 06/11-2024

For citation: Mikhailina V. I., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Drapkina O. M. MicroRNA as biomarkers of coronary artery disease in real-world practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4225. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4225. EDN VFQUA

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, кПЦР — количественная полимеразная цепная реакция ЛВП — липопротеины высокой плотности, микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, МСКТ-ангиография — мультиспиральная компьютерная томография-ангиография, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография, МАСЕ — major adverse cardiovascular events (серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события), NGS — next generation sequencing (секвенирование следующего поколения).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: spandex2007@mail.ru

[Михайлина В. И.* — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-5375-7328, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Киселева А. В. — к.б.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, в.н.с., ORCID: 0000-0003-4765-8021, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Ранняя диагностика заболевания — надежный инструмент профилактики сердечно-сосудистых осложнений.
- Свободно циркулирующие микроРНК (малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты) активно претендуют на звание нового класса биомаркеров ишемической болезни сердца (ИБС).

Что добавляют результаты исследования?

- Сформирован список из 45 микроРНК, ассоциированных с ИБС.
- Показано, что только 8 микроРНК (hsa-miR-21, hsa-miR-126, hsa-miR-27a, hsa-miR-146a, hsa-miR-222, hsa-miR-17, hsa-miR-133a и hsa-miR-203) были описаны больше, чем в одном исследовании в качестве биомаркеров ИБС.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Early diagnosis of the disease is a reliable tool for cardiovascular prevention.
- Circulating microRNAs (small non-coding ribonucleic acid molecules) are potential new class of biomarkers for coronary artery disease (CAD).

What might this study add?

- A list of 45 microRNAs associated with CAD has been compiled.
- Only 8 miRNAs (hsa-miR-21, hsa-miR-126, hsa-miR-27a, hsa-miR-146a, hsa-miR-222, hsa-miR-17, hsa-miR-133a and hsa-miR-203) have been described in more than one study as biomarkers of CAD.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остаётся одной из основных причин смерти и инвалидизации населения России [1]. В 2022г в России от инфаркта миокарда (ИМ) умерли >50 тыс. человек, что составляет ~28% от всех заболевших ИМ [2]. Ранняя диагностика заболевания — надежный инструмент профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на многие достижения в кардиологии, поиск новых биомаркеров по-прежнему остается актуальной научной задачей. Тропонин I, С-реактивный белок, креатинкиназа-МВ — маркеры острого состояния и стадии порой необратимых последствий. Методы молекулярной генетики открывают широкие возможности на самых ранних этапах выявить заболевания еще до наступления фатальных событий и стратифицировать индивидуальный сердечно-сосудистый риск.

Свободно циркулирующие микроРНК (малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты) активно претендуют на звание нового класса биомаркеров различных заболеваний, в т.ч. ИБС [3]. МикроРНК — это некодирующие РНК ~19-25 нуклеотидов, влияющие на функционирование до 60% генов на посттранскрипционном уровне при помощи РНК-интерференции [4]. За синтез микроРНК чаще всего ответственны специальные гены, расположенные по всему геному, за исключением некоторых микроРНК, которые транскрибируются совместно с её геном-мишенью, что подразумевает сопряженную экспрессию [5, 6]. В кровотоке внеклеточные микроРНК защищены от деградации, поскольку они включены в микровезикулы или экзосомы, связаны с липопротеинами высокой плотности (ЛВП) или белком AGO2 [7].

МикроРНК принимают участие в физиологических и патологических процессах, в т.ч. в воспалительных процессах стенки сосудов, метаболизме липидов и формировании атеросклеротических бляшек (АСБ) [8].

Возлагаются большие надежды на создание новых лекарственных препаратов, где микроРНК выступит таргетным доставщиком действующего вещества непосредственно в зону воспаления стенки сосуда и образования АСБ, без негативного влияния на другие органы и ткани организма [9]. Помимо этого, сама микроРНК также может быть потенциальной терапевтической мишенью. Функциональные микроРНК в составе ЛВП доставляются в различные ткани организма, что сопряжено со снижением сосудистого воспаления [10].

Существует ряд факторов, влияющих на уровень экспрессии микроРНК: географические/этнические различия [11], возраст и пол [12], моментное использование в исследовании разных биологических материалов. Например, сыворотка содержит более высокую концентрацию РНК, чем плазма [13]. Кроме того, зрелые последовательности микроРНК могут экспрессироваться как с 5'-конца (например, miR-142-5p) так и с 3'-конца (например, miR-142-3p)¹. Отсутствие во многих исследованиях идентификаторов -5p и -3p ограничивает возможность корректного сравнения результатов этих исследований и оценки их воспроизводимости.

На сегодняшний день в результатах исследований микроРНК отсутствует стандартизация преаналитических и постаналитических факторов, та-

¹ MicroRNA database (miRBase). <http://www.mirbase.org/> (13.09.2024).

ких как сбор, обработка и хранение биообразцов, а также методов выделения, анализа уровней экспрессии и нормализации микроРНК [14, 15]. Для количественной оценки микроРНК применяются различные методы обнаружения, такие как количественная полимеразная цепная реакция (кПЦР) в режиме реального времени с обратной транскрипцией, микрочипы и секвенирование следующего поколения (NGS, next generation sequencing).

Целью настоящего обзора является анализ литературы, посвященной оценке потенциальной возможности использования микроРНК в качестве диагностических и прогностических маркеров ИБС.

Методологические подходы

Обзор литературы проведен в базах Google Scholar, Pub Med и eLIBRARY, учитывая возможность открытого доступа к полному тексту публикаций. Поиск осуществлялся на русском и английском языках, по ключевым словам, "микроРНК+ИБС" и "microRNA+CAD (coronary heart disease)" соответственно. В анализ включались оригинальные статьи, результаты которых были опубликованы за последние 5 лет в период 2019-2024гг, содержали четкое описание критериев включения в группы больных ИБС и контроля, и были проведены с использованием плазмы или сыворотки крови. Дополнительный критерий отбора статей — применение в исследовании методов визуализации коронарного атеросклероза для уточнения диагноза ИБС. Кроме того, критерием исключения был возраст участников исследования <18 лет.

Результаты

Всего согласно запросам в базах данных было 989 публикаций, 26 из которых соответствовали критериям включения. Описание включенных в анализ работ представлено в таблице 1. В обзор вошли результаты 3-х проспективных исследований [39-41], с количеством участников (n=200), (n=51) и (n=137), соответственно. Дизайн остальных работ соответствовал формату "случай-контроль", с размером выборки до 100 пациентов включительно — 10 работ [20, 24, 26, 29, 30, 33-35, 37, 38], >100 человек — 13 [16-19, 21-23, 25, 27, 28, 31, 32, 36].

Визуализация коронарного атеросклероза чаще всего проходила при помощи коронароангиографии (КАГ), а в работе Zhu GF, et al. (2019) использовали внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) [16]; мультиспиральная компьютерная томография-ангиография (МСКТ-ангиография) была применена в 4-х работах [35, 37, 39, 41].

Группы контроля были представлены пациентами с интактными коронарными артериями со степенью стеноза <50% по результатам инструментальных обследований или пациентами без клини-

ческих признаков ИБС по данным анамнеза, электрокардиографии (ЭКГ) и/или эхокардиографии.

Уровни циркулирующих микроРНК измеряли в плазме или сыворотке в группе контроля и у пациентов с ИБС для последующего сравнения полученных данных. Для предварительного отбора кандидатных микроРНК, ассоциированных с развитием ИБС, определяли экспрессию микроРНК: в основном, с помощью кПЦР в реальном времени с использованием обратной транскриптазы. В нескольких работах использовались помимо этого использовали NGS [24, 29, 39] и микрочипы [31]. Целью представленных исследований было определение возможности использования циркулирующих микроРНК в качестве надежных прогностических и/или диагностических биомаркеров различных форм ИБС: стабильной ИБС, ИМ, нестабильной стенокардии (НС).

Все проанализированные работы были разделены на три подгруппы в зависимости от выбранной формы ИБС: диагностика ИМ или НС, диагностика стабильной ИБС; кроме того, были выделены ряд работ для оценки риска развития ИБС и серьезных нежелательных кардиальных событий — риск MACE (major adverse cardiovascular events). Учитывая разносторонность как самих полученных результатов, так и целей представленных работ, данное разделение весьма условно и выполнено с целью удобства восприятия информации, касающейся потенциально возможного применения микроРНК в клинической практике.

Роль различных микроРНК в патогенезе ИБС многогранна, и одни и те же микроРНК могут быть маркерами и стабильной ИБС, и острого коронарного синдрома (ОКС), в зависимости от уровня их экспрессии и множества других факторов, таких как сопутствующие заболевания (гипертоническая болезнь, нарушения ритма сердца, сахарный диабет и т.д.), медикаментозное лечение, уровень физической активности, наличие вредных привычек и др. [42]. Ранняя диагностика ИБС может предотвратить MACE при своевременной коррекции образа жизни и подборе необходимой гипوليлипемической, антиагрегантной и антиангинальной терапии.

В ходе анализа литературных источников всего было выявлено 45 микроРНК. К сожалению, во многих работах не указано, какая зрелая микроРНК была использована в исследовании, а именно с какого из двух концов исходной премикроРНК была образована анализируемая микроРНК. В таблице 2 представлены микроРНК, для которых была показана ассоциация с ИБС больше, чем в 1 исследовании. В группе "диагностических биомаркеров" было выявлено 4 наиболее часто встречаемых микроРНК: в 4-х исследованиях hsa-miR-21 — [16, 18, 21, 35] и hsa-miR-126 — [20, 25, 35, 38], 3 микроРНК встретились трижды

Таблица 1

Исследования, посвященные изучению экспрессии микроРНК у пациентов с ИБС и без ИБС

Исследование	Количество выявленных микроРНК	Уровень экспрессии у пациентов с ИБС по отношению к пациентам без ИБС	Размер выборки	Описание выборки	Биоматериал	Метод визуализации коронарного атеросклероза: 1 — КАГ, 2 — ВСУЗИ, 3 — МСКТ-ангиография
Диагностика ИМ или НС						
Zhu GF, et al. (2019) [16]	2	miR-21, miR-146a (↑)	310	Пациенты с ИБС (стеноз ≥50%) (n=203); контрольная группа без ИБС (с коронарным стенозом <50%) (n=107)	плазма	2
Драганова А. С., и др. (2019) [17]	1	miR-27a (↑)	140	Пациенты с ОКС (n=40), без ИБС (без атеросклероза) (n=20), со стабильной ИБС (n=80)	сыворотка	1
Kumar D, et al. (2020) [18]	2	miR-133b (↓); miR-21 (↑)	147	Пациенты с ИБС (ИМ и НС) (n=78), предатеросклерозом (n=15); контрольная группа здоровых участников (n=54)	плазма	1
Pan X, et al. (2020) [19]	1	miR-130 (↑)	120	Пациенты с ИМ (n=80); контрольная группа здоровых участников (n=40)	плазма	1
Zhong Z, et al. (2020) [20]	8	miR-126-5p, miR-20a-5p, miR-22-3p, miR-29a-3p, miR-30e-5p, miR-93-5p (↑); miR-3184-3p, miR-671-3p (↓)	50; 100	Пациенты с ИБС (стеноз ≥50%) (n=40); контрольная группа здоровых участников (n=10). ПЦР проведена для пациентов с ИБС (n=80) и контрольной группы (n=20)	плазма	1
Zhelankin AV, et al. (2021) [21]	3	miR-21-5p, miR-146a-5p (↑); miR-17-5p (↓)	136	Пациенты с ОКС (n=50), из них 26 с НС и 24 с ИМ (13 с ИМпСТ и 11 с ИМбпСТ); 26 со стабильной ИБС; ГБ: 30 с гипертензией без ИБС; контрольная группа здоровых участников (n=30)	плазма	1
Ding H, et al. (2022) [22]	1	miR-96-5p (↓)	221	Пациенты с ИМ (n=159); контрольная группа здоровых участников (n=62)	сыворотка	
Yu X, et al. (2022) [23]	2	miR-221, miR-222 (↑)	338	Пациенты с ОКС (n=267), из них с НС (n=191) и с ИМ (n=76); контрольная группа (с коронарным стенозом <50%) (n=71)	плазма	1
Volodko O, et al. (2023) [24]	1	miR-483-5p (↓)	99	Пациенты с ИМпСТ (n=22), с ИМбпСТ (n=26), с хронической ИБС (n=28); контрольная группа без ИБС (n=23), у которых не было в анамнезе ИБС или заболевания миокарда, не было предыдущего коронарного вмешательства и в настоящее время КАГ показала проходимость КА	сыворотка	1
Ozuynuk-Ertugrul AS, et al. (2024) [25]	2	miR-126-3p, miR-210-3p (↓)	171	Пациенты со стабильной стенокардией (n=48), НС (n=46), ИМ (n=36); контрольная группа без ИБС (≤30% стеноза; n=55)	сыворотка	1
Диагностика стабильной ИБС						
Gorur A, et al. (2019) [26]	8	miR-144-3p, miR-185-5p, miR-133a-5p, miR-222-5p (↑); miR-199a-5p, miR-135a-3p, miR-17-5p, miR-222-3p (↓)	89	Пациенты с ИБС (стеноз ≥70%) (n=46); контрольная группа без ИБС (n=43)	плазма	1
Li H, et al. (2019) [27]	1	miR-378 (↓)	267	Пациенты с ИБС (стеноз >50%) (n=215); контрольная группа здоровых участников (коронарный стеноз <50%) (n=52)	плазма	1
Zehtabian SH, et al. (2019) [28]	1	miR-206 (↑)	130	Пациенты с ИБС (1, 2, 3 пораженных сосуда с последующим АКШ) (n=100); контрольная группа здоровых участников (n=30)	плазма	1
Zhu L, et al. (2019) [29]	2	miR-182-5p (↑); miR-5187-5p (↓)	65	Пациенты с ИБС (стеноз >50%) (n=27); контрольная группа (стеноз <50%) (n=38)	плазма	
Полякова Е. А. и др. (2019) [30]	1	miR-203 (↑)	49	Пациенты с ИБС (стеноз >60% для ствола левой КА и >70% для всех остальных КА) (n=29); контрольная группа (без ИБС) (n=20)	сыворотка	1

Таблица 1. Продолжение

Исследование	Количество выявленных микроРНК	Уровень экспрессии у пациентов с ИБС по отношению к пациентам без ИБС	Размер выборки	Описание выборки	Биоматериал	Метод визуализации коронарного атеросклероза: 1 — КАГ, 2 — ВСУЗИ, 3 — МСКТ-ангиография
Zhang X, et al. (2020) [31]	7	ebv-miR-BART12, ebv-miR-BART16, let-7i-5p, miR-130a-3p, miR-26a-5p, miR-3149, miR-3152-3p, miR-32-3p (↑); miR-149-3p (↓)	109	Пациенты с тяжелой ИБС (стеноз >70%) (n=40); контрольная группа (без ИБС: с нормальной коронарной ангиограммой и без атеросклеротического заболевания сосудов) (n=69)	плазма	1
Mishra S, et al. (2021) [32]	1	miR-122 (↑)	138	Пациенты с ИБС (стеноз >50%) (n=78); контрольная группа (без ИБС) (n=60)	сыворотка	1
Polyakova EA, et al. (2021) [33]	3	miR-203, miR-27a, miR-133a (↑)	100	Пациенты с ИБС (со значительным стенозом 1-2 КА и плановым АКШ) (n=40), с ИБС (с многососудистым поражением (>3 пораженных КА) и плановым АКШ) (n=40); контрольная группа (без клинических и ангиографических признаков ИБС) (n=20)	сыворотка	1
Hosseinpor S, et al. (2022) [34]	2	miR-27a (↑); miR-146a (↓)	60	Пациенты мужского пола с ИБС (стеноз >50%) (n=30); контрольная группа здоровых мужчин (n=30)	плазма	1
Ekeidi AVNB, et al. (2023) [35]	4	miR-126-3p, miR-21-5p, miR-29b-3p, miR-223-3p (↓)	62	Пациенты со стабильной ИБС (с твердыми и мягкими АСБ) (n=45); контрольная группа (без АСБ) (n=17)	плазма	3
Choudhury RR, et al. (2024) [36]	1	miR-128-3p (↓)	124	Пациенты с ИБС (стеноз >50%) (n=89); контрольная группа (стеноз <10%) (n=35)	сыворотка	1
Iusupova A. O. и др. (2024) [37]	1	miR-34a (↑)	94	Пациенты с ИБС (по данным КАГ или МСКТ КА) (n=64), с необструктивным поражением КА (стенозы <50%) (n=20), с гемодинамически значимыми стенозами (n=44); контрольная группа здоровых участников (n=30)	плазма	1 и 3
Киселева А. В. и др. (2024) [38]	2	miR-126-5p, miR-23a-3p (↓)	43	Пациенты с ХОКА с хорошим (n=13) и плохим (n=10) коллатеральным кровообращением; контрольная группа (без значимого стенозирования КА: <50%) (n=20)	плазма	1
Прогноз развития ИБС						
de Gonzalo-Calvo D, et al. (2019) [39]	10	значимых различий выявлено не было	200	Пациенты с коронарной КТ-ангиографией (n=200), в т.ч. со стенозом ≥50% и ИБС (n=56), со стенозом <50% и без ИБС (n=144)	плазма	3
Wang X, et al. (2020) [40]	4;1	miR-10a-5p, miR-126-3p, miR-210-3p, miR-423-3p (↓); miR-423-3p (↓)	78; 51	Пациенты с ИБС (n=39); контрольная группа здоровых участников (n=39). Валидационная когорта: пациенты с ИБС (стеноз >50%) (n=30); контрольная группа здоровых участников (n=21)	сыворотка, мононуклеарные клетки	1
Риск MACE						
Wu J, et al. (2024) [41]	1	miR-299-3p (↑)	137	Пациенты с ИБС (на основе ЭКГ, оценки кальцификации КА или коронарной КТ-ангиографии) (n=75); контрольная группа без ИБС (стеснение или боль в груди) (n=62)	сыворотка	3

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АСБ — атеросклеротические бляшки, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпСТ — ИМ с подъемом сегмента ST, ИМбпСТ — ИМ без подъема сегмента ST, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, МСКТ-ангиография — мультиспиральная компьютерная томография-ангиография, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, MACE — серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (major adverse cardiovascular events), ↑ — повышенный уровень экспрессии, ↓ — пониженный уровень экспрессии.

hsa-miR-27a — в [17, 33, 34], hsa-miR-146a — в [16, 21, 34] соответственно, а hsa-miR-222 — в двух исследованиях [23, 26]; при этом и miR-222-3p, и miR-222-5p описаны в работе [26]. Кроме того, 3 микроРНК были описаны каждая в двух исследованиях: hsa-miR-17 [21, 26], hsa-miR-133a [26, 33], hsa-miR-203 [30, 33]. В группе "прогностических биомаркеров" повторяющихся микроРНК среди 3-х представленных работ не выявлено. Стоит отметить исследование de Gonzalo-Calvo D, et al. (2019) [39], в которое были включены микроРНК, описанные в группе "диагностических биомаркеров" — miR-21-5p, miR-146a-5p, miR-222-3p, и работу Wang X, et al. (2020) [40], где встречается miR-126-3p.

В исследованиях [16-25] были описаны микроРНК, оценивая экспрессию которых, авторы работ попытались улучшить диагностику острых состояний, таких как ИМ или НС. В группу диагностики стабильной ИБС было включено 13 работ [26-38]. При дальнейшем обсуждении микроРНК были сгруппированы по основному идентификатору (например, hsa-miR-21). При цитировании работ использовалось оригинальное обозначение микроРНК из каждого конкретного исследования (например, miR-21, miR-21-5p, miR-21-3p).

Диагностические биомаркеры

hsa-miR-21. miR-21 участвует в воспалительных процессах, повреждая эндотелиальные клетки и изменяя нормальную морфологию стенки сосуда, что приводит к развитию атеросклероза [43]. Также miR-21 может способствовать пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и развитию коллатерального кровообращения в коронарном русле [44].

Повышенный уровень miR-21-5p был описан в работе [21], а также miR-21 в статьях [16, 18], тогда как пониженный уровень miR-21-5p был описан в работе [35] у больных ИБС по сравнению с группами пациентов без ИБС.

В работе Zhelankin AV, et al. (2021) [21] продемонстрировали, что уровень miR-21-5p в плазме был значимо выше в группе пациентов с ОКС (ИМ, НС) по сравнению с контрольной группой и группой пациентов со стабильной ИБС. В свою очередь уровень miR-21-5p был значимо выше у пациентов со стабильной ИБС, чем у пациентов группы контроля [21].

В то же время в работе Eked AVNB, et al. (2023) [35] уровень miR-21-5p в плазме был значимо ниже у пациентов со стабильной ИБС, чем у пациентов без ИБС. Стоит отметить, что коронарный атеросклероз в данной работе был визуализирован при помощи МСКТ-ангиографии.

В работе Zhu GF, et al. (2019) [16] miR-21 была выше в общей группе пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами. Группа ИБС была представлена пациентами с ИМ, НС, и со стабильным течением ИБС. И лишь пациенты с ИМ значи-

мо имели более высокий уровень miR-21 в плазме по сравнению со здоровыми лицами, в отличие от групп с НС и стабильной ИБС [16].

Kumar D, et al. (2020) [18] продемонстрировали в своей работе, что уровень экспрессии miR-21 в плазме был повышен в 2,46 раза при ОКС (ИМ и НС), в 1,90 раза при стабильной ИБС и в 1,12 раза у пациентов с начальными атеросклеротическими изменениями по сравнению со здоровыми, что свидетельствует о том, что miR-21 может быть индикатором прогрессирования коронарного атеросклероза и ИБС по мнению авторов данной работы.

Таким образом, видим противоречивые результаты об экспрессии miR-21 в плазме у больных ИБС в сравнении со здоровыми лицами, однако в работах [16, 18, 21] прослеживается тенденция к использованию miR-21 для выявления пациентов с ОКС.

hsa-miR-126. Биологическая функция miR-126 заключается в репарации эндотелиальных клеток и регуляции ангиогенеза [43]. В исследовании [20] уровень miR-126-5p в плазме был значимо выше у пациентов с ИБС, чем у пациентов без ИБС, тогда как в работе [38] наоборот — ниже. В исследовании Ozuynuk-Ertugrul AS, et al. (2024) уровни экспрессии miR-126-3p в сыворотке были ниже в группах ИМ и НС по сравнению с группой без ИБС, при этом отсутствовала значимая разница в экспрессии между группой стабильной ИБС и без ИБС [25], и в работе Eked AVNB, et al. (2023) уровень miR-126-3p только уже в плазме был ниже у пациентов с ИБС, чем у пациентов без ИБС [35].

В работе Zhong Z, et al. (2020) уровень экспрессии miR-126-5p был значимо выше в каждой из подгрупп: ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, НС, стабильная ИБС в сравнении с группой пациентов без ИБС, однако значимой разницы в экспрессии этой микроРНК между подгруппами не наблюдалось [20].

В исследовании Киселевой А. В. и др. (2024), экспрессия hsa-miR-126-5p у пациентов с ИБС и хронической окклюзией коронарных артерий (КА) была снижена по сравнению с группой контроля [38].

Итак, видим разнонаправленную экспрессию в плазме miR-126-5p [20, 38], тогда как направление экспрессии miR-126-3p в работах [25, 35] в сыворотке и плазме, соответственно, совпадало: уровень экспрессии miR-126-3p ниже в группах ИБС, чем в группах контроля. Эти данные указывают на необходимость расширенного изучения miR-126 для будущего использования в клинической практике.

hsa-miR-27a. miR-27a регулирует работу генов *LDLR*, *LRP6*, *LDLRAP1*, детерминирующих гомеостаз ХС [46], а также играет важную роль в ангиогенезе, воспалении, окислительном стрессе [47].

Уровень miR-27a был выше в группах с ИБС, чем в группах контроля, во всех трех работах [17, 33, 34],

Таблица 2

МикроРНК, показавшие связь с ИБС более чем в одном исследовании

МикроРНК	Идентификатор в статье	Уровень экспрессии у пациентов с ИБС по отношению к пациентам без ИБС	Биоматериал	Литературный источник
miR-21	miR-21	↑	плазма	[16]
	miR-21-5p	↑	плазма	[21]
	miR-21	↑	плазма	[18]
	miR-21-5p	↓	плазма	[35]
miR-126	miR-126-5p	↑	плазма	[20]
	miR-126-3p	↓	сыворотка	[25]
	miR-126-5p	↓	плазма	[38]
	miR-126-3p	↓	плазма	[35]
miR-27a	miR-27a	↑	сыворотка	[17]
	miR-27a	↑	сыворотка	[33]
	miR-27a	↑	плазма	[34]
miR-146a	miR-146a	↑	плазма	[16]
	miR-146a-5p	↑	плазма	[21]
	miR-146a	↓	плазма	[34]
miR-222	miR-222-5p	↑	плазма	[26]
	miR-222-3p	↓	плазма	[26]
	miR-222	↑	плазма	[23]
miR-17	miR-17-5p	↓	плазма	[26]
	miR-17-5p	↓	плазма	[21]
miR-133a	miR-133a-5p	↑	плазма	[26]
	miR-133a	↑	сыворотка	[33]
miR-203	miR-203	↑	сыворотка	[30]
	miR-203	↑	сыворотка	[33]

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, ↑ — повышенный уровень экспрессии, ↓ — пониженный уровень экспрессии.

несмотря на то, что в работе [34] была использована плазма, а в работах [13, 33] — сыворотка.

Целью исследования Драгановой А. С. и др. (2019) [17] было оценить возможность использования miR-27a в качестве диагностического маркера ОКС без подъёма сегмента ST. Результаты этой работы показали, что по уровню экспрессии miR-27a значимых различий между больными с ОКС без подъёма сегмента ST и пациентами со стабильным течением ИБС не было. В то же время оказалось, что miR-27a можно использовать для оценки тяжести поражения коронарного русла, т.к. уровень ее экспрессии в сыворотке у больных с многососудистым поражением сердца в группе со стабильной ИБС и в группе с ОКС без подъёма сегмента ST был выше, чем в группе пациентов с одно- или двухсосудистым поражением. Более того, в группе пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем экспрессии miR-27a и общим количеством имплантированных стентов [17].

К подобным результатам пришли в работе [33], где пациенты с поражением ≥3 КА, направленные на плановую операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ), имели значимо более высокую

экспрессию miR-27a в сыворотке, чем пациенты с поражением 1-2 КА, также направленные на плановую операцию АКШ.

В работе Hosseinpor S, et al. (2022) было установлено отсутствие значимых различий по уровню экспрессии miR-27a между больными с поражёнными двумя КА и контрольной группой, при этом была выявлена значимая разница в уровне miR-27a у пациентов с тремя поражёнными КА по сравнению с контролем [34].

Таким образом, miR-27a обоснованно претендует на роль диагностического биомаркера тяжёлой ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, тогда как вопрос возможного применения miR-27a для оценки прогрессирования коронарного атеросклероза и контроля ИБС пока остаётся открытым.

hsa-miR-146a. miR-146a участвует в воспалительных процессах, сопровождающих образование АСБ в сосудах [43]. miR-146a была исследована в работах [16, 21, 34], в качестве биоматериала во всех работах использована плазма, однако экспрессия носила разнонаправленный характер.

В работе Zhelankin AV, et al. (2021) [21] уровень miR-146a-5p был значительно выше в группе паци-

ентов с ОКС, чем в группе контроля. Группа ОКС была представлена пациентами с НС с ИМ с подъёмом и без подъёма сегмента ST. Повышенный уровень miR-146a-5p плазмы можно считать общим биомаркером ОКС, т.к. ни положительный, ни отрицательный результат тропинового теста, а также ни наличие, ни отсутствие подъёма сегмента ST на ЭКГ не повлияли на уровень ее экспрессии в группе пациентов с ОКС. Также высокий уровень экспрессии miR-146a-5p наблюдался у пациентов с ОКС в сравнении с пациентами со стабильной ИБС, и у пациентов со стабильной ИБС в сравнении со здоровыми лицами [21].

В работах [16, 34] отсутствовало точное описание, какая микроРНК miR-146a была проанализирована, что делает невозможным сравнение полученных данных этих публикаций с вышеуказанной работой [21]. Так, экспрессия miR-146a была снижена у пациентов со стабильной ИБС по сравнению с контрольной группой в работе [34]. Однако Zhu GF, et al. (2019) в своём исследовании показали, что уровень экспрессии miR-146a был значительно выше в общей группе с ИБС, представленной как больными со стабильной ИБС, так и пациентами с ОКС, чем у группы контроля [16]. Уровень miR-146a, а также miR-21, описание которой представлено выше в настоящем обзоре, были значительно выше у пациентов с мягкими бляшками, оцененными при помощи ВСУЗИ, чем у больных с фиброзными и кальцинированными бляшками. Полученные результаты в работе [16] согласуются с результатами работы [21].

hsa-miR-222. Описана роль miR-222 в прогрессировании атеросклероза КА, а также в эндотелиальной дисфункции и неоваскуляризации [45]. Yu X, et al. (2022) [23] в своей работе продемонстрировали, что уровень экспрессии miR-222 в плазме значимо выше у пациентов с ОКС, чем в группе контроля, при этом достоверных различий в уровнях экспрессии этой микроРНК между пациентами с НС и ИМ выявлено не было. В исследовании Gorur A, et al. (2019) [26] было установлено, что уровень экспрессии плазменной miR-222-5p в группе со стабильной ИБС значимо выше, чем в группе без ИБС, тогда как уровень плазменной miR-222-3p наоборот значимо ниже у пациентов с ИБС, чем без нее.

Сравнение полученных результатов в исследованиях [23, 26], не представляется возможным, т.к. в исследовании [23] отсутствует уточнение: с какого конца была экспрессирована зрелая последовательность изучаемой микроРНК: с 5'-конца (например, miR-222-5p) или с 3'-конца (например, miR-222-3p). В перспективе miR-222 может быть использована в качестве биомаркера ИБС.

Прогностические биомаркеры

Отдельного внимания заслуживает проспективное исследование Wang X, et al. (2020) [40]. В на-

шем списке анализируемых исследований эта работа выделяется поставленной задачей: выявить не только диагностическую способность miR-423-3p распознавать пациентов с уже имеющейся ИБС, но и прогнозировать с их помощью развитие сердечно-сосудистых событий. Иными словами, miR-423-3p, ранее ассоциированная с развитием рака легких, также является предиктором и ИБС с высокой воспроизводимостью.

В исследовании [40] микроРНК в сыворотке определялись с помощью секвенирования малых РНК и кПЦР в общей популяции из 2812 человек. Валидационная когорта: пациенты с ИБС (стеноз >50%) (n=30); контрольная группа из здоровых участников (n=21). Конечными точками служили острый или повторный ИМ и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний. Из 48 кандидатов 5 микроРНК (miR-10a-5p, miR-126-3p, miR-210-3p, miR-92a-3p, miR-423-3p) показали ассоциацию с риском развития ИБС и могут влиять на прогноз у пациентов с ИБС в общей популяции [40].

В исследовании de Gonzalo-Calvo D, et al. (2019) [39] было продемонстрировано, что уровни 10 микроРНК (let-7g-5p, miR-15b-5p, miR-21-5p, miR-24-3p, miR-29b-3p, miR-130a-3p, miR-143-3p, miR-146a-5p, miR-222-3p, miR-663a) достоверно не различались у пациентов со значимым коронарным атеросклерозом (стеноз >50% хотя бы одной КА) по данным МСКТ-ангиографии по сравнению с пациентами с незначимым коронарным атеросклерозом. В исследование были включены пациенты с подозрением на стабильную ИБС, при этом ОКС любой формы был исключён [39].

Целью исследования Wu J, et al. (2024) стало не только определить возможность по уровню экспрессии miR-299-3p выявлять пациентов с ИБС, но и оценить риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), таких как рецидивирующая стенокардия, операция по реваскуляризации, сердечная недостаточность и тяжёлая аритмия. По сравнению с контрольной группой, уровень экспрессии miR-299-3p сыворотки в группе ИБС был значимо повышен. Таким образом, miR-299-3p был важным индикатором для выявления пациентов с ИБС и пациентов с MACE [41].

Заключение

Настоящий обзор раскрывает потенциальные возможности использования микроРНК в качестве прогностических и диагностических биомаркеров различных форм ИБС и стратификатора сердечно-сосудистого риска. В совокупности с хорошо известными методами обследования, микроРНК могут значительно улучшить выявление лиц с ИБС. Ограничения, препятствующие в настоящее время внедрению в клиническую практику микроРНК в качестве новых надежных биомаркеров ИБС: не-

большие размеры выборок и низкая воспроизводимость данных за счет отсутствия единых методологических подходов к пробоподготовке и анализу уровней экспрессии микроРНК. Необходимы дальнейшие исследования на больших выборках с длительными интервалами наблюдения и с учетом всех

факторов, потенциально влияющих на экспрессию микроРНК.

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

Литература/References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Vaisman DSh, Enina EN. Coronary artery disease mortality rates in the Russian Federation and a number of regions: dynamics and structure specifics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(7):3975. (In Russ.) Вайсман Д. Ш., Енина Е. Н. Показатели смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ряде регионов: особенности динамики и структуры. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(7):3975. doi:10.15829/1728-8800-2024-3975.
3. Vasiliev SV, Akselrod AS, Zhelankin AV, et al. Circulating miR-21-5p, miR-146a-5p, miR-320a-3p in patients with atrial fibrillation in combination with hypertension and coronary artery disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(1):2814. (In Russ.) Васильев С. В., Аксельрод А. С., Желанкин А. В. и др. Циркулирующие микроРНК-21-5p, микроРНК-146a-5p, микроРНК-320a-3p у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2814. doi:10.15829/1728-8800-2022-2814.
4. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 2004;116:281-97.
5. Hangauer MJ, Vaughn IW, McManus MT. Pervasive transcription of the human genome produces thousands of previously unidentified long intergenic noncoding RNAs. PLoS Genet. 2013;9(6):e1003569. doi:10.1371/journal.pgen.1003569.
6. Mohr AM, Mott JL. Overview of microRNA biology. Semin Liver Dis. 2015;35(1):3-11. doi:10.1055/s-0034-1397344.
7. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, et al. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:402. doi:10.3389/fendo.2018.00402.
8. Korobov GA, Sazonova MA, Sobenin IA, et al. Ischemic Heart Disease: the regulation by micro RNA. 2011;6(2):5-9. (In Russ.) Коробов Г. А., Сазонова М. А., Собенин И. А. и др. Ишемическая болезнь сердца: регулирование с помощью микроРНК. Кардиологический вестник. 2011;6(2):5-9.
9. Gadde S, Rayner KJ. Nanomedicine Meets microRNA: Current Advances in RNA-Based Nanotherapies for Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(9):e73-9. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307481.
10. Michell DL, Vickers KC. HDL and microRNA therapeutics in cardiovascular disease. Pharmacol Ther. 2016;168:43-52. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.09.001.
11. Rawlings-Goss RA, Campbell MC, Tishkoff SA. Global population-specific variation in miRNA associated with cancer risk and clinical biomarkers. BMC Med Genomics. 2014;7:53. doi:10.1186/1755-8794-7-53.
12. Meder B, Backes C, Haas J, et al. Influence of the confounding factors age and sex on microRNA profiles from peripheral blood. Clin Chem. 2014;60(9):1200-8. doi:10.1373/clinchem.2014.224238.
13. Wang K, Yuan Y, Cho JH, et al. Comparing the MicroRNA spectrum between serum and plasma. PLoS One. 2012;7(7):e41561. doi:10.1371/journal.pone.0041561.
14. Matias-Garcia PR, Wilson R, Mussack V, et al. Impact of long-term storage and freeze-thawing on eight circulating microRNAs in plasma samples. PLoS One. 2020;15(1):e0227648. doi:10.1371/journal.pone.0227648.
15. Chan SF, Cheng H, Goh KK, et al. Preanalytic Methodological Considerations and Sample Quality Control of Circulating miRNAs. J Mol Diagn. 2023;25(7):438-53. doi:10.1016/j.jmoldx.2023.03.005.
16. Zhu GF, Chu T, Ruan Z, et al. Inflammation-Related MicroRNAs Are Associated with Plaque Stability Calculated by IVUS in Coronary Heart Disease Patients. J Interv Cardiol. 2019;2019:9723129. doi:10.1155/2019/9723129.
17. Draganova AS, Polyakova EA, Kolodina DA, et al. Expression of miRNA-27a in the serum of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary intervention. Russian Journal of Cardiology. 2019;(2):70-5. (In Russ.) Драганова А. С., Полякова Е. А., Колодина Д. А. и др. Экспрессия микроРНК-27a в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Российский кардиологический журнал. 2019;(2):70-5. doi:10.15829/1560-4071-2019-2-70-75.
18. Kumar D, Narang R, Sreenivas V, et al. Circulatory miR-133b and miR-21 as Novel Biomarkers in Early Prediction and Diagnosis of Coronary Artery Disease. Genes (Basel). 2020;11(2):164. doi:10.3390/genes11020164.
19. Pan X, He Y, Chen Z, et al. Circulating miR-130 is a potential bio signature for early prognosis of acute myocardial infarction. J Thorac Dis. 2020;12(12):7320-5. doi:10.21037/jtd-20-3207.
20. Zhong Z, Zhong W, Zhang Q, et al. Circulating microRNA expression profiling and bioinformatics analysis of patients with coronary artery disease by RNA sequencing. J Clin Lab Anal. 2020;34(1):e23020. doi:10.1002/jcla.23020.
21. Zhelankin AV, Stonogina DA, Vasiliev SV, et al. Circulating Extracellular miRNA Analysis in Patients with Stable CAD and Acute Coronary Syndromes. Biomolecules. 2021;11(7):962. doi:10.3390/biom11070962.
22. Ding H, Chen W, Chen X. Serum miR-96-5p is a novel and non-invasive marker of acute myocardial infarction associated with coronary artery disease. Bioengineered. 2022;13(2):3930-43. doi:10.1080/21655979.2022.2031392.
23. Yu X, Xu JF, Song M, et al. Associations of Circulating microRNA-221 and 222 With the Severity of Coronary Artery Lesions in Acute Coronary Syndrome Patients. Angiology. 2022;73(6):579-87. doi:10.1177/00033197211034286.
24. Volodko O, Volinsky N, Yarkoni M, et al. Characterization of Systemic and Culprit-Coronary Artery miR-483-5p Expression in Chronic CAD and Acute Myocardial Infarction Male Patients. Int J Mol Sci. 2023;24(10):8551. doi:10.3390/ijms24108551.

25. Ozuynuk-Ertugrul AS, Ekici B, Erkan AF, et al. Alteration of circulating miRNAs during myocardial infarction and association with lipid levels. *Lab Med*. 2024;55(3):361-72. doi:10.1093/labmed/lmad094.
26. Gorur A, Celik A, Yildirim DD, et al. Investigation of possible effects of microRNAs involved in regulation of lipid metabolism in the pathogenesis of atherosclerosis. *Mol Biol Rep*. 2019;46(1): 909-20. doi:10.1007/s11033-018-4547-3.
27. Li H, Gao F, Wang X, et al. Circulating microRNA-378 levels serve as a novel biomarker for assessing the severity of coronary stenosis in patients with coronary artery disease. *Biosci Rep*. 2019;39(5):BSR20182016. doi:10.1042/BSR20182016.
28. Zehtabian SH, Alibakhshi R, Seyedena SY, et al. Relationship between microRNA-206 plasma levels with the severity of coronary artery conflicts in patients with coronary artery disease. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(8):581-5. doi:10.4149/BLL_2019_095.
29. Zhu L, Chen T, Ye W, et al. Circulating miR-182-5p and miR-5187-5p as biomarkers for the diagnosis of unprotected left main coronary artery disease. *J Thorac Dis*. 2019;11(5):1799-808. doi:10.21037/jtd.2019.05.24.
30. Polyakova EA, Zaraisky MI, Belyaeva OD, et al. Serum miRNA-203 Expression in Patients with Coronary Artery Disease and Abdominal Obesity. *Doctor.Ru*. 2019;10(165):6-10. (In Russ.) Полякова Е.А., Зарайский М.И., Беляева О.Д. и др. Содержание микроРНК-203 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с абдоминальным ожирением. *Доктор.Ру*. 2019;10(165):6-10. doi:10.31550/1727-2378-2019-165-10-6-10.
31. Zhang X, Cai H, Zhu M, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for severe coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(17):e19971. doi:10.1097/MD.00000000000019971.
32. Mishra S, Rizvi A, Pradhan A, et al. Circulating microRNA-126 & 122 in patients with coronary artery disease: Correlation with small dense LDL. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2021;153:106536. doi:10.1016/j.prostaglandins.2021.106536.
33. Polyakova EA, Zaraiskii MI, Mikhaylov EN, et al. Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: A cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 2021;322:9-15. doi:10.1016/j.ijcard.2020.08.04.
34. Hosseinpour S, Khalvati B, Safari F, et al. The association of plasma levels of miR-146a, miR-27a, miR-34a, and miR-149 with coronary artery disease. *Mol Biol Rep*. 2022;49(5):3559-67. doi:10.1007/s11033-022-07196-5.
35. Eked AVNB, Rozhkov AN, Shchekochikhin DY, et al. Evaluation of microRNA Expression Features in Patients with Various Types of Arterial Damage: Thoracic Aortic Aneurysm and Coronary Atherosclerosis. *J Pers Med*. 2023;13(7):1161. doi:10.3390/jpm13071161.
36. Choudhury RR, Gupta H, Bhushan S, et al. Role of miR-128-3p and miR-195-5p as biomarkers of coronary artery disease in Indians: a pilot study. *Sci Rep*. 2024;14(1):11881. doi:10.1038/s41598-024-61077-4.
37. Iusupova AO, Slepova OA, Pakhtusov NN, et al. Assessment of the Level of Matrix Metalloproteinases, VEGF and MicroRNA-34a in Patients With Non-obstructive and Obstructive Lesions of the Coronary Arteries. *Kardiologiya*. 2024;64(4):14-21. (In Russ.) Юсупова А.О., Слепова О.А., Пахтусов Н.Н. и др. Оценка уровня матриксных металлопротеиназ, VEGF и микроРНК-34a у больных с неструктуривным и обструктивным поражением коронарных артерий. *Кардиология*. 2024;64(4):14-21. doi:10.18087/cardio.2024.4.n2622.
38. 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 микроРНК плазмы крови с различной выраженностью коллатерального кровотока 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.
39. de Gonzalo-Calvo D, Vilades D, Martinez-Cambor P, et al. Circulating microRNAs in suspected stable coronary artery disease: A coronary computed tomography angiography study. *J Intern Med*. 2019;286(3):341-55. doi:10.1111/joim.12921.
40. Wang X, Dong Y, Fang T, et al. Circulating MicroRNA-423-3p Improves the Prediction of Coronary Artery Disease in a General Population — Six-Year Follow-up Results From the China-Cardiovascular Disease Study. *Circ J*. 2020;84(7):1155-62. doi:10.1253/circj.CJ-19-1181.
41. Wu J, Wu S, Liu D, et al. Clinical Significance of MicroRNA-299-3p in Coronary Artery Disease Based on Bioinformatics Analysis. *Cell Biochem Biophys*. 2024;82(4):3453-62. doi:10.1007/s12013-024-01431-5.
42. Karlin H, Sooda M, Larson M, et al. Plasma Extracellular MicroRNAs Associated With Cardiovascular Disease Risk Factors in Middle-Aged and Older Adults. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(12):e033674. doi:10.1161/JAHA.123.033674.
43. Fazmin IT, Acherkouk Z, Edling CE, et al. Circulating microRNA as a Biomarker for Coronary Artery Disease. *Biomolecules*. 2020;10(10):1354. doi:10.3390/biom10101354.
44. Hutcheson R, Chaplin J, Hutcheson B, et al. miR-21 normalizes vascular smooth muscle proliferation and improves coronary collateral growth in metabolic syndrome. *FASEB J*. 2014;28(9):4088-99. doi:10.1096/fj.14-251223.
45. Xue Y, Wei Z, Ding H, et al. MicroRNA-19b/221/222 induces endothelial cell dysfunction via suppression of PGC-1 α in the progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;241:671-81.
46. Alvarez ML, Khosroheidari M, Eddy E, et al. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):595-604. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.023.
47. Chen W, Yin K, Zhao GJ, et al. The magic and mystery of MicroRNA-27 in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;222(2): 314-23. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020.