

<https://doi.org/10.17116/neiro201983011112>

Роль эндогенных микроРНК в формировании церебральных аневризм

И.Ф. ГАРЕЕВ*, д.м.н., проф. Ш.М. САФИН

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Церебральные аневризмы характеризуются патологическим расширением и истончением стенки сосудов на основании мозга, что может привести к разрыву и субарахноидальному кровоизлиянию (САК), которое является опасным для жизни состоянием. Это диктует потребность в обнаружении новых биологических маркеров, предсказывающих наличие аневризм и риск их разрыва. В последнее десятилетие изучается роль микроРНК (miRNAs), которые считаются ключевыми регуляторами биологических процессов. Показано, что они могут играть определенную роль в формировании аневризмы, но на сегодняшний день таких данных немного. В представленном обзоре литературы мы рассматриваем существующие данные о значении микроРНК в формировании церебральных аневризм, их прогрессии и разрыве. Рассматривается взаимосвязь между профилями экспрессии микроРНК и специфическими молекулярными и клеточными процессами, приводящими к развитию аневризм. Также обсуждается потенциальная клиническая значимость микроРНК для прогнозирования риска разрыва аневризмы.

Ключевые слова: микроРНК, церебральная аневризма, субарахноидальное кровоизлияние, патогенез.

The role of endogenous miRNAs in the development of cerebral aneurysms

I.F. GAREEV*, SH.M. SAFIN

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Cerebral aneurysms are characterized by pathological expansion and thinning of the wall of vessels on the brain base, which may lead to rupture and subarachnoid hemorrhage (SAH) that is a life-threatening condition. This dictates the need for identification of new biological markers that predict the presence of aneurysms and the risk of their rupture. In the last decade, the role of microRNAs (miRNAs), which are considered to be key regulators of biological processes, has been investigated. miRNAs have been shown to play a role in the development of aneurysms, but today there is little similar data. In this literature review, we analyze the existing data on the role of miRNAs in development, progression, and rupture of cerebral aneurysms. We describe the relationship between miRNA expression profiles and specific molecular and cellular processes leading to the development of aneurysms. Also, we discuss the potential clinical significance of miRNAs for predicting the risk of aneurysm rupture.

Keywords: microRNA, cerebral aneurysm, subarachnoid hemorrhage, pathogenesis.

Церебральные аневризмы встречаются у 2–3% взрослого населения, имеют риск разрыва 1–3% аневризм в год. Хотя годовой уровень разрыва достаточно низок, заболеваемость и смертность от субарахноидального кровоизлияния (САК) остаются высокими, так же как и уровень инвалидности среди выживших больных [1].

Микрохирургическая и эндоваскулярная хирургия церебральных аневризм по-прежнему связана со значительным риском, который может превышать годовой риск разрыва. Таким образом, существует потребность как в улучшенном понимании факторов, способствующих разрыву, так и в развитии неинвазивных методов, позволяющих идентифицировать аневризмы с более высоким риском разрыва.

Механизмы формирования, роста и разрыва церебральных аневризм сложны. Считается, что под

действием постоянного гемодинамического давления стенки мозговой артерии становятся слишком слабыми, чтобы ему противостоять, в них развиваются структурные изменения и патологические расширения. Так, стенки неразорвавшихся аневризм характеризуются гиперплазией интимы и появлением тромбов. Как и в процессах заживления поврежденных стенок артерий, в аневризмах церебральных сосудов происходит ремоделирование тканей. Травма эндотелия или мышечного слоя приводит к миграции гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов в интиму, где они подвергаются фенотипическому изменению из сократительного состояния в состояние, характеризующееся пролиферацией и синтезом коллагена, известное как неоинтимальная гиперплазия [2]. Пролиферация ГМК, синтез новой матрицы и реорганизация тромбов, вероятно, приводят к увеличению

прочности на растяжение в постоянно деградирующей стенке аневризмы. Сохранение роста аневризмы и, следовательно, защита от разрыва часто упоминаются как процесс «восстановления и поддержания». Следовательно, регулирование фенотипов ГМК имеет решающее значение для дегенерации и разрыва стенки церебральной аневризмы. Различные типы аневризм, вероятно, имеют общие патофизиологические закономерности и, следовательно, должны иметь общие молекулярные механизмы [3].

МикроРНК являются одним из классов коротких некодирующих РНК длиной 18–22 нуклеотида, которые на посттранскрипционном уровне ингибируют трансляцию их мишеней (мРНК), контролируя гены, участвующие в клеточных процессах, таких как воспаление, регуляция клеточного цикла, реакция стресса, дифференцировка, апоптоз и миграция [4]. Сведения об изменении экспрессии микроРНК у пациентов с церебральными аневризмами приведены в исследовательских работах, однако специфика клеточных функций и влияющие на них сигнальные пути изучены мало [5]. Известно, что в формирование аневризм вовлечено несколько патологических процессов, в том числе активация иммунного/воспалительного ответа, формирование внеклеточного матрикса (extracellular matrix, ECM), дисфункция эндотелиальных клеток, активация трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β), фенотипические изменения ГМК и апоптоз [6, 7]. Анализ микроРНК, ассоциированных с церебральными аневризмами, демонстрирует связь между этими микроРНК и перечисленными клеточными и молекулярными механизмами.

МикроРНК и образование церебральных аневризм

Экстрацеллюлярный матрикс и сосудистые гладкомышечные клетки

Сосудистые ГМК представляют собой первичный клеточный компонент средней оболочки сосуда (tunica media) и поддерживают целостность ее стенки. В нормальных условиях эти клетки демонстрируют сократительный фенотип, но сохраняют способность подвергаться фенотипическому переключению на секреторный фенотип при воздействии воспалительных стимулов. Секреторный фенотип ГМК характеризуется потерей маркеров сократимости и экспрессии провоспалительных цитокинов и матричных металлопротеиназ (ММП) [8, 9]. Эндотелиальная дисфункция, гемодинамический стресс и прямое повреждение были идентифицированы как стимулы, способные индуцировать это фенотипическое изменение [10]. Секреторные ГМК также становятся мигрирующими, что приводит к потере клеток в стенке сосуда и ее ослаблению [11]. Образование церебральных аневризм определяется прогрессирующим истончением средней оболочки сосуда, поте-

рей клеток и неустойчивой миграцией ГМК, а также апоптозом [10, 12].

T. Jiang и соавт. [13] идентифицировали 18 микроРНК, экспрессия которых была значительно снижена в образцах тканей купола церебральных аневризм у 14 пациентов с разорвавшимися аневризмами. Было обнаружено, что это имеет связь с различными клеточными процессами, регулирующими фенотип сосудистых ГМК и сохранение ECM [14, 15]. В одном из исследований *in vitro* было продемонстрировано, что miR-1 ингибирует дифференцировку ГМК сосудов мышей, вызванную ретиноевой кислотой, путем отрицательной регуляции Круппельподобного фактора 4 (KLF4, Kruppel-like factor 4) во время дифференцировки ГМК [16]. MiR-133 предотвращает пролиферацию и ингибирует изменения фенотипа ГМК сосудов путем подавления фактора транскрипции Sp-1 (specificity protein 1) [17].

P. Li и соавт. [18] обнаружили значительное увеличение экспрессии miR-7 у пациентов с церебральными аневризмами. MiR-7 является отрицательным регулятором экспрессии коллагена в дермальных фибробластах. Семейство miR-29 было вовлечено в патогенез церебральных аневризм из-за его роли в подавлении посттранскрипционной экспрессии белков ECM [19, 20]. Эти микроРНК были идентифицированы как подавляющие гены белка эластина и белков ECM в моделях на мышах при исследованиях аорты. Клинические исследования показали, что курильщики демонстрируют более высокие уровни miR-29b в плазме, чем некурящие [21]. В исследованиях на модели церебральных аневризм у крыс наблюдалась сверхэкспрессия miR-24 [22]. TGF- β является белком, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку в большинстве клеток и участвует в патогенезе многих заболеваний, включая цереброваскулярные заболевания. Фактор роста тромбоцитов (PDGF, Platelet-derived growth factor) — белок, который играет важную роль в ангиогенезе. В своей работе M. Chan и соавт. [23] показали, что PDGF-BB (разновидность лиганд класса В фактора роста тромбоцитов) взаимодействует с miR-24, что в свою очередь приводит к снижению экспрессии TGF- β , способствуя формированию синтетического фенотипа в сосудистых ГМК. Имеются интересные данные по поводу miR-34a, которая представляет собой микроРНК-супрессор опухолей, влияющий как на эндотелиальные клетки, так и на сосудистые ГМК посредством регуляции клеточного цикла, апоптоза и старения [24]. Множественные исследования также показали роль miR-34a в старении эндотелия и дисфункции эндотелиальных клеток [25]. I. Badi и соавт. [24] продемонстрировали повышенную экспрессию miR-34a в артериях у старых мышей. Увеличение уровней miR-34a связано с уменьшением уровня SM22a — белка, который поддерживает ГМК в сократительном фенотипе.

В нормальных условиях поддержание экстрацеллюлярного матрикса во многом зависит от баланса между активностью матричных металлопротеиназ (ММП) и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). Нарушение этого баланса приводит к увеличению разрушения белков матрикса, в том числе коллагена и эластина, что приводит к ослаблению стенки сосуда и повышению восприимчивости к гемодинамическому напряжению. В результате деградация ЕСМ была определена как ключевой компонент формирования, прогрессирования и разрыва церебральной аневризмы. В доказательство этого можно привести пример исследования анализа на вестерн-блоттинге и иммуногистохимического анализа тканей, взятых из стенок церебральной аневризмы [26]. Например, повышенный уровень ММП-9 был зарегистрирован в сыворотке пациентов с аневризматическим САК [27]. Курение стимулирует рост и вероятность разрыва аневризм через индукцию высвобождения ММП-2 и ММП-9 макрофагами [28]. На животных моделях были продемонстрированы повышенный уровень ММП-2 и ММП-9 в стенках аневризмы крысы [29]. Было также показано, что курительщики имеют повышенный уровень ММП и уменьшенный уровень ТИМП и эластина в сонных артериях. ТИМП-1 и ТИМП-2 были идентифицированы как потенциально играющие защитную роль в прогрессировании церебральных аневризм из-за их способности ограничивать деградацию ЕСМ, связанного с ММП [26].

Важность ММП и ТИМП в развитии и разрыве церебральных аневризм можно увидеть при анализе профилей микроРНК. Помимо нацеливания на структурные компоненты ЕСМ, семейство miR-29 также воздействует на антиапоптотический белок MCL-1 и, как ни парадоксально, на ММП-2, что дает возможность рассматривать эту микроРНК в качестве терапевтической мишени путем ее ингибирования с помощью anti-miR-29 [19, 30]. Однако экспрессия ММП-2 не изменялась после ингибирования miR-29 у мышей и даже была уменьшена в работе с использованием поджелудочной эластазы (PPE) для формирования аневризмы брюшной аорты *in vivo* [19]. Это важно, потому что терапевтическое применение anti-miR-29 против miR-29 основано на усилении синтеза ЕСМ, которое потенциально может быть предотвращено повышающейся экспрессией ММП-2. Наблюдения показали, что экспрессия ММП-2 не изменяется после ингибирования miR-29 — это происходит в результате синтеза ММП-2 воспалительными клетками, которые показывают высокий уровень экспрессии ММП-2 [31]. Альтернативным объяснением может быть наблюдение, заключающееся в том, что miR-29 нацеливается на ДНК-метилтрансферазу DNMT3B, которая эпигенетически отключает ММП-2 и ММП-9 [32]. ММП-9 также последовательно восстанавливалась ингибированием miR-29 в 2 исследованиях [19]. В работе с ге-

патоцеллюлярной карциномой были продемонстрированы антиангиогенные свойства miR-29b через подавление экспрессии ММП-2 [33]. В исследованиях, связанных с кардиомиоцитами, было обнаружено увеличение экспрессии эндогенных микроРНК, miR-1, miR-26a, miR-30d, miR-24, miR-29a, miR-223 и miR-181c у мышей через ген ММП-9, что привело к снижению дисфункции кардиомиоцитов и улучшению сердечной функции [34]. Н. Lee и соавт. [22] продемонстрировали экспрессию из ряда этих же микроРНК в модели крысы с церебральными аневризмами. Авторы предположили, что усиление экспрессии этих микроРНК может представлять собой защитный ответ, направленный на исправление нарушенного дисбаланса между ММП и ТИМП в стенках церебральных аневризм, тем самым предотвращающий дальнейшее развитие аневризмы [22].

Эндотелиальная дисфункция

Аневризмы сосудов головного мозга чаще всего возникают в местах бифуркации сосудов, что подчеркивает роль искаженного кровотока и напряжения сдвига в патологическом сосудистом ремоделировании. Было показано, что напряжение сдвига на сосудистую стенку инициирует продолжительный воспалительный ответ, который особенно интенсивен в местах бифуркации сосудов [35]. Эндотелий, граница кровотоком и сосудистой стенкой, играет центральную роль в реакции на механическое воздействие. Эндотелиальные клетки обрабатывают механические стимулы напряжения сдвига и растяжения. Множественные механорецепторы на апикальной и базальной поверхностях эндотелиальных клеток позволяют этим клеткам изменять свою физическую структуру и инициировать внутриклеточные каскады, которые приводят к устойчивому воспалительному ответу. Ядерный фактор-каппа В (Nuclear factor κ -B, NF- κ B) играет значительную роль в эндотелиальной дисфункции, а также в развитии провоспалительного состояния, связанного с множественными сосудистыми патологиями, включая атеросклероз и аневризмы церебральных сосудов. Путь NF- κ B инициирует ряд событий, приводящих к дальнейшей активации молекул клеточной адгезии (Epithelial cell adhesion molecule, CAM) и экспрессии воспалительных цитокинов, включая интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 8 (IL-8), молекул межклеточной адгезии 1 (intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1), молекул адгезии сосудистых клеток (Vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) и E-селектина [36]. Эти сигнальные молекулы активируют моноциты, которые проникают в субэндотелиальное пространство, тем самым увеличивая проницаемость эндотелия [35]. Появляются все новые свидетельства того, что микроРНК играют весомую роль в процессах, лежащих в основе нормальной функции эндотелиальных клеток и ее дисфункции. Было показано, что miR-155 модулирует форми-

рование цитоскелета эндотелиальных клеток в ответ на напряжение сдвига [37]. Также показано, что микроРНК могут влиять на коннексины и кадгеринины сосудистого эндотелия — основные белки, находящиеся в мембранах эндотелиоцитов, которые участвуют в поддержании эндотелиальной проницаемости [38].

Патологический ангиогенез также играет роль в эндотелиальной дисфункции и прогрессировании церебральных аневризм. Пролиферация мелких сосудов в стенках церебральных аневризм (*vasa vasorum*) представляет собой предполагаемый механизм, с помощью которого воспалительные клетки проникают в *tunica media* и деградируют в слое сосудистых ГМК [39]. Р. Li и соавт. [18] продемонстрировали измененную экспрессию нескольких членов семейства miRlet-7 и miR-18a у пациентов с церебральными аневризмами. Ими показано, что происходит сверхэкспрессия этих микроРНК в эндотелиальных клетках, а именно они играют определенную роль в эндотелиальном ангиогенезе. MiR-16 также экспрессируется эндотелиальными клетками и ассоциируется с ангиогенезом [18].

Воспалительный процесс

Множество доказательств связывает сосудистую патологию с хроническим воспалением, а механизмы патологического воспаления в исследованиях определены как инициаторы в патогенезе церебральных аневризм. Было показано, что провоспалительное состояние влияет на процессы, связанные с формированием церебральных аневризм, включая эндотелиальную дисфункцию, измененные фенотипы сосудистых ГМК, дегенерацию ЕСМ и миграцию трансмурально-воспалительных клеток. Важные воспалительные цитокины также были связаны с аневризмами, включая NF- κ B, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 β и моноцитарный хемотаксический белок 1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1) [10, 40]. Было показано, что экспрессия микроРНК играет важную роль в иммуномодуляции и воспалительном ответе, тем самым способствуя множественным патологическим состояниям. Подтверждена опосредованная роль микроРНК при атеросклерозе и аневризмах брюшной аорты (AAA) [41]. Достижения в этих областях могут быть применимы к пониманию роли микроРНК в формировании и прогрессии церебральных аневризм.

Показано, что повышение активности miR-92a и miR-712, участвующих в воспалительном ответе и увеличении пролиферации эндотелиальных клеток, способствует развитию атеросклероза [41]. Ингибирование miR-342-5p в эксперименте на мышцах приводило к уменьшению провоспалительных цитокинов, таких как синтаза оксида азота 2 (NOS2), и тем самым ограничивало прогрессирование атеросклероза [42]. J. Zhang и соавт. [42] обнаружили, что воспалительный процесс может индуцировать эндоте-

лиальные клетки для высвобождения связанных с ангиогенезом микроРНК в условиях атеросклероза. Точная функция miR-181b не была четко определена, но системное введение *mimic miR-181b* (мимики или *mimics* — синтетические олигонуклеотиды, повышающие экспрессию целевой микроРНК) в системное русло мышей приводило к уменьшению сосудистого воспаления [43]. Важно отметить, что эндотелиальные клетки человека, подвергшиеся воздействию TNF- α , продемонстрировали быстрое подавление miR-181b. Сообщается, что воспаление при сахарном диабете и гиперлипидемии изменяет функцию сосудистых ГМК посредством избирательного снижения экспрессии miR-10a, miR-139b, miR-206 и miR-222, что приводит к сосудистой патологии, связанной с этими состояниями [44]. В одной из работ был идентифицирован miR-24 как медиатор сосудистого воспаления на моделях мышей с аневризмами брюшной аорты (AAA) [45].

МикроРНК как биологические маркеры при церебральных аневризмах

В настоящее время нет никаких окончательных способов предсказания разрыва аневризмы. Делаются попытки идентифицировать биохимические маркеры, прогнозирующие их формирование и их разрыв. При этом имеется в виду, что молекула-маркер должна быть надежна для обнаружения, воспроизводима, измерима и обладать высокой чувствительностью и специфичностью с точки зрения интересующей патологии. МикроРНК представляют собой класс потенциально клинически значимых биомаркеров из-за их присутствия в крови в относительно стабильном состоянии [46]. В плазме и сыворотке микроРНК находятся в микропузырьках (экзосомы) или в сочетании с РНК-связывающими белками или липопротеидными комплексами, защищающими от ферментативной деградации. Существует множество гипотез относительно происхождения этих циркулирующих микроРНК, в том числе гипотезы клеточной секреции (активная секреция) и побочных продуктов мертвых клеток (пассивная секреция) [47]. МикроРНК могут быть надежно обнаружены в стабильной форме в плазме и выдерживать множественные циклы замораживания и оттаивания [47]. Имеются доказательства того, что экспрессия микроРНК в плазме человека изменяется при различных патологических состояниях, включая инфаркт миокарда, ишемический инсульт и сахарный диабет [48, 49]. Кроме того, экспрессия микроРНК является клеточной, тканевой и фазово-специфической, что позволяет локализовать источник микроРНК и определять временной промежуток патологического состояния [50].

В настоящее время имеются ограниченные данные, указывающие на микроРНК как на клинически значимые биологические маркеры для идентификации церебральных аневризм и их предполагаемого разрыва

ва. В одной из работ по изучению циркулирующих микроРНК как маркеров при церебральных аневризмах, используя анализ микрочипов, обнаружили 223 микроРНК в плазме у пациентов после разрыва, при неразорвавшихся церебральных аневризмах и в здоровых контролях. Наблюдалась значительная разница экспрессии микроРНК в плазме пациентов с аневризмой и в контрольной группе. Важно отметить, что пациенты с неразорвавшимися аневризмами продемонстрировали значительные изменения в 119 микроРНК, в то время как значительные изменения в экспрессии были идентифицированы в 23 микроРНК у пациентов с разорвавшимися аневризмами. ПЦР в реальном времени (Real time PCR, -qRT -PCR) показала, что уровень miR-16 и miR-25 значительно выше у пациентов с церебральными аневризмами. Анализ логистической регрессии показал, что уровень miRNA-16 и miRNA-25 в плазме может быть полезным биологическим маркером для оценки риска церебральных аневризм [18]. В работе нидерландских ученых в плазме были идентифицированы три специфические циркулирующие микроРНК — miR-183-5p, miR-200a-3p и miR-let-7b, которые позволяют различать пациентов с церебральными аневризмами и здоровую группу [50].

В качестве индикатора риска разрыва аневризм используется изменение морфологии аневризмы, в частности наличие или отсутствие дочерних куполов (дивертикулов) на первичном куполе аневризмы. Наличие дивертикулов свидетельствует об активном процессе в стенке аневризмы и ее росте. В одной из работ изучали экспрессию микроРНК в плазме контрольной группы (с отсутствием аневризм), у пациентов с неразорвавшимися аневризмами без дочерних куполов, пациентов с неразорвавшимися аневризмами с дочерними куполами и пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями. Авторы [51] обнаружили повышенную экспрессию 68 микроРНК и отсутствие сниженной экспрессии изученных микроРНК у пациентов с церебральными аневризмами с дочерним куполом. Пациенты с аневризмами, у которых отсутствовал дочерний купол, обладали 4 микроРНК с повышенной и 9 микроРНК со сниженной экспрессией. Пациенты с САК продемонстрировали повышение экспрессии таких микроРНК, как miR-3679-5p и miR-199a-5p, и снижение 13 микроРНК. MiR-21, miR-22 и miR-3665 были повышены у пациентов с разрывами и без разрывов аневризм, независимо от наличия или отсутствия дочернего купола. Эти данные позволяют сделать ряд выводов. Во-первых, экспрессия микроРНК значительно различается у здоровых исследуемых, у пациентов с разрывом аневризм и у пациентов с неразорвавшимися аневризмами. Это подтверждает предполагаемую полезность микроРНК в качестве биоло-

гических маркеров для идентификации церебральных аневризм. Во-вторых, разная экспрессия микроРНК в плазме у пациентов с аневризмами с дочерними куполами и без них может свидетельствовать об изменении профилей микроРНК в разные моменты времени при развитии и прогрессировании аневризмы. Таким образом, клеточные и молекулярные процессы, связанные с иницированием, ростом и разрывом аневризмы, могут возникать в разные промежутки времени. В дальнейшем понимание профилей микроРНК позволит отличать стабильные аневризмы с малым риском разрыва от аневризм с высоким риском разрыва и кровоизлияния.

Выводы

Несмотря на значительные успехи в эндоваскулярном и микрохирургическом лечении аневризм, частота связанных с этим заболеванием осложнений остается высокой. В настоящее время возможности распознать те аневризмы, разрыв которых наиболее вероятен, остаются ограниченными. Предпринимается попытка идентифицировать надежные биологические маркеры для церебральных аневризм и их биологического поведения. МикроРНК представляют собой привлекательную область исследования из-за их присутствия в биологических жидкостях, в частности в плазме, и клеточной и тканевой специфической экспрессии. Их дифференцированная экспрессия при многих заболеваниях была установлена ранее, однако данные, относящиеся к патогенезу церебральных аневризм, ограничены. В настоящее время имеется достаточно данных, чтобы предположить, что изменения экспрессии микроРНК в плазме свидетельствуют о наличии церебральной аневризмы. Имеются некоторые данные, которые связывают экспрессию микроРНК с различными фазами формирования аневризмы. Кроме того, исследование профилей экспрессии микроРНК позволяет предположить связь этих микроРНК с молекулярными и клеточными процессами образования церебральной аневризмы. Изучение механизмов эндотелиальной дисфункции, изменения фенотипа сосудистых ГМК и нарушения воспалительной реакции на основании изучения экспрессии специфических РНК дает возможность понять их вклад в патогенез церебральной аневризмы. Дальнейшие исследования необходимы для лучшего понимания взаимосвязи между профилями экспрессии микроРНК и церебральными аневризмами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АНТЕПАТЯ/REFERENCES

- Schnell S, Ansari SA, Vakil P, Wasielewski M, Carr ML, Hurley MC, Bendok BR, Batjer H, Carroll TJ, Carr J, Markl M. Three-dimensional hemodynamics in intracranial aneurysms: influence of size and morphology. *Journal of magnetic resonance imaging. JMRI*. 2014;39:120-131. <https://doi.org/10.1002/jmri.24110>
- Frosen J, Piippo A, Paetau A, Kangasniemi M, Niemela M, Hernesniemi J, Jaaskelainen J. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: Histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. *Stroke*. 2004;35:2287-2293. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000140636.30204.da>
- Krings T, Mandell DM, Kiehl TR, Geibrasert S, Tymianski M, Alvarez H, terBrugge KG, Hans FJ. Intracranial aneurysms: From vessel wall pathology to therapeutic approach. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:547-549. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2011.136>
- Di LG, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Ann Rev Pathol*. 2014;9:287-314. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104715>
- Liu D, Han L, Wu X, Yang X, Zhang Q1, Jiang F. Genome-wide microRNA changes in human intracranial aneurysms. *BMC Neurol*. 2014;14:188. <https://doi.org/10.1186/s12883-014-0188-x>
- Starke RM, Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, Koch WJ, Dumont AS. The role of oxidative stress in cerebral aneurysm formation and rupture. *Curr Neurovasc Res*. 2013;10:247-255.
- Penn DL, Witte SR, Komotar RJ, Sander Connolly E, Jr. The role of vascular remodeling and inflammation in the pathogenesis of intracranial aneurysms. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2014;21:28-32.
- Turjman AS, Turjman F, Edelman ER. Role of fluid dynamics and inflammation in intracranial aneurysm formation. *Circulation*. 2014;129:373-382. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001444>
- Kolega J, Gao L, Mandelbaum M, Mocco J, Siddiqui AH, Natarajan SK, Meng H. Cellular and molecular responses of the basilar terminus to hemodynamics during intracranial aneurysm initiation in a rabbit model. *Journal of vascular research*. 2011;48:429-442. <https://doi.org/10.1159/000324840>
- Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Morishita R, Hashimoto N. Reduced collagen biosynthesis is the hallmark of cerebral aneurysm: contribution of interleukin-1beta and nuclear factor- κ B. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29:1080-1086. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2014-0337>
- Frösen J, Tulamo R, Paetau A, Laaksamo E, Korja M, Laakso A, Niemelä M, Hernesniemi J. Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2012;123:773-786. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0939-3>
- Meng H, Metaxa E, Gao L, Liaw N, Natarajan SK, Swartz DD, Siddiqui AH, Kolega J, Mocco J. Progressive aneurysm development following hemodynamic insult. *J Neurosurg*. 2011;114:1095-1103. <https://doi.org/10.3171/2010.9.JNS10368>
- Jiang Y, Zhang M, He H, Chen J, Zeng H, Li J, Duan R. MicroRNA/mR NA profiling and regulatory network of intracranial aneurysm. *BMC Med Genomics*. 2013;6:36. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-6-36>
- Long X, Miano JM. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) utilizes distinct pathways for the transcriptional activation of microRNA 143/145 in human coronary artery smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 2011;286:30119-30129. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.258814>
- Rangrez AY, Massy ZA, Metzinger-Le Meuth V, Metzinger L. MiR-143 and miR-145: molecular keys to switch the phenotype of vascular smooth muscle cells. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:197-205. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.958702>
- Xie C, Huang H, Sun X, Guo Y, Hamblin M, Ritchie RP, Garcia-Barrio MT, Zhang J, Chen YE. MicroRNA-1 regulates smooth muscle cell differentiation by repressing Kruppel-like factor 4. *Stem Cells Dev*. 2011;20:205-210. <https://doi.org/10.1089/scd.2010.0283>
- Liu N, Bezprozvannaya S, Williams AH, Qi X, Richardson JA, Bassel-Duby R, Olson EN. microRNA-133a regulates cardiomyocyte proliferation and suppresses smooth muscle gene expression in the heart. *Genes Dev*. 2008;22:3242-3254. <https://doi.org/10.1101/gad.1738708>
- Li P, Zhang Q, Wu X, Yang X, Zhang Y, Li Y, Jiang F. Circulating microRNAs serve as novel biological markers for intracranial aneurysms. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3:E000972. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000972>
- Maegdefessel L, Azuma J, Tsao PS. MicroRNA-29b regulation of abdominal aortic aneurysm development. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2013.05.002>
- Kriegel AJ, Liu Y, Fang Y, Ding X, Liang M. The miR-29 family: genomics, cell biology, and relevance to renal and cardiovascular injury. *Physiol Genomics*. 2012;44:237-244. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00141.2011>
- Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, Wagner DR, Staessen JA, Heymans S, Schroen B. Circulating microRNA-208b and microRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2010;3:499-506. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.957415>
- Lee HJ, Yi JS, Lee HJ, Lee IW, Park KC, Yang JH. Dysregulated Expression Profiles of MicroRNAs of Experimentally Induced Cerebral Aneurysms in Rats. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2013;53:72-76. <https://doi.org/10.3340/jkns.2013.53.2.72>
- Chan MC, Hilyard AC, Wu C, Davis BN, Hill NS, Lal A, Lieberman J, Lagna G, Hata A. Molecular basis for antagonism between PDGF and the TGF beta family of signaling pathways by control of miR-24 expression. *EMBO J*. 2010;29:559-573. <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.370>
- Badi I, Burba I, Ruggeri C, Zeni F, Bertolotti M, Scopece A, Pompilio G, Raucci A. MicroRNA-34a Induces Vascular Smooth Muscle Cells Senescence by SIRT1 Downregulation and Promotes the Expression of Age-Associated Proinflammatory Secretory Factors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70:1304-1311. <https://doi.org/10.1093/geron/glu180>
- Boon RA, Iekushi K, Lechner S, Seeger T, Fischer A, Heydt S, Kaluza D, Tréguer K, Carmona G, Bonauer A, Horrevoets AJ, Didier N, Girmatsion Z, Biliczki P, Ehrlich JR, Katus HA, Müller OJ, Potente M, Zeiher AM, Hermeking H, Dimmeler S. MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function. *Nature*. 2013;495:107-110. <https://doi.org/10.1038/nature11919>
- Aoki T, Kataoka H, Moriwaki T, Nozaki K, Hashimoto N. Role of TIMP-1 and TIMP-2 in the progression of cerebral aneurysms. *Stroke*. 2007;38:2337-2345. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.481838>
- Horstmann S, Su Y, Koziol J, Meyding-Lamadé U, Nagel S, Wagner S. MMP-2 and MMP-9 levels in peripheral blood after subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2006;251:82-86. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2837-6>
- Hossain M, Sathe T, Fazio V, Mazzone P, Weksler B, Janigro D, Rapp E, Cucullo L. Tobacco smoke: a critical etiological factor for vascular impairment at the blood-brain barrier. *Brain Res*. 2009;1287:192-205. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.033>
- Aoki T, Kataoka H, Morimoto M, Nozaki K, Hashimoto N. Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats. *Stroke*. 2007;38:162-169.
- Merk DR, Chin JT, Dake BA, Maegdefessel L, Miller MO, Kimura N, Tsao PS, Iosef C, Berry GJ, Mohr FW, Spin JM, Alvira CM, Robbins RC, Fischbein MP. MiR-29b participates in early aneurysm development in Marfan syndrome. *Circ Res*. 2012;110:312-324.
- Oviedo-Orta E, Bermudez-Fajardo A, Karanam S, Benbow U, Newby AC. Comparison of MMP-2 and MMP-9 secretion from T helper 0, 1 and 2 lymphocytes alone and in coculture with macrophages. *Immunology*. 2008;124:42-50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02728.x>
- Chen KC, Wang YS, Hu CY, Chang WC, Liao YC, Dai CY, Juo SH. OxLDL up-regulates microRNA-29b, leading to epigenetic modifications of MMP-2/MMP-9 genes: a novel mechanism for cardiovascular diseases. *FASEB J*. 2011;25:1718-1728. <https://doi.org/10.1096/fj.110-174904>
- Fang JH, Zhou HC, Zeng C, Yang J, Liu Y, Huang X, Zhang JP, Guan XY, Zhuang SM. MicroRNA-29b suppresses tumor angiogenesis, invasion, and metastasis by regulating matrix metalloproteinase 2 expression. *Hepatology*. 2011;54:1729-1740.
- Mishra PK, Metreveli N, Tyagi SC. MMP-9 gene ablation and TIMP-4 mitigate PAR-1-mediated cardiomyocyte dysfunction: a plausible role of dicer and miRNA. *Cell Biochem Biophys*. 2010;57:67-76. <https://doi.org/10.1007/s12013-010-9084-1>

35. Marin T, Gongol B, Chen Z, Woo B, Subramaniam S, Chien S, Shyy JY. Mechanosensitive microRNAs—role in endothelial responses to shear stress and redox state. *Free Radic Biol Med.* 2013;64:61–68. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.034>
36. Chiu JJ, Lee PL, Chen CN, Lee CI, Chang SF, Chen LJ, Lien SC, Ko YC, Usami S, Chien S. Shear stress increases ICAM-1 and decreases VCAM-1 and E-selectin expressions induced by tumor necrosis factor- α in endothelial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2004;24:73–79. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000106321.63667.24>
37. Kong W, Yang H, He L, Zhao JJ, Coppola D, Dalton WS, Cheng JQ. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA. *Mol Cell Biol.* 2008;28:6773–6784. <https://doi.org/10.1128/MCB.00941-08>
38. Muramatsu F, Kidoya H, Naito H, Sakimoto S, Takakura N. MicroRNA-125b inhibits tube formation of blood vessels through translational suppression of VE-cadherin. *Oncogene.* 2013;32:414–421. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.68>
39. Hoh BL, Hosaka K, Downes DP, Nowicki KW, Wilmer EN, Velat GJ, Scott EW. Stromal cell-derived factor-1 promoted angiogenesis and inflammatory cell infiltration in aneurysm walls. *J Neurosurg.* 2014;120:73–86. <https://doi.org/10.3171/2013.9.JNS122074>
40. Kanematsu Y, Kanematsu M, Kurihara C, Tada Y, Tsou TL, van Rooijen N, Lawton MT, Young WL, Liang EI, Nuki Y, Hashimoto T. Critical roles of macrophages in the formation of intracranial aneurysm. *Stroke.* 2011;42:173–178. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.590976>
41. Ntarelli L, Schober A. MicroRNAs and the response to injury in atherosclerosis. *Hamostaseologie.* 2015;35:142–150.
42. Zhang J, Ren J, Chen H, Geng Q. Inflammation induced-endothelial cells release angiogenesis associated-microRNAs into circulation by microparticles. *Chinese medical journal.* 2014;127:2212–2217.
43. Sun X, He S, Wara AK, Icli B, Shvartz E, Tesmenitsky Y, Belkin N, Li D, Blackwell TS, Sukhova GK, Croce K, Feinberg MW. Systemic delivery of microRNA-181b inhibits nuclear factor- κ B activation, vascular inflammation, and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circ Res.* 2014;114:32–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.302089>
44. Li T, Yang GM, Zhu Y, Wu Y, Chen XY, Lan D, Tian KL, Liu LM. Diabetes and hyperlipidemia induce dysfunction of VSMCs: contribution of the metabolic inflammation/miRNA pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308:E257–E269. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00348.2014>
45. Maegdefessel L, Spin JM, Raaz U, Eken SM, Toh R, Azuma J, Adam M, Nakagami F, Heymann HM, Chernogubova E, Jin H, Roy J, Hultgren R, Caidahl K, Schrepfer S, Hamsten A, Eriksson P, McConnell MV, Dalman RL, Tsao PS. MiR-24 limits aortic vascular inflammation and murine abdominal aneurysm development. *Nature communications.* 2014;5:5214. <https://doi.org/10.1038/ncomms6214>
46. De Lucia C, Komici K, Borghetti G, Femminella GD, Bencivenga L, Cannavo A, Corbi G, Ferrara N, Houser SR, Koch WJ, Rengo G. MicroRNA in Cardiovascular Aging and Age-Related Cardiovascular Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:74. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00074>
47. Alessandra S, Anna T, Giulio C, Maria C. Circulating microRNAs as emerging non-invasive biomarkers for gliomas. *Ann Transl Med.* 2017;5(13):277. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.15>
48. Seyed EK, William W, Yaghoob F, Hadi FM, Maryam F. Emerging Roles of microRNAs in Ischemic Stroke: As Possible Therapeutic Agents. *J Stroke.* 2017;19(2):166–187. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.01368>
49. Shafat A, Shazia N, Ponnusamy K, Ekta R, Swarkar S and Bamezai N. Understanding Genetic Heterogeneity in Type 2 Diabetes by Delineating Physiological Phenotypes: SIRT1 and its Gene Network in Impaired Insulin Secretion. *Rev Diabet Stud.* 2016;13(1):17–34. <https://doi.org/10.1900/RDS.2016.13.17>
50. Meeuwse JAL, van 't Hof FNG, van Rheenen W, Rinkel GJE, Veldink JH, Ynte M. Circulating microRNAs in patients with intracranial aneurysms. *Ruigrok.* 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176558>
51. Jin H, Li C, Ge H, Jiang YI, Li Y. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of intracranial aneurysm rupture: a case control study. *J Transl Med.* 2013;11:296. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-296>

Поступила 13.06.18

Комментарий

Этиология, патогенез и биологическое поведение церебральных артериальных аневризм (АА), в особенности механизмы роста, трансформации стенки аневризмы и ее разрыва, изучаются на протяжении десятилетий. Получен большой объем информации на клиническом уровне, по данным инструментальных исследований и изучения макро- и микроморфологии АА. Однако молекулярно-генетические механизмы всех этих процессов до настоящего времени оставались скрытыми. Появление технологий изучения различных патологических процессов на молекулярном уровне дало новый импульс в изучении формирования АА. В связи с этим актуальность представленного обзора, касающегося именно этих вопросов, не вызывает сомнений.

Представлено одно из направлений изучения молекулярных механизмов патологии — регуляторной функции

некодирующих микроРНК, о которых пока больше известно в связи с исследованиями в области канцерогенеза. Обзор содержит анализ достаточно большого количества источников по теме, большинство из них — за последние годы, в том числе и самые новые работы. Очевидно, что авторы хорошо понимают проблему. Обсуждаются механизмы формирования аневризм на клеточно-тканевом уровне, связь фенотипа аневризм и их биологического поведения с экспрессией различных микроРНК в стенке аневризмы.

Конечно, клиницисту достаточно трудно воспринимать содержащуюся в обзоре информацию, тем не менее обзор представляет большой интерес для понимания сложности процессов, лежащих в основе клинического течения АА.

О.Б. Белоусова (Москва)