

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 577.2: 616/617
© Коллектив авторов, 2017

И.Ф. Гареев¹, Ш.М. Сафин¹, Джао Шигуанг², Янг Гуанг²
**ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ МИКРОРНК КАК НОВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ
БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА СПОНТАННОГО
ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ У ЛЮДЕЙ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Харбинский медицинский университет, г. Харбин, Китай

МикроРНК (miRNAs) представляют собой небольшие некодирующие РНК длиной приблизительно 22 нуклеотида, которые играют ключевую роль в регуляции посттранскрипционного гена путем связывания с комплементарными сайтами в 3'-нетранслируемой области посланных РНК. В последнее десятилетие их роль в заболеваниях человека от онкологии до сердечно-сосудистых заболеваний была установлена множеством доказательств. МикроРНК участвуют в факторах риска внутримозгового кровоизлияния, включая гипертонию и атеросклероз. Артериальная гипертензия и атеросклероз церебральных сосудов являются основными факторами спонтанного внутримозгового кровоизлияния поскольку повышенное кровяное давление и атеросклероз могут вызывать образование микроаневризм в небольших мозговых артериях и артериолах, и таким образом повреждать сосудистую стенку, что приводит к кровоизлиянию. К сожалению, роль микроРНК в патофизиологии внутримозгового кровоизлияния была предметом более поздних исследований. Исследования микроРНК в области геморрагического инсульта находятся все еще в зачаточном состоянии, ожидается, что в ближайшие несколько лет появятся значительные открытия, которые могут иметь важные перспективы в клинической работе.

Ключевые слова: МикроРНК, внутримозговое кровоизлияние, артериальная гипертензия, атеросклероз, инсульт.

I.F. Gareev, Sh.M. Safin, Zhao Shiguang, Yang Guang
**CIRCULATING MICRORNAS AS NEW POTENTIAL BIOMARKERS
FOR EARLY DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF SPONTANEOUS
INTRACEREBRAL HEMORRHAGE IN HUMANS**

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs of approximately 22 nucleotides, which play a key role in the regulation of post-transcriptional gene by binding to complementary sites in the 3' untranslated region of the RNA messengers. In the last decade, their role in human diseases, from oncology to cardiovascular diseases, has been established by a lot of evidence. MicroRNAs are involved in the risk factors for intracerebral hemorrhage, including hypertension and atherosclerosis. Hypertension and atherosclerosis of cerebral vessels are major factors for spontaneous intracerebral hemorrhage as high blood pressure and atherosclerosis may cause the formation of microaneurysms in small cerebral arteries and arterioles, and thus damaging the vascular wall, leading to hemorrhage. Unfortunately, the role of microRNA in the pathophysiology of intracerebral hemorrhage was the subject of more recent studies. Since studies of microRNAs in hemorrhagic stroke is still in its infancy, it is expected that in the next few years there will be a significant discovery that may have important perspectives in clinical work.

Key words: microRNA, intracerebral hemorrhage, arterial hypertension, atherosclerosis, stroke.

Геморрагический инсульт – любое спонтанное (нетравматическое) кровоизлияние в полость черепа. Однако термин "геморрагический инсульт" в клинической практике используют, как правило, для обозначения внутримозгового кровоизлияния, обусловленного наиболее распространенными сосудистыми заболеваниями головного мозга: гипертонической болезнью, атеросклерозом и амилоидной ангиопатией [1].

Гипертензивная гематома возникает в результате проникновения крови из патологически измененной артерии в вещество головного мозга. Небольшие по диаметру артерии, из которых происходит кровоизлияние, расположены в области базальных ядер, таламуса, варолиева моста, а также у поверхности мозга, не имеют развитых анастомозов и являются часто конечными ветвями. Возможности перераспределения крови и адаптации к изменениям гемодинамики у этих артерий минимальны. В связи с этим хроническая ар-

териальная гипертония и атеросклероз приводят к выраженным изменениям стенок артерий. В результате развивающегося липоглиноза, фибриноидного некроза и истончения мышечного слоя упругость сосудистой стенки уменьшается, а проницаемость увеличивается. Нередко формируются микроаневризмы [2].

Геморрагический инсульт – распространенное тяжелое нейрохирургическое заболевание, представляющее собой острую социальную проблему. Летальность и инвалидизация при этой патологии до настоящего времени остаются высокими как при оперативном вмешательстве, так и при консервативном лечении больного. Средний возраст больных с геморрагическим инсультом составляет 60-65 лет, соотношение мужчин и женщин равно 1,6:1. Риск развития геморрагического инсульта значительно повышается после 55 лет и удваивается с каждым последующим десятилетием. Летальность от геморрагического инсульта достигает 40-50%, а

70-75% выживших становятся инвалидами [3]. Частота геморрагических инсультов в России остается высокой и составляет 40–50 человек на 100 000 населения (около 40 000 кровоизлияний в год). В целом в хирургическом вмешательстве нуждаются около 40% больных с геморрагическим инсультом, в остальных случаях ведение должно быть консервативным [4].

МикроРНК (miRNAs) представляют собой класс высококонсервативных, малых некодирующих РНК с длиной 20-22 нуклеотида [5]. Они являются важными посттранскрипционными регуляторами экспрессии генов или путем ингибирования трансляции мРНК, или для расщепления мРНК [6]. МикроРНК контролируют почти все биологические процессы, такие как пролиферация, дифференцировка, апоптоз и выживание [7,8]. Было продемонстрировано, что экспрессия абберантных микроРНК связана с развитием многих неврологических заболеваний, включая внутримозговое кровоизлияние [9,10]. Zheng и др. глобально профилировали микроРНК здоровых лиц и пациентов, перенесших геморрагический инсульт, а также с перигематомным отеком или без него. Было идентифицировано несколько дифференциально-экспрессированных микроРНК, и объединение этих дифференциально-экспрессируемых микроРНК позволило отличить две группы с чрезвычайно высокой точностью [11]. Уровень экспрессии сыворотки miR-130a был значительно увеличен у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием. Кроме того, высокие уровни miR-130a в сыворотке были положительно коррелированы с выраженностью отека и плохим клиническим исходом геморрагического инсульта.

Биогенез и функция микроРНК

Транскрипция микроРНК-генов и процессинг в ядре

Первым этапом биогенеза микроРНК является транскрипция с ДНК, которая, как правило, осуществляется РНК-полимеразой II, тем же ферментом, который транскрибирует «стандартные» белоккодирующие гены. Более того, очень часто (в большинстве случаев у человека) участки, кодирующие микроРНК, находятся внутри белоккодирующих генов. Таким образом, во многих случаях первичным продуктом может выступать обычная матричная РНК. Однако обычно РНК-транскрипт, служащий предшественником микроРНК, обозначают как pri-miRNA (от англ. *primary* – первичная, примикроРНК).

МикроРНК чаще закодированы в интронах, но экзонлокализованные микроРНК

также широко распространены. Единственным обязательным критерием является наличие самокомплементарного участка, способного формировать шпильку на транскрибированной РНК. Такая структура примикроРНК еще в ядре распознается и отрезается от остального транскрипта ферментным комплексом, включающим белки Drosha (относится к семейству РНКазы III) и Pasha (от *partner of Drosha*, DGCR8). В качестве вспомогательных компонентов этого комплекса (называемого также микропроцессором) могут присутствовать хеликазы 3 и гетерогенные ядерные рибонуклеопротеиды (hnRNP). Менее распространенным путем является процессинг без участия микропроцессора, т. е. за счет механизма сплайсинга. Это происходит в тех случаях, когда область шпильки совпадает с границами вырезаемого интрона. Результатом процессинга примикроРНК является фрагмент РНК длиной 60–70 нуклеотидов, называемый pre-miRNA (от англ. *precursor* – предшественник, примикроРНК). Этот фрагмент содержит в своем составе двухцепочечный участок: две самокомплементарные области, соединенные петлей (англ. *terminal loop*), и небольшой одноцепочечный участок на 3'-конце. Совокупность этих элементов распознает белок экспортин-5 в комплексе с малой ГТФазой Ran.

Экспорт из ядра и формирование активных комплексов в цитоплазме

После образования комплекса Ran/ГТФ/экспортин-5/примикроРНК происходит его перенос через поры ядерной мембраны в цитоплазму. Здесь после гидролиза ГТФ комплекс распадается с высвобождением молекулы РНК [12]. Экспорт из ядра – важный этап биогенеза микроРНК. Его нарушения приводят к снижению уровня функциональных микроРНК в цитоплазме, что наблюдается, например, в ряде опухолей и опухолевых клеточных линий. В цитоплазме структурные элементы примикроРНК – двухцепочечная шпилька и короткий неспаренный участок на ее конце – распознаются ферментом Dicer. Он имеет в своем составе домен PAZ (распознает неспаренный конец шпильки), двухцепочечный РНК-связывающий домен, хеликазный домен и два домена с активностью РНКазы III. После связывания и правильного позиционирования Dicer на молекуле примикроРНК РНКазные домены вносят два разрыва в РНК возле петли, отрезая ее от шпильки. Образованный двухцепочечный РНК-продукт длиной около 22 нуклеотидов связывается белком Ago2 из семейства

Argonaute. Ago2 сам по себе также обладает эндонуклеазной активностью и в случае некоторых микроРНК может осуществлять процессинг примикроРНК без участия Dicer. Из двух цепей РНК, образовавшихся после отщепления петли, только одна (называемая ведущей, *guide strand*) остается связанной с Ago2, в то время как другая («пассажирская», *passenger strand*) диссоциирует от комплекса и, как правило, деградирует. Выбор ведущей цепи определяется структурой самого дуплекса: большую вероятность остаться в комплексе с Ago2 имеет цепь, несущая неспаренный участок на своем 5'-конце. Комплекс Ago2 с единичной цепью РНК, а также белком GW182 обозначается как miRISC (от *miRNA-induced silencing complex*).

Подавление активности генов-мишеней

RISC-комплекс в цитоплазме обеспечивает главный эффект микроРНК – подавление экспрессии генов, мРНК которых имеет участок комплементарный последовательности микроРНК. Такие гены называются мишенями для данной микроРНК. Важнейшим этапом в выборе мишени является распознавание в мРНК последовательности, которая была бы комплементарна со 2-го по 8-й нуклеотиды микроРНК. Последние образуют так называемую ключевую последовательность (*seed sequence*) микроРНК. Комплементарность (необязательно полная) между ключевой последовательностью микроРНК и последовательностью мРНК обеспечивает посадку RISC-комплекса на мРНК-мишень. Чаще всего такие участки комплементарности в мРНК (сайты связывания микроРНК) находятся в 3'-нетранслируемой области, т.е. после белоккодирующей части. Посадка RISC-комплекса на мРНК-мишень может иметь разные последствия, которые зависят в том числе и от степени комплементарности между микроРНК и мРНК. В случае полной комплементарности включается РНКазная активность Ago2, который разрезает мРНК в месте посадки. Такая мРНК быстро расщепляется клеточными рибонуклеазами. Прочие механизмы подавления трансляции не требуют полной комплементарности. В частности, рекрутирование белком GW182 деаденилаз CCR4-NOT и PAN2-PAN3 обеспечивает отщепление от мРНК полиА-сигнала [13], а привлечение белков DCP1/2 ведет к удалению кэпа [14]. В обоих случаях мРНК становится нефункциональной и в дальнейшем деградирует. Наконец, само по себе нахождение RISC-комплекса на мРНК препятствует посадке и продвижению рибосомы. Следует отметить, что в отдельных

случаях микроРНК могут быть не репрессорами, а прямыми активаторами трансляции [15], однако распространенность такого «исключения» пока недостаточно изучена. Таким образом, микроРНК в составе RISC-комплекса осуществляют «выключение» экспрессии своих генов-мишеней, причем выбор мишеней определяется последовательностью микроРНК, точнее наличием комплементарной ей последовательности в мРНК. Одна и та же микроРНК может воздействовать на все мРНК, имеющие в своей последовательности соответствующие сайты связывания. Более того, поскольку для посадки RISC-комплекса не требуется полной комплементарности, эти сайты могут иметь слегка различающиеся последовательности. Фактически микроРНК являются исключительно универсальным механизмом подавления экспрессии и поэтому задействованы в регуляции широкого спектра клеточных процессов (по разным оценкам от 30 до 60% генов человека являются мишенями микроРНК) [16,17].

Кроме того, одна мРНК может нести множество сайтов связывания для одной или разных микроРНК, что создает еще больше вариантов для гибкой регуляции их действия.

Циркулирующие микроРНК

Важной характеристикой микроРНК, с клинической точки зрения, является их неожиданная стабильность в кровообращении [18]. В нескольких исследованиях изучалась цельная кровь, клетки периферической крови, плазменные или сывороточные микроРНК [19]. В частности, было обнаружено, что циркулирующие микроРНК в плазме или сыворотке являются чрезвычайно стабильными после длительного хранения или повторных циклов замораживания-оттаивания и могут быть надежно изучены как в свежих, так и сохранных образцах [18]. Основные причины этой стабильности не были полностью разработаны, но, похоже, что циркулирующие микроРНК недоступны для высокого уровня РНКаз в крови из-за их ассоциации с белками или небольшими мембранными везикулами, известными как экзосомы [20,21]. Стабильность циркулирующих микроРНК делает их потенциально полезными в качестве биомаркеров для использования в клинических условиях. Хотя их клеточное происхождение остается в значительной степени неизвестным. Несколько исследований продемонстрировали их значимость в качестве диагностических маркеров при различных заболеваниях [18]. Ранее исследование показало значительную разницу в уровнях циркулирующих miR-155, -

21 и -210 у пациентов с лимфомой и контрольной группы [22]. Впоследствии в нескольких исследованиях были продемонстрированы дифференциальные профили циркулирующих микроРНК при различных раковых заболеваниях, а также при остром инфаркте миокарда (miR-1, -133a, -208a и -499) и беременности [23, 24]. С 2009 года значимость циркулирующих микроРНК в диагностике и прогнозе геморрагического инсульта также была предметом нескольких исследований, которые будут подробно обсуждаться в следующем разделе.

МикроРНК и факторы риска инсульта

MiR-155 представляет собой многофункциональную молекулу, которая, как было показано, участвует во множестве биологических процессов, включая, но не ограничиваясь ими, гематопоз, воспаление и иммунитет. Аберрантная экспрессия miR-155 тесно связана со многими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, рак и вирусная инфекция [25, 26]. С одной стороны, усиление miR-155 может индуцироваться различными видами веществ, такими как бактериальный липополисахарид (ЛПС) и воспалительные медиаторы (TNF- α , IFN- β). С другой стороны, miR-155 может действовать как провоспалительная молекула, которая способна еще больше усугубить процесс воспаления. Например, было продемонстрировано, что микроРНК-155 активирует продуцирование медиаторов провоспаления IL-6 и TNF- α [27]. Поэтому микроРНК-155 может играть ключевую роль в механизмах усиления воспаления. В одной из работ по изучению значимости микроРНК-155 у пациентов, перенесших спонтанное внутримозговое кровоизлияние, было показано, что воспалительные реакции связаны с патофизиологическими процессами повреждения мозга после кровоизлияния. Установлено значительно повышенный уровень воспалительных медиаторов у пациентов, страдающих инсультом, что может увеличить экспрессию микроРНК-155. Активированные микроРНК-155 проходят через гематоэнцефалический барьер и входят в систему кровообращения, что обуславливает значительное повышение у пациентов с инсультом микроРНК-155. Кроме того, микроРНК-155 усугубляют процесс воспаления, который может вызвать вторичные повреждения мозга. Таким образом, мы можем наблюдать явление, согласно которому регуляция микроРНК-155 коррелирует с плохим клиническим исходом у пациентов с геморрагическим инсультом.

Мало известно об участии микроРНК в патогенезе гипертонии [28]. Недавно была продемонстрирована выраженная экспрессия микроРНК у пациентов с гипертонической болезнью [29]. Взаимодействие между miR-155, полиморфизмом A1166C в 3'-UTR гена рецептора 1 ангиотензина II (AT1R) и экспрессии белка AT1R связано с контролем артериального давления [30].

МикроРНК контролируют судьбу многих генов, модулирующих сигнальные сети и функцию клеток. Целенаправленное воздействие на микроРНК является многообещающей стратегией в лечении атеросклеротической болезни. В своей работе Sun et al. сообщают, что системная доставка miR-181b ингибирует активацию NF- κ B, воспаление сосудов и атеросклероз у мышей с дефицитом аполипопротеина. Активация и ядерная транслокация фактора транскрипции κ B (NF- κ B) индуцируют экспрессию множества провоспалительных цитокинов и молекул адгезии в эндотелии, способствующих иницированию и прогрессированию сосудистого воспаления, атеросклероза и метаболического синдрома. [31] Ориентация на NF- κ B была расценена как перспективная терапевтическая стратегия по обращению хронического сосудистого воспаления и предотвращению атеросклеротической болезни. Блокада пути эндотелиальных клеток NF- κ B дополнительно предотвращает возрастную резистентность к инсулину и сосудистое старение и продлевает продолжительность жизни у мышей.

Ранее сообщалось, что miRNA-181b регулирует опосредованное NF- κ B сосудистое воспаление путем нацеливания на importin- α 3 – белок, который необходим для ядерной транслокации NF- κ B. Повышенная экспрессия miR-181b приводит к уменьшению экспрессии его целевого importin- α 3 и затем ингибирует сигнальный путь NF- κ B. Провоспалительные факторы и диета с высоким содержанием жира подавляют экспрессию miR-181b в эндотелии аорты [32,33]. Расширенные исследования показали, что уровень циркулирующего miR-181b был снижен у пациентов с воспалительными заболеваниями, включая сепсис и ишемическую болезнь сердца [32,33]. Следует отметить, что уровень циркулирующего miR-181b были также снижен у пожилых людей [34]. Таким образом, можно предположить, что старение обуславливает снижения экспрессии этой атерозащитной miRNA и является основным фактором риска развития атеросклероза.

Прогрессирование атеросклероза тесно связано со здоровьем эндотелиальных клеток,

составляющих внутреннюю артериальную стенку. Было показано, что miR-126 регулирует VCAM-1, молекулу адгезии, которая играет важную роль в рекрутировании белых клеток в условиях атерогенности [35]. Кроме того, было обнаружено, что miR-21 индуцируется сдвиговым напряжением, вызванным трением клеток крови о стенки сосуда [36,37]. Кроме того, miR-143 и miR-145, по-видимому, участвуют в фенотипическом переключении сосудистых гладкомышечных клеток с дифференцированного сократительного фенотипа на недифференцированный пролиферативный фенотип, который был связан с атеросклерозом [39]. Недавно также было установлено, что miR-27 участвует в иницировании и прогрессировании атеросклероза [38].

Измерение циркулирующих микроРНК

Метод экстракции на основе фенола (TRIzol / TRI Reagent1) обычно используется для выделения интактной РНК из сыворотки, плазмы и спинно-мозговой жидкости. Чтобы определить уровень специфической циркулирующей микроРНК, этот метод является первым ключевым шагом для выделения высокого качества полных микроРНК. Однако воспроизводимая изоляция внеклеточных микроРНК с высокой степенью чистоты является технической проблемой по многим причинам: 1) зрелые микроРНК являются короткими, не имеют общей последовательности (например Poly (A) хвост); 2) в плазме или сыворотке крови содержатся очень низкие количества микроРНК, которые находятся ниже предела чувствительности обычных методов изоляции РНК; 3) высокий уровень белка в биологических жидкостях может мешать подготовке образца и последующему измерению. Данные причины частично объясняют изменчивость данных из различных исследований. Однако, в настоящее время некоторые компании уже разработали комплекты, специально предназначенные для выделения высококачественных циркулирующих микроРНК [39], которые позволяют уменьшить количество расхождений в результатах исследований циркулирующих микроРНК разными авторами, обусловленные несовершенством пробоподготовки. Количественная ПЦР в реальном времени (q-PCR) является наиболее часто используемым методом для количественного определения уровня циркулирующих микроРНК и обычно выполняется с помощью люминесцентного красителя SYBR Green. В рамках данного метода для нормализации данных q-PCR в качестве стандарта часто используются некоторые крупные микроРНК (такие как U6 РНК, cel-miR-39). К сожалению, эффек-

тивность восстановления крупной экзогенной микроРНК из плазмы крови довольно низкая [40]. Поэтому поиск общеприемлемых методов контроля является гарантией воспроизводимых результатов в измерении циркулирующих микроРНК. Проведенные исследования показывают, что использование синтетического мимического miR-156 вместо обычно используемого celmiR-39 при экстракции РНК из плазмы пациентов с острым инфарктом миокарда позволяет получить гораздо более высокое качество общей РНК. Кроме того, использование для контроля нормализации ПЦР в реальном времени эндогенных miR-156 вместо обычно используемого U6 позволяет получить более воспроизводимые результаты [41].

Заключение

Роль циркулирующих микроРНК в патогенезе гипертонии и атеросклероза, рассмотренная в этом обзоре, обосновывает возможность применения циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров для ранней неинвазивной диагностики и прогнозирования спонтанного геморрагического инсульта. В настоящее время диагноз геморрагического инсульта мозга зависит от методов визуализации, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томографии. В отличие от острого коронарного синдрома, который имеет множество специфических и неспецифических маркеров плазмы или сыворотки, которые могут быть использованы для диагностики и оценки тяжести инфаркта миокарда, у пациентов с инсультом не существует установленных биомаркеров. В то время как компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография либо недоступны, либо не отражают картину очевидной острой патологии, точный и надежный анализ циркулирующих микроРНК в крови может помочь в ранней диагностике инсульта, а также предсказать прогностический результат у пациентов, чтобы разделить их на группы для клинических испытаний. Специфический профиль экспрессии микроРНК в биологических жидкостях является отражением патофизиологических процессов. Изучение заболевания, его специфических микроРНК и их регуляторных механизмов способствует выяснению роли циркулирующих микроРНК, которые могут стать перспективным инструментом скрининга для более быстрого и точного прогнозирования и диагностики подтипов инсульта. По мере того, как наше понимание молекулярной биологии действия микроРНК расширится, появится возможность получить важную информацию о роли микроРНК в развитии различных заболеваний, включая спонтанный геморрагический инсульт.

Сведения об авторах статьи:

Гареев Ильгиз Фанилевич – аспирант кафедры медицинской реабилитации с курсами нейрохирургии и рефлексотерапии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru.

Сафин Шамиль Махмудович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации с курсами нейрохирургии и рефлексотерапии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: safinsh@mail.ru.

Джао Шигуанг – MD, PhD, зав. кафедрой нейрохирургии Харбинского медицинского университета. Адрес: ул. Юджэнг 23, р-н Наньган, г. Харбин, провинция Хэйлунцзян, Китай, 150001. E-mail: guangsz@hotmail.com.

Янг Гуанг – MD, PhD, ассистент кафедры нейрохирургии Харбинского Медицинского Университета. Адрес: г. Харбин, провинция Хэйлунцзян, Китай.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неврология. Национальное руководство/ Е.И. Гусев [и др.]. – М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 241 с.
2. Хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых гематом/ В.В. Крылов [и др.]. – М.: Клинические рекомендации, 2014. – 19 с.
3. Хирургия геморрагического инсульта/ В.В. Крылов [и др.]. – М.: Медицина, 2012. – 336 с.
4. Геморрагические инсульты [Электронный ресурс] Сосудистая нейрохирургия в НИИ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. URL: <http://www.neurovascular.ru/diseases/hemorrhage> (дата обращения: 11.08.2017).
5. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs/ M. Lagos-Quintana [et al.] // Science. – 2001. – Vol. 294. – P. 853-858.
6. The role of upregulated miRNAs and the identification of novel mRNA targets in prostatospheres/ S.M. Cabarcas [et al.] // Genomics. – 2012. – Vol. 99. – P. 108-117.
7. Mendell, J.T. MicroRNAs: critical regulators of development, cellular physiology and malignancy/ J.T. Mendell // Cell Cycle. – 2005. – Vol.4. – P. 1179-1184.
8. Kim, V.N. Small RNAs: classification, biogenesis, and function/ V.N. Kim // Mol. Cells. – 2005. – Vol. 19. – P. 1-15.
9. Qiu, L. MicroRNAs and neurodegenerative diseases/ L. Qiu, E.K. Tan, L. Zeng // Adv. Exp. Med. Biol. – 2015. – Vol. 888. – P. 85-105.
10. MicroRNAs in stroke pathogenesis/ J.R. Tan [et al.] // Curr. Mol. Med. – 2011. – Vol. 11. – P. 76-92.
11. Inhibition of Let7c microRNA is neuroprotective in a rat intracerebral hemorrhage model/ J.M. Kim [et al.] // PLOS One. – 2014. – Vol. 9. – P. e97946.
12. Lei, E.P. Protein and RNA export from the nucleus/ E.P. Lei, P.A. Silver// Dev. Cell. – 2002. – Vol. 2, № 3. – P. 261–72.
13. mRNA degradation by miRNAs and GW182 requires both CCR4: NOT deadenylase and DCP1:DCP2 decapping complexes/ I. Behm-Ansmant [et al.] // Genes Dev. – 2006. – Vol. 20, № 14. – P. 1885–98.
14. MiRISC recruits decapping factors to miRNA targets to enhance their degradation/ T. Nishihara [et al.] // Nucl. Acids Res. – 2013 – P. 41, № 18. – P. 8692–705.
15. Vasudevan, S. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation/ S.Vasudevan, Y.Tong, J.A.Steitz // Science. – 2007. – Vol. 318, № 58. – P. 1931–4.
16. Wilson, R.C. Molecular mechanisms of RNA interference/ R.C. Wilson, J.A. Doudna // Ann. Rev. Biophys. – 2013. – Vol. 42. – P.217–39.
17. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs/ R.C. Friedman [et al.] // Genome Res. – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 92–105.
18. Reid, G. Circulating microRNAs: Association with disease and potential use as biomarkers / G. Reid, M.B. Kirschner, N. van Zandwijk // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2011. – Vol. 80, № 2. – P. 193-208.
19. Serum microRNAs as a novel class of biomarkers: a comprehensive review of the literature / N. Scholer [et al.] // Exp. Hematol. – 2010. – Vol. 38, № 12. – P. 1126-1130.
20. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells / H. Valadi [et al.] // Nat. Cell Biol. – 2007. – Vol. 9, № 6. – P. 654-659.
21. MiR-9 and NFATc3 regulate myocardin in cardiac hypertrophy/ K.Wang [et al.] // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285, № 16. – P.11903-11912.
22. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma / C. Lawrie [et al.] // Br. J. Haematol. – 2008. – Vol. 141, № 5. – P. 672-675.
23. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans / G.K. Wang [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 659-666.
24. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma / S.S. Chim [et al.] // Clin. Chem. – 2008. – Vol.54, № 3. – P. 482- 490.
25. MiR-155 gene: a typical multifunctional microRNA / I. Faraoni [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2009. – Vol. 1792. – P. 497-505.
26. Mashima, R. Physiological roles of miR-155 / R. Mashima // Immunology. – 2015. – Vol.145. – P. 323-333.
27. MiR-155 regulated inflammation response by the SOCS1-STAT3-PDCD4 axis in atherogenesis / J. Ye [et al.] // Mediators Inflamm. – 2016. – Vol. 2016. – P. e8060182.
28. Heggermont, W. A. MicroRNAs are involved in endorgan damage during hypertension / W.A. Heggermont, S. Heymans // Hypertension. – 2012. – Vol. 60, № 5. – P. 1088-1093.
29. Signature microRNA expression profile of essential hypertension and its novel link to human cytomegalovirus infection / S. Li [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 2. – P. 175-184.
30. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives / G.Ceolotto [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 241-246.
31. Tak, P.P. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases / P.P. Tak, G.S.Firestein // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 107. – P. 7–11.
32. Systemic delivery of microRNA-181b inhibits nuclear factor-kb activation, vascular inflammation, and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / X. Sun [et al.] // Circ. Res. – 2014. – Vol. 114. – P. 32- 40.
33. MicroRNA-181b regulates NF-kB-mediated vascular inflammation / X. Sun [et al.] // J. Clin. Invest. – 2012. – Vol. 122. – P. 1973–1990.
34. Immunosenescence-associated microRNAs in age and heart failure / T. Seeger [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2013. – Vol.15. – P. 385–393.
35. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1/ T.A. Harris [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2008. – Vol. 105, № 5. – P. 1516-1521.
36. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress / C. Cheng [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 23. – P. 2744- 2753.
37. MiR-21 is induced in endothelial cells by shear stress and modulates apoptosis and eNOS activity / M. Weber [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2010. – Vol. 393, № 4. – P. 643-648.
38. The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis / W.J. Chen [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 222, № 2. – P. 314-323.
39. Quintavalle, M. Arterial remodeling and atherosclerosis: miRNAs involvement / M. Quintavalle, G. Condorelli, L. Elia // Vascul. Pharmacol. – 2011. – Vol. 55, № 4. – P. 106-110.
40. Evaluation of reference genes for the analysis of serum miRNA in patients with prostate cancer, bladder cancer and renal cell carcinoma / I. Sanders [et al.] // Int. J. Urol. – 2012. – Vol. 19. – P. 1017–25.
41. MicroRNA guide for clinicians and basic scientists: background and experimental techniques / B.C. Bernardo [et al.] // Heart Lung Circ. – 2012. – Vol. 21. – P. 131–42.