

КЛЕТОЧНЫЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РОСТА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

Рожченко Л.В.¹, Бобинов В.В.¹, Горощенко С.А.¹, Петров А.Е.¹, Самочерных К.А.¹

¹*РНХИ им проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: rozhch@mail.ru*

Механизмы формирования, роста и разрыва интракраниальных аневризм (ИА) сложны и недостаточно изучены. В представленном обзоре литературы обсуждаются вопросы роли клеточных, генетических и эпигенетических механизмов формирования церебральных аневризм, прогнозирования рисков их роста и разрыва. Интракраниальные аневризмы считаются мультифакториальным заболеванием. Работы международных исследователей последнего десятилетия, направленные на выявление негенетических факторов, которые можно было бы использовать для прогнозирования риска наличия церебральной аневризмы и ее разрыва, позволяют предполагать, что некоторые микроРНК (в частности, микроРНК16, микроРНК25, микроРНК126, микроРНК370, микроРНК324 и микроРНК132), участвующие в молекулярных механизмах регулирования образования интракраниальных аневризм, являются эпигенетическим регулятором их роста. Изучение механизмов эндотелиальной дисфункции, изменения фенотипа сосудистых ГМК и нарушения воспалительной реакции в стенке аневризмы, а также роли экспрессии специфических микроРНК в развитии этих процессов даст возможность понять патогенез формирования церебральной аневризмы. Отдельные микроРНК смогут претендовать на роль высокочувствительных и специфичных биомаркеров существования аневризм, и дальнейшее изучение роли микроРНК в патогенезе церебральных аневризм позволит в будущем создать экономически эффективные скрининговые тесты для выявления бессимптомных аневризм и прогнозирования их роста и разрыва.

Ключевые слова: церебральные аневризмы, патогенез, механизмы роста, микроРНК.

CELLULAR, GENETIC AND EPIGENETIC MECHANISMS OF CEREBRAL ANEURYSM GROWTH

Rozhchenko L.V.¹, Bobinov V.V.¹, Goroshchenko S.A.¹, Petrov A.E.¹, Samochernykh K.A.¹

¹*«Polenov Neurosurgical institute – branch of the Almasov National Medical Research Centre», St. Petersburg, e-mail: rozhch@mail.ru*

The mechanisms of formation, growth and rupture of intracranial aneurysms (IA) are complex and insufficiently studied. This literature review discusses the role of cellular, genetic and epigenetic mechanisms of the formation of cerebral aneurysms, predicting the risks of their growth and rupture. Intracranial aneurysms are considered multifactorial diseases. The works of international researchers over the past decade aimed at identifying non-genetic factors that could be used to predict the risk of cerebral aneurysm and its rupture suggest that some miRNAs (in particular, microRNA16, microRNA25, microRNA126, microRNA370, microRNA324, and microRNA132), participating in the molecular mechanisms of regulation of the formation of intracranial aneurysms, are an epigenetic regulator of their growth. The study of the mechanisms of endothelial dysfunction, changes in the phenotype of vascular SMCs and violations of the inflammatory response in the aneurysm wall, as well as the role of the expression of specific microRNAs in the development of these processes, will make it possible to understand the pathogenesis of the formation of cerebral aneurysm. Separate miRNAs will be able to claim the role of highly sensitive and specific biomarkers of the existence of aneurysms, and further study of the role of miRNAs in the pathogenesis of cerebral aneurysms will allow in the future to create cost-effective screening tests for detecting asymptomatic aneurysms and predicting their growth and rupture.

Keywords: cerebral aneurysms, pathogenesis, growth mechanisms, microRNA.

Сегодня достигнуты большие успехи в эндоваскулярном и микрохирургическом лечении интракраниальных аневризм, однако в настоящее время не существует способов прогнозирования их роста и рецидивирования на фоне проводимого лечения. Механизмы формирования и роста аневризм сложны и недостаточно изучены. Многочисленные работы, посвященные изучению патогенеза церебральных аневризм, пока не оказали значительного

влияния на клиническую идентификацию и/или лечение интракраниальных аневризм (ИА). Поэтому крайне важно, чтобы исследования в области генетики, молекулярной биологии и генетической эпидемиологии аневризм были приближены к клинической практике. В этом обзоре мы проанализировали современное состояние понимания клеточной, генетической и эпигенетической регуляции формирования ИА для создания теоретической основы исследований, предпринимаемых нами с целью поиска биологических маркеров, которые могут быть связаны с образованием, ростом и рецидивированием ИА после хирургического лечения.

Цель обзора – проанализировать современную литературу, отражающую результаты изучения клеточных, генетических и эпигенетических механизмов образования и роста интракраниальных аневризм (ИА). В период с января 1990 г. по декабрь 2020 г. в базе данных PubMed был выполнен поиск по ключевым словам: «церебральная аневризма», «патогенез» и «микроРНК». Всего было найдено 45 статей, которые были отобраны для обзора и анализа.

Аневризмы сосудов головного мозга чаще всего возникают в местах бифуркации сосудов, в которых происходит наибольшее изменение напряжения сдвига потока крови на сосудистую стенку. Эндотелиальные клетки первыми воспринимают и обрабатывают механические стимулы напряжения сдвига и растяжения благодаря множественным механорецепторам на их поверхности, регулируемым механо-микроРНК эндотелия, что приводит к различным внутриклеточным ответам, которые изменяют стенку сосуда [1]. Считается, что под гемодинамическим воздействием наиболее уязвимые участки стенки церебральных сосудов (особенно области бифуркации) начинают претерпевать изменения структуры, что постепенно приводит к формированию аневризматических выпячиваний. Анализ экспрессии генов показывает, что высокое напряжение сдвига потока крови на стенку сосуда, характерное для образования аневризм, ведет к местной активации генов KLF2, KLF4, VCAM, NOS3, ICAM-1 и E-селектина, связанных с пролиферативным и провоспалительным состоянием [1]. Ключевым событием в формировании аневризм является разрушение внутренней эластической мембраны в стенке артерии – структуры, поддерживающей эластичность сосуда и не допускающей его максимального растяжения. Утрата эластической мембраны в месте формирования аневризмы обусловлена износом волокон коллагена под действием большей механической нагрузки. Гладкомышечные клетки (ГМК) в норме способны синтезировать, восстанавливать и поддерживать коллагеновые волокна. Коллаген собирается путем скручивания 3 полипептидных цепей ($\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$), и комбинация их структуры создает 27 типов коллагена. В церебральной артериальной стенке встречается 5 видов коллагена (типы I, III, IV, V и VI), причем типы I и III составляют 80–90% от общего коллагена, а тип III является основным, обеспечивающим эластичность и растяжение

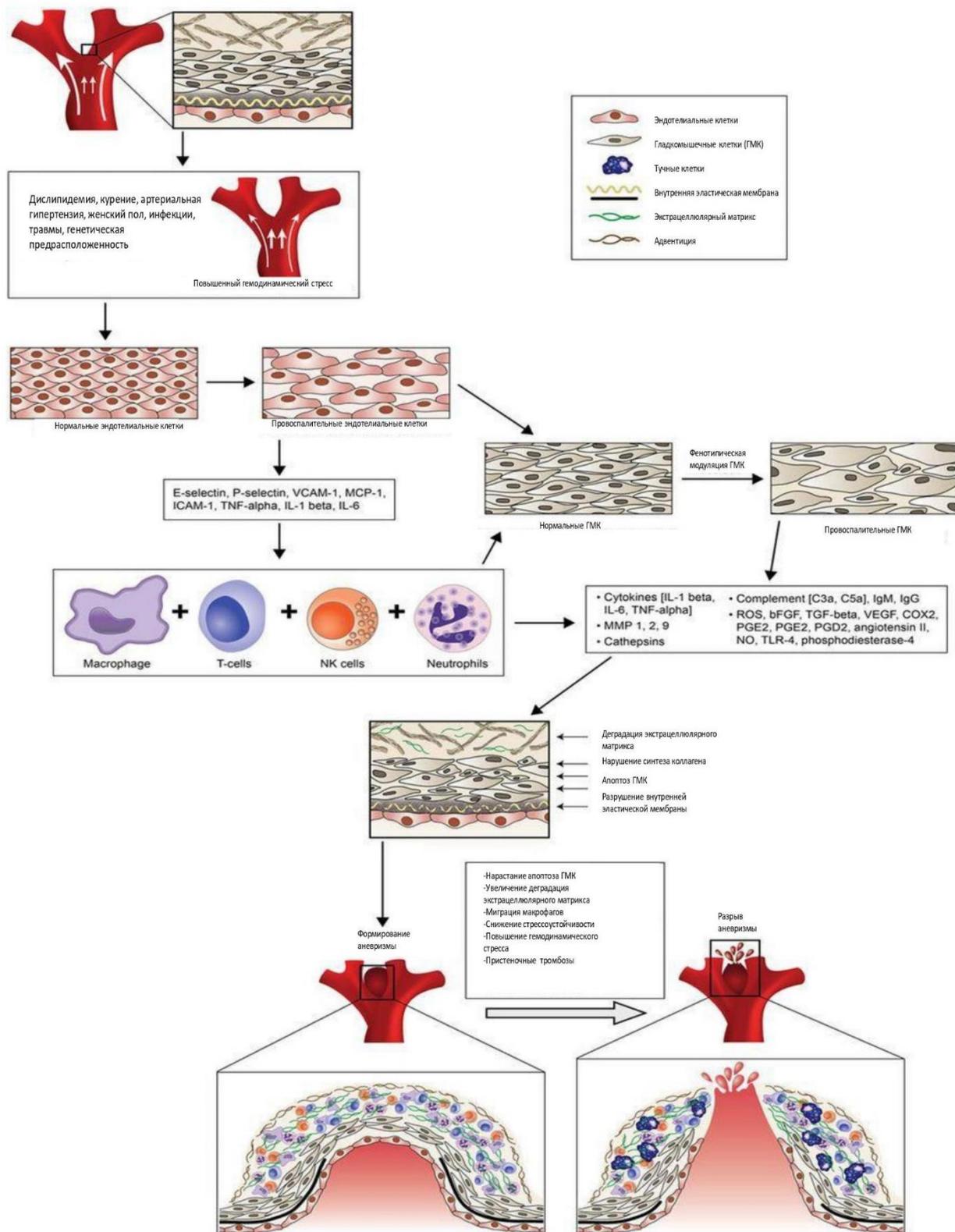
артериальной стенки. Диаметр фибрилл коллагена с более высоким соотношением Ш/І приводит к формированию тонкого волокна и более гибкой артерии, а снижение этого соотношения вызывает избыточное расширение сосудов и образование аневризм [2].

Известно, что часть ИА остаются стабильными и никогда не разрываются во время жизни пациента, они обнаруживаются только на вскрытии. Такие аневризмы демонстрируют изменения в мышечном слое стенки, которые выражаются в миграции медиальных гладкомышечных клеток в интиму, где они подвергаются фенотипическому изменению из сократительного состояния в так называемый синтетический фенотип, характеризующийся пролиферацией и синтезом коллагена, поэтому гистология неразорвавшейся стенки ИА часто напоминает миоинтимальную гиперплазию или неоинтимальную гиперплазию [3]. ГМК при таком виде гиперпластических поражений интимы ведут себя иначе, чем в нормальном медиальном слое стенки сосуда [4, 5]. Развитие гиперплазии интимы у нервавшихся ИА само по себе не ведет к росту и разрыву ИА, а, напротив, за счет ремоделирования внеклеточного матрикса, пролиферации ГМК, синтеза коллагена и других компонентов матрицы, которые усиливают стенку сосуда, поддерживают ее прочность, противостоят гемодинамическому давлению. Неоинтимальная гиперплазия интимы считается «ранозаживляющей реакцией» стенки аневризмы [2].

Другим типом аневризм являются растущие аневризмы, склонные к разрыву. Гистологические исследования стенки разорвавшихся ИА продемонстрировали потерю сократительных ГМК, дегенерацию внеклеточного матрикса и инфильтрацию воспалительными клетками, активацию гуморального иммунитета, сильное нарушение формирования гиперплазии интимы [6]. В стенках аневризм, потерявших ГМК, становится невозможным устранение износа коллагена, вызванного механическим и протеолитическим стрессом, которому стенка аневризмы непрерывно подвергается, что приводит к постепенному ослаблению и дегенерации стенки рвавшейся аневризмы [7]. Иммуногистохимические исследования с использованием антител против актина показали небольшое количество дегенерированных ГМК в рвавшихся аневризмах и замену мышечного слоя фибро-гиалиновой тканью, были обнаружены доказательства фрагментации ДНК в ГМК в стенке аневризмы в виде наличия антител к одноцепочечной ДНК у 54% рвавшихся аневризм. Напротив, апоптотические тельца были обнаружены только в 7% нервавшихся ИА [8]. Апоптоз ГМК в стенке аневризмы вызван ее непосредственным повреждением, дегенерацией и потерей ГМК, снижением их плотности в стенке рвавшейся аневризмы. Фенотипическая модуляция ГМК в ИА вызывается фактором некроза опухоли- α (TNF- α), который экспрессируется на высоком уровне в стенке разорвавшейся ИА. TNF-альфа инициирует многочисленные пути, которые приводят к воспалению и апоптозу эндотелия,

дегенерации ГМК и внутренней эластической мембраны в стенке аневризмы. В совокупности эти данные показывают, что ГМК под влиянием медиаторов воспаления, в частности TNF- α , способствуют формированию аневризмы, ее росту и разрыву. Следовательно, выявление биохимических механизмов регулирования фенотипов ГМК и возможность их коррекции будут иметь решающее значение для прогнозирования роста и разрыва стенки церебральной аневризмы [9, 10]. Математические модели скорости роста аневризмы, а также данные клинического наблюдения демонстрируют, что рост аневризмы не является постоянным и происходит в соответствии с индивидуальными временными рамками [11]. Скорее всего, это отражает различия способности разных фенотипов ГМК сохранить структурную прочность стенки ИА за счет синтеза нового коллагена и поддержания или увеличения прочности на разрыв стенки аневризмы [12]. Y. Wang et al. (2019) продемонстрировали, что снижение экспрессии *circRNA_0020397* в тканях стенки артерии и клетках аневризмы может вносить вклад в снижение пролиферации ГМК посредством увеличения экспрессии miR-138 [13].

Формирование аневризмы инициируется гемодинамически вызванной эндотелиальной дисфункцией: возникает воспалительный ответ с участием нескольких цитокинов и медиаторов воспаления, а также макрофагов, Т-клеток и тучных клеток [10, 12]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, вызывает пролиферацию *vasa vasorum* в стенке ИА за счет активации ангиогенеза (рис.). Это создает условия, при которых воспалительные клетки проникают в слой ГМК и вызывают их фенотипические изменения [14, 15]. ГМК также привлекают макрофаги в стенку церебральной артерии при формировании ИА за счет экспрессии хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) [15, 16]. Макрофаги, проникающие в зону образования аневризмы, продуцируют металлопротеиназы (ММП), которые разрушают коллагеновый матрикс стенки аневризмы, а их активность регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназы (ТИМП-1). При этом ММП-2 обнаруживается в более высоких концентрациях в сыворотке крови пациентов с аневризмами, а экспрессия ТИМП-1 снижена [17, 18]. Потери ГМК, повреждение эндотелия и повышенная проницаемость стенки рвавшейся аневризмы для циркулирующей плазмы объясняют, почему липиды и иммуноглобулины появляются в стенке ИА. Липиды поглощаются клетками стенки аневризмы и становятся окислительно модифицированными, что делает их цитотоксичными для ГМК. Иммуноглобулины, которые накапливаются в стенке аневризмы, также являются провоспалительными. Накопление окислительно модифицированных липидов усиливает воспаление в стенке аневризмы и прямую цитотоксичность для ГМК, ускоряя их дегенерацию и увеличивая риск разрыва аневризмы. Следовательно, изучение механизмов молекулярного регулирования трансформации фенотипов ГМК имеет решающее значение для прогнозирования роста и разрыва церебральной аневризмы [11, 19].



Образование и разрыв интракраниальной аневризмы (ИА)

Примечание: формирование аневризмы инициируется гемодинамически вызванной эндотелиальной дисфункцией. Возникает воспалительный ответ с участием нескольких цитокинов и медиаторов воспаления, а также макрофагов, Т-клеток и тучных клеток. Одновременно гладкомышечные клетки (ГМК) претерпевают фенотипическую модуляцию до провоспалительного фенотипа. Воспалительная реакция в стенке сосуда приводит к нарушению внутренней эластической пластинки, дегградации внеклеточного матрикса и образованию аневризмы. Дальнейшая дегенерация сосудистой стенки в конечном итоге приводит к разрыву ИА. bFGF –

основной фактор роста фибробластов; COX2 – циклооксигеназа-2; ECM – внеклеточный матрикс; ICAM – молекула межклеточной адгезии; IL – интерлейкин; MCP – хемоаттрактантный белок моноцитов; MMP – матриксная металлопротеиназа; NO – оксид азота; PGD – простагландин D; PGE – простагландин E; ROS – активные формы кислорода; TGF – трансформирующий фактор роста; TNF – фактор некроза опухоли; VCAM – молекула адгезии сосудистых клеток; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (In Chalouhi N, et al., 2013) [12].

Многочисленные генетические исследования выявили около 20 локусов генов, достоверно связанных с образованием интракраниальных аневризм, из которых 11 локусов генов были внесены в OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) как определяющие фенотип (ANEURYSM INTRACRANIAL BERRY, ANIB) [19]. Анализ большого полногеномного ассоциативного исследования (GWAS) в финских, голландских и японских когортах, включивших 5 891 человека с церебральными аневризмами и 14 181 контрольного здорового добровольца, был выполнен для того, чтобы найти генетические полиморфизмы, которые связаны с образованием ИА или аневризматическим САК [20]. В данном исследовании идентифицировали 5 локусов хромосом с генами-кандидатами, которые ассоциированы с образованием ИА. Среди этих локусов особый интерес представляет Лocus 9p21.3, кодирующий циклинзависимые ингибиторы киназ, так как потеря функции этих киназ способствует апоптозу ГМК. Кроме того, идентифицированы три гена коллагенов, обнаруженных в стенке аневризмы (COL1A2, COL3A1 и COL5A2) и не выявлявшихся в контрольных сосудах. Интересно, что из трех генов с пониженной регуляцией один кодировал тканевой ингибитор металлопротеиназы, другой – тенасцин С, белок, регулирующий прикрепление фибробластов к внеклеточному матриксу во время заживления ран. Эти данные свидетельствуют о том, что синтез нового и ремоделирование поврежденного внеклеточного матрикса активируются в стенках нервавшихся ИА, подтверждая представление о том, что ГМК синтетического фенотипа пытаются восстановить и поддерживать внеклеточную матрицу для достаточной прочности стенки аневризмы, сопротивляющейся гемодинамическому давлению. В то же время ГМК медиального типа в стенках рвавшихся аневризм подвергаются апоптозу уже в самом начале образования аневризмы, и они становятся не способными к адаптации и ремонту коллагена в стенке ИА, подвергающейся постоянному износу и гемодинамическому стрессу, воздействию протеаз, что ведет к росту аневризмы и ее последующему разрыву. Тем не менее эти пять локусов риска, выявленных на данный момент, объясняют только 5% семейных ИА, что делает невозможным предсказание возникновения ИА на основании генетических исследований [21, 22]. R. Morga et al. (2020) изучали характер экспрессии и функциональную роль мРНК в системном ответе на разрыв внутричерепной аневризмы у пациентов в острой фазе разрыва ИА (первые 72 ч), в хронической фазе (3–15 месяцев) и в контрольной группе здоровых добровольцев. Среди исследуемых групп было идентифицировано 542 дифференциально экспрессируемых мРНК (108 пиРНК, 99 рРНК, 90 микроРНК, 43 скРНК, 36 тРНК). piРНК и rРНК обнаруживают

существенное снижение их количества после разрыва ИА, тогда как микроРНК в значительной степени активируются. Гены мРНК с пониженной регуляцией включали piR-31080, piR-57947, 5S рРНК, LSU-рРНК и SSU-рРНК [23].

Международное исследование (ISUIA) оценивало нервавшиеся церебральные аневризмы с учетом демографических данных пациентов и локализации множественных ИА. Выявлено, что чаще множественные ИА расположены в области средней мозговой артерии (28,6%) и задних соединительных артерий (13,7%) [24]. Риск развития аневризм увеличивается в семьях с аневризмой в анамнезе, особенно в Японии и Финляндии. В мире около 3% населения страдают ИА, однако заболеваемость аневризмами в Финляндии в 2 раза больше. В финской популяции идентифицировали три новых локуса на хромосомах 18q11.2 и 10q24.32, связанных с аневризмой. Три локуса были связаны с аневризмой (2q23.3; 5q31.3; 6q24.2) и один – с количеством аневризм (7p22.1). Локус 7p22.1 чаще встречался в Финляндии (4,6%), чем в Нидерландах (0,3%). Пять локусов объясняют 2,1% наследственных аневризм в Финляндии [25]. Коллаген типа I $\alpha 2$ (COL1A2) был связан с наличием аневризм у пациентов из Японии, Китая и Кореи. Однако это не объясняет формирования большинства аневризм [26]. Существует несколько наследственных состояний, устойчиво связанных с формированием ИА, включая аутосомно-доминантный поликистоз почек, нейрофиброматоз I типа, синдром Марфана, множественную эндокринную неоплазию I типа, эластическую псевдоксантому, наследственную геморрагическую телеангиэктазию и Элерс–Данлоса синдром II и IV типов [27]. Полногеномные исследования сцепления генов в семьях с ИА идентифицировали несколько локусов на хромосомах 1p34.3-p36.13, 7q11, 19q13.3 и Xp22 (ген перлекана, ген эластина, ген A2 коллагена 1-го типа), а также 3 полиморфизма (эндотелиальная синтаза оксида азота T786C, интерлейкин-6 G572C и интерлейкин-6 G174C), которые были значимо связаны как с равшимися, так и с неравшимися аневризмами. При этом ген эндотелиальной синтазы оксида азота T786C увеличивал риск разрыва аневризмы, в то время как IL-6 G174C оказался защитным. Два геномных локуса (эндотелиин рецептор A и ингибитор циклинзависимой киназы 2) были обнаружены у больных с аневризмами в японской популяции [28]. В исследовании китайской популяции изучены профили экспрессии генов при 103 внутричерепных аневризмах, идентифицировано 3736 генов с дифференциальной экспрессией, из которых 179 показали более чем 10-кратное превышение в стенках аневризм по сравнению с контрольным сосудом [29]. Это гены, обуславливающие пролиферацию, миграцию, апоптоз ГМК и атеросклероз: ALOX5, APOC1, APOE, HMOX1, MSR1, OLR1, PLA2G7, SPP1, AGTR1, PDE4C и RASL12, из которых ALOX5, APOC1, APOE, HMOX1, MSR1, OLR1, PLA2G7, и SPP1 были активированы, в то время как AGTR1, PDE4C и RASL12 подавлялись у пациентов с аневризмой. Гены, участвующие в разрушении

внеклеточного матрикса: APOE, IBSP, COL1A1, POSTN, SPP1 и COL4A6, из которых APOE, IBSP, POSTN и SPP1 подверглись повышенному регулированию, в то время как COL4A6 подавлялся в стенке аневризмы. Гены, участвующие в воспалительных реакциях: ALOX5, APOE, CCL18, CCL3, CD86, CXCR4, FCGR1A, FCGR3A, HMOX1, IL8, LYZ, PLA2G7, RGS1, SERPINA1, SPP1, TYROBP, AGTR1, AOC3, COL4A6, CXCL14, PDE4C, TNC и TRPV1, из которых ALOX5, APOE, CCL18, CCL3, CD86, CXCR4, FCGR1A, FCGR3A, HMOX1, IL8, LYZ, PLA2G7, RGS1, SERPINA1, SPP1 и TYROBP были с повышенной регуляцией, в то время как AGTR1, AOC3, COL4A6, CXCL14, PDE4C, TNC и TRPV1 были подавлены в стенке аневризмы. Гены – медиаторы воспаления, включая IL8 и IFI30, были активированы в аневризмах, и экспрессия генов комплемента FCGR1A, FCGR1B, FCGR1C, FCGR3A и FCGR3B также была значительно выше в аневризмах, чем в контрольном сосуде. В этом исследовании определено, что 9 генов, связанных с иммунными и воспалительными реакциями (AGTR1, AOC3, COL4A6, CXCL14, PDE4C, TNC, TRPV1, AIF1L и CYP4B1), были подавлены в аневризмах. Таким образом, выявлено, что гены с дифференциальной экспрессией в стенках аневризм, в основном, задействованы в иммунных и воспалительных процессах в ГМК, в их фенотипической дифференциации и миграции. Однако авторы не обнаружили существенных различий в профиле экспрессии генов нервавшихся и рвавшихся аневризм [28]. Всего в стенке церебральных аневризм было проверено 1332 генов, для сравнения исследовались ткани поверхностной височной артерии. Были выявлены повышенная регуляция TNF, IL10, IL1B и CTSS, а также пониженная регуляция IL6. Авторы полагают, что гены VCAM1, TNF, CTSS, IL10, IL1B, IL6 и miR-29A / B / C могут быть значимыми для образования и развития ИА [29]. Таким образом, на сегодняшний день четкий постоянный причинный генетический полиморфизм не выявлен, ген-кандидат на идентификацию ИА не обнаружен, показана выраженная генетическая гетерогенность в разных популяциях, что не позволяет сделать выводы о существовании генетических механизмов формирования аневризм [19].

МикроРНК (microRNA, miR) – малые некодирующие молекулы РНК (в среднем 22 нуклеотида) – ингибируют трансляцию экспрессии генов путем РНК-интерференции, что приводит к подавлению активности генов. МикроРНК были открыты в 1993 г. Виктором Амбросом с соавторами. Между микроРНК и ее мРНК-мишенью может не быть полного соответствия: микроРНК может иметь несколько мРНК-мишеней, и мРНК может иметь несколько соответствующих ей микроРНК, причем каждая микроРНК имеет приблизительно 200 транскриптов-мишеней, умеренно понижая экспрессию образования сотен белков (менее чем в 2 раза). Помимо внутриклеточной микроРНК, обнаружена внеклеточная (циркулирующая) микроРНК [30]. В настоящее время делаются попытки идентифицировать

микроРНК как биохимические маркеры, прогнозирующие формирование и разрыв ИА [31]. МикроРНК присущи характеристики идеального биомаркера: высокая стабильность в плазме и сыворотке крови (микроРНК находятся или в экзосомах, или в связанной с липопротеидными комплексами или с РНК-связывающими белками форме, что защищает их от ферментативной деградации), сопоставимость профилей микроРНК в норме у мужчин и женщин, а также у лиц разного возраста. Кроме того, экспрессия микроРНК является клеточной, что позволяет локализовать источник микроРНК непосредственно в пораженной аневризмой артерии [32, 33]. Известно, что в формирование аневризм вовлечено несколько патологических процессов: активация иммунного и воспалительного ответа, формирование внеклеточного матрикса, дисфункция эндотелиальных клеток, фенотипические изменения ГМК и апоптоз. Анализ микроРНК, ассоциированных с церебральными аневризмами, демонстрирует их отчетливое влияние на механизмы образования и роста аневризм. Для изучения экспрессии микроРНК и мРНК авторы в своих работах использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в режиме реального времени, экспрессию белков определяли с помощью вестерн-блоттинга, а ген-мишень miRNA подтверждали с помощью люциферазного анализа.

Н. Jin et al. (2013) обнаружили 223 микроРНК в плазме крови у пациентов после разрыва интракраниальных аневризм. Экспрессия miR-16 и miR-25 значительно выше в плазме у пациентов с церебральными аневризмами, чем у здоровых добровольцев [34]. J. Meeuwssen et al. (2017) в плазме идентифицировали 3 циркулирующие микроРНК: miR-183-5p, miR-200a-3p и miR-let-7b, которые позволяют различать пациентов с церебральными аневризмами и группу здоровых добровольцев. Выявлено, что miRNA-183-5p была снижена в плазме у всех пациентов с аневризмами (95% ДИ 0,63–0,97), miRNA-200a-3p (95% ДИ 0,55–0,94) повышена у больных с рваными аневризмами и miRNA-let7b-5p (95% ДИ 0,81–1) снижена у пациентов с нерванными АА по сравнению с контролем. У пациентов с рванными аневризмами отмечались повышение экспрессии miR-3679-5p и miR-199a-5p и снижение 13 микроРНК [32]. Т. Jiang et al. (2013) [35] идентифицировали 18 микроРНК, экспрессия которых была значительно снижена в образцах стенок рваных церебральных аневризм. Увеличение уровня miR-34a приводит к уменьшению белка SM22a, который поддерживает ГМК в сократительном фенотипе, характерном для рваных аневризм. MiR-21, miR-22 и miR-3665 были повышены у пациентов с разрывами и без разрывов аневризм. У 102 пациентов с ИА в китайской популяции изучена экспрессия miR-126, которая в сыворотке крови пациентов с рванными аневризмами была значительно выше, чем у нормальной группы ($p < 0,05$) [36]. По мнению авторов, высокая экспрессия miR-126 является независимым фактором риска разрыва ИА [37]. М. Supriya et al. (2020) провели изучение микроРНК в плазме с использованием ПЦР у 88 пациентов с аневризматическим САК и 110 здоровых людей из

контрольной группы. Профили микроРНК были четко различны у пациентов с разорвавшейся ИА и представителей контрольной группы. 3 микроРНК с повышенной регуляцией (miR-15a-5p, miR-34a-5p, miR-374a-5p) и 5 микроРНК с пониженной регуляцией (miR-146a-5p, miR-376c-3p, miR-18b-5p, miR-24-3p, miR-27b-3p) отличают пациентов с САК от здоровых добровольцев с высокой прогнозируемой вероятностью (0,865 и 0,995 соответственно). Плазменные miR-146a-5p и miR-27b-3p были связаны с плохими клиническими исходами у пациентов с САК [38]. X.W. Su et al. (2015) сравнили уровень экспрессии микроРНК у 20 пациентов с аневризматическим САК и у 20 здоровых добровольцев. У пациентов с разорвавшимися аневризмами выявлен пониженный уровень экспрессии 18 микроРНК, повышенный уровень miR-132-3p – в 3,4 раза (95% ДИ 1,0–5,8) и miR-324-3p – в 45 раз (95% ДИ: от 2408 до 6683) по сравнению с группой здоровых добровольцев [38]. Получены данные (M. Korostynski et al., 2020), что воспалительные реакции в стенке аневризмы, вызывающие ее разрыв, модулируются микроРНК. Обнаружено, что 106 микроРНК по-разному экспрессировались среди больных с равшимися и нервавшимися аневризмами [39]. Lopes et al. (2018) исследовали профили экспрессии микроРНК у 27 пациентов с аневризматическим САК и у 6 контрольных пациентов на 7–10-й день после разрыва аневризмы. Интересно, что результаты полностью совпали с полученными M. Korostynski et al. (2020) данными и показали аналогичное повышение экспрессии 3 микроРНК – let-7f-5p, hsa-miR-451a и hsa-miR-941 [40]. Повышение микроРНК индуцирует активацию гибели клеток периферических Т-клеток, снижение количества CD3+ Т-клеток (как CD4+, так и CD8+) в остром периоде САК, что коррелирует с плохим исходом. Наиболее высоко регулируемые пути связаны с воспалением и иммунным ответом, особенно с цитокиновыми процессами [39]. P. Li и соавт. [14] продемонстрировали измененную экспрессию miR-25 и MiR-16 у 40 пациентов с ИА (20 неразорвавшихся и 20 разорванных) и 20 здоровых добровольцев, были идентифицированы 20 микроРНК, которые были изменены как у пациентов с разрывом, так и у пациентов без разрыва. Логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что miR-16 и miR-25 были независимыми факторами возникновения аневризм ($p < 0,001$). Поскольку микроРНК были изменены как в случае разрыва ИА, так и при нервавшихся аневризмах, маловероятно, что наблюдаемые изменения в микроРНК были вызваны вторичными осложнениями ИА, такими как САК и повреждения мозга. Более того, все образцы плазмы у пациентов без разрыва были взяты перед любым фармакологическим и/или хирургическим лечением; следовательно, также маловероятно, что измененные уровни микроРНК у пациентов с ИА были результатом клинического лечения [14].

Растущее количество данных свидетельствует о том, что miRNA высвобождаются в кровь клетками посредством различных клеточных транспортных механизмов. Появляются

все новые свидетельства того, что микроРНК играют важную роль в нормальном функционировании эндотелиальных клеток (например, miR-155 модулирует формирование цитоскелета эндотелиальных клеток в ответ на повышенное гемодинамическое напряжение). МикроРНК-125b экспрессируется эндотелиальными клетками сосудов и влияет на основные белки мембран эндотелиоцитов (коннексины и кадгерин), которые участвуют в поддержании эндотелиальной проницаемости [33], miR-16, некоторые члены семейства miRNA let-7 и miRNA-18a участвуют в регуляции ангиогенеза. MiR-25 и miR-7 экспрессируются ГМК и являются негативным регулятором экспрессии коллагена. Это указывает на то, что наиболее часто встречающимися биологическими процессами, регулируемые этими микроРНК, являются воспалительные реакции, эндотелиальная дисфункция, нарушение функции ГМК и образование коллагена. Все эти биологические эффекты имеют отношение к развитию ИА, функциональные взаимосвязи между аневризмой и каждой отдельной микроРНК еще предстоит выяснить [14].

Важно отметить, что у пациентов с неразорвавшимися аневризмами отмечались значительные изменения в 119 микроРНК. Выявлено, что miRNA-let7b-5p снижена у пациентов с нерававшимися аневризмами по сравнению с контролем [34]. TGF- β (трансформирующий фактор роста) является белком, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку ГМК. В своей работе M. Chan и соавт. (2010) [41] показали, что PDGF-BB (Platelet-derived growth factor – фактор роста тромбоцитов) взаимодействует с miR-24, приводя к снижению экспрессии TGF- β , что способствует формированию защитного синтетического фенотипа ГМК в стенках нерававшихся аневризм. X. Sima et al. (2017) [42] обнаружили, что кластер miR-143/145 подавлен у пациентов с ИА, а miR-143 может стать биохимическим маркером модуляции фенотипа ГМК, поскольку контролирует образование неоинтимы в нерававшихся аневризмах посредством своего целевого гена Krippel-подобного фактора 5, защищая тем самым аневризмы от разрыва [42]. Авторы изучили влияние двух функциональных SNP в промоторе кластера miR-143/145 и обнаружили, что риск ИА был ниже у лиц с генотипами rs4705342 CC/CT, чем у лиц с генотипом TT. Исследования сцепления по всему геному и ассоциации гаплотипов с аневризмами обнаружили доказательства сцепления на пятой хромосоме 5q22-31 и идентифицировали локус в 5q23.2 для miR-143 и miR-145. Однако эти данные были получены при исследовании населения Китая, и результаты не могут быть напрямую распространены на другие этнические группы [42]. W-Z Hou et al. (2017) обнаружили, что экспрессия miR-370-3p была увеличена в стенках церебральной аневризмы, а прямой мишенью для нее является KDR (Kinase insert domain receptor – рецептор фактора роста сосудистого эндотелия, тип 2 VEGFR-2). KDR повышает пролиферацию, выживаемость, миграцию и дифференцировку эндотелиальных и

гладкомышечных клеток. MiR-370-3p значительно подавляет KDR и блокирует пролиферацию синтетического фенотипа ГМК и неоинтимальной гиперплазии, что усиливает рост ИА и риск ее разрыва [43]. MiR-133, экспрессируемая в стенках аневризмы, также предотвращает пролиферацию ГМК и ингибирует изменения их фенотипа путем подавления фактора транскрипции Sp-1 (specificity protein 1) [44].

В работе D. Liu et al. (2014), посвященной изучению измененной экспрессии микроРНК у пациентов с церебральными аневризмами, выявлены значительно повышенные уровни miR-370-3p, miR-205 и miR-618-5p в стенках ИА по сравнению с нормальной контрольной группой ($p < 0,05$) [44]. Обнаружено повышение уровня экспрессии miR-205 в стенке ИА, мишенью которой является тканевый ингибитор металлопротеиназ 3 (англ. tissue inhibitor of metalloproteinases 3, TIMP3). Белки группы TIMP в норме регулируют активность металлопротеиназ (ММР), а TIMP3, экспрессируемый клетками эндотелия, является единственным представителем группы, способным связываться с экстрацеллюлярным матриксом, локально угнетая действие ММР. Преобладание активности ММР над TIMP приводит к увеличению разрушения белков матрикса, в том числе коллагена и эластина, ослаблению стенки сосуда и повышению восприимчивости стенки артерии к гемодинамическому напряжению и, как следствие, к прогрессированию аневризмы и ее разрыву. TIMP3 не только блокирует разрушающее действие ММР, но также уменьшает экспрессию провоспалительного регулятора фактора некроза опухоли – TNF α . Повышение miR-205 в стенке аневризмы угнетает экспрессию TIMP3 и повышает экспрессию провоспалительного регулятора TNF α , усиливая воспалительный процесс в стенке ИА. Таким образом, повышенная экспрессия miR-205 может потенцировать рост и разрыв ИА [44, 45]. Интересно, что некоторые молекулы из семейства микроРНК-133, обнаруженные при ИА, экспрессируются также в кардиомиоцитах, скелетных мышцах, ГМК, были выявлены и при многососудистом (≥ 3) поражении коронарных артерий у пациентов с ИБС (miRNA-27a, miRNA-133a и miRNA-203) и сильно коррелируют со степенью коронарного атеросклероза [46, 47].

Таким образом, при анализе литературы выявлено, что для разорвавшихся аневризм характерно повышение экспрессии следующих микроРНК: miR-15a-5p, miR-16, miR-21, miR-22, miR-25, miR-27b-3p, miR-34a-5p, miR-125-b, miR-126, miR-132-3p, miR-133, miR-146a-5p, miR-138, miR-199a-5p, miR-200a-3p, miR-205, miR-324-3p, miR-370-3p, miR-374a 5p, miR-3679-5p, miR-3665. Экспрессия снижена по сравнению с контролем для miR-let-7b-5p, miR-18b-5p, miR-24-3p, miR-27b-3p, miR-143, miR-145, miR-183-5p, miR-376c-3p, которые, по-видимому, обладают защитным против аневризм действием. Кроме того, авторы подтвердили,

что в идентифицированных при аневризмах микроРНК не было типичных miRNA, полученных из клеток крови (miR-20a, miR-106a, miR-185 и miR-144).

Выводы

1. Предпринятые большие исследовательские усилия для выявления негенетических факторов, которые можно было бы использовать для прогнозирования риска наличия ИА, позволяют утверждать, что сегодня существуют достаточно легко определяемые высокочувствительные и специфичные биохимические маркеры в виде микроРНК, которые участвуют в молекулярных и клеточных процессах образования и прогрессии ИА.

2. Понимание биологического значения дифференциальной экспрессии микроРНК при ИА важно для создания экономически эффективных скрининговых тестов в целях выявления бессимптомных ИА, особенно в популяции со значительно повышенным риском (например, членов семей первой степени родства пациентов с ИА и САК).

3. Идентификация надежных биомаркеров микроРНК позволит в клинической практике прогнозировать поведение ИА, выявлять на дооперационном этапе аневризмы, склонные к росту, разрыву и рецидивированию после микрохирургического и эндоваскулярного лечения, что позволит создать оптимальную хирургическую стратегию лечения, в том числе с использованием высокотехнологичных реконструктивных методик.

Список литературы

1. Rashad S., Han X., Saqr K., Tupin S., Ohta M., Niizuma K., Tominaga T. Epigenetic response of endothelial cells to different wall shear stress magnitudes: A report of new mechano-miRNAs. *J Cell Physiol.* 2020. Vol. 235. No.11. P.7827-7839. DOI: 10.1002/jcp.29436.
2. Frösen J. Smooth Muscle Cells and the Formation, Degeneration, and Rupture of Saccular Intracranial Aneurysm Wall—a Review of Current Pathophysiological Knowledge. *Transl Stroke Res.* 2014. Vol. 5 P. 347–356. DOI: 10.1007/s12975-014-0340-3.
3. 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. Vol. 35. P. 2287-2293. DOI: 10.1161/01.str.0000140636.30204.
4. Ollikainen E., Tulamo R., Lehti S., Lee-Rueckert M., Hernesniemi J., Niemelä M., Ylä-Herttuala S., Kovanen P.T., Frösen J. Smooth Muscle Cell Foam Cell Formation, Apolipoproteins, and ABCA1 in Intracranial Aneurysms: Implications for Lipid Accumulation as a Promoter of Aneurysm Wall Rupture. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2016. Vol. 75. no.7. P.689-699. DOI: 10.1093/jnen/nlw041.

5. Bacigaluppi S., Piccinelli M., Antiga L., Veneziani A., Passerini T., Rampini P., Zavanone M., Severi P., Tredici G., Zona G., Krings T., Boccardi E., Penco S., Fontanella M. Factors affecting formation and rupture of intracranial saccular aneurysms. *Neurosurg Rev.* 2014. Vol. 37. no. 1. P. 1-14. DOI: 10.1007/s10143-013-0501-y.
6. Sakaki T., Kohmura E., Kishiguchi T., Yuguchi T., Yamashita T., Hayakawa T. View. Loss and apoptosis of smooth muscle cells in intracranial aneurysms. Studies with in situ DNA end labeling and antibody against single-stranded DNA. *Acta Neurochirurgica.* 1997. Vol. 139. no. 5. P. 469-474.
7. Pereira V.M., Brina O., Gonzalez A.M., Narata A. P., Ouared R., Lovblad K.-O. Biology and hemodynamics of aneurismal vasculopathies. *European Journal of Radiology.* 2013. Vol. 82. P. 1606–1617.
8. Mohan D., Munteanu V., Coman T., Ciurea AV. Genetic factors involves in intracranial aneurysms – actualities. *Journal of Medicine and Life.* 2015. Vol. 8. no. 3. P. 336-341.
9. Penn D.L., Witte S.R., Komotar R.J., 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. Vol. 21. P. 28-32.
10. Turjman A.S., Turjman F., Edelman E.R. Role of fluid dynamics and inflammation in intracranial aneurysm formation. *Circulation.* 2014. Vol. 129. P. 373-382. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001444.
11. Sheila E. Francis, Jian Tu, Yi Qian, Alberto P. Avolio. A combination of genetic, molecular and haemodynamic risk factors contributes to the formation, enlargement and rupture of brain aneurysms. *Australia Journal of Clinical Neuroscience.* 2013. Vol. 20. P. 912–918.
12. Chalouhi N., Hot B.L., Hasan D. Review of Cerebral Aneurysm Formation, Growth, and Rupture / Stroke. 2013. Vol. 44. P. 3613-3622. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002390.
13. Wang Y., Wang Y., Li Y., Wang B., Miao Z., Liu X., Ma Y. Decreased expression of circ_0020397 in intracranial aneurysms may be contributing to decreased vascular smooth muscle cell proliferation via increased expression of miR-138 and subsequent decreased KDR expression *Cell Adh Migr.* 2019. Vol. 13 (1). P. 220-228. DOI: 10.1080/19336918.2019.1619432.
14. Li P., Zhang Q., Wu X., Yang X., Zhang Y., Li Y., Jiang F. Circulating micro-RNAs serve as novel biological markers for intracranial aneurysms. *Journal of the American Heart Association.* 2014. Vol. 3. E000972. DOI: 10.1161/JAHA.114.000972.
15. Hoh B.L., Hosaka K., Downes D.P., Nowicki K.W., Wilmer E.N., Velat G.J., Scott E.W. Stromal cell-derived factor-1 promoted angiogenesis and inflammatory cell infiltration in aneurysm walls. *J Neurosurg.* 2014. Vol. 120. P. 73-86. DOI: 10.3171/2013.9.JNS122074.

16. Kanematsu Y., Kanematsu M., Kurihara C., Tada Y., Tsou T.L., van Rooijen N., Lawton M.T., Young W.L., Liang E.I., Nuki Y., Hashimoto T. Critical roles of macrophages in the formation of intracranial aneurysm. *Stroke*. 2011. Vol. 42. P. 173-178. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.590976.
17. 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. Vol. 38. P. 2337-2345. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.481838.
18. Low S.K., Zembutsu H., Takahashi A., Kamatani N., Cha P.C., Hosono N., Kubo M., Matsuda K., Nakamura Y. Impact of LIMK1, MMP2 and TNF- α variations for intracranial aneurysm in Japanese population. *J Hum Genet*. 2011. Vol. 56. no. 3. P. 211-226.
19. Белоусова О.Б., Горожанин В.А. Генетические факторы в формировании интракраниальных артериальных аневризм // Медицинская генетика. 2016. № 12. С. 3-13.
20. Ruigrok Y.M., Rinkel G. From GWAS to the clinic: risk factors for intracranial aneurysms *Genome Med*. 2010. Vol. 10. no. 9. P. 61. DOI: 10.1186/gm182.
21. Liming Hu, Bingyang Li, Xin Liao, and Junxia Yan. Polymorphisms of Inflammatory Cytokine Genes and Risk for Intracranial Aneurysm: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Med J*. 2020. Vol. 61 (5). P. 391–399. DOI: 10.3349/ymj.2020.61.5.391.
22. Alg V.S., Sofat R., Houlden H., Werring D.J. Genetic risk factors for intracranial aneurysms. A meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology*. 2013. vol. 80 (23). no. 4. P. 2154-2165. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318295d751.
23. Morga R., Borczyk M., Korostynski M., Piechota M., Hoinkis D., Golda S., Dziedzic T., Slowik A., Moskala M., Pera J. Opposite regulation of piRNAs, rRNAs and miRNAs in the blood after subarachnoid hemorrhage. *J Mol Med (Berl)*. 2020. Vol. 98. no. 6. P. 887-896. DOI: 10.1007/s00109-020-01922-x.
24. Mackey J., Brown R.D.Jr, Moomaw C.J., Sauerbeck L., Hornung R., Gandhi D., Woo D., Kleindorfer D., Flaherty M.L., Meissner I., Anderson C., Connolly E.S., Rouleau G., Kallmes D.F., Torner J., Huston J.3rd, Broderick J.P. Unruptured intracranial aneurysms in the Familial Intracranial Aneurysm and International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms cohorts: differences in multiplicity and location. FIA and ISUIA Investigators. *Journal of Neurosurgery*. 2012. Vol. 117. no. 1. P. 60-64. DOI: 10.3171/2012.4.jns111822.
25. Kurki M.I., Gaál E.I., Kettunen J., Lappalainen T., Menelaou A., Anttila V., van 't Hof F.N., von Und Zu Fraunberg M., Helisalmi S., Hiltunen M., Lehto H., Laakso A., Kivisaari R., Koivisto T., Ronkainen A., Rinne J., Kiemenev L.A., Vermeulen S.H., Kaunisto M.A. Eriksson J.G. ... [Show all 35] ... Jääskeläinen J.E. High risk population isolate reveals low frequency variants predisposing to intracranial aneurysms. *Plos Genetics*. 2014. Vol. 10. no.1:e1004134. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004134.

26. Gan Q., Liu Q., Hu X., You C. Collagen Type I Alpha 2 (COL1A2) Polymorphism Contributes to Intracranial Aneurysm Susceptibility: A Meta-Analysis.: *International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017. Vol. 23. no 7. P. 3240-3246. DOI: 10.12659/msm.902327.
27. Caranci F., Brigant F., Cirillo L., Leonardi M., Muto M. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms *Eur. J. Radiol.* 2013. vol. 82. no. 10 P. 1598-605. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.12.026.
28. Yu L., Fan J., Wang S, Zhang D., Wang R., Zhao Y., Zhao J. Gene expression profiles in intracranial aneurysms. *Neurosci Bull.* 2014. Vol. 30 (1). P. 99–106. DOI: 10.1007/s12264-013-1398-8.
29. Gao Y., Zhao Ch., Wang J., Li H., Bo Yang B. The potential biomarkers for the formation and development of intracranial aneurysm. *J. Clin. Neurosci.* 2020. vol. 81 (11). P. 270-278. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.09.072.
30. Finch M.L., Marquardt J.U., Yeoh G.C., Callus B.A. Regulation of microRNAs and their role in liver development, regeneration and disease. *Int. J. Bioc. hem Cell Biol.* 2014. Vol. 92. P. 619-626. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.04.002.
31. de Lucia C., Komici K., Borghetti G., Femminella G.D., Bencivenga L., Cannavo A., Corbi G., Ferrara N., Houser S.R., Koch W.J., Rengo G. MicroRNA in Cardiovascular Aging and Age-Related Cardiovascular Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2017. vol. 74. no. 4. DOI: 10.3389/fmed.2017.0007446.
32. Meeuwse n J.A.L., Femke N.G. van't Hof, van Rheenen W., Rinkel G.J.E., Veldink J.H., Ruigrok Y.M. Circulating microRNAs in patients with intracranial aneurysms. *PLOS ONE*. 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0176558.
33. Гареев И.Ф., Сафин Ш.М. Роль эндогенных микроРНК в формировании церебральных аневризм // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2019. Т. 83. № 1. С. 112-118. DOI: 10.17116/neiro201983011112.
34. Jin H., Li C., Ge H., Jiang Y., Li Y. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of intracranial aneurysm rupture: a case control study. *J. Transl. Med.* 2013. Vol. 11. P. 296. DOI: 10.1186/1479-5876-11-29650.
35. Jiang Y., Zhang M., He H., Chen J., Zeng H., Li J., Duan R. MicroRNA/mRNA profiling and regulatory network of intracranial aneurysm. *BMC Med Genomics*. 2013. Vol. 36. no. 6. DOI: 10.1186/1755-8794-6-363.
36. Yang F., W-W Xing, D-W Shen, M-F Tong, F-M Xie. Effect of miR-126 on intracranial aneurysms and its predictive value for rupture of aneurysms. *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* 2020. Vol. 24 (6). P. 3245-3253. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20691.

37. Supriya M., Christopher R., Devi B.I., Bhat D.I., Shukla D. Circulating MicroRNAs as Potential Molecular Biomarkers for Intracranial Aneurysmal Rupture. *Mol Diagn Ther.* 2020. Vol. 24 (3). P. 351-364. DOI: 10.1007/s40291-020-00465-8.
38. Su X.W., Chan A.H.Y., Lu G., Lin M., Sze J., Zhou J.Y., Poon W.S., Liu Q, Zheng V.Z.Y., Wong G.K. Circulating microRNA 132-3p and 324-3p Profiles in Patients after Acute Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *PLoS One.* 2015. Vol. 16. no. 10 (12). e0144724. DOI: 10.1371/journal.pone.0144724.
39. Korostynski M., Morga R., Piechota M., Hoinkis D., Golda S., Tomasz Dziedzic T., Slowik A., Moskala M., Joanna Pera. Inflammatory Responses Induced by the Rupture of Intracranial Aneurysms Are Modulated by miRNAs. *Mol Neurobiol.* 2020. Vol. 57 (2). P. 988-996. DOI: 10.1007/s12035-019-01789-1.
40. Lopes K.P., Vinasco-Sandoval T., Vialle R.A., Paschoal F.M., Jr. Bastos V.A.P.A., Bor-Seng-Shu E., Teixeira M.J., Yamada E.S., Pinto P., Vidal A.F., Ribeiro-Dos-Santos A., Moreira F., Santos S., Paschoal E.H.A., Ribeiro-Dos-Santos A. Global miRNA expression profile reveals novel molecular players in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. P. 8786. DOI: 10.1038/s41598-018-27078-w.
41. Chan M.C., Hilyard A.C., Wu C., Davis B.N., Hill N.S., 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 Vol. 29. no. 3. P. 559-573. DOI: 10.1038/emboj.2009.370.
42. Sima X., Sun H., Zhou P., You Ch., Bowen Cai B. Association between functional polymorphisms in the promoter of the miR-143/145 cluster and risk of intracranial aneurysm *Sci Rep.* 2017. Vol. 8. no. 7. P. 43633. DOI: 10.1038/srep43633.
43. Hou W.-Z., Chen X.-L., Wu W., Hang C.-H. MicroRNA-370-3p inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation via targeting KDR/AKT signaling pathway in cerebral aneurysm/ *Rev Med Pharmacol Sci.* 2017. Vol. 21. no. 5. P. 1080-1087.
44. Liu D., Han L., Wu X., Yang X., Zhang Q., Jiang F. et al. Genome-wide microRNA changes in human intracranial aneurysms. *BMC Neurol.* 2014. Vol. 14. P. 188. DOI: 10.1186/s12883-014-0188-x.
45. Barry S.C., Tsykin A., Farshid G., Vadas M.A., Khew-Goodall Y., Goodall G.J. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat. Cell Biol.* 2008. Vol. 10. no. 5. P. 593-601. DOI: 10.1038/ncb1722.
46. Polyakova E.A., Zaraiskii M.I., Mikhaylov E.N., Baranova E.I., Galagudza M.M., Shlyakhto E.V. 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. Vol. 1. no. 322. P. 9-15.
DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.08.043.

47. Ромакина В.В., Жиров И.В., Насонова С.Н., Засеева А.В., Кочетов А.Г., Лянг О.В., Терещенко С.Н. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиология.* 2018. Т. 5. № 8 (1). С. 66-71. DOI: 10.18087/cardio.2018.1.10083.