



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-85-95

УДК 616.13.002.2

EDN: CEХЕСW

**Р.Н. Мустафин*¹, Э.А. Галиева²**¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,
Уфа, Россия.²ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия

РОЛЬ МИКРОРНК И РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

R.N. Mustafin*¹, E.A. Galieva²¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia²Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

Role of MicroRNAs and Retroelements in the Pathogenesis of Atherosclerosis

Резюме

Атеросклероз является ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения. Характерно значительное увеличение распространенности атеросклероза с возрастом, что свидетельствует о возможном влиянии на развитие болезни механизмов старения, в том числе изменений эпигенетических факторов, обусловленных регуляторным влиянием транспозонов. Триггерами атеросклероза являются также вирусные инфекции, которые способствуют активации ретроэлементов и стимуляции интерферонового ответа продуктами их экспрессии с развитием хронического воспаления, с нарушением регуляции генов иммунной системы, микроРНК и длинных некодирующих РНК. Перспективным направлением лечения атеросклероза является эпигенетическое воздействие на экспрессию специфических генов, вовлеченных в патогенез атеросклероза с помощью малых интерферирующих РНК. В данном отношении прошли клинические испытания препараты инклизан и олпасан, показавшие свою эффективность. Поэтому актуален поиск новых молекулярных мишеней в данном направлении, в качестве которых могут служить транспозоны, являющиеся источниками некодирующих РНК. Изменение активности ретроэлементов при старении оказывает глобальное регуляторное влияние на функционирование всего генома, способствуя развитию возраст-ассоциированной патологии. Анализ научной литературы позволил идентифицировать 29 произошедших от ретроэлементов микроРНК, изменения экспрессии которых определены как при старении, так и при атеросклерозе, что подтверждает предположение о роли активированных при старении ретроэлементов в развитии атеросклероза. Выявленные микроРНК предполагается использовать для таргетного воздействия с целью продления жизни и лечения атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, микроРНК, ретроэлементы, таргетная терапия.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 25.01.2024 г.

Принята к публикации 06.03.2024 г.

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Галиева Э.А. РОЛЬ МИКРОРНК И РЕТРОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(2): 85-95. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-85-95. EDN: CEХЕСW

Abstract

Atherosclerosis is the leading cause of cardiovascular disease among adults. The incidence of atherosclerosis increases significantly with age, which indicates the possible influence of aging mechanisms on the development of the disease, including changes in epigenetic factors caused by pathological activation of transposable elements. Triggers of atherosclerosis are also viral infections, which promote the expression of retroelements that stimulate the interferon response with the development of chronic inflammation. Activated retroelements also alter the regulation of immune system genes and epigenetic factors, including the pathological production of microRNAs and long non-coding RNAs. A promising direction for

*Контакты: Рустам Наилевич Мустафин, e-mail: ruji79@mail.ru

*Contacts: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

atherosclerosis treatment is the epigenetic impact on the expression of specific genes involved in the pathogenesis of atherosclerosis using small interfering RNAs. In this regard, the drugs inclisiran and olpasiran have undergone clinical trials and have shown their effectiveness. Therefore, it is important to search for new molecular targets in this direction, which can serve as transposons, which are sources of non-coding RNAs. Changes in the activity of retroelements during aging have a global regulatory effect on the functioning of the entire genome, contributing to the development of age-associated pathology. An analysis of the scientific literature made it possible to identify 29 microRNAs derived from retroelements, changes in the expression of which have been identified both during aging and atherosclerosis. These microRNAs can be used as tools for prolonging life and treating cardiovascular pathology. The results obtained also indicate that retroelements pathologically activated during aging cause the development of atherosclerosis.

Key words: *atherosclerosis, microRNAs, retroelements, targeted therapy.*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 25.01.2024

Accepted for publication on 06.03.2024

For citation: Mustafin R.N., Galieva E.A. Role of MicroRNAs and Retroelements in the Pathogenesis of Atherosclerosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 85-95. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-85-95. EDN: CEXECW

АС — атеросклероз, АС ПАНК — атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, ГМКС — гладкомышечные клетки сосудов, РЭ — ретроэлементы, ЭК — эндотелиальные клетки

Введение

Атеросклероз (АС) является ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний в мире. АС характеризуется многолетним латентным периодом и частым развитием более чем в одном сосудистом русле. Его основные клинические проявления включают АС с поражением коронарных, сонных артерий, периферических артерий нижних конечностей (АС ПАНК) и др., ишемическую болезнь сердца и ишемию головного мозга. Жировые отложения в стенках артерий постепенно перерастают в атеромы и характерные бляшки, острый разрыв которых вызывает локальный тромбоз, приводящий к частичной или полной окклюзии пораженной артерии [1]. Глобальная распространенность АС ПАНК (от аорто-подвздошного сегмента до артерий стоп) возросла с 2000 по 2015 год на 45%, составляя 5,6% взрослого населения в мире (7,4% — в странах с высоким уровнем и 5,1% — с низким и средним уровнем дохода) [2]. Показатели смертности от ИБС в странах Восточной Европы, включая Россию, составили 434 на 100000 мужчин и 235 на 100000 женщин, от ишемического инсульта — 138 на 100000 населения России. Помимо средовых факторов, таких как курение, неправильное питание с дислипидемией и ожирением [1], в этиопатогенезе АС важную роль играют старение и наследственность [3]. На развитие АС оказывают влияние также заболевания почек в связи с ускоренной кальцификацией как интимы сосудов (приводящей к отложению кальция в атеросклеротических бляшках), так и средней оболочки (с повышением жесткости сосуда) [1]. На развитие АС ПАНК большее влияние (по сравнению с ИБС) оказывает курение и развитие сахарного диабета 2 типа. Однако для 2/3 больных АС ПАНК характерна также ИБС и ишемия головного мозга, что свидетельствует о системности поражения сосудов. Простым и надежным диагностическим тестом АС ПАНК является лодыжечно-плечевой индекс, который определяется путем деления систолического

артериального давления на голени над голеностопным суставом на систолическое давление на плече [3].

Согласно результатам мета-анализов, с периферическим атеросклерозом достоверно ассоциированы аллельные варианты генов *SYTL3* (rs2171209), *TCF7L2* (rs290481), *CYP2B6* [3]. С ишемической болезнью сердца достоверно ассоциированы полиморфизмы 57 различных генов [4]. С ишемией головного мозга ассоциированы аллельные варианты генов *VCAM1*, *LAMC2*, *GP1BA*, *PROC*, *KLKB1*, *F11*, которые предполагается использовать для лечения болезни [5]. Однако объяснить роль такого количества генов в развитии АС, а также использовать их в качестве мишеней для таргетной терапии не представляется возможным. Более перспективно исследование эпигенетических механизмов АС, которые обратимы и могут быть эффективно скорректированы с помощью некодирующих РНК (нкРНК). К эпигенетическим факторам относятся метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференция с использованием нкРНК. Регуляторами эпигенетических факторов в онтогенезе являются транспозоны, к которым относятся ретроэлементы (РЭ) и ДНК-транспозоны [6]. Проведенное в 2022 году сравнительное исследование эпигенетических факторов образцов больных АС и здорового контроля показало 47 активированных (гипометилированных) и 90 инактивированных (гиперметилированных) генов при АС, а также 10 ключевых генов АС (*TCF7L2*, *CACNA1C*, *NRP1*, *GABBR2*, *FANCC*, *DCK*, *CCDC88C*, *TCF12*, *ABLIM1*, *PBX1*), дифференциально экспрессируемых под влиянием микроРНК и патологического метилирования [7]. В развитии АС важную роль играет ассоциированное со старением воспаление стенок сосудов [8], тогда как для старения характерна патологическая активация РЭ HERV (эндогенные ретровирусы человека [9] и LINE-1 (длинные диспергированные ядерные элементы) [10], продукты транскрипции и трансляции которых стимулируют гиперпродукцию

интерферона, приводя к хроническим воспалительным процессам в организме [9, 11]. Роль транспозонов в инициации и развитии АС обусловлена не только опосредованным интерфероном воспалением, но и участием в функционировании иммунной системы. Об этом может свидетельствовать возникновение необходимых для V(D)J рекомбинации RAG1 и RAG2 от транспозонов [12], использование ERV в качестве энхансеров генов HLA-G [13] и интерферон-индуцибельных генов (формируя таким образом транскрипционные сети интерферонового ответа [14]). Мета-анализы показали роль дисрегуляции РЭ в аутоиммунной патологии [15], с которой достоверно ассоциировано развитие АС [16].

Для АС характерно устойчивое воспаление вследствие поляризации АС-ассоциированных макрофагов из противовоспалительных (M2-подобных) в провоспалительные (M1-подобные) под влиянием эпигенетических факторов. Поскольку макрофаги играют важную роль в организации всего процесса развития АС, от инициации до разрыва бляшки, их называют АС-ассоциированными макрофагами. Так как АС характеризуется не разрешающимся воспалением, современные методы лечения, включая статины, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и аспирин, не оказывают значительного эффекта на прогрессирование болезни, поскольку не воздействуют конкретно на макрофаги и их поляризацию [17]. HERV-K102 экспрессируются

активированными моноцитами и выходят в вакуоли, связанными с их поверхностями, превращая клетки в «пенистые». Высвобождение HERV-K102 происходит только при лизисе макрофагов. При этом HERV-K102 защищают клетки человека от вирусных инфекций и злокачественных новообразований [18]. В связи с тем, что в развитии АС в клинических исследованиях показана роль вирусов ВИЧ, простого герпеса HSV-1 и HSV-2, гепатитов С (HCV) и В, цитомегаловируса (CMV), Т-клеточного лейкоза и папилломы (HPV), гриппа (подробно описано в системном обзоре [19]), гиперпродукция HERV-K102 в качестве защитного механизма [18] может стать причиной нарушения экспрессии генов в макрофагах, что ведет к их патологии и вовлеченности в патогенез АС [20]. Активаторами экспрессии РЭ являются стрессовые факторы [21].

Транспозоны служат регуляторами экспрессии генов на протяжении всего онтогенеза человека [22], являясь при этом драйверами эпигенетической регуляции [6], поскольку служат источниками нкРНК, таких как микроРНК [23] и длинные нкРНК [24, 25]. В связи с этим изменения экспрессии специфических нкРНК при АС могут отражать дисрегуляцию РЭ в данных процессах (рисунок 1). При этом нкРНК не только участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, но и являются ключевыми драйверами модификаций ДНК и гистонов [6] за счет механизма РНК-направленного ДНК-метилирования (RdDM).

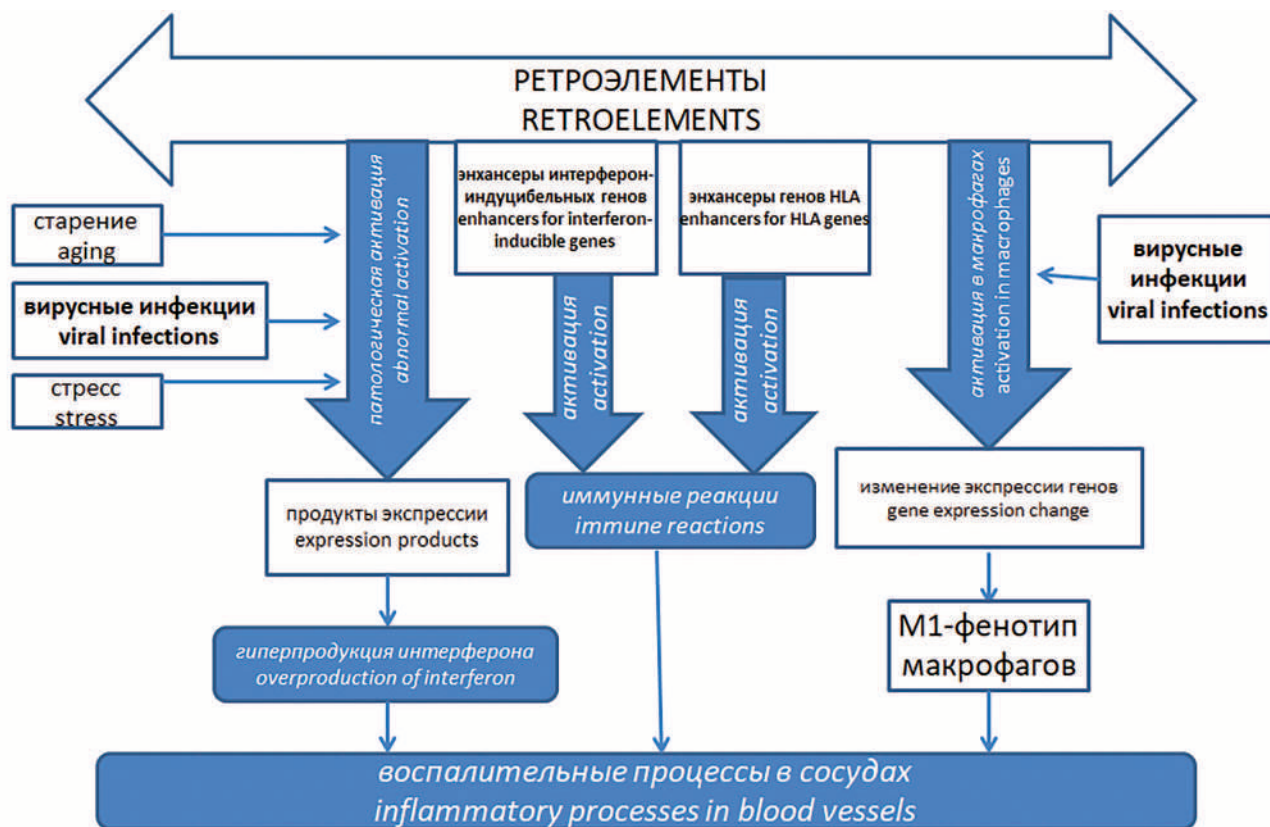


Рисунок 1. Схема участия ретроэлементов в этиопатогенезе атеросклероза.

Figure 1. Scheme of retroelements involvement in atherosclerosis development.

Данный феномен, первоначально открытый у растений, выявлен у человека [26]. За последние десятилетия разрабатываются новые способы воздействия на воспаление при АС, такие как блокирование рекрутирования воспалительных клеток (с помощью антагонистов хемокиновых рецепторов и молекул адгезии), нейтрализация провоспалительных факторов (моноклональные антитела против хемокинов и цитокинов), стабилизация бляшек (ингибиторы матриксных металлопротеиназ). Однако почти все они не показали свою эффективность на доклинических и ранних клинических испытаниях. Например, моноклональное антитело против IL-1 β канакинумаб снижает уровни С-реактивного белка и частоту повторных сердечно-сосудистых событий, не влияя на уровень холестерина ЛПНП. Поэтому одним из перспективных направлений может стать направленное изменение поляризации макрофагов за счет таргетного воздействия на эпигенетические факторы с помощью микроРНК [17]. Наиболее оптимальной схемой можно назвать использование микроРНК как для изменения поляризации макрофагов, так и для воздействия на патологически активированные при АС транспозоны.

Роль произошедших от ретроэлементов микроРНК в развитии атеросклероза

Участие РЭ в этиопатогенезе атеросклероза связано не только с воздействием на экспрессию генов и с активацией иммунной системы, но также опосредовано непосредственным образованием из транскриптов LINE [27] и HERV [28] длинных нкРНК, которые играют важную роль в развитии АС [29]. Кроме того, произошедшие от ретроэлементов микроРНК [23], вовлеченные в патогенез АС, взаимодействуют со своими эволюционными источниками (РЭ) в структуре генома и с молекулами их транскриптов, приводя к образованию патологических генных сетей, выявление и описание которых может стать основой эффективной таргетной терапии АС. Потенциальной терапевтической мишенью может стать miR-1246, возникшая от LTR-ERVL и частично комплементарная ее последовательности [23]. Данная микроРНК способствует пролиферации, инвазии и дифференцировке гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) [30]. Патологическая пролиферация ГМКС вызывает образование бляшек при АС. При этом ГМКС могут переходить к менее дифференцированным формам, в которых отсутствуют маркеры ГМКС, в том числе в макрофагоподобные клетки, способствующие прогрессированию АС и воспалению [31].

Ассоциированная со старением [32] miR-1248, произошедшая в эволюции от SINE/Alu [23], подавляет экспрессию тромбомодулина в эндотелиальных клетках-предшественниках, что свидетельствует о ее возможном участии в патогенезе АС [33]. MiR-1257, возникшая от ERVL [23], участвует в путях сборки белков главного комплекса гистосовместимости МНС и регулирует различные гены-мишени, главным образом *CALR*, а также *POMC*, *TLR4*, *IL10*, *ATF6*, способствуя прогрессированию АС [34]. У больных инфарктом

миокарда в экзосомах, полученных из макрофагов M2, определены высокие уровни miR-1271 [35], произошедшей от LINE2 [23]. При исследовании образцов коронарных артерий больных АС определено значительное повышение экспрессии miR-1273 [36], семейство которой произошло в эволюции от LINE, SINE, ERVL [23].

У больных ишемическим инсультом было выявлено повышение уровня miR-1290 (возникшей от SINE/MIR [23]) в образцах периферической крови по сравнению со здоровым контролем [37]. Произошедшая от LINE1 [23] miR-147, обладает атерогенными свойствами, индуцируя экспрессию ICAM-1 (внутриклеточная молекула адгезии 1) эндотелиальными клетками (ЭК) [38]. LINE2 в эволюции являлась источником miR-151 [23], которая подавляет апоптоз ЭК и играет важную роль в развитии АС. Мишенью miR-151 являются IL-17A, а также белок BAX, с-каспазы 3 и 9 [39]. Экспрессия miR-192 (возникла от LINE2 [23]) значительно выше в сыворотке крови больных АС. Данная микроРНК способствует пролиферации и миграции ГМКС [40]. В сыворотке крови больных АС выявлено значительное снижение уровня miR-211 [41], произошедшей от LINE2 [23].

В плазме крови пациентов с нестабильной стенокардией определено значительное повышение уровней miR-28, которая повышает экспрессию ABCA1 (АТФ-связывающий кассетный транспортер, регулятор гомеостаза холестерина и фосфолипидов), что коррелировало с активацией трансляции LXR α в макрофагах [42]. MiR-28 в эволюции произошла от LINE2 [23] и характеризуется специфической экспрессией при нестабильной стенокардии. В данном отношении miR-28 является морфологическим субстратом, поскольку участвует в патофизиологических стимулах инфаркта миокарда. MiR-28 расположена в интроне 6 гена *LPP* (предпочтительный партнер липомы) и регулирует миграцию, адгезию, пролиферацию, апоптоз клеток, в том числе ГМКС при атеросклерозе [42]. Повышенная экспрессия miR-31 (возникла от LINE2 [23]) способствует прогрессированию АС за счет воздействия на NOX4 (НАДФ оксидаза-4, фермент нефагоцитарных клеток, катализирующий восстановление молекулярного кислорода до различных активных форм) [42]. Для пациентов с хронической ИБС специфична усиленная экспрессия miR-320b, которая регулирует отток холестерина из макрофагов. Введение miR-320b экспериментальным животным увеличивало размеры атеросклеротических бляшек, содержание поврежденных макрофагов и уровни провоспалительных цитокинов за счет усиления фосфорилирования NF- κ B [43]. Источником miR-320b в эволюции является LINE2 [23]. Использование miR-320b в качестве объекта для таргетного воздействия в лечении АС [43] может быть перспективным направлением, поскольку является основой для решения проблемы регуляции поляризации макрофагов в большинстве современных исследований [17].

Произошедшая от LINE2 miR-325 способствует развитию АС за счет подавления экспрессии гена *KD-MIA* (кодирует лизиновую деметилазу 1A, компонента комплексов деацетилаз гистонов), снижая уровни SREBF1 (транскрипционный фактор, связывающийся

с промотором гена рецептора липопротеина низкой плотности) и ингибируя активацию пути PPAR γ -LXR-ABCA1 [44]. Возникшая от SINE/MIR miR-335 [23], оказалась на высоком уровне в плазме крови больных АС [45]. В периферических мононуклеарах определены высокие уровни miR-342 [46], возникшей от SINE/tRNA-RTE [23], которая положительно коррелировала с концентрациями в сыворотке крови IL-6 и TNF- α [46]. Определено значительное повышение в сыворотке больных АС miR-374 (произошла от LINE2 [23]), которая стимулирует пролиферацию и миграцию ГМКС [47]. Снижение оттока свободного холестерина из макрофагов и усиленный приток окисленных липопротеинов низкой плотности является важным фактором развития АС. В метаболических путях, регулирующих эти процессы, участвует произошедшая от SINE/MIR и LINE2 [23] miR-378 [48]. Ускоряет развитие АС за счет влияния на макрофаги (нарушая их аутофагию) также miR-384 [49], произошедшая от LINE-Dong-R4 [23].

Низкая экспрессия miR-421 (источник — LINE2 [23]) в сыворотке, бляшках и ГМКС у больных ИБС повышает уровни CXCL2 (секреторный белок, вовлеченный в иммунорегуляторные и воспалительные процессы) [50]. MiR-4487 (произошла от LINE1 [23]) стимулирует миграцию и выживаемость ГМКС и ингибирует их апоптоз путем целевого воздействия на RASA1 (супрессор RAS, контролирующий пролиферацию и дифференцировку клеток) [51]. У больных с АС крупных сосудов определено достоверное снижение экспрессии miR-493 по сравнению с контролем [52].

Данная микроРНК произошла от LINE2 [52]. MiR-495 (источник — ERVL [52]) участвует в патогенезе АС путем связывания с кольцевой РНК hsa_circ_0126672 [53]. MiR-520d (произошла от SINE/Alu [23]) ингибирует экспрессию гена PCSK9 (пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9, мутации в котором вызывают семейную гиперхолестеринемию), вызывающего деградацию рецепторов липопротеинов низкой плотности [54]. У пациентов с ИБС в жировой ткани вокруг коронарных артерий определено снижение экспрессии miR-548. Представители семейства данной микроРНК произошли в эволюции от различных РЭ (LINE1, LINE2, LTR-ERVL, LTR-Gypsy, LTR-ERV1, SINE/MIR) и ДНК-ТЕ (TcMar, hAT Charlie) [23]. MiR-548 регулирует экспрессию HMGB1 (негистоновый белок, связывающий хроматин и участвующий в контроле транскрипции, репликации и репарации ДНК) [55]. В сосудах головного мозга больных АС экспрессия miR-552 (произошла от LINE1 [23]) повышается под влиянием PDGF-BB (фактор роста тромбоцитов-BB) в ГМКС, что ведет к стимуляции их пролиферации, инвазии и миграции [56].

Кольцевая РНК circ_0086296 индуцирует АС через петлю обратной связи IFIT1/STAT1, действуя как губка для miR-576 (возникла от LINE1 [23]). Последняя ингибирует экспрессию IFIT1 (индуцируемый интерфероном белок с тетраэрикопептидными повторами), препятствуя развитию АС [57]. Кольцевая РНК has_circ_0008896 стимулирует пролиферацию и миграцию ГМКС посредством взаимодействия с miR-633 (произошедшая от SINE/MIR [23]) и регулирующая

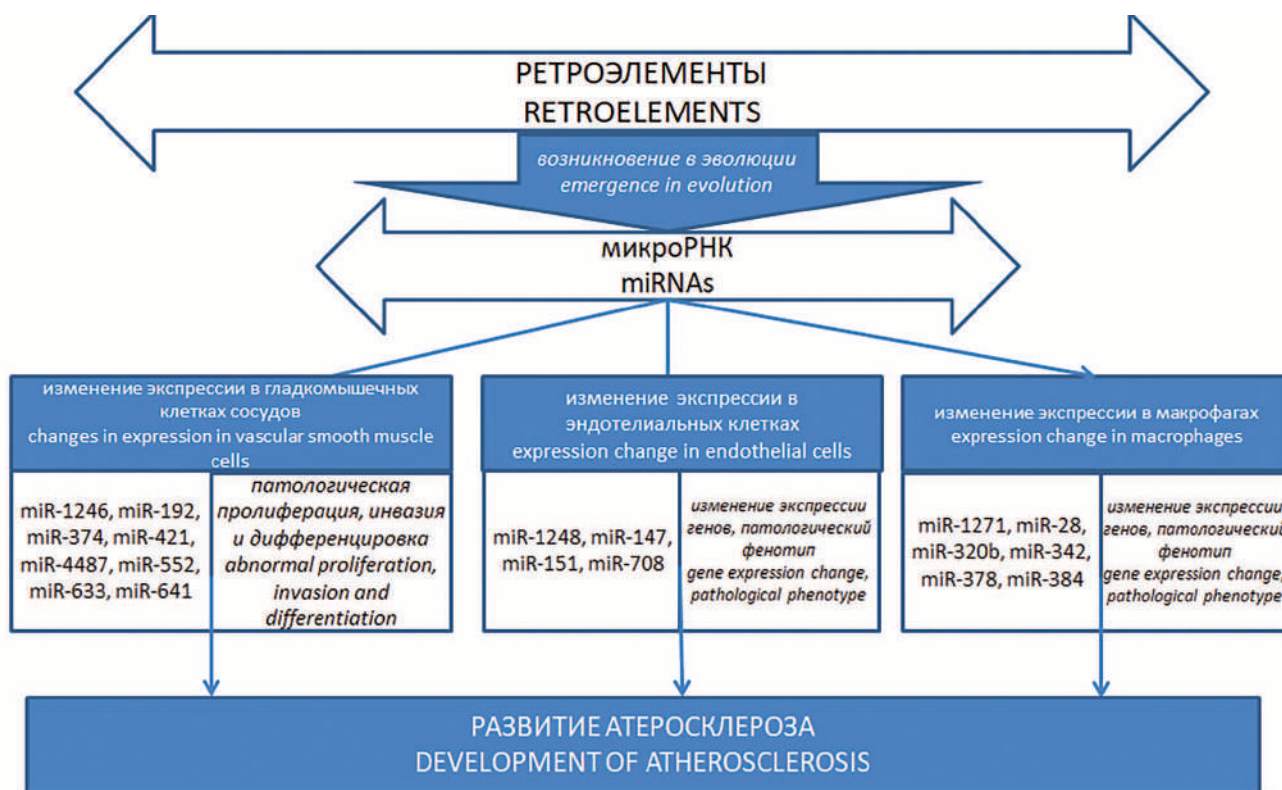


Рисунок 2. Схема влияния происходящих от ретроэлементов микроРНК в развитии атеросклероза.
Figure 2. Scheme of influence of microRNAs derived from retroelements in atherosclerosis development.

CDC20B (cell division cycle 20B)) [58]. Экспрессия miR-641 (произошла от SINE/MIR [23]) снижена в индуцированных окисленными липопротеинами низкой плотности ГМКС. С данной микроРНК взаимодействует длинная нкРНК MIAT, которая регулирует пролиферацию, миграцию и инвазию ГМКС [59]. Возникшая в эволюции от LINE2 [23] miR-708 экспрессируется на высоком уровне в ЭК неинтимы в поврежденных сосудах при физиологическом потоке крови. Данная микроРНК обладает противовоспалительным свойством, ингибируя экспрессию связанной с рецептором интерлейкина-1 киназы, рецептора интерлейкина-6, консервативной спираль-петля-спираль вездесущей киназы, ингибитора субъединицы-γ киназы ядерного фактора κB [60]. Таким образом, нами описаны 29 микроРНК, произошедших от РЭ, участвующие в развитии АС различными путями, представленными на рисунке 2.

Ассоциация со старением произошедших от ретроэлементов микроРНК, вовлеченных в патогенез атеросклероза

Поскольку РЭ являются эволюционными источниками вышеперечисленных микроРНК, ассоциированных с АС, можно предположить, что одной из причин изменений экспрессии этих микроРНК при заболевании является патологическая активация РЭ, обусловленная старением организма [9, 10] и приводящая к хроническим воспалительным процессам [9, 11]. Это обусловлено наличием комплементарных последовательностей РЭ и произошедших от них микроРНК и участием в единых эпигенетических регуляторных сетях. Для подтверждения данной гипотезы был проведен анализ научной литературы и определена ассоциация изменений описанных 29 микроРНК со старением. Так, в 2009 году анализ общетранскриптомных изменений микроРНК при старении фибробластов человека по сравнению с клетками раннего пассажа (Maes et al., 2009) показал ассоциацию со старением miR-147 и miR-633 [61]. Сходные работы в 2010 году (Marasa et al., 2010) показали повышение экспрессии miR-1246, miR-1257, miR-1271, miR-1273, miR-548, miR-576, miR-641 [62]. В аналогичных исследованиях в 2011 году (Dhahbi et al., 2011) были выявлены изменения экспрессии miR-1246, miR-1290, miR-548, [63]. В сыворотке крови пожилых (старше 64 лет) индивидов определена более низкая концентрация miR-1248 и miR-151 по сравнению с молодыми людьми [32].

Сравнительный анализ внеклеточных везикул показал значительное повышение экспрессии miR-192 у старых экспериментальных животных (мышей) по сравнению с молодыми. Данная микроРНК оказалась связанной с иммунными процессами и регуляцией сигнальных путей цитокинов [64]. Измерение уровней микроРНК в образцах сыворотки показало снижение уровня miR-211 и повышение — miR-374 в группе людей с короткой продолжительностью жизни по

сравнению с долгожителями. Мишенями miR-211 являются мРНК генов *CREB5* (кодирует белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент 5), *DDIT4* (кодирует транскрипт 4, индуцируемый повреждением ДНК), *IGF2R* (кодирует рецептор инсулиноподобного фактора роста 2). MiR-374 нацелена на мРНК генов *ATM* (кодирует серин-треониновую киназу ATM), *BCL2* (кодирует регулятор апоптоза BCL2), *CDKN1A* (кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы 1A), *CISH* (кодирует SH2-содержащий белок, индуцируемый цитокинами), *EP300* (кодирует E1A связывающий протеин p300), *HMGB2* (кодирует групповой бокс высокой мобильности 2), *PARP1* (кодирует поли(АДФ-риоза) полимеразу 1), *TP73* (кодирует опухолевый белок p73) [65]. Среди циркулирующих микроРНК при физиологическом старении определено снижение уровня miR-28 [66]. Определена роль повышенной экспрессии miR-31 в старении кожи, которая напрямую воздействует на мРНК гена циркадных часов *Clock*, что приводит к активации каскада MAPK/ERK и истощению стволовых клеток фолликулов волос кожи [67]. Усиление экспрессии miR-320b при старении ассоциировано с повышением уровней TNF-α [68]. Снижение выработки miR-325 способствует старению хондроцитов за счет активации p53/p21 пути [69]. MiR-335 индуцирует старение ЭК и ингибирует мРНК гена *sKlotho* (белковый продукт гена действует как гуморальный фактор, уменьшающий вызванный пероксидом апоптоз и клеточное старение в ЭК) [70].

В мононуклеарах периферической крови определено снижение экспрессии miR-342 при старении. Данная микроРНК взаимодействует с кодирующей последовательностью мРНК гена *SIRT6*, играющего роль в старении [71]. Компьютерное моделирование, направленное на декодирование сетей воздействия микроРНК на старение скелетной мускулатуры показало, что miR-378 поддерживает устойчивость миогенеза за счет ингибирования экспрессии *Msc* на поздних стадиях дифференцировки. Ген miR-378 находится в интроне гена *PGC-1β*, который регулирует энергетический метаболизм. Мишенью miR-378 является также мРНК гена *IGF-1* [72]. Экспрессия miR-384 значительно повышается в мезенхимальных стволовых клетках костного мозга при старении, что вызывает ингибирование остеогенной дифференцировки, способствуя старению. MiR-384 ингибирует мРНК гена *Gli2* (кодирует белок семейства цинковых пальцев GLI2) [73]. При старении значительно снижается экспрессия miR-421 в передней капсуле хрусталика, что способствует развитию катаракты. MiR-421 является ингибитором апоптоза, индуцируя пролиферацию клеток [74]. При исследовании образцов кожи людей разного возраста была определена роль повышенной экспрессии miR-4487, взаимодействующей с кольцевыми РНК в старении кожи [75]. Определена роль снижения экспрессии miR-493 при старении миокарда [76].

Повышенная экспрессия miR-495 способствует апоптозу клеток и старению мезенхимальных стволовых клеток посредством воздействия на ген *BMI1* (кодирует протоонкоген BMI1) [77]. Было выявлено,

Таблица 1. Ассоциация произошедших от ретроэлементов микроРНК с атеросклерозом и старением
Table 1. Association of retroelement-derived miRNAs with atherosclerosis and aging

№	МикроРНК MIRNA	Ретроэлемент-источник Retroelement-source	Изменение экспрессии микроРНК при атеро-склерозе (повышение — ↑, снижение — ↓) [автор] Changes in miRNAs expression in atherosclerosis (increase — ↑, decrease — ↓) [author]	Изменение экспрессии микроРНК при старении (повышение — ↑, снижение — ↓) [автор] Changes in miRNAs expression during aging (increase — ↑, decrease — ↓) [author]
1.	miR-1246	ERVL	↑ [30]	↑ [62, 63]
2.	miR-1248	SINE/Alu	↑ [33]	↓ [32]
3.	miR-1257	ERVL	↑ [34]	↓ [62]
4.	miR-1271	LINE2	↑ [35]	↑ [62]
5.	miR-1273	LINE, SINE, ERVL	↑ [36]	↑ [62]
6.	miR-1290	SINE/MIR	↑ [37]	↑ [63]
7.	miR-147	LINE1	↑ [38]	↓ [61]
8.	miR-151	LINE2	↓ [39]	↓ [32]
9.	miR-192	LINE2	↑ [40]	↑ [64]
10.	miR-211	LINE2	↓ [41]	↓ [65]
11.	miR-28	LINE2	↑ [42]	↓ [66]
12.	miR-320b	LINE2	↑ [43]	↑ [68]
13.	miR-325	LINE2	↑ [44]	↓ [69]
14.	miR-335	SINE/MIR	↑ [45]	↑ [70]
15.	miR-342	SINE/tRNA-RTE	↓ [46]	↓ [71]
16.	miR-374	LINE2	↑ [47]	↑ [65]
17.	miR-378	SINE/MIR, LINE2	↑ [48]	↓ [72]
18.	miR-384	LINE-Dong-R4	↑ [49]	↑ [73]
19.	miR-421	LINE2	↓ [50]	↓ [74]
20.	miR-4487	LINE1	↑ [51]	↑ [75]
21.	miR-493	LINE2	↓ [52]	↓ [76]
22.	miR-495	ERVL	↓ [53]	↑ [77]
23.	miR-520d	SINE/Alu	↓ [54]	↑ [78]
24.	miR-548	LINE, ERV, SINE	↓ [55]	↓ [62, 63]
25.	miR-552	LINE1	↑ [56]	↑ [79]
26.	miR-576	LINE1	↓ [57]	↓ [62]
27.	miR-633	SINE/MIR	↓ [58]	↑ [61]
28.	miR-641	SINE/MIR	↓ [59]	↑ [62]
29.	miR-708	LINE2	↓ [60]	↓ [80]

что miR-520d снижает экспрессию длинной нкРНК GPRC5D-AS1, которая подавляет апоптоз клеток и активирует регуляторные факторы мышц Mef2c, Myf5, MyoD, Myo G. MiR-520d способствует старению скелетной мускулатуры [78]. Одним из признаков старения кожи является нарушение градиента кальция. Повышенные концентрации кальция в базальном слое подавляет пролиферацию клеток, а снижение концентрации в зернистом слое изменяет состав ороговевшего слоя. Кератиноциты реагируют на вызванную кальцием блокировку деления клеток при старении усиленной экспрессией специфичных микроРНК, в том числе miR-552 [79]. При старении в тканях суставов и в сыворотке крови снижается экспрессия miR-708 [80]. В таблице 1 представлены данные об изменениях экспрессии 29 вышеописанных произошедших от РЭ микроРНК при старении и атеросклерозе. Полученные результаты позволяют предположить, что активация РЭ с возрастом приводит к иммунопатологическим процессам и нарушениям в эпигенетических сетях регуляции генов, результатом чего является изменение экспрессии специфических микроРНК (произошедших от РЭ в эволюции и имеющих комплементарные им последовательности), которые способствуют развитию АС.

Согласно проведенному в 2023 году систематическому обзору научной литературы, в настоящее время проводятся как экспериментальные, так и клинические исследования, направленные на непосредственное влияние на эпигенетические факторы атеросклероза. Изучается также роль применяемых в медицине лекарственных препаратов на данные механизмы болезни. Например, клинические исследования показали, что абсорбция аспирина приводит к снижению метилирования гена *ABCBI* (кодирует член подсемейства АТФ связывающей кассеты) у больных со стенозом внутричерепных артерий. Выявлена роль применяемых в Китае растительных смесей, а также куркумина, ресвератрола и генипозиды на метилирование ДНК при АС. Была показана эффективность ингибиторов ДНК-метилтрансфераз (ДНК-МТ) [81], которые активно применяются в лечении злокачественных новообразований [82], в лечении АС. В экспериментах на мышах аналог цитозина (5-азацитидин) подавлял развитие АС. В качестве ингибиторов ДНК-МТ для терапии АС перспективно применение антисмысловых олигонуклеотидов, таких как MG98. Объектами для таргетной эпигенетической терапии могут служить ферменты модификации гистонов, для этого могут быть использованы ингибиторы метилтрансферазы (ИМТТ) и ацетилтрансферазы гистонов (ИАТТ). В настоящее время ИМТТ остаются неиспользованным ресурсом, среди которых наиболее мощным является GSK126, высокоселективный в отношении метилтрансферазы EZH2 и способный подавлять экспрессию провоспалительных генов. Природными ИАТТ являются анакридиновая кислота и гарцинол. Синтетический аналог анакридиновой кислоты MG149 ингибирует путь NF-κB, играющий роль в развитии АС. Перспективным классом препаратов являются ингибиторы деацетилазы гистонов (ИДАГ), поскольку они уже одобрены FDA

для лечения гемобластозов и могут реактивировать молчащие гены за счет целевого воздействия на промоторы генов-мишеней. Среди ИДАГ в экспериментах на мышцах показал свою эффективность Вориностат (одобренных для лечения Т-клеточной лимфомы) [81]. Помимо описанного воздействия растительных смесей и известных лекарственных препаратов на эпигенетические изменения при АС, в экспериментах на 36 самцах мышей C57BL/6J с нулевым ApoE в возрасте 10 недель был выявлен эффект физических упражнений на экспрессию микроРНК: снижение уровней miR-155, повышение — miR-126, miR-146a. Для этого мышей помещали в камеру с беговой дорожкой на 10 минут перед началом бега. Скорость бега использовали 13 метров в минуту в течение 60 минут ежедневно с 18.00 до 19.00 при 0% уклона дорожки. У данных мышей по сравнению с контролем (воздействие статинов и без лечения), было отмечено повышение экспрессии miR-126 и miR-146a, способствующих снижению воспалительного повреждения сосудов за счет ингибирования сигналинга TRAF и TLR4 [83].

Проблемой эпигенетической терапии является низкая биодоступность и возникновение побочных эффектов, поскольку мишени применяемых молекул экспрессируются во всех тканях организма. Поэтому для направленного воздействия на атеросклеротические очаги в сосудах используют наноматериалы, которые обеспечивают таргетность. Для этого используют специфические липосомы, мицеллы и наночастицы липопротеинов высокой плотности [81]. Описано применение биоминерализованных металлоорганических каркасных наночастиц, покрытых нейтрофильной мембраной, содержащих анти-miR-155, что позволяло подавлять выработку miR-155 в эндотелиальной стенке сосудов и таким образом сохранять трансляцию гена *BCL6* [84]. В настоящее время уже зарегистрированы и применяются новые препараты из группы модифицированной двуцепочечной малой интерферирующей РНК — инклизирин, который подавляет трансляцию пропротеинконвертазы субтилизин-кексина типа 9 (*PCSK9*) в печени, что приводит к устойчивому снижению уровня холестерина ЛПНП. В 3 фазе рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований на 3660 человек было показано, что при назначении инклизирин 2 раза в год в дополнение к максимально переносимой терапии статинами или без них, данный препарат является эффективным и безопасным, хорошо переносимым лечением для снижения уровня холестерина ЛПНП у взрослых с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и АС [85]. Другая малая интерферирующая РНК, названная олпасиран, ингибирует экспрессию *LPA* на уровне мРНК. Поскольку концентрация в плазме аполипопротеина (входит в состав ЛПНП), кодируемого геном *LPA* положительно коррелирует с риском АС, олпасиран используется для лечения АС. Олпасиран попадает в печень через фрагмент N-ацетилгалактозамина, который связывается с рецептором асиалогликопротеина на поверхности печени. В гепатоцитах с помощью РНК-индуцированного комплекса сайленсинга (*RISC*)

данная малая интерферирующая РНК связывается с мРНК гена *LPA* за счет комплементарности последовательностей нуклеотидов. Многоцентровое рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование OCEAN(a)-DOSE пациентов с атеросклерозом и повышенным уровнем аполипопротеина после лечения олпасираном в течение 48 недель (введение препарата подкожно каждые 12 недель) по сравнению с плацебо показало эффективность и безопасность лекарства [86]. Поиск новых препаратов на основе некодирующих РНК продолжается. Потенциально новыми РНК-таргетными агентами для достоверного снижения уровня аполипопротеина являются препараты, закодированные как парлекарсен, SLN360 и LY3819469 (леподисиран), которые также представляют собой малые интерферирующие РНК, нацеленные на посттранскрипционное ингибирование мРНК гена *LPA* [87]. Описанные в настоящей работе микроРНК, произошедшие от РЭ, также могут стать основой для подавления транспозонов, активированных при атеросклерозе, что является одним из направлений преодоления побочных эффектов, связанных с неспецифическим воздействием эпигенетической терапии АС.

Заключение

Анализ научной литературы позволил прийти к выводу, что в инициации и развитии АС ключевую роль играет обусловленная старением гиперактивация РЭ, которая ведет к стимуляции интерферона и иммунопатологическим процессам. Значение имеют также вирусные инфекции и стресс, под действием которых происходит активация РЭ как защитная реакция клеток, что может привести к раннему началу и прогрессированию АС. Поскольку применяемые для лечения АС статины и аспирин не воздействуют конкретно на макрофаги и их поляризацию, не оказывая таким образом, влияния на прогрессирование болезни, актуален поиск новых путей воздействия на АС. Были предприняты попытки использовать моноклональные антитела против хемокинов и цитокинов, антагонисты хемокиновых рецепторов и молекул адгезии, ингибиторы матричных металлопротеиназ для лечения АС. Однако данные способы не показали достоверного эффекта. Наиболее перспективным направлением оказалось эпигенетическое воздействие с помощью малых интерферирующих РНК на участвующие в патогенезе АС гены *PCSK9* (инклизирин) и *LPA* (олпасиран), которые показали достоверную эффективность в клинических испытаниях. В связи с этим актуален поиск новых мишеней для эпигенетического воздействия при АС, в качестве которых могут служить РЭ. Их гиперактивация, обусловленная старением, ведет к стимуляции интерферона и иммунопатологическим процессам. Поскольку РЭ являются источниками длинных нкРНК и микроРНК, нарушение их экспрессии при АС отражает дисрегуляцию РЭ. В соответствии с этим перспективным методом лечения болезни может стать таргетная терапия с использованием специфических микроРНК, направленных на патологически активированные РЭ, вовлеченные в патогенез АС.

Выявленные в настоящем исследовании 29 произошедших от РЭ микроРНК, ассоциированные как со старением, так и с АС, могут быть использованы в качестве инструментов для эпигенетической таргетной терапии. Данные микроРНК вовлечены не только в иммунные реакции, но также влияют на экспрессию различных генов в ГМКС, ЭК и макрофагах, что указывает на сложный механизм развития АС с участием различных сигнальных путей в специфических типах клеток.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Мустафин Р.Н. (ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>): разработка дизайна и написание рукописи, редактирование статьи, поиск литературных источников, утверждение финального варианта рукописи

Галиева Э.А. (ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-4657-2665>): разработка концепции, поиск литературных источников, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Mustafin R.N. (ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>): development of the design and writing of the manuscript, editing the article, search for literary sources, approval of the final version of the manuscript.

Galieva E.A. (ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-4657-2665>): development of the concept, search for literary sources, editing the article, approval of the final version of the manuscript.

Список литературы / References:

- Herrington W., Lacey B., Sherliker P. et al. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ. Res.* 2016; 118: 535-46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611.
- Aday A.W., Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ Res.* 2021; 128(12):1818-1832. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318535.
- Wassel C.L., Lamina C., Nambi V. et al. Genetic determinants of the ankle-brachial index: a meta-analysis of a cardiovascular candidate gene 50K SNP panel in the candidate gene association resource (CARE) consortium. *Atherosclerosis.* 2012; 222: 138-47. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.039.
- Nikpay M., Goel A., Won H.H. et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet.* 2015; 47: 1121-1130. doi: 10.1038/ng.3396.
- Mishra A., Malik R., Hachiya T. et al. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. *Nature.* 2022; 611: 115-123. doi: 10.1038/s41586-022-05165-3.
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2017; 21: 742-749. doi: 10.18699/VJ17.30-0.
Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2017; 21(6): 742-749. [in Russian].
- Cui Y., Wang L., Huang Y. et al. Identification of Key Genes in Atherosclerosis by Combined DNA Methylation and miRNA Expression Analyses. *Anatol J Cardiol.* 2022; 26(11): 818-826. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2022.1723.
- de Yebenes V.G., Briones A.M., Martos-Folgado I. et al. Aging-Associated miR-217 Aggravates Atherosclerosis and Promotes Cardiovascular Dysfunction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020; 40: 2408-2424. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314333.
- Autio A., Nevalainen T., Mishra B.H. et al. Effect of aging on the transcriptomic changes associated with the expression of the HERV-K (HML-2) provirus at 1q22. *Immun. Ageing.* 2020; 17: 11. doi: 10.1186/s12979-020-00182-0.
- Cardelli M. The epigenetic alterations of endogenous retroelements in aging. *Mech. Ageing Dev.* 2018; 174: 30-46. doi: 10.1016/j.mad.2018.02.002.
- De Cecco M., Ito T., Petrashen A.P. et al. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation. *Nature.* 2019; 566: 73-78. doi: 10.1038/s41586-018-0784-9.
- Huang S., Tao X., Yuan S. et al. Discovery of an Active RAG Transposon Illuminates the Origins of V(D)J Recombination. *Cell.* 2016; 166: 102-14. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.032.
- Ferreira L.M. R., Meissner T.B., Mikkelsen T.S. et al. A distant trophoblast-specific enhancer controls HLA-G expression at the maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci U S A. National Academy of Sciences.* 2016; 113: 5364-5369. doi: 10.1073/pnas.1602886113
- Chuong E.B., Elde N.C., Feschotte C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science.* 2016; 351: 1083-1087.
- de la Hera B., Varade J., Garcia-Montojo M. et al. Role of the human endogenous retrovirus HERV-K18 in autoimmune disease susceptibility: study in the Spanish population and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8: e62090. doi: 10.1371/journal.pone.0062090.
- Martinez-Ceballos M.A., Rey J.C. S., Alzate-Granados J.P. et al. Coronary calcium in autoimmune diseases: A systematic literature review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2021; 335: 68-76. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.017.
- Yang H., Sun Y., Li Q. et al. Diverse Epigenetic Regulations of Macrophages in Atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 868788. doi: 10.3389/fcvm.2022.868788.
- Laderoute M. The paradigm of immunosenescence in atherosclerosis-cardiovascular disease (ASCVD). *Discov. Med.* 2020; 29(156): 41-51.
- Мустафин Р.Н. Перспективы применения статинов в противовирусной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023; 25(1): 56-67. doi: 10.36488/смс.2023.1.56-67.
- Chai J.T., Ruparelina N., Goel A. et al. Differential Gene Expression in Macrophages From Human Atherosclerotic Plaques Shows Convergence on Pathways Implicated by Genome-Wide Association Study Risk Variants. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38: 2718-2730. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311209.
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Стресс-индуцированная активация транспозонов в экологическом морфогенезе. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2019; 23: 380-389. doi: 10.18699/VJ19.506.
Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of transposable elements in the ecological morphogenesis under influence of stress. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2019; 23(4): 380-389. [in Russian].
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль транспозонов в эпигенетической регуляции онтогенеза. *Онтогенез.* 2018; 49: 69-90. doi: 10.7868/S0475145018020015.
Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The Role of Transposons in Epigenetic Regulation of Ontogenesis. *Russian Journal of Developmental Biology.* 2018; 49: 69-90. [in Russian].

23. Wei G., Qin S., Li W. et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* 2016; 13: 1155–1160. doi: 10.1109/TCBB.2015.2511767.
24. Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA.* 2014; 20: 959–976. doi: 10.1261/rna.044560.114.
25. Kapusta A., Kronenberg Z., Lynch V.J. et al. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genet.* 2013; 9: e1003470. doi: 10.1371/journal.pgen.1003470.
26. Chalertpet K., Pin-On P., Apornetewan C. et al. Argonaute 4 as an Effector Protein in RNA-Directed DNA Methylation in Human Cells. *Front. Genet.* 2019; 10: 645. doi: 10.3389/fgene.2019.00645.
27. Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. *Dev. Cell.* 2018; 46: 132–134. doi: 10.1016/j.devcel.2018.06.022.
28. Lu X., Sachs F., Ramsay L. et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2014; 21: 423–425. doi: 10.1038/nsmb.2799.
29. Xiong Y., Alnoud M.A. H., Ali H. et al. Beyond the Silence: A Comprehensive Exploration of Long Non-Coding RNAs as Genetic Whispers and their Essential Regulatory Functions in Cardiovascular Disorders. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024; 15: 102390. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102390.
30. Pan D., Liu G., Li B. et al. MicroRNA-1246 regulates proliferation, invasion, and differentiation in human vascular smooth muscle cells by targeting cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Pflugers. Arch.* 2021; 473: 231-240. doi: 10.1007/s00424-020-02498-8
31. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016; 118: 692-702. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
32. Noren Hooten N., Fitzpatrick M., Wood W.H. et al. Age-related changes in microRNA levels in serum. *Aging (Albany NY).* 2013; 5: 725–740.
33. Lin F.Y., Tsai Y.T., Huang C.Y. et al. GroEL of *Porphyromonas gingivalis*-induced microRNAs accelerate tumor neovascularization by downregulating thrombomodulin expression in endothelial progenitor cells. *Mol. Oral. Microbiol.* 2023. doi: 10.1111/omi.12415.
34. Xu X., Li H. Integrated microRNA-gene analysis of coronary artery disease based on miRNA and gene expression profiles. *Mol. Med. Rep.* 2016; 13:3063–3073.
35. Long R., Gao L., Li Y. et al. M2 macrophage-derived exosomes carry miR-1271-5p to alleviate cardiac injury in acute myocardial infarction through down-regulating SOX6. *Mol. Immunol.* 2021; 136: 26–35. doi: 10.1016/j.molimm.2021.05.006.
36. Wang R., Dong L.D., Meng X.B. et al. Unique MicroRNA signatures associated with early coronary atherosclerotic plaques. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 464: 574–579. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.07.010.
37. Tan K.S., Armugam A., Sepramaniam S., et al. Expression profile of microRNAs in young stroke patients. *PLoS ONE.* 2009; 4: e7689.
38. Xu D., Liu T., He L. et al. LncRNA MEG3 inhibits HMEC-1 cells growth, migration and tube formation via sponging miR-147. *Biol. Chem.* 2020; 401: 601-615. doi: 10.1515/hsz-2019-0230.
39. Chen F., Ye X., Jiang H. et al. MicroRNA-151 Attenuates Apoptosis of Endothelial Cells Induced by Oxidized Low-density Lipoprotein by Targeting Interleukin-17A (IL-17A). *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2021; 14: 400-408. doi: 10.1007/s12265-020-10065-w.
40. Zhao L., Wang B., Sun L. et al. Association of miR-192-5p with Atherosclerosis and its Effect on Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells. *Mol. Biotechnol.* 2021; 63: 1244-1251. doi: 10.1007/s12033-021-00376-x.
41. Zhang Y., Wang H., Xia Y. The expression of miR-211-5p in atherosclerosis and its influence on diagnosis and prognosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021; 21: 371. doi: 10.1186/s12872-021-02187-z.
42. Liu J., Liu Y., Sun Y.N. et al. miR-28-5p Involved in LXR-ABCA1 Pathway is Increased in the Plasma of Unstable Angina Patients. *Heart. Lung. Circ.* 2015; 24: 724-730. doi: 10.1016/j.hlc.2014.12.160.
43. Lu X., Yang B., Yang H. et al. MicroRNA-320b Modulates Cholesterol Efflux and Atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2022; 29: 200-220. doi: 10.5551/jat.57125.
44. Pu Y., Zhao Q., Men X. et al. MicroRNA-325 facilitates atherosclerosis progression by mediating the SREBF1/LXR axis via KDM1A. *Life Sci.* 2021; 277: 119464. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119464.
45. Hildebrandt A., Kirchner B., Meidert A.S. et al. Detection of Atherosclerosis by Small RNA-Sequencing Analysis of Extracellular Vesicle Enriched Serum Samples. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021; 9: 729061. doi: 10.3389/fcell.2021.729061.
46. Ahmadi R., Heidarian E., Fadaei R. et al. miR-342-5p Expression Levels in Coronary Artery Disease Patients and its Association with Inflammatory Cytokines. *Clin. Lab.* 2018; 64: 603-609. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.171208.
47. Wang W., Ma F., Zhang H. MicroRNA-374 is a potential diagnostic biomarker for atherosclerosis and regulates the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2020; 10: 687-694. doi: 10.21037/cdt-20-444.
48. Shao D., Lian Z., Di Y. et al. Dietary compounds have potential in controlling atherosclerosis by modulating macrophage cholesterol metabolism and inflammation via miRNA. *NPJ Sci. Food.* 2018; 2: 13. doi: 10.1038/s41538-018-0022-8.
49. Wang B., Zhong Y., Huang D. et al. Macrophage autophagy regulated by miR-384-5p-mediated control of Beclin-1 plays a role in the development of atherosclerosis. *Am.J. Transl. Res.* 2016; 8: 606-614.
50. Yang J., Liu H., Cao Q. et al. Characteristics of CXCL2 expression in coronary atherosclerosis and negative regulation by microRNA-421. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48: 300060519896150. doi: 10.1177/0300060519896150.
51. Liang X., Hu M., Yuan W. et al. MicroRNA-4487 regulates vascular smooth muscle cell proliferation, migration and apoptosis by targeting RAS p21 protein activator 1. *Pathol. Res. Pract.* 2022; 234: 153903. doi: 10.1016/j.prp.2022.153903.
52. Niu M., Li H., Li X. et al. Circulating Exosomal miRNAs as Novel Biomarkers Perform Superior Diagnostic Efficiency Compared With Plasma miRNAs for Large-Artery Atherosclerosis Stroke. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 791644. doi: 10.3389/fphar.2021.791644.
53. Rafiq M., Dandare A., Javed A. et al. Competing Endogenous RNA Regulatory Networks of hsa_circ_0126672 in Pathophysiology of Coronary Heart Disease. *Genes (Basel).* 2023; 14: 550. doi: 10.3390/genes14030550.
54. Salerno A.G., van Solingen C., Scotti E. et al. LDL Receptor Pathway Regulation by miR-224 and miR-520d. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7: 81.
55. Konwerski M., Gromadka A., Arendarczyk A. et al. Atherosclerosis Pathways are Activated in Pericoronary Adipose Tissue of Patients with Coronary Artery Disease. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14: 5419-5431. doi: 10.2147/JIR.S326769.
56. Fang M., Zhou Q., Tu W. et al. ATF4 promotes brain vascular smooth muscle cells proliferation, invasion and migration by targeting miR-552-SKI axis. *PLoS One.* 2022; 17: e0270880. doi: 10.1371/journal.pone.0270880.

57. Zhang M., Zhu Y., Zhu J. et al. circ_0086296 induced atherosclerotic lesions via the IFIT1/STAT1 feedback loop by sponging miR-576-3p. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2022; 27: 80. doi: 10.1186/s11658-022-00372-2.
58. Hou X., Dai H., Zheng Y. Circular RNA hsa_circ_0008896 accelerates atherosclerosis by promoting the proliferation, migration and invasion of vascular smooth muscle cells via hsa-miR-633/CDC20B (cell division cycle 20B) axis. *Bioengineered.* 2022; 13: 5987-5998. doi: 10.1080/21655979.2022.2039467.
59. Ma G., Bi S., Zhang P. Long non-coding RNA MIAT regulates ox-LDL-induced cell proliferation, migration and invasion by miR-641/STIM1 axis in human vascular smooth muscle cells. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021; 21: 248. doi: 10.1186/s12872-021-02048-9.
60. Chen L.J., Chuang L., Huang Y.H. et al. MicroRNA mediation of endothelial inflammatory response to smooth muscle cells and its inhibition by atheroprotective shear stress. *Circ. Res.* 2015; 116: 1157-69. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305987.
61. Maes O.C., Sarojini H., Wang E. Stepwise up-regulation of microRNA expression levels from replicating to reversible and irreversible growth arrest states in WI-38 human fibroblasts. *J. Cell. Physiol.* 2009; 221: 109-119. doi: 10.1002/jcp.21834.
62. Marasa B.S., Srikantan S., Martindale J.L. et al. MicroRNA profiling in human diploid fibroblasts uncovers miR-519 role in replicative senescence. *Aging (Albany NY).* 2010; 2: 333-343. doi: 10.18632/aging.100159.
63. Dhahbi J.M., Atamna H., Boffelli D. et al. Deep sequencing reveals novel microRNAs and regulation of microRNA expression during cell senescence. *PLoS One.* 2011; 6: e20509. doi: 10.1371/journal.pone.0020509.
64. Tsukamoto H., Kouwaki T., Oshiumi H. Aging-Associated Extracellular Vesicles Contain Immune Regulatory microRNAs Alleviating Hyperinflammatory State and Immune Dysfunction in the Elderly. *iScience.* 2020; 23: 101520. doi: 10.1016/j.isci.2020.101520.
65. Smith-Vikos T., Liu Z., Parsons C. A serum miRNA profile of human longevity: findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *Aging (Albany NY).* 2016; 8: 2971-2987. doi: 10.18632/aging.101106.
66. Morsiani C., Bacalini M.G., Collura S. et al. Blood circulating miR-28-5p and let-7d-5p associate with premature ageing in Down syndrome. *Mech. Ageing Dev.* 2022; 206: 111691. doi: 10.1016/j.mad.2022.111691.
67. Yu Y., Zhang X., Liu F. et al. A stress-induced miR-31-CLOCK-ERK pathway is a key driver and therapeutic target for skin aging. *Nat. Aging.* 2021; 1: 795-809. doi: 10.1038/s43587-021-00094-8.
68. Dalmaso B., Hatse S., Brouwers B. et al. Age-related microRNAs in older breast cancer patients: biomarker potential and evolution during adjuvant chemotherapy. *BMC Cancer.* 2018; 18: 1014. doi: 10.1186/s12885-018-4920-6.
69. Zhao J., Li C., Qin T. et al. Mechanical overloading-induced miR-325-3p reduction promoted chondrocyte senescence and exacerbated facet joint degeneration. *Arthritis Res. Ther.* 2023; 25: 54. doi: 10.1186/s13075-023-03037-3.
70. Liu Y., Lai P., Deng J. et al. Micro-RNA335-5p targeted inhibition of sKlotho and promoted oxidative stress-mediated aging of endothelial cells. *Biomark. Med.* 2019; 13: 457-466. doi: 10.2217/bmm-2018-0430.
71. Owczarż M., Polosak J., Domaszewska-Szostek A. et al. Age-related epigenetic drift deregulates SIRT6 expression and affects its downstream genes in human peripheral blood mononuclear cells. *Epigenetics.* 2020; 15: 1336-1347. doi: 10.1080/15592294.2020.1780081.
72. Proctor C.J., Goljanek-Whysall K. Using computer simulation models to investigate the most promising microRNAs to improve muscle regeneration during ageing. *Sci. Rep.* 2017; 7: 12314. doi: 10.1038/s41598-017-12538-6.
73. Li X., Wu J., Zhang K. et al. miR-384-5p Targets Gli2 and Negatively Regulates Age-Related Osteogenic Differentiation of Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Stem. Cells Dev.* 2019; 28: 791-798. doi: 10.1089/scd.2019.0044.
74. Li G., Song H., Chen L. et al. TUG1 promotes lens epithelial cell apoptosis by regulating miR-421/caspase-3 axis in age-related cataract. *Exp. Cell. Res.* 2017; 356: 20-27. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.04.002.
75. Wang L., Si X., Chen S. et al. A comprehensive evaluation of skin aging-related circular RNA expression profiles. *J. Clin. Lab. Anal.* 2021; 35(4): e23714. doi: 10.1002/jcla.23714.
76. Chen J., Zou Q., Lv D. et al. Comprehensive transcriptional landscape of porcine cardiac and skeletal muscles reveals differences of aging. *Oncotarget.* 2018; 9: 1524-1541.
77. Li X., Song Y., Liu D. et al. MiR-495 Promotes Senescence of Mesenchymal Stem Cells by Targeting Bmi-1. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017; 42: 780-796. doi: 10.1159/000478069.
78. Yu M., He X., Liu T. et al. lncRNA GPRC5D-AS1 as a ceRNA inhibits skeletal muscle aging by regulating miR-520d-5p. *Aging (Albany NY).* 2023; 15: 13980-13997. doi: 10.18632/aging.205279.
79. Breunig S., Wallner V., Kobler K. et al. The life in a gradient: calcium, the lncRNA SPRR2C and mir542/mir196a meet in the epidermis to regulate the aging process. *Aging (Albany NY).* 2021; 13: 19127-19144. doi: 10.18632/aging.203385.
80. Castanheira C.I. G.D., Anderson J.R., Fang Y. et al. Mouse microRNA signatures in joint ageing and post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil Open.* 2021; 3: 100186. doi: 10.1016/j.ocrarto.2021.100186.
81. Zhang L., Xia C., Yang Y. et al. DNA methylation and histone post-translational modifications in atherosclerosis and a novel perspective for epigenetic therapy. *Cell. Commun. Signal.* 2023; 21(1): 344. doi: 10.1186/s12964-023-01298-8.
82. Мустафин Р.Н. Метод вирусной мимикрии в онкологии и перспективы его развития. *Архивъ внутренней медицины.* 2023; 13(3): 165-174. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-3-165-174.
83. Mustafin R.N. The method of viral mimicry in oncology and prospects for its improvement. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2023;13(3):165-174. [in Russian].
84. Wu X.D., Zeng K., Liu W.L. et al. Effect of aerobic exercise on miRNA-TLR4 signaling in atherosclerosis. *Int. J. Sports Med.* 2014; 35(4): 344-350. doi: 10.1055/s-0033-1349075.
85. Liu Y., He M., Yuan Y. et al. Neutrophil-Membrane-Coated Biomaterialized Metal-Organic Framework Nanoparticles for Atherosclerosis Treatment by Targeting Gene Silencing. *ACS Nano.* 2023; 17(8): 7721-7732. doi: 10.1021/acsnano.3c00288.
86. Wright R.S., Ray K.K., Raal F.J. et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021; 77(9): 1182-1193. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.058.
87. O'Donoghue M.L., G López J.A., Knusel B. et al. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE). *Am. Heart J.* 2022; 251: 61-69. doi: 10.1016/j.ahj.2022.05.004.
88. Milosavljevic M.N., Stefanovic S.M., Pejic A.V. Potential Novel RNA-Targeting Agents for Effective Lipoprotein(a) Lowering: A Systematic Assessment of the Evidence From Completed and Ongoing Developmental Clinical Trials. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2023; 82(1): 1-12. doi: 10.1097/FJC.0000000000001429.