



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.18.2.010>



Митьковская Н.П.<sup>1,2</sup>, Муртаза И.<sup>3</sup>, Григоренко Е.А.<sup>1,2</sup>✉, Невмержицкий В.С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Университет Каид-и-Азам, Исламабад, Пакистан

## Роль микроРНК в диагностике и лечении атеросклероза: обзор литературы

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** изучение опубликованных научных исследований, написание текста – Невмержицкий В.С., анализ результатов клинических исследований с позиции доказательной медицины, написание текста – Григоренко Е.А.; анализ научных публикаций – Муртаза И.; анализ научных публикаций, редактирование текста – Митьковская Н.П.

Подана: 21.01.2026

Принята: 09.04.2026

Контакты: [alegri@tut.by](mailto:alegri@tut.by)

### Резюме

**Введение.** Перспективы использования микроРНК, а также имитаторов и репрессоров данных молекул в качестве лекарственных препаратов и биомаркеров прогрессирования атеросклероза являются объектом научных исследований во всем мире. Существует гипотеза, что микроРНК, будучи ключевым классом РНК-регуляторов, играют ключевую роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы.

**Цель.** Поиск и обобщение имеющихся литературных данных о роли микроРНК в диагностике атеросклероза и выборе мишеней для действия лекарственных препаратов.

**Материалы и методы.** Использованы данные опубликованных исследований в научных базах eLIBRARY, PubMed, Google Scholar, Web of Science, зарегистрированных с 2015 по 2025 год. Выбор публикаций был осуществлен по следующим ключевым словам: микроРНК, атеросклероз, клетки эндотелия, воспаление, сердечно-сосудистые заболевания. Изучены и проанализированы 120 источников.

**Результаты.** Роль микроРНК в развитии атеросклероза продолжает изучаться. Исследован вклад некоторых микроРНК в патогенез атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, однако полученные результаты противоречивы. Для современной медицинской науки микроРНК являются перспективной областью исследований из-за их уникальных регуляторных механизмов и неоспоримого терапевтического потенциала. Поскольку в формировании атеросклеротических бляшек и прогрессировании атеросклероза участвуют множество типов клеток и сигнальных путей, при оценке пользы применения микроРНК в клинической практике нельзя игнорировать необходимость изучения их прогностического потенциала и таргетного влияния на клетки-мишени.

**Ключевые слова:** микроРНК, атеросклероз, воспаление, клетки эндотелия, сердечно-сосудистые заболевания

Mitkovskaya N.<sup>1,2</sup>, Murtaza I.<sup>3</sup>, Grigorenko E.<sup>1,2</sup>✉, Nevmerzhiyskiy V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

<sup>3</sup> Quaid-i-Azam University, Islamabad, Pakistan

## Role of microRNAs in the Diagnosis of Atherosclerosis: A Literature Review

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** review of published scientific studies, text writing – Nevmerzhiyskiy V.; analysis of clinical trials results from the perspective of evidence-based medicine, text writing – Grigorenko E.; analysis of scientific publications – Murtaza I.; analysis of scientific publications, text editing – Mitkovskaya N.

Submitted: 21.01.2026

Accepted: 09.04.2026

Contacts: alegri@tut.by

### Abstract

---

**Introduction.** The prospects of using microRNA molecules, as well as microRNA imitators and repressors as drugs and biomarkers of atherosclerosis progression are the subject of scientific research all over the world. MicroRNAs, being a key class of RNA regulators, play a major role in the pathogenesis of atherosclerosis-related cardiovascular diseases.

**Purpose.** To search for and summarize the available literature data on the role of microRNAs in the diagnosis of atherosclerosis and selection of drugs targets.

**Materials and methods.** Data from published studies available in the scientific databases eLIBRARY, PubMed, Google Scholar, and Web of Science databases, registered between 2015 and 2025, were used. The publications were selected based on the following keywords: microRNA, atherosclerosis, endothelial cells, inflammation, cardiovascular diseases. A total of 120 sources were reviewed and analyzed.

**Results.** The role of microRNAs in atherosclerosis progression remains under investigation. The contribution of certain microRNAs to the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular diseases was evaluated; however, the results obtained are inconsistent. For modern medical science, microRNAs represent a promising research field due to their unique regulatory mechanisms and undeniable therapeutic potential. Since many types of cells and signaling pathways are involved in the formation of atherosclerotic plaques and the progression of atherosclerosis, the need to explore their prognostic potential and targeted effects on target cells cannot be ignored when evaluating benefits of using microRNAs in clinical practice.

**Keywords:** microRNAs, atherosclerosis, inflammation, endothelial cells, cardiovascular diseases

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Научный поиск новых терапевтических мишеней и предикторов прогрессирования атеросклероза указывает на то, что микроРНК являются перспективными объектами исследования в качестве новых терапевтических средств и клинических биомаркеров. В последнее десятилетие во всем мире наибольшее внимание было



уделено изучению микроРНК и их роли в регуляции экспрессии генов. Опубликованы исследования, в которых высказывается научная гипотеза об участии микроРНК в развитии и прогрессировании атеросклероза за счет изменения регуляции функции лейкоцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток, инициирующей и ускоряющей рост атеросклеротической бляшки. Кроме того, определение уровня циркулирующих молекул микроРНК у пациентов с коронарным атеросклерозом может быть перспективным методом оценки тяжести заболевания и маркером фенотипа формирующегося хронического коронарного синдрома [1].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск и обобщение имеющихся литературных данных о роли микроРНК в диагностике атеросклероза и выборе мишеней для действия лекарственных препаратов.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использованы данные опубликованных исследований в научных базах eLIBRARY, PubMed, Google Scholar, Web of Science, зарегистрированных с 2015 по 2025 год. Выбор публикаций был осуществлен по следующим ключевым словам: микроРНК, атеросклероз, клетки эндотелия, воспаление, кардиоваскулярные заболевания. Изучены и проанализированы 120 источников.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

МикроРНК (миРНК, miR) – это высококонсервативный тип рибонуклеиновой кислоты (РНК) с длиной 19–25 нуклеотидов, регулирующий экспрессию гена-мишени на уровне транскрипции. Известно, что миРНК участвуют во множестве биологических процессов, таких как клеточная пролиферация, миграция и инвазия. Ряд микроРНК действуют как регуляторы прогрессирования атеросклероза, что указывает на их потенциальную роль в реклассификации риска и выборе профилактической стратегии. Например, повышенная экспрессия miR-135b-5p и miR-499a-3p была обнаружена в крови пациентов с атеросклерозом периферических артерий, у которых данные молекулы регулировали пролиферацию и миграцию клеток гладкой мускулатуры артериальных сосудов посредством воздействия на фактор-энхансер миоцитов (MEF-2, Myocyte Enhancer Factor-2), инициируя и ускоряя формирование атеросклеротических бляшек. Установлено, что у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий снижается уровень miR-365, участвующей в регуляции активности интерлейкина-6. У лиц с острым коронарным синдромом (ОКС) и инфарктом миокарда была обнаружена аномальная экспрессия циркулирующей miR-183-5p, и установлено, что данная миРНК может быть рассмотрена как потенциальный биомаркер ранней диагностики атеросклероза. При этом роль miR-183-5p в прогрессировании атеросклероза еще не изучена [2]. В одной из опубликованных научных работ проанализировали уровень miR-183-5p в крови пациентов с атеросклерозом, ее влияние на пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудистой стенки и клиническое значение выявленных изменений. В исследование, проведенное на базе Народной больницы Вэйфана, были включены 108 некурящих пациентов с субклиническим атеросклерозом и 72 здоровых человека контрольной группы. Диагноз «субклинический атеросклероз» был выставлен на основании результатов измерения толщины комплекса «интима – медиа»

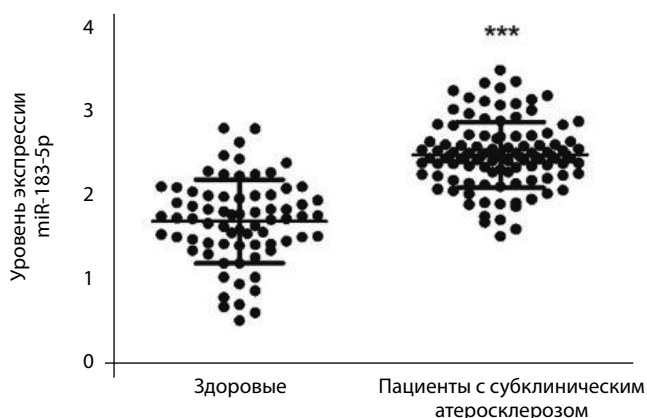
(КИМ) общей сонной артерии (критерий включения – КИМ  $\geq 0,9$  мм, но  $< 1,2$  мм). Из исследования были исключены пациенты, имевшие в анамнезе сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, рак, аутоиммунные и острые инфекционные болезни или принимавшие лекарственные препараты. Определяли уровни общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и С-реактивного белка (СРБ). Человеческие клетки гладкой мускулатуры сосудов были взяты из американской коллекции типовых культур. Клетки выращивали на среде Eagle, модифицированной компанией Dulbecco (DEME; Hyclone, GE Healthcare, Логан, Юта, США), с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS; Gibco, Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США), затем инкубировали во влажной атмосфере с 5% содержанием  $\text{CO}_2$  при температуре 37 °С. Имитирующие miR-183-5p, ингибитор miR-183-5p и соответствующие контрольные миРНК (имитирующие, ингибиторные) были предоставлены компанией Ribobio (Гуанчжоу, Китай). Для регулирования уровня экспрессии miR-183-5p проводили трансфекции с использованием липофектамина 3000 (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, США) в соответствии с инструкциями производителя. Через 48 часов после трансфекции клетки использовали для дальнейших экспериментов [3]. Клинические характеристики здоровых пациентов и пациентов с субклиническим атеросклерозом прецеребральных артерий представлены в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту и полу, между ними не было выявлено статистически значимых различий в показателях индекса массы тела (ИМТ), ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, частоты сердечных сокращений и артериального давления ( $p > 0,05$ ). Однако, по сравнению со здоровыми лицами, в группе пациентов с субклиническим атеросклерозом был более высокий уровень СРБ ( $p < 0,01$ ).

Уровень экспрессии miR-183-5p в крови измерялся как у пациентов с субклиническим атеросклерозом, так и у здоровых лиц контрольной группы с помощью

**Таблица 1**  
**Демографические и клинические характеристики групп**  
**Table 1**  
**Demographic and clinical characteristics between groups**

Критерии	Группа здоровых людей (n=72)	Группа пациентов с субклиническим атеросклерозом (n=108)	Значение p-value
Пол (мужской/женский)	39/33	56/52	0,76
Возраст, лет	51,22 $\pm$ 5,58	51,62 $\pm$ 5,54	0,64
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,35 $\pm$ 2,64	24,77 $\pm$ 2,98	0,32
Общий холестерин, ммоль/л	5,01 $\pm$ 0,78	5,21 $\pm$ 0,71	0,07
Триглицериды, ммоль/л	1,91 $\pm$ 0,35	2,016 $\pm$ 0,46	0,11
ЛПВП, ммоль/л	1,37 $\pm$ 0,24	1,33 $\pm$ 0,20	0,31
ЛПНП, ммоль/л	3,36 $\pm$ 0,43	3,42 $\pm$ 0,57	0,41
ЧСС, уд/мин	76,79 $\pm$ 6,85	77,81 $\pm$ 6,87	0,33
САД, мм рт. ст.	131,42 $\pm$ 12,76	132,41 $\pm$ 13,93	0,67
ДАД, мм рт. ст.	80,69 $\pm$ 7,62	82,63 $\pm$ 6,77	0,08
СРБ, мг/л	6,38 $\pm$ 1,91	16,75 $\pm$ 2,88	<0,01

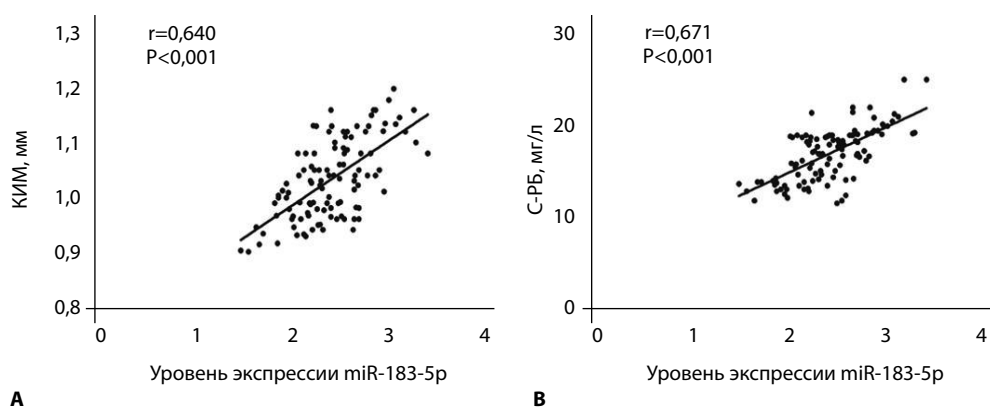
Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СРБ – С-реактивный белок.



**Рис. 1. Уровень экспрессии miR-183-5p в сыворотке крови исследуемой популяции**  
**Fig. 1. Serum expression level of miR-183-5p in the study population**

количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Была выявлена высокая экспрессия miR-183-5p у пациентов с субклиническим атеросклерозом по сравнению со здоровой группой (рис. 1,  $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о потенциальном участии miR-183-5p в развитии данного патологического процесса.

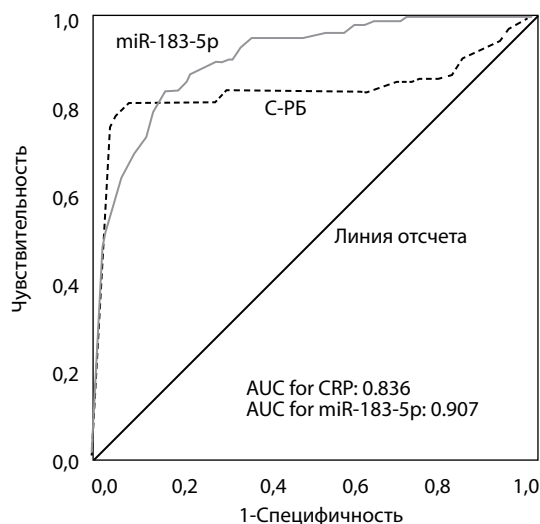
Учитывая общеизвестную прогностическую значимость показателя толщины КИМ и СРБ в развитии и прогрессировании атеросклероза, была изучена связь между уровнем сывороточной miR-183-5p, показателем толщины КИМ и уровнем СРБ. Установлено, что экспрессия miR-183-5p в крови была прямо пропорционально связана с толщиной КИМ ( $r = 0,640$ ,  $p < 0,001$ , рис. 2А) и уровнем СРБ ( $r = 0,671$ ,  $p < 0,001$ , рис. 2).



**Рис. 2. Связь уровня экспрессии miR-183-5p с толщиной КИМ сонных артерий и уровнем СРБ у пациентов с атеросклерозом. Экспрессия miR-183-5p в сыворотке плазмы крови была положительно связана с показателем толщины КИМ ( $r = 0,640$ ,  $p < 0,001$ ) (А) и уровнем СРБ ( $r = 0,671$ ,  $p < 0,001$ ) (В)**  
**Fig. 2. Association between miR-183-5p expression level, the thickness of the IMC of the carotid arteries and the level of CRP in patients with atherosclerosis. The expression of miR-183-5p in plasma serum was positively associated with the IMC thickness indicator ( $r = 0,640$ ,  $p < 0,001$ ) (A) and the CRP level ( $r = 0,671$ ,  $p < 0,001$ ) (B)**

Для определения диагностической значимости miR-183-5p при субклиническом атеросклерозе был проведен ROC-анализ (рис. 3). Как показано на рис. 3, площадь под кривой AUC miR-183-5p у лиц с субклиническим атеросклерозом составила 0,907 с чувствительностью 82,4% и специфичностью 86,1% при пороговом значении 2,10; AUC сывороточного СРБ – 0,836 с чувствительностью 80,6%, специфичностью 93,1% при пороговом значении 11,29. Это позволило предположить, что miR-183-5p является значимым биомаркером для верификации субклинического атеросклероза [4–6].

Нарушение функции эндотелиальных клеток является начальной стадией развития атеросклероза. Дисфункция эндотелия запускает воспалительную реакцию, которая приводит к возникновению, росту и разрыву атеросклеротических бляшек, что лежит в основе патогенеза атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Установлено, что некоторые микроРНК играют протекторную роль, предотвращая развитие и прогрессирование болезней системы кровообращения. Например, miR-520c-3p и miR-107 защищают эндотелий от повреждения, регулируя пролиферацию, апоптоз и адгезию эндотелиальных клеток. Было доказано, что miR-181a-5p, miR-181a-3p и miR-250b ингибируют активацию транскрипционного фактора NF-κB, предотвращая возникновение воспаления в сосудистой стенке, тем самым замедляя прогрессирование атеросклероза. В свою очередь, miR-217 способствует развитию эндотелиальной дисфункции, влияя на обмен эндотелиальной синтазы eNOS и вызывая прогрессирование атеросклероза. Считается, что miR-125a-5p, miR-200b-3p и miR-155 стимулируют пироптоз, апоптоз и аутофагию эндотелиальных клеток и, соответственно, приводят к повреждению эндотелия. Изученные механизмы, определяющие роль микроРНК в регуляции функции эндотелиальных клеток, представлены в табл. 2 [7].



**Рис. 3. ROC-кривая оценки диагностической значимости сывороточного СРБ и miR-183-5p у пациентов с субклиническим атеросклерозом**  
**Fig. 3. ROC curve for assessing the significance of serum CRP and miR-183-5p for patients with subclinical atherosclerosis**

**Таблица 2**  
**Эффекты и механизмы микроРНК в регуляции функции эндотелиальных клеток**  
**Table 2**  
**Effects and mechanisms of microRNAs in regulating endothelial cells**

МикроРНК	Эффект	Механизм
miR-125a-5p	Индукцирует пироптоз эндотелиальных клеток сосудов	Ингибирует экспрессию TET2, что приводит к метилированию ДНК, дисфункции митохондрий, увеличению продукции активных кислородных радикалов и активации NF-κB, который вызывает реакцию инфламмасом и высвобождение провоспалительных цитокинов
miR-181a-5p	Ингибирует воспаление эндотелия кровеносных сосудов	Ингибирует сигнальный путь NF-κB, воздействуя на белок TAB2
miR-181a-3p	Ингибирует воспаление эндотелия сосудов	Ингибирует сигнальный путь NF-κB, воздействуя на белок NEMO
miR-217	Способствует развитию эндотелиальной дисфункции	Регулирует эндотелиальный сигнальный центр, подавляет синтез активаторов эндотелиальной синтазы оксида азота eNOS
miR-200b-3p	Способствует апоптозу клеток эндотелия	Стимулирует апоптоз клеток, вызванный окислительным стрессом, воздействуя на HDAC4

Гладкомышечные клетки сосудов находятся в медиальном слое артериальной стенки и отвечают за регуляцию сосудистого тонуса. При атеросклерозе они мигрируют из медиальной части в интиму, делясь и скапливаясь в этой зоне в большом количестве, проникая в атеросклеротическую бляшку, в результате чего она становится нестабильной и склонной к разрушению. Было обнаружено, что микроРНК участвуют в регуляции функции эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, ингибируя апоптоз и воспалительную реакцию либо способствуя пролиферации и миграции данных клеток (табл. 3).

Некоторые микроРНК ингибируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов и замедляют прогрессирование атеросклероза. Например, miR-192-5p регулирует аутофагию и нацелена на экспрессию ATG7; miR-214-3p действует, снижая экспрессию FOXO1 (фактора транскрипции); miR-146b снижает экспрессию Bag1 (молекулярный шаперон) и MMP16 (матриксная металлопротеиназа 16). Некоторые микроРНК могут ингибировать апоптоз и воспалительные реакции, тем самым

**Таблица 3**  
**Эффекты и механизмы микроРНК в регуляции функции гладкомышечных клеток сосудов**  
**Table 3**  
**Effects and mechanisms of microRNAs in regulating vascular smooth muscle cells**

МикроРНК	Эффект	Механизм
miR-192-5p	Подавляет пролиферацию и миграцию	Увеличивает экспрессию ATG7 (связанный с аутофагией белок 7)
miR-17-5p	Подавляет пролиферацию и миграцию	Увеличивает экспрессию SIRT7 (сиртуин 7)
miR-378a	Подавляет пролиферацию, миграцию и воспаление	Повышает экспрессию IGF1 (инсулиноподобный фактор роста 1) и TLR8 (толл-подобный рецептор 8) с помощью связи PGC1α/NRF1/miR-378a
miR-326-3p	Подавляет жизнеспособность клеток, распределение по клеточному циклу и способность к миграции	Подавляет экспрессию VAMP3 (связанный с везикулами мембранный белок 3)

препятствуя развитию атеросклероза. Например, miR-17-5p усиливает пролиферацию клеток, а также уменьшает апоптоз, повышая экспрессию SIRT7 и ингибируя активацию p53; miR-378a, нацеленная на IGF1 и TLR8, значительно подавляет воспалительную реакцию [8, 9].

Обмен холестерина является ключевым фактором накопления липидов в атеросклеротических бляшках. Установлено, что miR-210-3p, ингибируя активацию NF-κB, уменьшает накопление липидов и воспалительные реакции; miR-34a, miR-33-5p и miR-21 препятствуют развитию атеросклероза, снижая уровень холестерина в кишечнике, регулируя его всасывание и предотвращая образование пенистых клеток [10]. В то время как miR-33a/b способствует накоплению липидных капель, ингибируя их апоптоз, и ускоряет развитие атеросклероза (табл. 4).

Таким образом, в ряде исследований была продемонстрирована роль микроРНК в регуляции развития атеросклероза за счет влияния на целостность эндотелия, функцию гладкомышечных клеток сосудов, макрофагов и обмен холестерина. В последние годы появилось больше научных работ, посвященных изучению потенциала микроРНК как терапевтических мишеней или биомаркеров развития атеросклероза. Например, miR-654-5p и miR-409-3p являются потенциальными биомаркерами раннего выявления атеросклероза. Низкая экспрессия miR-211-5p и miR-675-3p ассоциирована с неблагоприятным прогнозом его развития и прогрессирования, miR-191-3p, miR-933 и miR-425-3p – с развитием атерогенных нарушений липидного обмена, главным образом метаболизма ЛПНП.

Клинических исследований применения микроРНК для лечения атеросклероза проведено немного. Обнаружено, что некоторые микроРНК снижают риск развития атеросклероза у экспериментальных животных [11–14]. Сегодня miR-494 считается перспективной терапевтической мишенью в лечении ишемического инсульта, miR-33 – метаболического синдрома и сердечной недостаточности, miR-44 – атеросклероза прецеребральных артерий, miR-210 – хронической ишемической болезни сердца, miR-155 – рака мочевого пузыря (табл. 5).

В настоящее время активно разрабатываются различные методы лечения дислипидемии с помощью микроРНК. Инклизиран – первый лекарственный препарат на основе микроРНК, который был одобрен для лечения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Данные 1-й фазы клинических исследований показали, что ингибирование PCSK9

**Таблица 4**  
**Эффекты и механизмы действия микроРНК в регуляции обмена холестерина**  
**Table 4**  
**Effects and mechanisms of microRNAs in the regulation of cholesterol metabolism**

МикроРНК	Эффект	Механизм
miR-210-3p	Уменьшает накопление липидов и воспалительную реакцию	Ингибирует экспрессию IGF2/IGF2R для подавления экспрессии CD36 и NF-κB
miR-34a	Снижает уровень холестерина в кишечнике и увеличивает его всасывание	Ингибирует CYP7A1 и CYP8B1
miR-33-5p	Увеличивает всасывание холестерина в кишечнике	Регулирует miR-33-5p/ABCA1/CS
miR-21	Снижает образование пенистых клеток	Стимулирует сигнальный путь p38-CHOP и JNK

**Таблица 5**  
**Терапевтический потенциал микроРНК в лечении атеросклероза**  
**Table 5**  
**Therapeutic potential of microRNAs in the treatment of atherosclerosis**

МикроРНК	Внутриклеточный процесс	Тип клеток	Увеличение или снижение функции
miR-654-3/5p	Апоптоз и воспалительная реакция	Клетки эндотелия	↓
miR-409-3p	Физиологическое старение	Клетки эндотелия	↑
miR-933	Окислительный стресс и воспалительная реакция	Клетки эндотелия	↑
miR-122	Стабилизация бляшки	Клетки эндотелия	↑
miR-92	Отложение холестерина, воспалительная реакция, образование пенистых клеток	Клетки эндотелия. Макрофаги	↓
miR-675-3p	Адипогенез и метаболизм глюкозы	Макрофаги	↓
miR-21	Уязвимость бляшки. Пролиферация и миграция	Макрофаги. Клетки гладкой мускулатуры сосудов	↓

(пропротеин конвертаза субтилизин / кексин 9-го типа) увеличивало количество рецепторов ЛПНП в плазматической мембране гепатоцитов и снижало уровень холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови на 40–50%. Результаты 1-й фазы данного исследования в последующем были воспроизведены во 2-й фазе более крупного исследования с участием 501 пациента (ORION-1). Обнаружено, что 2 дозы инклизирана по 300 мг, введенные в 1-й и 90-й день путем подкожной инъекции, привели к наибольшему снижению уровня ЛПНП, при этом у 48% пациентов на 180-й день он достиг показателя ниже 1,4 ммоль/л. Более поздние исследования 3-й фазы (ORION-10, ORION-11) были ориентированы на пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во всех исследуемых группах применение инклизирана сопровождалось снижением уровня ЛПНП на 50% от исходного на 510-й день исследования [15, 16].

Плозасиран (ARO-APOC3) – это микроРНК, которая нацелена на APOC3 (аполипопротеин C-III, аро-CIII). ARO-APOC3 снижает уровень циркулирующих триглицеридов у взрослых пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией и семейной гиперхолестеринемией. Аро-CIII представляет собой небольшой гликопротеин из 79 аминокислот, который повышает уровень ТГ в крови за счет различных механизмов, таких как снижение активности липопротеинлипазы, ответственной за гидролиз ТГ путем ингибирования выведения из организма ЛПНП. Было показано, что мутации с потерей функции аро-CIII ассоциированы с низким уровнем ТГ и низким риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, ингибирование аро-CIII позволяет снизить концентрацию циркулирующего аро-CIII и уровень ТГ. Лекарственный препарат воланесорсен, нацеленный на аро-CIII, блокирует синтез аро-CIII в клетках печени путем ингибирования микроРНК. С участием воланесорсена проводятся два крупных клинических исследования: открытое дополнительное исследование APPROACH (OLE) и COMPASS.

На текущий момент завершено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование APPROACH продолжительностью 52 недели, в ходе которого изучалось, снижает ли воланесорсен уровень ТГ по сравнению с плацебо

у 66 пациентов. Через 3 месяца у лиц, получавших воланесорсен в дозе 300 мг еженедельно подкожно, среднее значение apo-CIII в плазме крови снизилось на 84%, в то время как у пациентов, получавших плацебо, оно увеличилось на 6,1% ( $p < 0,001$ ). Аналогичным образом средний уровень ТГ у пациентов, принимавших воланесорсен, снизился на 77%, в то время как в группе плацебо он увеличился на 18% ( $p < 0,001$ ). Примерно у 77% пациентов, получавших воланесорсен, и у 10% из группы плацебо уровень ТГ был  $< 8,5$  ммоль/л. Уровень холестерина ЛПВП увеличился в исследуемой группе на 46%, а уровень ЛПНП, как и ожидалось, из-за усиления липолиза на 136%, аполипопротеина В – на 20%. Содержание жировой фракции в печени (PDFF) было незначительно снижено после 1 года терапии по сравнению с исходным уровнем. Среди побочных эффектов были отмечены реакции в месте инъекции (наблюдались у 61% пациентов, получавших воланесорсен, и ни у одного из пациентов в группе плацебо). Ни у одного из пациентов в группе плацебо количество тромбоцитов не было  $< 100\ 000$ /мкл, в то время как данный побочный эффект был зарегистрирован у 45,4% пациентов в группе воланесорсена, причем в 2 случаях количество тромбоцитов было  $< 25\ 000$ /мкл. После прекращения терапии число тромбоцитов нормализовалось. Исследователи рекомендуют обязательный контроль уровня тромбоцитов каждые две недели или чаще, если количество тромбоцитов снижается  $< 100\ 000$ /мкл, что требует прекращения приема препарата. Также на фоне лечения рекомендуется ежеквартальный контроль показателей функции печени и почек [17, 18].

Зодасиран (ARO-ANG3) является микроРНК, которая в настоящее время проходит 2-ю фазу клинических исследований для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии путем подавления экспрессии ANGPTL3 (ангиопоэтиноподобного белка) в печени. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2b для оценки безопасности и эффективности зодасирана у взрослых со смешанной гиперлипидемией (уровень ТГ натощак от 1,7 ммоль/л до 5,6 ммоль/л и уровень ЛПНП  $\geq 1,8$ ) на сегодняшний день уже завершено. Пациенты были случайным образом распределены в соотношении 3 : 1 для получения подкожных инъекций зодасирана (50, 100 или 200 мг) или плацебо на 1-й и 12-й неделе и находились под наблюдением до 36-й недели. Первичной конечной точкой было процентное изменение уровня триглицеридов по сравнению с исходным к 24-й неделе введения лекарственного препарата / плацебо. В общей сложности были рандомизированы 204 пациента. На 24-й неделе приема зодасирана наблюдалось значительное среднее дозозависимое снижение уровня ANGPTL3 по сравнению с исходным значением (разница по сравнению с плацебо составила 54% при приеме 50 мг, 70% при приеме 100 мг и 74% при приеме 200 мг зодасирана), также наблюдалось значительное дозозависимое снижение уровня триглицеридов (разница в изменениях показателей по сравнению с плацебо составила 51%, 57%, 63% соответственно,  $p < 0,001$  для каждого показателя). Уровень холестерина не-ЛПВП снизился на 29% при приеме 50 мг, 29% при приеме 100 мг и 36% при приеме 200 мг зодасирана; уровень apoB – на 19%, 15% и 22% при приеме 50 мг, 100 мг и 200 мг зодасирана соответственно; ЛПНП – на 16%, 14% и 20% соответственно. Из побочных эффектов было отмечено временное повышение уровня гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом, которые получали самую высокую дозу зодасирана [19–21].

Молекулы микроРНК также играют важную роль в процессе структурно-функциональной перестройки кардиомиоцитов и могут выступать как кардиопротекторный



агент, а также в качестве повреждающего фактора. Экспрессия miR-155 влияет на индекс массы миокарда левого желудочка, ее «выключение» замедляет структурную перестройку левого желудочка за счет воздействия на индуцируемый опухолевым белком p53 ядерный белок 1 (TP53INP1). Развитие гипертрофии миокарда тесно связано с факторами стресса, в ответ на который фибробласты сердца начинают секретировать miR-p-21-3p и miR-27a-5p. Данные miРНК могут захватываться кардиомиоцитами и вызывать прогрессирование гипертрофии посредством трансляционного ингибирования белков SORBS2 или PDLIM5. Кроме того, в ответ на стресс кардиомиоциты начинают выделять в межклеточную среду экзосомы, богатые miR-27a, miR-28-3p и miR-34a. Они поглощаются соседними кардиомиоцитами, активируя сигнальный путь Nrf2/ARE, что приводит к гипертрофии миокарда левого желудочка [22]. По диагностической значимости уровень экспрессии некоторых микроРНК в значительной степени уступает определению таких маркеров сердечной недостаточности, как N-концевой пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP) и фракция выброса левого желудочка. Тем не менее установлено, что сверхэкспрессия miR-195-3p в миокарде под контролем промотора гена  $\alpha$ -цепи миозина достоверно приводит к раннему патологическому ремоделированию. Исследования функции miR-375-3p выявили ее связь с развитием и прогрессированием гипертрофии миокарда. Подавление экспрессии данной miРНК уменьшало содержание NT-proBNP в крови и  $\beta$ -МНС (изоформа тяжелой цепи миозина) в кардиомиоцитах крыс, что указывало на стимулирующее воздействие miR-375-3p на развитие гипертрофии миокарда. Экспрессия miR-375-3p временно увеличивалась, а затем снижалась в миокарде крыс, кардиомиоциты которых были обработаны ангиотензином II, а также в модели аортального стеноза. Этот аномальный паттерн экспрессии показал, что miR-375-3p может играть регулируемую роль только на ранних стадиях гипертрофии миокарда [23].

Установлено, что концентрация miR-217 была увеличена в миокарде пациентов с сердечной недостаточностью, а экзогенная сверхэкспрессия miR-217 в кардиомиоцитах в модели сердечной недостаточности, вызванной сужением грудной аорты, продемонстрировала уменьшение сократительной способности миокарда левого желудочка и развитие ремоделирования сердца, которое было вызвано перегрузкой давлением. Выявлено, что молекула miR-217 не только напрямую регулирует развитие гипертрофии левого желудочка, но и косвенно способствует прогрессированию фиброза миокарда через внеклеточные везикулы, воздействуя на PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted – фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, продуцируемая одноименным геном PTEN). Аналогичным образом в модели сердечной недостаточности работает miR-21. Биоинформационный анализ позволил установить, что miR-21 определяет взаимодействие между макрофагами и фибробластами, способствует пролиферации миофибробластов, что приводит к фиброзу миокарда [24].

Повышение экспрессии miR-145 ингибирует SOX9-опосредованную передачу (SOX9 – транскрипционный фактор, продуцируемый одноименным геном) в сигнальном пути АКТ/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -катенина (GSK3 $\beta$  – внутриклеточная серин/треониновая киназа, участвующая в регуляции метаболизма, клеточной пролиферации, апоптоза) и белок  $\beta$ -катенин, который влияет на адгезию клеток и регуляцию экспрессии генов сигнального пути Wnt (регуляция эмбриогенеза и клеточной дифференцировки),

а также блокирует MAP3K3 (цитозольная серин/треониновая протеинкиназа семейства MAP3K, продуцируемая геном MAP3K3), приводя в конечном итоге к улучшению сердечной функции и уменьшению фиброза миокарда. К другим антифибротическим молекулам относятся miR-24, miR-29, miR-30, miR-31 и miR-133. Молекулы miR-133 и miR-30 регулируют экспрессию фактора роста соединительной ткани – ключевого регулятора развития фиброза, который стимулирует синтез внеклеточного матрикса. Повышение экспрессии miR-133 и miR-30 может снижать синтез фактора роста соединительной ткани и, как следствие, приводить к уменьшению накопления коллагена.

На сегодняшний день установлено, что miR-183-5p, регулируя клеточную пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, высокоэкспрессирована у пациентов с атеросклерозом и может служить потенциальным диагностическим биомаркером. Уровень экспрессии miR-183-5p в сыворотке крови у данной категории пациентов прямо пропорционально связан с толщиной КИМ и уровнем СРБ, являющимися сильными предикторами неблагоприятных церебральных и сердечно-сосудистых событий. Клеточный источник miR-183-5p в крови пациентов с атеросклерозом не установлен, его поиски продолжаются, так как данная информация важна для лучшего понимания механизма вовлечения miR-183-5p в развитие и прогрессирование болезней системы кровообращения [25]. Роль других микроРНК в развитии атеросклероза продолжает изучаться. Таким образом, необходимость определения прогностических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний и терапевтических целей для лечения атеросклероза не теряет практической актуальности и научной новизны.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследован вклад некоторых микроРНК в патогенез атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, однако полученные результаты противоречивы. Поскольку в формировании атеросклеротических бляшек и прогрессировании атеросклероза участвуют множество типов клеток и сигнальных путей, при оценке пользы применения микроРНК в клинической практике нельзя игнорировать необходимость дальнейшего изучения их таргетного влияния на клетки-мишени.

Для современной медицинской науки микроРНК являются перспективной областью исследований из-за их уникальных регуляторных механизмов и неоспоримого терапевтического потенциала.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Qi M., Xin S. FGF signaling contributes to atherosclerosis by enhancing the inflammatory response in vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep.* 2019;20:162–170. doi: 10.3892/mmr.2019.10249
2. Chen J., et al. Circular RNA WDR77 target FGF-2 to regulate vascular smooth muscle cells proliferation and migration by sponging miR-124. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;494:126–132. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.068
3. Su G., et al. Downregulation of miR-34a promotes endothelial cell growth and suppresses apoptosis in atherosclerosis by regulating Bcl-2. *Heart Vessels.* 2018;33:1185–1194. doi: 10.1007/s00380-018-1169-6
4. Zhang H., et al. MicroRNA-24-3p inhibition prevents cell growth of vascular smooth muscle cells by targeting Bcl-2-like protein 11. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2020;19(4):2467–2474. doi: 10.3892/etm.2020.8517
5. Fu Q., et al. Recent advances in gene therapy for familial hypercholesterolemia: an update review. *J Clin Med.* 2022;11:6773. doi: 10.3390/jcm1122677
6. Ray K.K., et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382:1507–1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387

7. Dzau V.J., et al. RNA Therapeutics for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2024;149(9):707–716. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067373
8. Jiao Y., et al. MicroRNA-520c-3p suppresses vascular endothelium dysfunction by targeting RELA and regulating the AKT and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2021;77(3):47–61. doi: 10.1007/s13105-020-00779-5
9. Yang B., et al. MiR-520b inhibits endothelial activation by targeting NF- $\kappa$ B p65-VCAM1 axis. *Biochemical Pharmacology*. 2021;1(4):188. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114540
10. Zhang F., et al. MicroRNA-200b-3p promotes endothelial cell apoptosis by targeting HDAC4 in atherosclerosis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(2):52–57. doi: 10.1186/s12872-021-01980-0
11. Hung S.C., et al. Indoxyl sulfate: a novel cardiovascular risk factor in chronic kidney disease. *J. Am.Heart.Assoc.* 2017;4(7):32–39. doi: 10.1161/JAHA.116.005022
12. Waseem M., et al. MicroRNA-183-5p: a new potential marker for prostate cancer. *Indian J. Clin Biochem*. 2019;34(2):207–212. doi: 10.1007/s12291-017-0731-9
13. Taubel J., et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2021;42(4):178–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa898
14. Desai A.S., et al. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. *N Engl J Med*. 2023;389:228–238. doi: 10.1056/NEJMoa220839
15. Wang H., et al. p53-dependent LincRNA-p21 protects against proliferation and anti-apoptosis of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis by upregulating SIRT7 via microRNA-17-5p. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2021;14:426–440. doi: 10.1007/s12265-020-10074-9
16. Anttila V., et al. Direct intramyocardial injection of VEGF mRNA in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Mol Ther*. 2023;31:866–874. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.11.017
17. Winkle M., et al. Noncoding RNA therapeutics: challenges and potential solutions. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20:629–651. doi: 10.1038/s41573-021-00219-z
18. Alonso D., Mondragon A. Mechanisms of catalytic RNA molecules. *Biochem Soc Trans*. 2021;49:1529–1535. doi: 10.1042/BST20200465
19. Bhat B., et al. mRNA therapeutics: beyond vaccine applications. *Trends Mol Med*. 2021;27:923–924. doi: 10.1016/j.molmed.2021.05.004
20. Kariko K. In vitro-transcribed mRNA therapeutics: out of the shadows and into the spotlight. *Mol Ther*. 2019;27:691–692. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.03.009
21. Kilikevicius A., et al. Reexamining assumptions about miRNA-guided gene silencing. *Nucleic Acids Res*. 2022;50:617–634. doi: 10.1093/nar/gkab1256
22. Sygitowicz G., et al. MicroRNAs in the development of left ventricular remodeling and postmyocardial infarction heart failure. *Pol. Arch. Intern. Med*. 2020;130(1):59–65. doi: 10.20452/pamw.15137
23. Rani V., Sengar R.S. Biogenesis and mechanisms of microRNA mediated gene regulation. *Biotechnol Bioeng*. 2022;119(3):685–692. doi: 10.1002/bit.28029
24. Qin X., Karlsson I.K., Wang Y., et al. The epigenetic etiology of cardiovascular disease in a longitudinal Swedish twin study. *Clin Epigenetics*. 2021;13(1):129. doi: 10.1186/s13148-021-01113-6
25. Desai A.S., et al. How to Manage Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Practical Guidance for Clinicians. *JACC Heart Fail*. 2023;11(6):619–636. doi: 10.1016/j.jchf.2023.03.011