

УДК 57.575

РОЛЬ МИКРО РНК В ПРОЦЕССАХ СТАРЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Шулепова Ксения Евгеньевна

студент 2 курса, Уральский Государственный Медицинский Университет,
Россия, г. Екатеринбург
schulepova.kseniya@yandex.ru

Якурнова Анна Ильинична

студент 2 курса, Уральский Государственный Медицинский Университет,
Россия, г. Екатеринбург
ankayakurnova@gmail.com

Циркова Алина Альбертовна

ассистент кафедры нормальной физиологии,
Уральского Государственного Медицинского
Университета, г. Екатеринбург

Маклакова Ирина Юрьевна

заведующая кафедрой нормальной физиологии Уральского Государственного
Медицинского Университета,
доктор медицинских наук, доцент,
г. Екатеринбург

Аннотация

В статье рассматривается роль микроРНК в структурных и функциональных изменениях сердечно-сосудистой системы в процессе старения. Малые некодирующие РНК (микроРНК) регулируют экспрессию генов, что способствует многим физиологическим и патофизиологическим процессам у человека. Они играют ключевую роль в поддержании жизненно важных функций организма, оказывая влияние на пролиферацию, дифференцировку клеток, клеточный цикл и апоптоз. Исследования микроРНК в контексте старения сердечно-сосудистой системы открывают новые возможности для разработки стратегий лечения и профилактики возрастнo-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: микроРНК, экспрессия генов, старение сердца, старение сердечно-сосудистой системы, старение сосудов, молекулярные мишени.

ROLE OF MICRO RNA IN THE AGING PROCESSES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM: STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES

Shulepova Ksenia Evgenievna

2nd year student, Ural State Medical University,
Russia, Ekaterinburg
schulepova.kseniya@yandex.ru

Yakurnova Anna Ilyinichna

2nd year student, Ural State Medical University,
Russia, Ekaterinburg
ankayakurnova@gmail.com

Circova Alina Albertovna

Assistant of the Department of Normal Physiology,
Ural State Medical University,
Yekaterinburg

Maklakova Irina Yuryevna

Head of the Department of Normal Physiology of the
Ural State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Yekaterinburg

ABSTRACT

The article examines the role of microRNAs in structural and functional changes of the cardiovascular system in the aging process. Small non-coding RNAs (microRNAs) regulate gene expression, which contributes to many physiological and pathophysiological processes in humans. They play a key role in maintaining vital body functions by influencing cell proliferation, differentiation, cell cycle, and apoptosis. Research on microRNAs in the context of cardiovascular aging opens up new opportunities for developing strategies for the treatment and prevention of age-associated diseases.

Keywords: miRNA, gene expression, aging of the heart, aging of the cardiovascular system, aging of blood vessels, molecular targets

Введение.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются преобладающей причиной инвалидности и смертности во всем мире, и их частота прогрессивно увеличивается с возрастом [1]. Несмотря на улучшения в диагностике и лечении, ССЗ обогнали рак, туберкулез, ВИЧ и малярию в качестве основной причины смертности. В Российской Федерации насчитывается 46,8% смертельных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2] [3].

Старение – сложный процесс, который характеризуется постепенной потерей физиологической целостности и изменением различных молекулярных путей, регулирующих клеточное и тканевое здоровье. Этот процесс увеличивает уязвимость к заболеваниям и смертности, а также приводит к ухудшению функции тканей и органов [4] [5].

Проведенные исследования показали, что возникновение заболеваний, ассоциированных с процессом старения, имеет связь с трансформациями в микроРНК. Эти молекулы занимают центральное место в множестве жизненно важных процессов, включая эмбриональное развитие, поддержку стабильности внутренней среды организма, специализацию и деление клеток, а также апоптоз [6]. Исходя из этого, микроРНК можно рассматривать как передовые регуляторы процессов старения на клеточном уровне [7].

Цель. Обзор литературных источников, посвященных изучению влияния микроРНК на физиологию старения сердечно-сосудистой системы.

Результаты.

МикроРНК – это небольшие некодирующие молекулы РНК длиной примерно 18-25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях посредством деградации целевой мРНК и/или подавления трансляции посредством связывания с 3'-нетранслируемой областью (3'-UTR) [8] [9]. Синтез микроРНК начинается с создания первоначальной длинной молекулы, которая под воздействием фермента Дроша в ядре превращается в предшественник микроРНК со шпильчатой структурой. Затем, после переноса в цитоплазму, микроРНК подвергается расщеплению ферментом Дайсер-1, что ведет к образованию зрелых одностранных микроРНК. Эти микроРНК могут либо подавлять трансляцию, либо инициировать разложение целевых микроРНК, в зависимости от уровня их комплементарности и наличия связывающих сайтов. Высокая комплементарность между микроРНК и целевой РНК усиливает вероятность деградации последней [10].

Обнаружение существенных изменений уровня экспрессии микроРНК при различных заболеваниях способствовало позиционированию этих молекул в качестве перспективных биомаркеров. Они соответствуют критериям идеального биомаркера благодаря: высокой стабильности в различных биологических жидкостях, включая плазму и сыворотку; устойчивости к внешним воздействиям, что позволяет эффективно выделять циркулирующие микроРНК из биологических жидкостей; сопоставимости профилей микроРНК в норме у мужчин и женщин, а также у людей разных возрастных категорий [9].

МикроРНК оказывают влияние на процесс старения сердечно-сосудистой системы, осуществляя контроль за экспрессией генов на посттранскрипционном уровне как при физиологических, так и при патологических состояниях, задействованных в процессе адаптации клеток к стрессу. Во время клеточного старения профили экспрессии микроРНК могут нарушаться, и адаптивная способность клеток ухудшается, что ведет к деградации их функций и структуры. Возможна противоположная ситуация – регулируя гены, отвечающие за реакцию клеток на стресс, микроРНК способствуют сохранению их жизнеспособности [11].

Обнаружено несколько микроРНК, функции которых связаны с активацией или замедлением процессов старения сердца (Таблица 1).

МикроРНК-34а

Как показывают результаты исследования, проведенные группой ученых на мышах, экспрессия микроРНК-34а была повышена в старых сердцах, наблюдалась повышенная гибель кардиомиоцитов, развивалась гипертрофия и фиброз. Потенциальной молекулярной мишенью микроРНК-34а является ядерная нацеливающая субъединица фосфатазы 1 (PNUTS). PNUTS подавляется в старых сердцах и взаимодействует с фактором связывания теломерных повторов 2 (TRF2). Избыточная экспрессия PNUTS предотвращает апоптоз кардиомиоцитов, ингибирует сокращение длины теломер и уменьшает нарушение сократительной способности сердца [12].

МикроРНК-18/19

Известно, что возрастное ремоделирование сердца сопровождается изменениями уровней генов и белков внеклеточного матрикса (ECM). Малые некодирующие микроРНК

регулируют экспрессию генов в развитии сердца и заболеваниях, а также участвуют в процессе старения и в регуляции белков ECM. Кластер микроРНК-17-92 состоит из шести зрелых микроРНК: микроРНК-17, микроРНК-18а, микроРНК-19а, микроРНК-19b, микроРНК-20а и микроРНК-92а. Молекулярными мишенями кластера микроРНК-17-92 являются белки внеклеточного матрикса (ECM), фактор роста соединительной ткани (CTGF) и тромбоспондин-1 (TSP-1). Было выявлено, что при сердечной недостаточности, связанной со старением, увеличивается количество белков ECM, CTGF и TSP-1 и снижается экспрессия микроРНК-18а, -19а и -19b. В кардиомиоцитах модуляция микроРНК-18/19 изменяет уровни белков ECM CTGF и TSP-1, а также коллагенов типа 1 и 3. Таким образом, с возрастом снижение уровня miR-18/19 и повышение уровней CTGF и TSP-1 указывают на склонность сердца к недостаточности [13].

МикроРНК-22

МикроРНК-22 индуцирует гипертрофический рост и часто активируется при терминальной стадии сердечной недостаточности. Одной из прямых мишеней микроРНК-22 является остеоглицин (также известный как мимекан), который играет важную роль в модуляции клеточного цикла и структуры внеклеточного матрикса. Исследования группы трансгенных мышей показали, что принудительная экспрессия микроРНК-22 индуцирует прогипертрофическую программу экспрессии гена, что вызывает сократительную дисфункцию, приводящую к росту камер предсердий и желудочков и фибрилляции предсердий [14].

МикроРНК-17-3p

В ходе исследования на мышах, было выявлено, что микроРНК-17 продуцирует зрелые микроРНК-17-5p и микроРНК-17-3p, которые могут связываться с множеством мРНК. Среди генов, участвующих в старении мышей, Par4 был выявлен как мишень для микроРНК-17-3p. Эксперименты подтвердили, что микроРНК-17-3p нацеливается на Par4, и его экспрессия снижает Par4 на посттранскрипционном уровне. Par4 (также известный как POWER) – это белок, ассоциированный с опухолью Вильмса 1 (WT-1), который функционирует как супрессор транскрипции. Он был идентифицирован как белок-супрессор опухолей, особенно при апоптозе клеток рака предстательной железы. В зрелом миокарде Par4 взаимодействует с промоторной областью бета-протеинсвязывающего усилителя транскрипционного фактора ССАТ (SEBPB), который является негативным регулятором передачи сигналов киназы фокальной адгезии (ФАК). Таким образом, Par4 может влиять на ФАК, интегрин-опосредованный регулятор ремоделирования цитоскелета. Экспрессия микроРНК-17-3p уменьшает старение клеток, в то время как ингибирование микроРНК-17-3p усиливает старение и апоптоз. В стареющих сердцах мышей уровни микроРНК-17-3p значительно ниже, чем в сердцах молодых животных [15].

Старение сосудов – это термин, который описывает возрастные изменения в сосудистой системе. Они включают в себя появление атеросклеротических бляшек, увеличение жесткости артерий, их расширение, фиброз, утолщение интимы и нарушение функций эндотелия [16] [17]. Антиангиогенные микроРНК представлены несколькими семействами микроРНК, осуществляющими регулирование замедления и блокировки ангиогенеза (Таблица 1).

МикроРНК-34a

МикроРНК-34a участвует в процессе старения сосудов и высоко экспрессируется в первичных эндотелиальных клетках. Наблюдается увеличение экспрессии микроРНК-34a в стареющих эндотелиальных клетках вены пуповины человека (HUVEC) и в сердце и селезенке старых мышей. Повышенная экспрессия микроРНК-34a, а также пониженная экспрессия SIRT1 наблюдается в стареющих гладкомышечных клетках аорты человека [18]. Избыточная экспрессия микроРНК-34a индуцирует старение эндотелиальных клеток, а также подавляет клеточную пролиферацию путем ингибирования клеточного цикла. В

процессе старения сосудов молекулярной мишенью микроРНК-34а является ген, кодирующий сиртуин 1 (SIRT1), связанный с долголетием. Сверхэкспрессирующая микроРНК-34а ингибирует экспрессию белка SIRT1, а подавление микроРНК-34а усиливает экспрессию SIRT1. МикроРНК-34а запускает старение эндотелия частично через SIRT1, поскольку принудительная экспрессия SIRT1 блокирует способность микроРНК-34а индуцировать старение. Таким образом, микроРНК-34а способствует старению эндотелия посредством подавления SIRT1 [19].

МикроРНК-217

В одном исследовании, проведенном на клетках эндотелия человека, было обнаружено, что микроРНК-217 сверхэкспрессируется в стареющих клетках и подавляет ген, который кодирует сиртуин 1 (SIRT1), играющий ключевую роль в регуляции клеток (в частности, реакции на стресс). Потеря функции SIRT1 связана с эндотелиальной дисфункцией и преждевременным старением. Регуляторный механизм ангиогенной активности эндотелиальных клеток через SIRT1 включает снижение экспрессии гена FoxO1, который кодирует фактор транскрипции и узнаёт нуклеотидные последовательности ДНК, а также повышенную экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота, которую вырабатывает NO в кровеносных сосудах и участвует в регуляции сосудистой функции [20].

МикроРНК-29

Члены семейства микроРНК-29 (микроРНК-29а, микроРНК-29b и микроРНК-29с) участвуют в регуляции процессов старения в аорте пожилых мышей и снижают уровни синтеза коллагенов и эластина, важных компонентов внеклеточного матрикса. Увеличение микроРНК-29а было зафиксировано в культивируемых стареющих эндотелиальных клетках сосудов, что предполагает их участие в этом процессе. Антагомир, ингибитор микроРНК, направленный на микроРНК-29, увеличивал экспрессию белков внеклеточного матрикса на модели аневризме, индуцированной ангиотензином II, у пожилых мышей, а также на генетических моделях формирования аневризмы грудного отдела аорты; эти данные подтверждают актуальность микроРНК-29 *in vivo* [11] [21].

МикроРНК-146а

Во время старения эндотелиальных клеток пупочной вены человека снижается уровень микроРНК-146а. Потенциальной молекулярной мишенью микроРНК-146а является NADPH-оксидаза 4 (NOX4), которая является членом семейства никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) оксидазы и генерирует активные формы кислорода (АФК). Снижение регуляции микроРНК-146а, связанное со старением, вызывает избыточную экспрессию NOX4 и старение эндотелиальных клеток [22].

МикроРНК-181b

МикроРНК-181b ингибирует апоптоз и старение эндотелиальных клеток. В ходе исследований микроРНК-181b регулировала экспрессию ключевых маркеров апоптоза и маркеров старения, а также соотношение апоптотических и стареющих эндотелиальных клеток. Молекулярной мишенью микроРНК-181b является MAPK3, ген, кодирующий митоген-активируемую протеинкиназу 3 (МАПК3). MAP-киназы действуют в сигнальном каскаде, который регулирует пролиферацию, дифференцировку клеток и развитие клеточного цикла, в ответ на внеклеточные сигналы [23]. Эндотелиально-специфичный дефицит микроРНК-181a2b2 повышает уровень MAP3K3, маркеров сосудистого старения и двухцепочечных разрывов ДНК (γ H2AX) в аорте старых мышей. Таким образом микроРНК-181b участвует в регуляции старения эндотелия сосудов через сигнальный путь MAP3K3-MAPK, обеспечивая новые потенциальные терапевтические мишени для антивозрастной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях [24] [25].

Таблица 1. Роль микроРНК в процессах старения сердечно-сосудистой системы

МикроРНК	Молекулярные мишени	Биологические эффекты	Проводившиеся исследования
Старение сердца			
микроРНК-34а	PNUTS	Усиливает возрастной апоптоз кардиомиоцитов и сердечную дисфункцию	[12]
микроРНК-18/19	CTGF TSP-1	Тормозит фиброзное ремоделирование сердца	[13]
микроРНК-22	Остеоглицин (ген OGN)	Усиливает старение и активность фибробластов сердца	[14]
микроРНК-17-3р	Par4	Замедляет старение сердца и фибробластов	[15]
Старение сосудов			
микроРНК-34а	Сиртуин-1	Вызывает старение эндотелия и воспаление, а также артериальные дисфункции	[18] [19]
микроРНК-29	Коллаген (ген COL1A1) и эластин (Ген ELN)	Нарушение функции внеклеточного матрикса (риск возрастной аневризмы аорты)	[11] [21]
микроРНК-146а	NOX4	Ингибирует старение эндотелиальных клеток	[22]
микроРНК-217	SIRT1	Увеличивает экспрессию eNOS и способствует старению и дисфункции эндотелиальных клеток	[24] [25]
микроРНК-181b	MAP3K3	Ингибирует апоптоз и старение эндотелиальных клеток	[24] [25]

Заключение.

МикроРНК – уникальный класс биологически активных молекул, участвующий в эпигенетической регуляции экспрессии большинства генов организма человека.

Исследования роли микроРНК в процессах старения сердечно-сосудистой системы выявили значительное влияние на структурные и функциональные изменения в сердце и сосудах. Помимо этого, некоторые классы микроРНК могут замедлять старение сердца и фибробластов, уменьшать риск развития сердечной дисфункции. Широкий спектр исследований показал, что микроРНК являются циркулирующими биомаркерами различных сердечно-сосудистых патологий, которые могут обладать превосходными

физико-химическими и биохимическими свойствами, чем обычные белковые индикаторы, используемые в настоящее время в клинической практике.

Дальнейшее изучение микроРНК в качестве потенциальных терапевтических целей может привести к созданию новых возможностей в лечении и повышении уровня качества жизни пожилых людей.

Список литературы:

1. Косолапов, В. П., Ярмонова М. В. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения // Уральский медицинский журнал. - 2021. - Т. 20, № 1. - С. 58-64.
2. Здравоохранение в России / Сост. Л.И. Агеева, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Г.Н. Кириллова, Е.В. Огрызко, Ю.И. Оськов, Пак Ден Нам, Т.Л. Харьков, В.Ж. Чумарина - Москва. // Росстат. - 2021. - С. 171.
3. Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А. Роль микроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением // Consilium Medicum. - 2021. - Т.23, №4. - С. 358-362.
4. Yumeng Li, Xutong Tian, Juyue Luo, Tongtong Bao, Shujin Wang, Xin Wu // Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies // Cell Communication and Signaling. - 2024. - Vol. 22(285).
5. Соловьёв И. А., Шапошников М. В., Мелерзанов А. В., Москалев А. А. Старение как комплекс универсальных патофизиологических процессов // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2019. - Т.14, №2. - С. 272-277
6. Запорожченко И.А., Рыкова Е.Ю., Лактионов П.П. Основы биологии микроРНК: строение, биогенез и регуляторные функции // Биоорганическая химия. - 2020. - Т. 46, №1. - С. 3-17.
7. Kensuke Toyama, Joshua M Spin, Alicia C Deng, Yasunori Abe, Philip S Tsao, Masaki Mogi // Role of MicroRNAs in acceleration of vascular endothelial senescence // Biochem Biophys Rep. - 2022. - Vol.30.
8. Borghetti G, de Lucia C, Komici K, Femminella GD, Bencivenga L, Cannavo A, Corbi G, Ferrara N, Houser SR, Koch WJ, Rengo G. // microRNA in Cardiovascular Aging and Age-Related Cardiovascular Diseases // Front Med (Lausanne). - 2017. - Vol. 12.
9. Ромакина В.В., Жиров И.В., Насонова С.Н., Засеева А.В., Кочетов А.Г., Лянг О.В., Терещенко С.Н. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. - 2018. - Т. 1, №58. - С.66-71.
10. Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность // Терапия. - 2022. - №1. - С. 60-70.
11. Seahyoung Lee, Eunhyun Choi, Min-Ji Cha, Ae-Jun Park, Cheesoon Yoon, Ki-Chul Hwang // Impact of miRNAs on cardiovascular aging // J Geriatr Cardiol. - 2015. - Vol. 12(5). - P. 569-574.
12. Reinier A Boon, Kazuma Iekushi, Stefanie Lechner, Timon Seeger, Ariane Fischer, Susanne Heydt, David Kaluza, Karine Tréguer, Guillaume Carmona, Angelika Bonauer, Anton J G Horrevoets, Nathalie Didier, Zenawit Girmatsion, Peter Biliczki, Joachim R Ehrlich, Hugo A Katus, Oliver J Müller, Michael Potente, Andreas M Zeiher, Heiko Hermeking, Stefanie

- Dimmeler // *MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function* // *Nature*. - 2013. - Vol. 495(7439). - P. 107-110.
13. Geert C van Almen 1, Wouter Verhesen, Rick E W van Leeuwen, Mathijs van de Vrie, Casper Eurlings, Mark W M Schellings, Melissa Swinnen, Jack P M Cleutjens, Marc A M J van Zandvoort, Stephane Heymans, Blanche Schroen // *MicroRNA-18 and microRNA-19 regulate CTGF and TSP-1 expression in age-related heart failure* // *Aging Cell*. - 2011. - Vol. 10(5). - P. 769-779.
14. Priyatansh Gurha, Tiannan Wang, Ashley H Larimore, Yassine Sassi, Cei Abreu-Goodger, Maricela O Ramirez, Anilkumar K Reddy, Stefan Engelhardt, George E Taffet, Xander H T Wehrens, Mark L Entman, Antony Rodriguez. // *microRNA-22 promotes heart failure through coordinate suppression of PPAR/ERR-nuclear hormone receptor transcription* // *PLoS One*. - 2013. - Vol. 8(9).
15. William W Du, Xianmin Li, Tianbi Li, Haoran Li, Azam Khorshidi, Fengqiong Liu, Burton B Yang // *The microRNA miR-17-3p inhibits mouse cardiac fibroblast senescence by targeting Par4* // *J Cell Sci*. - 2015. - Vol. 128(2). - P. 293-304.
16. Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - 2012. - Т. 11. №. 4. - С. 93-100.
17. Maria Giovanna Scioli, Alessandra Bielli, Gaetano Arcuri, Amedeo Ferlosio, Augusto Orlandi // *Ageing and microvasculature* // *Vascular Cell*. - 2014. - Vol. 6(19).
18. Ileana Badi, Ilaria Burba, Clarissa Ruggeri, Filippo Zeni, Matteo Bertolotti, Alessandro Scopece, Giulio Pompilio, Angela Raucci // *MicroRNA-34a Induces Vascular Smooth Muscle Cells Senescence by SIRT1 Downregulation and Promotes the Expression of Age-Associated Pro-inflammatory Secretory Factors* // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. - 2015. - Vol. 70(11). - P. 1304-1311.
19. Takashi Ito, Shusuke Yagi, Munekazu Yamakuchi // *MicroRNA-34a regulation of endothelial senescence* // *Biochem Biophys Res Commun*. - 2010. - Vol. 398(4). - P. 735-740.
20. Rossella Menghini, Viviana Casagrande, Marina Cardellini, Eugenio Martelli, Alessandro Terrinoni, Francesca Amati, Mariuca Vasa-Nicotera, Arnaldo Ippoliti, Giuseppe Novelli, Gerry Melino, Renato Lauro, Massimo Federici // *MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1* // *Circulation*. - 2009. - Vol. 120(15). - P. 1524-1532.
21. Reinier A Boon 1, Timon Seeger, Susanne Heydt, Ariane Fischer, Eduard Hergenreider, Anton J G Horrevoets, Manlio Vinciguerra, Nadia Rosenthal, Sergio Sciacca, Michele Pilato, Paula van Heijningen, Jeroen Essers, Ralf P Brandes, Andreas M Zeiher, Stefanie Dimmeler // *MicroRNA-29 in aortic dilation: implications for aneurysm formation* // *Circ Res*. - 2011. - Vol. 109(10). - P. 1115-9.
22. Mariuca Vasa-Nicotera, Hailan Chen, Paola Tucci, Ai Li Yang, Gaelle Saintigny, Rossella Menghini, Christian Mahè, Massimiliano Agostini, Richard A Knight, Gerry Melino, Massimo Federici // *miR-146a is modulated in human endothelial cell with aging* // *Atherosclerosis*. - 2011. - Vol. 217(2). - P. 326-330.

23. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Зеленин Н.В., Гранина Г.Б. Роль MAP-киназных механизмов в регуляции клеточного роста // Сибирский медицинский журнал, 2009, № 6. – 2009. - № 6. - С. 36-40.
24. Zhou H, Yang D, Cheng HS, McCoy MG, Pérez-Cremades D, Haemmig S, Wong D, Chen L, Feinberg MW. // miR-181b regulates vascular endothelial aging by modulating an MAP3K3 signaling pathway // FASEB J. – 2022. – Vol. 36(6).
25. Kensuke Toyama, Joshua M Spin, Alicia C Deng, Yasunori Abe, Philip S Tsao, Masaki Mogi // Role of MicroRNAs in acceleration of vascular endothelial senescence // Biochem Biophys Rep. – 2022. – Vol. 30.

References:

1. Kosolapov, V.P., Yarmonova M.V. Analysis of high cardiovascular morbidity and mortality of the adult population as a medical and social problem and the search for ways to solve it // Ural Medical Journal. – 2021. – Т. 20, No. 1. – P. 58-64.
2. Healthcare in Russia / Comp. L.I. Ageeva, G.A. Alexandrova, N.A. Golubev, G.N. Kirillova, E.V. Ogryzko, Yu.I Oskov, Pak Den Nam, T.L. Kharkov, V.Zh. Chumarina - Moscow. // Rosstat. – 2021. – P. 171.
3. Shvangiradze T.A., Bondarenko I.Z., Troshina E.A. The role of microRNAs in the diagnosis of cardiovascular diseases in obese patients // Consilium Medicum. – 2021. – Т.23, No. 4. – pp. 358-362.
4. Yumeng Li, Xutong Tian, Juyue Luo, Tongtong Bao, Shujin Wang, Xin Wu // Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies // Cell Communication and Signaling. - 2024. – Vol. 22(285).
5. Solovyov I. A., Shaposhnikov M. V., Melerzanov A. V., Moskalev A. A. Aging as a complex of universal pathophysiological processes // Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2019. – Т.14, No. 2. – pp. 272-277
6. Zaporozhchenko I.A., Rykova E.Yu., Laktionov P.P. Fundamentals of microRNA biology: structure, biogenesis and regulatory functions // Bioorganic chemistry. – 2020. – Т. 46, No. 1. – P. 3-17.
7. Kensuke Toyama, Joshua M Spin, Alicia C Deng, Yasunori Abe, Philip S Tsao, Masaki Mogi // Role of MicroRNAs in acceleration of vascular endothelial senescence // Biochem Biophys Rep. - 2022. – Vol.30.
8. Borghetti G, de Lucia C, Komici K, Femminella GD, Bencivenga L, Cannavo A, Corbi G, Ferrara N, Houser SR, Koch WJ, Rengo G. // microRNA in Cardiovascular Aging and Age-Related Cardiovascular Diseases // Front Med (Lausanne). – 2017. – Vol. 12.
9. Romakina V.V., Zhirov I.V., Nasonova S.N., Zaseeva A.V., Kochetov A.G., Lyang O.V., Tereshchenko S.N. MicroRNAs as biomarkers of cardiovascular diseases // Cardiology. – 2018. – Т. 1, No. 58. – P.66-71.
10. Alieva A.M., Teplova N.V., Reznik E.V. Biomarkers in cardiology: microRNA and heart failure // Therapy. – 2022. – No. 1. – P. 60-70.
11. Seahyoung Lee, Eunhyun Choi, Min-Ji Cha, Ae-Jun Park, Cheesoon Yoon, Ki-Chul Hwang // Impact of miRNAs on cardiovascular aging // J Geriatr Cardiol. – 2015. – Vol. 12(5). – P. 569-574.

12. Reinier A Boon, Kazuma Iekushi, Stefanie Lechner, Timon Seeger, Ariane Fischer, Susanne Heydt, David Kaluza, Karine Tréguer, Guillaume Carmona, Angelika Bonauer, Anton J G Horrevoets, Nathalie Didier, Zenawit Girmatsion, Peter Biliczki, Joachim R Ehrlich, Hugo A Katus, Oliver J Müller, Michael Potente, Andreas M Zeiher, Heiko Hermeking, Stefanie Dimmeler // *MicroRNA-34a regulates cardiac aging and function* // *Nature*. - 2013. - Vol. 495(7439). - P. 107-110.
13. Geert C van Almen 1, Wouter Verhesen, Rick E W van Leeuwen, Mathijs van de Vrie, Casper Eurlings, Mark W M Schellings, Melissa Swinnen, Jack P M Cleutjens, Marc A M J van Zandvoort, Stephane Heymans, Blanche Schroen // *MicroRNA-18 and microRNA-19 regulate CTGF and TSP-1 expression in age-related heart failure* // *Aging Cell*. - 2011. - Vol. 10(5). - P. 769-779.
14. Priyatansh Gurha, Tiannan Wang, Ashley H Larimore, Yassine Sassi, Cei Abreu-Goodger, Maricela O Ramirez, Anilkumar K Reddy, Stefan Engelhardt, George E Taffet, Xander H T Wehrens, Mark L Entman, Antony Rodriguez. // *microRNA-22 promotes heart failure through coordinate suppression of PPAR/ERR-nuclear hormone receptor transcription* // *PLoS One*. - 2013. - Vol. 8(9).
15. William W Du, Xianmin Li, Tianbi Li, Haoran Li, Azam Khorshidi, Fengqiong Liu, Burton B Yang // *The microRNA miR-17-3p inhibits mouse cardiac fibroblast senescence by targeting Par4* // *J Cell Sci*. - 2015. - Vol. 128(2). - P. 293-304.
16. Strazhesko I. D., Akasheva D. U., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N. *Vascular aging: main signs and mechanisms* // *Cardiovascular therapy and prevention*. - 2012. - T. 11. No. 4. - pp. 93-100.
17. Maria Giovanna Scioli, Alessandra Bielli, Gaetano Arcuri, Amedeo Ferlosio, Augusto Orlandi // *Ageing and microvasculature* // *Vascular Cell*. - 2014. - Vol. 6(19).
18. Ileana Badi, Iliaria Burba, Clarissa Ruggeri, Filippo Zeni, Matteo Bertolotti, Alessandro Scopece, Giulio Pompilio, Angela Raucci // *MicroRNA-34a Induces Vascular Smooth Muscle Cells Senescence by SIRT1regulation Down and Promotes the Expression of Age-Associated Pro-inflammatory Secretory Factors* // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. - 2015. - Vol. 70(11). - P. 1304-1311.
19. Takashi Ito, Shusuke Yagi, Munekazu Yamakuchi // *MicroRNA-34a regulation of endothelial senescence* // *Biochem Biophys Res Commun*. - 2010. - Vol. 398(4). - P. 735-740.
20. Rossella Menghini, Viviana Casagrande, Marina Cardellini, Eugenio Martelli, Alessandro Terrinoni, Francesca Amati, Mariuca Vasa-Nicotera, Arnaldo Ippoliti, Giuseppe Novelli, Gerry Melino, Renato Lauro, Massimo Federici // *MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1* // *Circulation*. - 2009. - Vol. 120(15). - P. 1524-1532.
21. Reinier A Boon 1, Timon Seeger, Susanne Heydt, Ariane Fischer, Eduard Hergenreider, Anton J G Horrevoets, Manlio Vinciguerra, Nadia Rosenthal, Sergio Sciacca, Michele Pilato, Paula van Heijningen, Jeroen Essers, Ralf P Brandes, Andreas M Zeiher, Stefanie Dimmeler // *MicroRNA-29 in aortic dilation: implications for aneurysm formation* // *Circ Res*. - 2011. - Vol. 109(10). - P. 1115-9.

22. Mariuca Vasa-Nicotera, Hailan Chen, Paola Tucci, Ai Li Yang, Gaelle Saintigny, Rossella Menghini, Christian Mahè, Massimiliano Agostini, Richard A Knight, Gerry Melino, Massimo Federici // *miR-146a is modulated in human endothelial cell with aging // Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 217(2). – P. 326-330.
23. Shurygina I.A., Shurygin M.G., Zelenin N.V., Granina G.B. The role of MAP kinase mechanisms in the regulation of cell growth // *Siberian Medical Journal*, 2009, No. 6. – 2009. – No. 6. – P. 36-40.
24. Zhou H, Yang D, Cheng HS, McCoy MG, Pérez-Cremades D, Haemmig S, Wong D, Chen L, Feinberg MW. // *miR-181b regulates vascular endothelial aging by modulating an MAP3K3 signaling pathway // FASEB J*. - 2022. - Vol. 36(6).
25. Kensuke Toyama, Joshua M Spin, Alicia C Deng, Yasunori Abe, Philip S Tsao, Masaki Mogi // *Role of MicroRNAs in acceleration of vascular endothelial senescence // Biochem Biophys Rep*. – 2022. – Vol. thirty.