

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-005.6

РОЛЬ МИКРО-РНК В ПАТОГЕНЕЗЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

**Золотова Е. А.¹, Симакова М. А.¹, Жиленкова Ю. И.¹,
Мельничникова О. С.¹, Пищулов К. А.¹, Моисеева О. М.¹,
Вавилова Т. В.¹, Сироткина О. В.^{1, 2}**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург, Гатчина, Россия

Контактная информация:

Золотова Екатерина Алексеевна,
НЦМУ «Центр персонализированной
медицины»,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: zolotova_ea@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 03.12.2021
и принята к печати 23.12.2021.

РЕЗЮМЕ

Диагностика тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), хронической тромбозоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и других протромботических осложнений остается проблемой из-за различных клинических проявлений. В последние годы многочисленные исследования направлены на поиск надежных биомаркеров для подтверждения патологии. В работах было показано, что микро-РНК регулируют экспрессию генов в широком диапазоне патофизиологических процессов, а их профиль может меняться при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Микро-РНК участвуют во многих биологических процессах, включая пролиферацию, апоптоз и дифференцировку клеток, ангиогенез. Поэтому циркулирующие микро-РНК рассматриваются в качестве новых биомаркеров. В работе представлены основные сведения о роли микро-РНК в генезе ТЭЛА и посттромбозоэмболических осложнений.

Ключевые слова: микро-РНК, тромбоз легочной артерии, хроническая тромбозоэмболическая легочная гипертензия, miR.

Для цитирования: Золотова Е.А., Симакова М.А., Жиленкова Ю.И., Мельничникова О.С., Пищулов К.А., Моисеева О.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В. Роль микро-РНК в патогенезе венозных тромбозоэмболических осложнений. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(1):43-50. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-43-50.

THE ROLE OF miRNAs IN THE PATHOGENESIS OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

**Zolotova E. A.¹, Simakova M. A.¹, Zhilenkova Yu. I.¹,
Melnichnikova O. S.¹, Pishchulov K. A.¹, Moiseeva O. M.¹,
Vavilova T. V.¹, Sirotkina O. V.^{1, 2}**

¹ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Saint-Petersburg, Gatchina, Russia

Corresponding author:

Zolotova Ekaterina A.,
World-Class Research Centre for
Personalized Medicine,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: zolotova_ea@almazovcentre.ru

Received 03 December 2021; accepted
23 December 2021.

ABSTRACT

Diagnosis of pulmonary embolism (PE), chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and other prothrombotic complications remains a challenge due to various clinical manifestations. In recent years, numerous studies have focused on finding reliable biomarkers to confirm pathology. It was shown that microRNAs (miRNAs) regulate gene expression in a wide range of pathophysiological processes, and their profile can change in different cardiovascular diseases. miRNAs are involved in many biological processes, including proliferation, apoptosis and cell differentiation, and angiogenesis. Therefore, circulating miRNAs are considered as new biomarkers. The paper presents basic information on the role of microRNA in the genesis of PE and postthromboembolic complications.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, miR, miRNAs, pulmonary embolism.

For citation: Zolotova EA, Simakova MA, Zhilenkova YuI, Melnichnikova OS, Pishchulov KA, Moiseeva OM, Vavilova TV, Sirotkina OV. The role of miRNAs in the pathogenesis of venous thromboembolic complications. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):43-50. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-43-50.

Список сокращений: ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, РНК — рибонуклеиновая кислота, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает третье место по распространенности среди сердечно-сосудистых заболеваний. При этом у половины пациентов после перенесения ТЭЛА сохраняются жалобы на одышку или плохую переносимость физических нагрузок, в 20–30 % имеет место сохраняющееся тромботическое поражение легочной артерии, а у части больных есть признаки дисфункции правого желудочка по данным эхокардиографии. Все эти нарушения объединены понятием посттромбоэмболический синдром, крайним проявлением которого является хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — орфанное заболевание с крайне плохим прогнозом для жизни. Так, при отсутствии лечения трехлет-

няя выживаемость пациентов с ХТЭЛГ составляет только 30 %. В настоящее время существуют эффективные хирургические и медикаментозные методы лечения ХТЭЛГ, позволяющие снизить инвалидизацию населения [1]. Ранняя диагностика заболевания является ключевым фактором успеха лечения и напрямую связана с пониманием патогенеза посттромбоэмболического синдрома, открывающим возможность формировать группы риска возникновения ХТЭЛГ среди больных, переживших эпизод острой тромбоэмболии легочной артерии. В настоящее время механизмы неполного разрешения венозных тромбов в легочной артерии у пациентов, перенесших ТЭЛА, до конца неизвестны [2]. Показано, что процесс фиброзной трансформации тромботических масс неразрывно связан с активностью процессов воспаления и ангиогенеза, а также изменениями в системе гемостаза, в регуляции которых могут принимать участие микро-РНК. Исследования последних десятилетий наглядно демонстрируют важную роль микро-РНК в регуляции апоптоза, пролиферации, миграции и дифференцировки клеток путем посттранскрипционного контроля экспрессии генов. Вместе с тем клиническая и про-

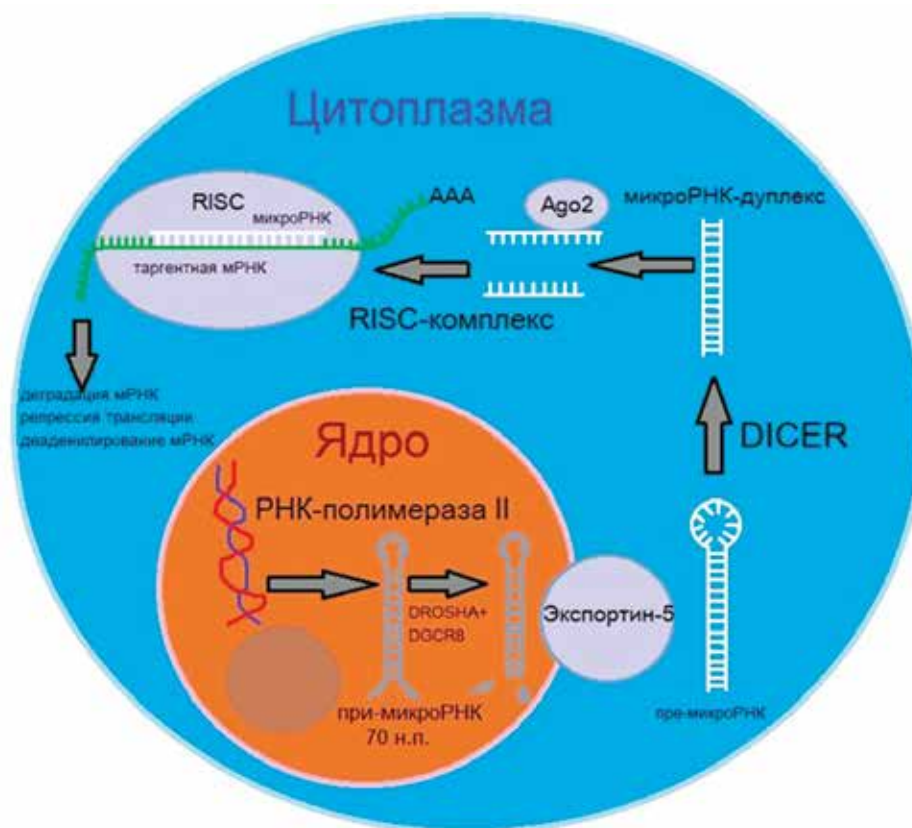


Рис. 1. Биогенез и механизм действия микро-РНК: Ago2 — белки семейства Argonaute; RISC-комплекс — микро-РНК-рибонуклеопротеиновый комплекс выключения гена, индуцируемый РНК; DGCR8 — область 8, критическая для синдрома Ди-Джорджи; мРНК — матричная РНК

гностическая значимость исследования циркулирующих микро-РНК у больных после эпизода острой ТЭЛА нуждается в дальнейшем изучении.

БИОГЕНЕЗ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МИКРО-РНК

Микро-РНК — класс коротких некодирующих РНК длиной ≈ 22 нуклеотида, играющих важную роль в регуляции экспрессии генов посредством связывания с таргетной матричной РНК (мРНК). Микро-РНК были открыты в 1993 году Виктором Амбросом, Розалинд Ли и Родой Фейнбраум при изучении гена *lin-14* у нематоды *Caenorhabditis elegans* [3]. Они обнаружили, что количество белка LIN-14 регулировалось коротким РНК-продуктом гена *lin-4*. Предшественник из 61 нуклеотида, транскрибируемый с гена *lin-4*, созрел в 22-нуклеотидную молекулу РНК. Эта короткая молекула РНК содержала последовательности, частично комплементарные некоторым последовательностям 3'-нетранслируемой области (3'-НТО) мРНК, транскрибированной с *lin-14*. Комплементарность оказалась необходимым и достаточным условием для подавления трансляции мРНК *lin-14* в белок LIN-14. Таким образом, малая РНК *lin-4* была первой обнаруженной микро-РНК [4]. Циркулирующие в крови микро-РНК впервые были обнаружены Lawrie и коллегами в 2008 году. Позже было показано наличие свободно циркулирующих и заключенных во внеклеточные везикулы микро-РНК в других биологических жидкостях (слюне, моче, ликворе, грудном молоке и др.) [5, 6]. Микро-РНК транскрибируются с соответствующих генов РНК-полимеразой II. Биогенез микро-РНК — сложный многоступенчатый процесс, который может происходить по каноническому и неканоническому путям. Наиболее распространен канонический путь. После транскрипции первичная микро-РНК претерпевает несколько стадий «созревания». Первичная (при-микро-РНК) микро-РНК состоит из петлевых структур с 5' и 3'-поли(А)концами, которые обрезаются ядерной РНКазой III Droscha в комплексе с DGCR8 (область 8, критическая для синдрома Ди-Джорджи) с образованием петлевой пре-микро-РНК длиной ≈ 65 нуклеотидов (рис. 1). С помощью экспортина 5 пре-микро-РНК транспортируется в цитоплазму, где подвергается расщеплению рибонуклеазой Dicer с образованием дуплекса микро-РНК [7] с последующим связыванием с белками семейства Argonaute (Ago2). Неканонические пути могут быть Droscha или Dicer-независимыми [8]. Механизм действия микро-РНК заключается в связывании с 3'-НТО таргетной матричной РНК, что приводит к ее де-

градации или ингибированию трансляции в зависимости от степени комплементарности [9]. Иногда микро-РНК вызывают модификацию гистонов и метилирование ДНК в области промоторов, что влияет на экспрессию генов-мишеней [10].

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ МИКРО-РНК В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Было показано, что одни и те же микро-РНК по-разному экспрессируются при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [11]. Так, был продемонстрирован повышенный уровень *miR-125a* в эндотелиальных клетках легких у животных с легочной гипертензией, индуцированной гипоксией [12]. Courboulain A. и соавторы в своей работе предположили защитную роль *miR-204* в отношении ремоделирования сосудов малого круга кровообращения в условиях легочной гипертензии [13]. В экспериментальной работе на линии гладкомышечных клеток, полученных из операционного материала пациентов с ХТЭЛГ, было продемонстрировано ингибирующее действие микро-РНК *let-7d* на их пролиферацию за счет повышения уровня ингибиторов циклин-зависимых киназ. При этом полученные низкие концентрации в материале пациентов с ХТЭЛГ микро-РНК *let-7d* могли объяснять, по мнению авторов, избыточную пролиферацию гладкомышечных клеток и играть тем самым определенную роль в патогенезе заболевания [11]. В 2014 году Guo L. и коллеги проанализировали образцы плазмы больных с ХТЭЛГ и здоровых доноров. Содержание *has-let-7b* коррелировало с уровнем PAI-1, D-димера и кардиальным индексом. По результатам исследований *in silico* были найдены основные мишени данной микро-РНК — рецептор эндотелина-1 и трансформирующий фактор роста- β (ТРФ- β) [14]. Снижение экспрессии *has-let-7b* в гладкомышечных клетках коррелирует с повышением уровня эндотелина-1. Сходные результаты были получены и в исследовании Gong J. и соавторов, 2021. В образцах пациентов наблюдалось снижение экспрессии не только *has-let-7*, но и *miR-17-5p*, *miR-106b-5p* и *miR-93-5p* относительно группы контроля. В то же время уровни *miR-3202* и *miR-665* были значительно выше [15]. В экспериментальной работе на материале 190 пациентов с ХТЭЛГ и контрольной группы пациентов без легочной гипертензии Chen Z. и соавторов была подтверждена ранее показанная ассоциация развития заболевания с полиморфизмом гена α -фибриногена и продемонстрирована роль *miR-759* в регуляции экспрессии гена

α -фибриногена за счет взаимодействия с полиморфным участком (делеция/инсерция 28 нуклеотидных пар (rs35496957) в 3'-НТО гена. Было показано, что инсерция ассоциирована с низкой стабильностью мРНК длинной изоформы α -фибриногена. Считается, что предрасположенность к хронической тромбоэмболической легочной гипертензии может быть связана с большим количеством общей фракции α -фибриногена. При этом наблюдается меньшее количество его длинной изоформы [16]. Wang L. и коллеги предположили, что микро-РНК let-7d может играть важную роль в патогенезе ХТЭЛГ [17].

По мере накопления знаний о роли отдельных микро-РНК в отношении регуляции действия генов и развития технологий микрочипов, а также биоинформационного анализа больших данных, в работах последних лет анализируется профиль микро-РНК с идентификацией микро-РНК, дифференциально экспрессируемых в биообразцах пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с контрольной группой с последующим поиском генов-мишеней данных микро-РНК и идентификацией межгенного взаимодействия, реализующегося в определенных фенотипах. Так, Miao R. и соавторы показали, что у пациентов с ХТЭЛГ повышен уровень miR-3148. Кроме того, для данной микро-РНК найдено большое количество мишеней. Ген miR-3148 также активен при онкологических заболеваниях. Кроме того, результаты ОТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией) показали, что экспрессия miR-3148 при ХТЭЛГ значительно ниже, чем в контрольных образцах ($P < 0,01$). Модулирование экспрессии гена TLR7 (toll-подобный рецептор 7) посредством miR-3148 способствует расслаблению дыхательных путей благодаря производству оксида азота (NO). У пациентов с легочной гипертензией наблюдаются изменения в экспрессии следующих микро-РНК: miR-21, miR-23a, miR-26a, miR-29, miR-34b, miR-191, miR-451 и miR-1246. В ходе изучения транскриптома было показано снижение количества циркулирующих miR-1, miR-26a, miR-29c, miR-34b, miR-451 и miR-1246 и повышение содержания miR-30a, miR-133b, miR-191, miR-204 и miR-208b относительно группы контроля [18]. Прослеживается четкая связь между кластерами микро-РНК miR-17/92, miR-302-367 и miR-21 и активностью BMPR2 — гена, кодирующего рецептор типа II к белку костного морфогенеза. Потеря функции BMPR2 приводит к репрессии митохондриального метаболизма и снижению выживаемости клеток [15].

Другим вариантом прекапиллярной легочной гипертензии с крайне плохим прогнозом для жизни пациента является идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ). В настоящее

время обсуждается общность патогенетических механизмов развития ИЛАГ и дистальной васкулопатии при ХТЭЛГ. В связи с этим представляется целесообразной оценка пула циркулирующих микро-РНК в группах пациентов с различными вариантами легочной гипертензии с идентификацией генов-мишеней. В исследовании Fabro AT и коллег были обнаружены 5 главных циркулирующих микро-РНК плазмы, общих для ТЭЛА, ХТЭЛГ и ИЛАГ [19]. Экспрессия miR-let-7i-5p была повышена при ТЭЛА и ИЛАГ, в то время как экспрессия miRNA-320a была увеличена при ХТЭЛГ и ИЛАГ. В ходе биоинформационной обработки были найдены 11 генов, регулируемых miR-let-7i-5p, и 20 генов, регулируемых miR-320a. Описанные гены вовлечены в процессы ремоделирования сосудов малого круга кровообращения за счет регуляции работы адвентициальных фибробластов, эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток легочной артерии. Авторы исследования сделали вывод, что ХТЭЛГ может быть следствием аномального ремоделирования ветвей легочной артерии у пациентов, переживших эпизод острой тромбоэмболии. В качестве общих патогенетических механизмов ЛАГ и ХТЭЛГ авторами выделены такие патофизиологические изменения, как нарушения фибринолиза, пролиферация эндотелиальных клеток легочной артерии, воспаление, активация адвентициальных фибробластов стенки легочной артерии. При этом в группе пациентов с ХТЭЛГ и ТЭЛА наблюдалось увеличение уровней miR-let-7i-5p, miR-320a, miR-320b-1, miR-320b-2 и miR-1291. Однако уровень экспрессии miR-320b-1 был понижен при ХТЭЛГ. При ИЛАГ было обнаружено снижение экспрессии miRNA-320a и miR-1291 и повышение miR-let-7i-5p и miR-320b-1. Экспрессия miR-let-7i-5p и miR-320a при ТЭЛА коррелирует с высоким уровнем С-реактивного белка и D-димера.

В 2011 году Xiao J. и соавторы показали участие hsa-miR-134 в формировании ТЭЛА. Значительное увеличение концентрации циркулирующей miR-134 наблюдалось у пациентов высокого и среднего риска тридцатидневной летальности [20]. В работе Wang Q. и коллег был исследован уровень miR-27a/b у пациентов с ТЭЛА в качестве диагностического маркера. В результате было показано, что у пациентов с острой ТЭЛА наблюдается повышение уровня циркулирующих miR-27a и miR-27b относительно группы контроля. Одновременное измерение уровня D-димера и уровня циркулирующей miR-27a позволило значительно повысить диагностическую чувствительность при установлении диагноза ТЭЛА [21]. В качестве маркера, от-

ражающего процессы васкуляризации, может быть использована miR-27, участвующая в созревании эндотелиальных клеток и ангиогенезе. В другом исследовании у пациентов с ТЭЛА были отмечены значительно более высокие уровни miR-1233 и увеличение экспрессии miR-27a и miR-134 в первый день симптомов, которое снижалось через несколько месяцев после постановки диагноза [22]. В своей работе Liu T. и соавторы показали возможность использования в качестве прогностического биомаркера у пациентов с ТЭЛА уровень циркулирующей miR-221 [23].

Мы в пилотном исследовании уровня экспрессии микро-РНК в мембранных экстраклеточных микровезикулах плазмы крови пациентов с ТЭЛА и развившимися в отдаленном периоде постэмболическими осложнениями, в том числе ХТЭЛГ, обнаружили снижение уровня miR-144 и miR-451a у пациентов по сравнению с контрольной группой как в микровезикулах плазмы крови, так и в эритроцитах [24]. Данные микро-РНК участвуют в эритропоэзе, и уровень их экспрессии возрастает при гемоглобинопатиях и анемиях различного генеза [25; 26; 27], кроме того, описано усиленное образование эритроцитарных микровезикул при гемоглобинопатиях различного генеза [28], в том числе анемических синдромах, частота которых у пациентов с ВТЭО достаточно велика. Эти факты навели нас на предположение о связи постэмболических осложнений при ТЭЛА с нарушениями в формировании и функционировании эритроидного ростка. В нашем пилотном исследовании эта гипотеза нашла подтверждение в изменении эритроцитарных индексов клинического анализа крови и увеличении количества эритроцитарных микровезикул с одновременным уменьшением уровня miR-144 и miR-451a у сформировавших легочную гипертензию больных, перенесших ТЭЛА.

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ МИКРО-РНК В ПАТОГЕНЕЗЕ ДРУГИХ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относится тромбоз эмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен нижних конечностей, являются распространенными осложнениями онкологических заболеваний, что значительно увеличивает смертность пациентов. При этом у пациентов с опухолями центральной нервной системы вероятность развития ВТЭО выше, чем у пациентов с раком других локализаций. ТЭЛА является частным случаем тромбоза у данной группы пациентов [29].

Huber L. и соавторы в 2015 году доказали, что miR-125a регулирует экспрессию рецептора типа II к белку костного морфогенеза (BMPR2) и ингибитора циклин-зависимой киназы 1A (CDKN1A) в эндотелиальных клетках легких, обуславливая их пролиферативный фенотип [12]. С учетом развития эндотелиальной дисфункции как осложнения перенесенной ТЭЛА, данная микро-РНК может быть рассмотрена в качестве перспективной для изучения. Zhou X. и соавторы в 2016 году показали высокую специфичность — 0,83 и чувствительность — 0,62 для miR-28-3p в диагностике ТЭЛА [30]. В работе Oto J. и коллег была утверждена прогностическая модель для диагностики послеоперационной ТЭЛА у пациентов с глиомой с использованием 6 микро-РНК: miR-363-3p, miR-93-3p, miR-22-5p, miR-451a, miR-222-3p и miR-140-3p и миелопероксидазой в качестве предикторов тромбообразования. При объединении обоих маркеров получили модель с миелопероксидазой и miR-140-3p в качестве предикторов. У пациентов с менингиомой была получена прогностическая модель с 6 микро-РНК: miR-29a-3p, miR-660-5p, miR-331-3p, miR-126-5p, miR-23a-3p и miR-23b-3p. Оценка тромботического риска до операции может способствовать проведению индивидуальной тромбопрофилактики у выбранной группы пациентов с высоким риском, чтобы свести к минимуму частоту ТЭЛА и избежать кровотечений [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, поскольку циркулирующие микро-РНК являются наиболее важными регуляторными элементами в системе ген — экспрессия — конечный продукт, их оценка представляется наиболее перспективной в диагностике многих патологических состояний, включая тромботические осложнения и посттромбозэмболический синдром, в том числе у онкологических больных. Изменение профиля экспрессии микро-РНК может выступать предиктором развития посттромбозэмболических осложнений на ранних этапах их формирования.

Финансирование / Funding

Поддержано РФФИ № 20-04-00257. / Was Supported By RFBR No. 20-04-00257.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, и др. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915.
2. Ramírez P, Otero R, Barberà JA. Pulmonary chronic thromboembolic disease. *Arch Bronconeumol Engl Ed*. 2020;56(5):314–21.
3. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843–54.
4. Almeida MI, Reis RM, Calin GA. MicroRNA history: Discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 2011;717(1–2):1–8.
5. Tétreault N, De Guire V. miRNAs: Their discovery, biogenesis and mechanism of action. *Clin Biochem*. 2013;46(10–11):842–5.
6. Xiao J, Jing Z-C, Ellinor PT, Liang D, Zhang H, Liu Y, et al. MicroRNA-134 as a potential plasma biomarker for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Transl Med*. 2011;9(1):159.
7. Etheridge A, Lee I, Hood L, Galas D, Wang K. Extracellular microRNA: A new source of biomarkers. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 2011;717(1–2):85–90.
8. Ha M, Kim V. Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15(8):509–524.
9. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9.
10. Tan Y, Zhang B, Wu T, Skogerboe G, Zhu X, Guo X, et al. Transcriptional inhibition of *Hoxd4* expression by miRNA-10a in human breast cancer cells. *BMC Mol Biol*. 2009;10(1):12.
11. Wang L, Guo L-J, Liu J, Wang W, Yuan JX-J, Zhao L, et al. MicroRNA Expression Profile of Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells and the Effect of Let-7d in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Pulm Circ*. 2013;3(3):654–64.
12. Huber LC, Ulrich S, Leuenberger C, Gassmann M, Vogel J, von Blotzheim LG, et al. microRNA-125a in pulmonary hypertension: Regulator of a proliferative phenotype of endothelial cells. *Exp Biol Med*. 2015;240(12):1580–9.
13. Courboulin A, Paulin R, Giguère NJ, Saksouk N, Perreault T, Meloche J, et al. Role for miR-204 in human pulmonary arterial hypertension. *J Exp Med*. 2011;208(3):535–48.
14. Guo L, Yang Y, Liu J, Wang L, Li J, Wang Y, et al. Differentially Expressed Plasma MicroRNAs and the Potential Regulatory Function of Let-7b in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e101055.
15. Gong J, Yang Y, Wang J, Li Y, Guo X, Huang Q, et al. Expression of miR-93-5p as a Potential Predictor of the Severity of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *BioMed Res Int*. 2021;1–7.
16. Chen Z, Nakajima T, Tanabe N, Hinohara K, Sakao S, Kasahara Y, et al. Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. *Hum Genet*. 2010;128(4):443–52.
17. Wang L, Guo L-J, Liu J, Wang W, Yuan JX-J, Zhao L, et al. MicroRNA Expression Profile of Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells and the Effect of Let-7d in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Pulm Circ*. 2013;3(3):654–64.
18. Miao R, Wang Y, Wan J, Leng D, Gong J, Li J, et al. Microarray Analysis and Detection of MicroRNAs Associated with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *BioMed Res Int*. 2017;1–9.
19. Fabro AT, Machado-Rugolo J, Baldavira CM, Prieto TG, Farhat C, Rotea ManGone FR, et al. Circulating Plasma miRNA and Clinical/Hemodynamic Characteristics Provide Additional Predictive Information About Acute Pulmonary Thromboembolism, Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Idiopathic Pulmonary Hypertension. *Front Pharmacol*. 2021;12:648769.
20. Xiao J, Jing Z-C, Ellinor PT, Liang D, Zhang H, Liu Y, et al. MicroRNA-134 as a potential plasma biomarker for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Transl Med*. 2011;9(1):159.
21. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Wu F, Ping J, Ming L. Diagnostic value of circulating microRNA-27a/b in patients with acute pulmonary embolism. *Int Angiol*. 2018;37(1):7.
22. Kessler T, Erdmann J, Vilne B, Bruse P, Kurowski V, Diemert P, et al. Serum microRNA-1233 is a specific biomarker for diagnosing acute pulmonary embolism. *Journal of Translational Medicine*. 2016;14(1).
23. Liu T, Kang J, Liu F. Plasma Levels of microRNA-221 (miR-221) are Increased in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Medical Science Monitor*. 2018;24:8621–8626.
24. Сироткина О.В., Улитина А.С., Жиленкова Ю.И. и др. Механизмы активации свертывания у кардиологических больных: новые данные и новые перспективы. Материалы X Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (12–13 ноября 2021 года). — Самара, 2021. — 66 с. С. 49–50.
25. Xu L, Wu F, Yang L, Wang F, Zhang T, Deng X, et al. miR-144/451 inhibits c-Myc to promote erythroid differentiation. *FASEB J* 2020;34(10).

26. Rasmussen KD, Simmini S, Abreu-Goodger C, Bartonicek N, Di Giacomo M, Bilbao-Cortes D, et al. The miR-144/451 locus is required for erythroid homeostasis. *J Exp Med*. 2010; 207(7): 1351–1358.

27. Saki N, Abroun S, Soleimani M et al. MicroRNA expression in β -thalassemia and sickle cell disease: a role in the induction of fetal hemoglobin. *Cell J* 17(4):583–592.

28. Wagner GM, Chiu DT., Yee MC, Lubin BH. Red cell vesiculation—a common membrane physiologic event. *J Lab Med*. 1986;108(4):315–324.

29. Пищулов К.А., Мельничникова О.С., Золотова Е.А. и др. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с глиальными опухолями головного мозга. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2021;1(1):123–131.

30. Zhou X, Wen W, Shan X, Qian J, Li H, Jiang T, et al. MiR-28-3p as a potential plasma marker in diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2016;138:91–5.

31. Oto J, Plana E, Solmoirago MJ, Fernández-Pardo Á, Hervás D, Cana F, et al. microRNAs and Markers of Neutrophil Activation as Predictors of Early Incidental Post-Surgical Pulmonary Embolism in Patients with Intracranial Tumors. *Cancers*. 2020;12(6):1536.

Информация об авторах:

Золотова Екатерина Алексеевна, младший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Симакова Мария Александровна, к.м.н., руководитель, старший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Жиленкова Юлия Исмаиловна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мельничникова Ольга Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Пищулов Константин Анатольевич, младший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., главный научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», профессор кафедры лабораторной медицины и генетики,

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Author information:

Zolotova Ekaterina A., Junior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Simakova Maria A., PhD., Head, Senior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Zhilenkova Yulia I., PhD., Assistant Professor, Laboratory Medicine and Genetics Department, Almazov National Medical Research Centre;

Melnichnikova Olga S., PhD, Senior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Pishchulov Konstantin A., Junior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Moiseeva Olga M., MD, PhD, DSc, Professor, Head, Noncoronary Heart Disease Department, Almazov National Medical Research Centre;

Vavilova Tatiana V., MD, D.Sc., Head, Laboratory Medicine and Genetics Department, Almazov National Medical Research Centre;

Sirotkina Olga V., D.Sc., Chief Researcher, Research Group of Cardio-oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, professor of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, senior researcher, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute».