

НАО «Казахский Национальный университет им. аль-Фараби»

УДК 577.21: 616.12-07

На правах рукописи

**МУКУШКИНА ДИНА ДАУРЕНБЕКОВНА**

**Структурно-функциональная организация сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда**

6D060700-Биология

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)  
(доработанная версия)

Научные консультанты:  
кандидат биологических наук,  
профессор  
Атамбаева Ш.А.  
PhD, профессор  
Лабейт З.

Республика Казахстан  
Алматы, 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b>	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	6
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	10
1.1 Общее представление и классификация сердечно-сосудистых заболеваний	10
1.1.1 Этиология и патогенез атеросклероза	10
1.1.2 Этиология и патогенез ишемической болезни сердца	11
1.1.3 Этиология и патогенез инфаркта миокарда	13
1.2 Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний	14
1.3 miRNA, биологическая роль и свойства	17
1.3.1 Номенклатура miRNA	17
1.3.2 Биогенез (созревание) miRNA	18
1.3.3 Кодирование miRNA в геноме	19
1.3.4 Варианты взаимодействий miRNA и mRNA	21
1.4 miRNA и сердечно-сосудистые заболевания	22
1.4.1 miRNA и атеросклероз	22
1.4.2 miRNA и ишемическая болезнь сердца	25
1.4.3 miRNA и инфаркт миокарда	26
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b>	28
2.1 Материалы	28
2.2 Методы	34
2.2.1 Программы для анализа и форматирования нуклеотидных аминокислотных последовательностей	34
2.2.2 Программы-предикторы взаимодействий miRNA и mRNA	34
2.2.3 Программа MirTarget для предсказания сайтов связывания miRNA	39
2.2.4 Построение диаграмм WebLogo	40
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ</b>	41
3.1 Характеристики взаимодействия miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза	41
3.1.1 Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней атеросклероза в 5'UTR	41
3.1.2 Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней атеросклероза в CDS	45
3.1.3 Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней атеросклероза в 3'UTR	52
3.2 Характеристики взаимодействия miRNA с mRNA кандидатных генов ишемической болезни сердца	55
3.2.1 Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней ИБС в 5'UTR	55

3.2.2	Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней ИБС в CDS	58
3.2.3	Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней ИБС в 3'UTR	59
3.3	Характеристики взаимодействия miRNA с mRNA кандидатных генов инфаркта миокарда	62
3.3.1	Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней ИМ в 5'UTR	62
3.3.2	Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней ИМ в CDS	66
3.3.3	Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней ИМ в 3'UTR	70
3.4	Особенности взаимодействия miRNA с mRNA при образовании полисайтов	72
3.5	Особенности взаимодействия с полной комплементарностью miRNA с mRNA кандидатных генов ССЗ	74
3.6	Биологические процессы, вовлеченные в развитие сердечно-сосудистых заболеваний	77
	<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	88
	<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b>	93
	<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А</b>	118
	<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б</b>	136

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

5'UTR - the 5' untranslated region - 5'-нетранслируемая область mRNA  
3'UTR - the 3' untranslated region - 3'-нетранслируемая область mRNA  
BNP - brain natriuretic peptide - мозговой натрийуретический пептид В-типа  
CDS - the coding sequence - белок-кодирующая область mRNA  
cTn - troponin complex - тропонин  
cTnI - cardiac troponin I - Сердечный тропонин I  
cTnT - cardiac troponin T - сердечный тропонин T  
GenBank - база данных аннотированных ДНК, РНК и белков  
GWAS - Genome-wide association study – Полногеномный поиск ассоциаций  
ICAM-1 - Intercellular Adhesion Molecule 1 - молекула межклеточной адгезии 1  
IL-6 - Interleukin-6 - интерлейкин 6  
miRNA- mRNA-inhibiting RNA  
miRBase - база данных miRNA с аннотациями  
mRNA - messenger ribonucleic acid - матричная РНК (мРНК)  
NCBI - National Center for Biotechnology Information – национальный центр биотехнологической информации  
NO - nitrogen oxide - оксида азота  
PMID - уникальный идентификационный номер, присваиваемый каждой публикации в базе данных PubMed  
pre-miRNA - precursor miRNA - предшественник miRNA  
pri-miRNA - primary miRNA - первичная miRNA  
PUBMED - Biochemical Literature Citation and Abstracts - база данных по абстрактам и цитированию биохимической литературы  
RISC - RNA-induced silencing complex - мультибелковый РНК-индуцируемый комплекс сайленсинга генов  
RPKM - reads per kilobase per million of mapped reads - число прочтений на тысячу нуклеотидов на миллион картированных прочтений  
SR-BI - scavenger receptor class B - сквенджер-рецептор класса BI  
STEMI - ST-Elevation Myocardial Infarction - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST  
VSMC - vascular smooth muscle - сосудистые гладкие мышцы  
VCAM-1 - vascular cell adhesion protein 1 - васкулярная молекула клеточной адгезии 1  
ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения  
ВчСРБ - высокочувствительный С-реактивный белок  
ИБС - ишемическая болезнь сердца  
ИМ - инфаркт миокарда  
кДНК – комплементарная ДНК  
КК - креатинкиназа  
ЛВП - липопротеиды высокой плотности  
ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

нт - нуклеотид

ОИМ - острый инфаркт миокарда

СРБ - С-реактивный белок

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ХС ЛВП - холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛНП - холестерин липопротеинов низкой плотности

ЭК - эндотелиальные клетки

ЭКГ - электрокардиография

## ВВЕДЕНИЕ

**Общая характеристика работы.** Настоящая работа посвящена изучению структурно-функциональной организации сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и выявлению значимых ассоциаций miRNA и генов-мишеней для дальнейшего использования в ранней диагностике и терапии этих заболеваний.

### **Актуальность темы исследования.**

Сердечно-сосудистые заболевания по данным Всемирной организации здравоохранения являются основной причиной смерти во всем мире. Ежегодно в результате инсультов и инфарктов умирают порядка 17,1 миллионов человек. Все чаще в последнее время данные заболевания диагностируются у молодых людей. Как было установлено многочисленными исследованиями, сердечно-сосудистые заболевания появляются в результате различных факторов риска, хотя некоторые из основных факторов риска не поддаются изменению, других факторов можно избежать путем изменения привычек и образа жизни. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 году около 25 миллионов человек будет умирать от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно [1]. Показатель смертности в Республике Казахстан по причине болезней системы кровообращения почти в два раза выше, чем в европейских странах. За последние десять лет показатель заболеваемости сердечно-сосудистых заболеваний вырос в Казахстане в 1,7 раза. Практически каждый десятый казахстанец сегодня страдает ишемической болезнью сердца, при этом среди умерших от нее - большая доля экономически активного населения в возрасте от 18 до 64 лет [2]. По данным Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней Республики Казахстан, показатель смертности от болезней системы кровообращения в нашей стране достиг пика [3]. Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Казахстане один из главных векторов государственной политики в области здравоохранения. По мнению специалистов Всемирной организации здравоохранения, 1/3 часть снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний может быть обеспечена за счет развития лекарственной терапии и клинических вмешательств.

Несмотря на то, что современная клиническая медицина ориентирована преимущественно на использование лекарств, немедикаментозные методы лечения привлекают специалистов в области профилактики и лечения. Растет число исследований, подчеркивающих важность miRNA (mRNA-inhibiting RNA) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [4]. miRNA являются наноразмерными молекулами РНК длиной от 19 до 24 нуклеотидов [5], которые способны регулировать экспрессию более 60% всех белок-кодирующих генов [6-8]. miRNA способны подавлять экспрессию генов на уровне трансляции путем связывания с mRNA гена-мишени. В геноме человека выявлено порядка нескольких тысяч различных miRNA, образующих обширную регуляторную

сеть, которая задействована в самых разных сигнальных путях и клеточных процессах.

Определение miRNA в крови пациентов может быть перспективным направлением для диагностики таких клинических осложнений как атеросклероз, ишемический инсульт и инфаркт миокарда [9, 10]. В нескольких тысячах публикаций описывается изменение концентрации miRNA при различных заболеваниях и изменении экспрессии белок кодирующих генов. В таких экспериментах, как правило, устанавливаются корреляции между изменениями экспрессии от одной до десятков miRNA и предполагаемых генов-мишеней. Поэтому расширенное и точное понимание функции miRNA в генных регуляторных сетях, связанных с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, позволит выявить новые механизмы развития заболеваний, прогнозировать развитие заболеваний и выработать персонализированные терапевтические стратегии.

**Объект исследования:** нуклеотидные последовательности miRNA и кандидатных генов атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

**Предмет исследования:** структурно-функциональная организация сайтов связывания miRNA с mRNA генов развития атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

**Цель работы:** выявление генов, ассоциированных с инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца, атеросклерозом и определение характеристик взаимодействия miRNA с mRNA генов участвующих в этих заболеваниях.

**Задачи исследования:**

1. Создать наборы генов-кандидатов инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца и атеросклероза на основе опубликованных научных литературных источников.
2. Выявить особенности структурно-функциональной организации сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза.
3. Определить особенности структурно-функциональной организации сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов ишемической болезни сердца.
4. Выявить особенности структурно-функциональной организации сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов инфаркта миокарда.

**Научная новизна исследования.**

Научная новизна настоящей работы заключается в установлении количественных характеристик взаимодействий miRNA с mRNA кандидатных генов развития атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

Рекомендованы значимые ассоциации miRNA и кандидатных генов для диагностики атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

Установлены характеристики взаимодействия 6272 miRNA в 5'-нетранслируемой области, в 3'-нетранслируемой области и в белок-

кодирующей области mRNA кандидатных генов, связанных с развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

Выявлено, что mRNA 171 кандидатных генов атеросклероза взаимодействуют с 453 miRNA; mRNA 144 генов ишемической болезни сердца взаимодействуют с 405 miRNA; mRNA 173 генов инфаркта миокарда взаимодействуют с 522 miRNA.

Выявлены кластеры сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов исследованных заболеваний. Кластеры сайтов связывания miRNA были найдены в mRNA как одного гена, так и нескольких генов.

Выявлены полностью комплементарные взаимодействия miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Выявленные сайты связывания miRNA консервативны в mRNA ортологичных генов.

**Теоретическая значимость работы.** Результаты исследования вносят существенный вклад в представления о молекулярно-генетических механизмах сердечно-сосудистых заболеваний с участием miRNA. Результаты изучения влияния miRNA на кандидатные гены инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца и атеросклероза создают основу улучшения методов диагностики и терапии этих заболеваний.

**Практическая ценность исследования.** Результаты исследования структурно-функциональной организации сайтов связывания miRNA в 5'UTR, CDS и 3'UTR mRNA генов-мишеней атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда предлагаются для дальнейшей экспериментальной валидации и создания панелей miRNA и генов-мишеней в качестве диагностики данных заболеваний. Из изученных 6272 miRNA и 683 кандидатных генов предлагаются: ассоциации 37 miRNA и 7 генов-мишеней атеросклероза, ассоциации 22 miRNA и 15 генов ишемической болезни сердца, ассоциации 52 miRNA и 22 генов инфаркта миокарда.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

Нуклеотидные последовательности mRNA изученных 171, 144 и 173 генов, участвующих в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда являются мишенями miRNA.

В 5'UTR, CDS, 3'UTR mRNA некоторых кандидатных генов, участвующих в развитии атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца имеются одиночные, множественные сайты и полисайты связывания miRNA.

Кластерная организация сайтов связывания miRNA в mRNA кандидатных генов изученных заболеваний приводит к компактизации нуклеотидной последовательности mRNA, являющейся мишенью нескольких miRNA и возникновению конкуренции молекул miRNA за связывание с mRNA гена-мишени.

**Связь с планом основных научных работ.** Диссертационная работа выполнена в рамках проекта «Разработка тест-систем ранней диагностики сердечно-сосудистых, онкологических и нейродегенеративных заболеваний на

основе ассоциаций miRNA и их генов-мишеней» № AP05132460 Министерства образования и науки Республики Казахстан.

**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены:

- на XX международной научно-практической конференции "Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования", Москва, Россия, 2019 г.;
- на VI Международной научной конференции студентов и молодых учёных «Фараби әлемі», КазНУ им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан, 2019 г.;
- на Международной научной конференции "Фундаментальные исследования и инновации в молекулярной биологии, биотехнологии, биохимии", Алматы, Казахстан, 2019 г.;
- на XII Международной научной конференции «Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology», Новосибирск, Россия, 2020 г.

**Публикации.** Основное содержание диссертации отражено в 9 печатных работах, в том числе 1 статья в международном журнале с импакт-фактором, цитируемом в Scopus и Web of Science; 4 статьи из перечня Комитета по организации контроля в сфере образования и науки; 4 тезиса в материалах международных конференций.

**Структура диссертации.** Диссертация изложена на 171 странице и состоит из обозначений и сокращений, введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения, заключения и списка использованных источников из 358 наименований, 2 приложений; содержит 20 таблиц, 5 рисунков.

## 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Общее представление и классификация сердечно-сосудистых заболеваний.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти не только в промышленно развитых странах, но и в развивающихся странах [11]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 36 миллионов случаев смерти в мире в 2008 году были вызваны хроническими неинфекционными заболеваниями, включая ССЗ [12,13]. ССЗ и их факторы риска вносят основной вклад в глобальную заболеваемость и смертность. К ССЗ относятся болезни сердца, сосудистые заболевания головного мозга и болезни кровеносных сосудов [11, с. 8-10].

Определяют различные типы ССЗ:

#### 1. ССЗ, вызванные атеросклерозом:

- ишемическая болезнь сердца (ИБС)
- коронарные заболевания сердца (например, сердечный приступ)
- цереброваскулярные заболевания (например, инсульт)
- заболевания аорты и артерий, в том числе гипертония и заболевания периферических сосудов.

#### 2. Другие ССЗ:

- врожденный порок сердца
- ревматическая болезнь сердца
- кардиомиопатии
- сердечные аритмии.

Данные заболевания представляются комплексным явлением, которым описывается ряд состояний, являющихся результатом тромбозов или образования жировых бляшек внутри артерий, в следствие чего происходит сужение артерий и потеря их эластичности. ССЗ имеют мультифакториальную природу с рядом потенциально модифицируемых факторов риска. Установленные во Фремингемском исследовании факторы риска по возрасту, полу, курению, артериальному давлению, общему холестерину и липопротеидам высокой плотности (ЛПВП) доказали взаимосвязанность факторов риска у каждой изученной популяции [14,15].

Помимо классификации ССЗ, существует и «Теория единого сердечно-сосудистого континуума, или непрерывного развития ССЗ – от факторов риска до гибели пациента» [16, 17]. В основе большинства ССЗ лежит атеросклероз, который в течение многих лет протекает бессимптомно и, как правило, достаточно выражен к моменту проявления клинической симптоматики [18].

#### 1.1.1 Этиология и патогенез атеросклероза

Атеросклероз - сложное многофакторное заболевание, характеризующееся образованием поражений, связанных с накоплением субэндотелиальных липидов и слабым воспалением в стенках артерий большого и среднего размера. Атеросклероз - частая причина ишемической болезни сердца, инсульта

и внезапной смерти. Это заболевание является причиной общей смертности более 50% в технологически развитых странах [19]. Накопление субэндотелиальных липидов, в частности, накопление модифицированных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), является основным индуцирующим процессом атерогенеза, поэтому оно является решающим событием в развитии атеросклеротических поражений [20]. Накопление субэндотелиальных липидов происходит из-за потери целостности эндотелия, ключевого регулятора гомеостаза сосудистой системы, который нарушает вазодилатацию и играет как провоспалительную, так и протромботическую роль и поэтому определяет прогрессирование ранней атеромы [21]. Под повреждением подразумевается не механическая травма эндотелия, а его дисфункция, которая проявляется повышением проницаемости и адгезии, а также увеличением секреции прокоагулянтных и сосудосуживающих факторов [22]. Дисфункцию эндотелия могут вызвать инфекционные агенты [23, 24], токсические соединения [25], избыточный уровень гормонов (гиперинсулинемия при сахарном диабете) [26], гемодинамические факторы (артериальная гипертензия) [27]. Однако в качестве наиболее важного повреждающего фактора выступает гиперхолестеринемия [28].

Широко известно, что адгезия моноцитов вызывается эндотелиальной дисфункцией артериальной стенки, в результате чего они дифференцируются в макрофаги, которые поглощают липопротеиновые частицы и превращаются в пенистые клетки [29,30]. Фактически, воспалительные механизмы опосредуют все стадии развития атеросклеротического поражения, связывая дислипидемию с образованием сложных уязвимых бляшек, которые ответственны за клинические осложнения атеросклероза, а именно, острый инфаркт миокарда (ОИМ) или инсульт [31]. Более того, врожденная и адаптивная иммунные системы принимают непосредственное участие в развитии атеросклеротических бляшек [32]. Стоит отметить, что атеросклеротические поражения обычно сохраняются на прямых участках артериального дерева, но обнаруживаются преимущественно в точках ветвления, где кровоток нарушается из-за ограниченного направления движения [33].

Атеросклероз, развивающийся многоэтапно, представляет собой медленно прогрессирующее заболевание (в течение нескольких десятилетий), которое обычно остается незамеченным до появления первых клинических симптомов. Поэтому во многих случаях первые клинические проявления атеросклероза появляются, когда поражение уже хорошо развито, вызывая значительное сужение просвета сосудов, что может привести к фатальным последствиям [34].

### 1.1.2 Этиология и патогенез ишемической болезни сердца

Известно, что ИБС является многофакторным заболеванием. Хотя за последние годы в клинической практике были разработаны стратегии оптимизации профилактики и лечения ИБС, последствия этого состояния представляют собой серьезное бремя для здоровья человека с точки зрения

смертности и заболеваемости [35]. В настоящее время основные, трансляционные и клинические данные предоставили огромное количество информации об этиологии ишемии миокарда. Однако клинические, ангиографические и аутоптические данные свидетельствуют о сложной патофизиологии ИБС [36-42], которая выходит за рамки общепринятой и упрощенной роли атеросклероза. В литературе имеется большое количество обзоров по этой теме [43-45]. Современные методы диагностики ИБС начинаются с неинвазивных исследований для определения функции миокарда. При подозрении на ишемическую болезнь коронарография является текущим стандартом обнаружения атеросклеротического заболевания. Лечение включает сочетание процедур реваскуляризации и медикаментозной терапии.

ИБС является следствием взаимодействия факторов среды с генетическими и эпигенетическими факторами. Генетическая предрасположенность и факторы окружающей среды способствуют проатерогенной среде, ведущей к развитию данного заболевания. Хотя было выявлено, что многие гены связаны с ИБС, очевидно, что генетическая предрасположенность действует не сама по себе. На сегодняшний день исследования показывают, что микробиом желудочно-кишечного тракта также может играть определенную роль, расщепляя определенные цитокины. Факторы окружающей среды, способствующие развитию, включают курение, неправильное питание и малоподвижный образ жизни [46]. Пациенты с ишемической болезнью сердца часто имеют сопутствующие заболевания, которые включают непереносимость инсулина, гиперлипидемию, гипертензию, гипергликемию и ожирение. Вместе эти сопутствующие заболевания по отдельности служат проатерогенными стимулами и известны как метаболический синдром.

Ишемия миокарда возникает, когда потребность миокарда в кислороде превышает возможности его доставки с кровотоком по коронарным артериям. Главные механизмы возникновения ишемии: снижение коронарного резерва, то есть способности к увеличению коронарного кровотока при повышении метаболических потребностей миокарда, а также первичное уменьшение коронарного кровотока вследствие атеросклеротического стеноза [47-49]. Проатерогенные стимулы вызывают воспаление и изменение функции тромбоцитов, что приводит к нарушениям эндотелиального барьера и к увеличению проницаемости сосудов. Повышенная проницаемость сосудов способствует трансэндотелиальной миграции иммунных клеток в интиму артерий и индукции воспалительных процессов. Это воспаление приводит к дестабилизации целостности клеточной стенки, накоплению нагруженных тромбоцитами и липидами макрофагов, что приводит к развитию атеросклеротической бляшки на стенке сосуда и снижению перфузии к сердцу [50-52].

Известны многочисленные молекулярно-генетические исследования, которые были посвящены изучению полиморфизмов в функционально значимых генах, принимающих участие в процессах, связанных с патогенезом

ИБС: обмене липидов [53-55], тромбообразовании [56-58], эндотелиальной дисфункции [59-61], регуляции ренин-ангиотензиновой системы [62], воспалительных реакций [63].

ИБС серьезно угрожает здоровью и качеству жизни человека и является основной причиной смерти во всем мире. ОИМ часто является первым проявлением ИБС. Высокая частота и летальность ОИМ в значительной степени являются следствием его поздней диагностики и отсутствия высокочувствительных и специфических маркеров. Таким образом, ранняя диагностика может быть особенно важна для пациентов, у которых мало времени с момента появления симптомов [64-66].

### 1.1.3 Этиология и патогенез инфаркта миокарда

Инфаркт миокарда (ИМ) определяется как внезапная ишемическая смерть ткани миокарда. В клиническом контексте инфаркт миокарда обычно возникает из-за тромботической окклюзии коронарного сосуда, вызванной разрывом уязвимой бляшки. Ишемия вызывает глубокие метаболические нарушения в пораженном миокарде и быстрое угнетение систолической функции. Длительная ишемия миокарда активирует «волновой фронт» гибели кардиомиоцитов, который распространяется от субэндокарда до субэпикарда [67]. Митохондриальные изменения в значительной степени вовлечены в апоптоз и некроз кардиомиоцитов в инфаркте сердца. Сердце взрослого млекопитающего обладает незначительной регенеративной способностью, поэтому инфаркт миокарда заживает за счет образования рубца. Исцеление инфаркта зависит от воспалительного каскада, запускаемого сигналом тревоги, высвобождаемым умирающими клетками. Удаление мертвых клеток и остатков матрикса за счет инфильтрации фагоцитов активирует противовоспалительные пути, ведущие к подавлению передачи сигналов цитокинов и хемокинов. Активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон и высвобождение трансформирующего фактора роста- $\beta$  вызывают превращение фибробластов в миофибробласты, способствуя отложению белков внеклеточного матрикса. Заживление инфаркта характеризуется расширением, гипертрофией жизнеспособных сегментов и прогрессирующей дисфункцией [68, 69].

Роль тромбоза как причины ОИМ обсуждалась на протяжении десятилетий в XX веке до 1970-х годов, когда было четко установлено, что он является причиной почти всех ОИМ, обнаруживаемых при вскрытии, и большинства крупных ОИМ, проявляющихся клинически [70,71]. Атеросклероз с последующим воспалением - наиболее частая и самая важная причина тромбоза. Кардинальный признак атеросклероза - эндотелиальная дисфункция [72,73]. Однако в настоящее время признано, что, исходя из того, как определяется ОИМ, не во всех случаях этиологически обязательно наличие тромба. Кровоснабжение всех живых тканей, таких как сердечная мышца, должно соответствовать потребности мышцы в кислороде. Сейчас понятно, что дисбаланс в этом соотношении, который может возникнуть при очень высокой частоте сердечных сокращений или падении артериального давления, может

привести к повреждению миокарда без наличия тромба как такового. За последние 10 лет появилось универсальное определение ОИМ, чтобы помочь клиницисту с его диагнозом [74,75]. Повреждение миокарда определяется как повышение уровня тропонина (сTn) в крови выше верхнего референтного уровня (99-ая перцентиль). Повреждение миокарда может быть острым, о чем свидетельствует недавно обнаруженный динамический рост и/или снижение значений сTn выше верхнего референтного уровня, или хроническим, когда у больного определяется постоянное повышение уровней сTn [76].

Определяют классификацию типов ИМ:

- ИМ, который развивается в результате разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки в коронарной артерии с последующим образованием внутрикоронарного тромба с резким снижением кровотока и с последующим развитием некроза миокарда;
- ИМ, который развивается в результате ишемии, вызванной причинами, не связанными с тромботическими осложнениями коронарного атеросклероза. Патологически такие ИМ связаны с увеличением потребности миокарда в кислороде и/или снижением его доставки в миокард;
- ИМ данного типа соответствует случаям появления симптомов, указывающих на ишемию миокарда, сопровождающихся предположительно новыми ишемическими изменениями электрокардиограммы или фибрилляцией желудочков, когда пациенты умирают до того, как возможен забор крови, или до того, как активность биохимических маркеров некроза миокарда в крови возрастет;
- ИМ, связанный либо с осложнениями, возникшими по время процедуры чрескожного коронарного вмешательства, либо связанный с тромбозом коронарного стента;
- ИМ, связанный с операцией коронарного шунтирования [77-79].

## **1.2 Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний**

В настоящее время одной из причин высокой смертности от ССЗ является недостаточность принятых мер по первичной профилактике осложнений данных заболеваний. Причина заключается в трудности своевременного выявления факторов риска. Существует ряд научных публикаций, которые отражают лишь традиционные факторы риска ССЗ: частота сердечных сокращений, психосоциальные факторы, климатические влияния, курение, артериальная гипертензия. Однако оценка лишь традиционных факторов не всегда отражает полную картину вероятности возникновения заболевания. На протяжении последних лет биомаркеры, позволяющие выявить риск развития ССЗ на ранних этапах, являются предметом активного обсуждения [80-82].

Креатинкиназа (КК) существует в виде изоферментов с различными комбинациями субъединиц мышечного (СКМ) и мозгового (СКВ) типа: мышечный изофермент, находящийся в скелетных мышцах (КК-ММ), сердечный изофермент, изменяющийся при повреждении клеток миокарда (КК-МВ) и мозговой изофермент, отражающий патологию клеток головного мозга

(КК- ВВ). Данные изоферменты способствуют переносу высокоэнергетических соединений креатинфосфата в митохондрии и из них, соответственно, присутствуют во многих тканях, включая сердце, скелетные мышцы и мозг. В результате интенсивных упражнений, повреждений органов и заболеваний скелетных мышц данные изоферменты могут не специфически повышаться в плазме. Определение активности КК-МВ изофермента имеет большое значение при диагностике инфаркта миокарда и мониторинге постинфарктного состояния, позволяя оценить объём поражения и характер восстановительных процессов [83,84].

Сердечные тропонины (сТn) представляют собой, регулирующие мышцы, белки, которые контролируют опосредованное кальцием взаимодействие актина и миозина и состоят из цитозольных и структурных пулов, причем большая часть тропонина присутствует в виде структурных белков [85]. Сердечный тропонин I (сТnI) и сердечный тропонин T (сТnT) представляют собой две белковые субъединицы белкового комплекса тропонина (тропонин C является третьим, но не кардиоспецифичным), которые фактически измеряются в плазме для оценки повреждения сердца. Как сТnI, так и сТnT независимо измеряются с использованием моноклональных антител в форматах иммунометрических анализов, что приводит к клиническим испытаниям, специфичным к повреждению сердечной мышцы. Хотя они конкретно не идентифицируют основную причину повреждения клеток, но считаются золотым стандартом биомаркеров при повреждении и некрозе миокарда [86].

Концентрация сТn обычно начинает повышаться через 2–3 часа после начала острого ИМ. Через 2–3 часа после первичного обращения пациентов с инфарктом миокарда, из которых у 80% обнаруживают повышение уровня тропонина. Маркеры, которые повышаются раньше, чем тропонины, такие как миоглобин и изоформы КК, как было показано, обеспечивают дополнительную диагностическую и клиническую ценность при достаточно аналитически чувствительном определении тропонина [87].

C-реактивный белок (СРБ) [88-90] - белок, синтезируемый в печени в ответ на воспаление. В свою очередь СРБ активизирует синтез хемокинов (MCP-1, CCL2), которые привлекают иммунновоспалительные клетки к артериальной стенке. Измерение высокочувствительного СРБ (вчСРБ) в сыворотке крови можно использовать в качестве маркера риска ССЗ [91]. Высокий уровень СРБ предполагает атеросклеротическую нагрузку и разрыв бляшки, при этом определяется как независимый предиктор ишемии сердца. [92].

Натрийуретический пептид В-типа (BNP) и предсердный натрийуретический пептид (ANP) - сердечные гормоны, секретируемые миокардом в ответ на чрезмерное растяжение кардиомиоцитов и участвующие в регуляции гемодинамики. BNP состоит из 32 аминокислот, в свою очередь снижает системное сосудистое сопротивление и увеличивает натрийурез во время чрезмерного растяжения сердца. BNP является активным продуктом расщепления proBNP (108 аминокислот), который, в свою очередь, продуцируется расщеплением препрогормона pproBNP. BNP уже много лет

используется в качестве биомаркера сердечной дисфункции и сердечной недостаточности [93]. NT-proBNP это продукт расщепления proBNP, состоящий из 76 аминокислот, который также используется в качестве маркера сердечной недостаточности, даже если он не является физиологически активным гормоном. Периоды полураспада натрийуретических пептидов обычно находятся в следующем порядке: ANP <BNP <NT-proBNP, поэтому BNP и NT-proBNP измеряются при сердечной недостаточности из-за их более длительного периода полураспада. [94-98].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано, что повышенный уровень в крови общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицеридов наряду с низкой концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) увеличивает риск развития коронарной болезни сердца, связанной с атеросклерозом [99].

Регуляция продукции СРБ осуществляется маркерами в каскаде воспалительного ответа опосредованно через интерлейкин 6 (IL-6) [100, 101]. IL-6 является основным инициатором острофазового ответа гепатоцитов и основной детерминантой выработки СРБ. Экспериментальные исследования показывают, что эндотелий сосудов и гладкие мышцы клетки продуцируют IL-6<sub>20–26</sub>, и что транскрипты гена IL-6 экспрессируются в участках атеросклеротических поражений [102-103]. Учитывая роль IL-6 в регуляции СРБ и гипотезу о том, что атеросклероз в основном представляет собой хроническое воспалительное заболевание, прогностическая ценность IL-6 для сердечно-сосудистых ишемических событий оценивалась в проспективном когортном исследовании, и IL-6 был связан с повышенным риском ИМ [104]. Установлено, что по мере увеличения количества пораженных сосудов повышается уровень IL-6 [105].

Повышенный уровень фибриногена, протромбина и активатора плазминогена т.е. факторов свертывания крови наблюдаются при образовании тромбов что приводит к развитию атеросклероза и коронарной болезни сердца [106]. Повышенная концентрация фибриногена в плазме крови считается предиктором риска развития ССЗ [107].

Как видно из литературных данных по использованию индивидуальных клинико- инструментальных и биохимических маркеров в оценке риска наличия и выраженности ССЗ продемонстрирована их умеренная эффективность, что свидетельствует об актуальности поиска неинвазивных интегрированных биомаркеров и дает основание сформулировать положение о необходимости применения мультимаркерного подхода к выявлению ССЗ и оценке их выраженности.

Анализируя литературные данные по использованию персонализированных клинико-инструментальных и биохимических маркеров при оценке риска развития и тяжести ССЗ, можно предположить их умеренную эффективность, что свидетельствует об актуальности поиска новых неинвазивных интегрированных биомаркеров и дает обоснование сформулировать вывод о необходимости использования мультимаркерного

подхода к выявлению ССЗ. В этом случае знание особенностей взаимодействий miRNA с кандидатными генами ССЗ внесет большой вклад в прогностике данных заболеваний.

### 1.3 miRNA, биологическая роль и свойства

miRNA представляют собой обширный класс высококонсервативных одноцепочечных некодирующих эндогенных РНК длиной около 19-24 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, ингибируя трансляцию белка из мессенджера (mRNA) или способствуя его деградации [108,109]. Они функционируют путем прямого спаривания оснований с 3'UTR конкретных последовательностей mRNA-мишени. Следовательно, они играют важную роль в формировании транскриптомов и протеомов эукариотических организмов. Было подсчитано, что геном человека кодирует несколько тысяч miRNA [110]. Большинство генов miRNA расположены в интронах генов, кодирующих белок [111], контролируя 30% генов [112]. Широко признана важная роль miRNA как важных регуляторов многих биологических процессов, включая рост, пролиферацию, дифференцировку, миграцию, старение, апоптоз и ангиогенез клеток [113, 114]. Более того, аберрантная экспрессия и нарушение регуляции функции miRNA тесно связаны с раком, диабетом, ожирением, атеросклерозом и другими ССЗ [115–119].

#### 1.3.1 Номенклатура miRNA

За исключением нескольких ранее обнаруженных miRNA (таких как семейство let), номенклатура зрелых miRNA состоит из префикса «miR» и идентификационного номера, например miR-499. Pre-miRNA обозначены курсивом и префиксом «mir» в нижнем регистре. Трех- или четырехбуквенные префиксы указывают видовую принадлежность, например hsa-miR-101 у *Homo sapiens*. Дополнительная строчная буква добавляется к miRNA с похожими последовательностями, отличающимися только одним или двумя нуклеотидами, например miR-123a или miR-123b. Если две pre-miRNA, расположенные в разных сайтах генома, приводят к идентичной зрелой miRNA, miRNA помечается дополнительным дефисом и номером, например miR-194-1 или miR-194-2. Две разные miRNA, происходящие от одного и того же предшественника, названы в соответствии с их расположением на шпильке: miR-17-5p и miR-17-3p, или в зависимости от уровня их экспрессии: miR-123 или miR-123\*. Звездочка указывает на цепь miRNA, которая экспрессируется на более низком уровне [120].

#### 1.3.2 Биогенез (созревание) miRNA

Гены miRNA являются эволюционно консервативной составной частью клеточного генома. Они могут транскрибироваться как независимые единицы транскрипции в межгенных областях или в интронах и экзонах генов, кодирующих белок. Гены miRNA могут существовать индивидуально или

образовывать полицистронные кластеры, содержащие несколько компонентов miRNA [121]. miRNA транскрибируются в ядре с помощью РНК-полимеразы II в первичные miRNA (pri-miRNA), длина которых может составлять несколько килобаз (рисунок 1). Затем pri-miRNA расщепляются с помощью микропроцессорного комплекса Drosha-DGCR8. Такой вариант созревания miRNA называется каноническим путем [122].

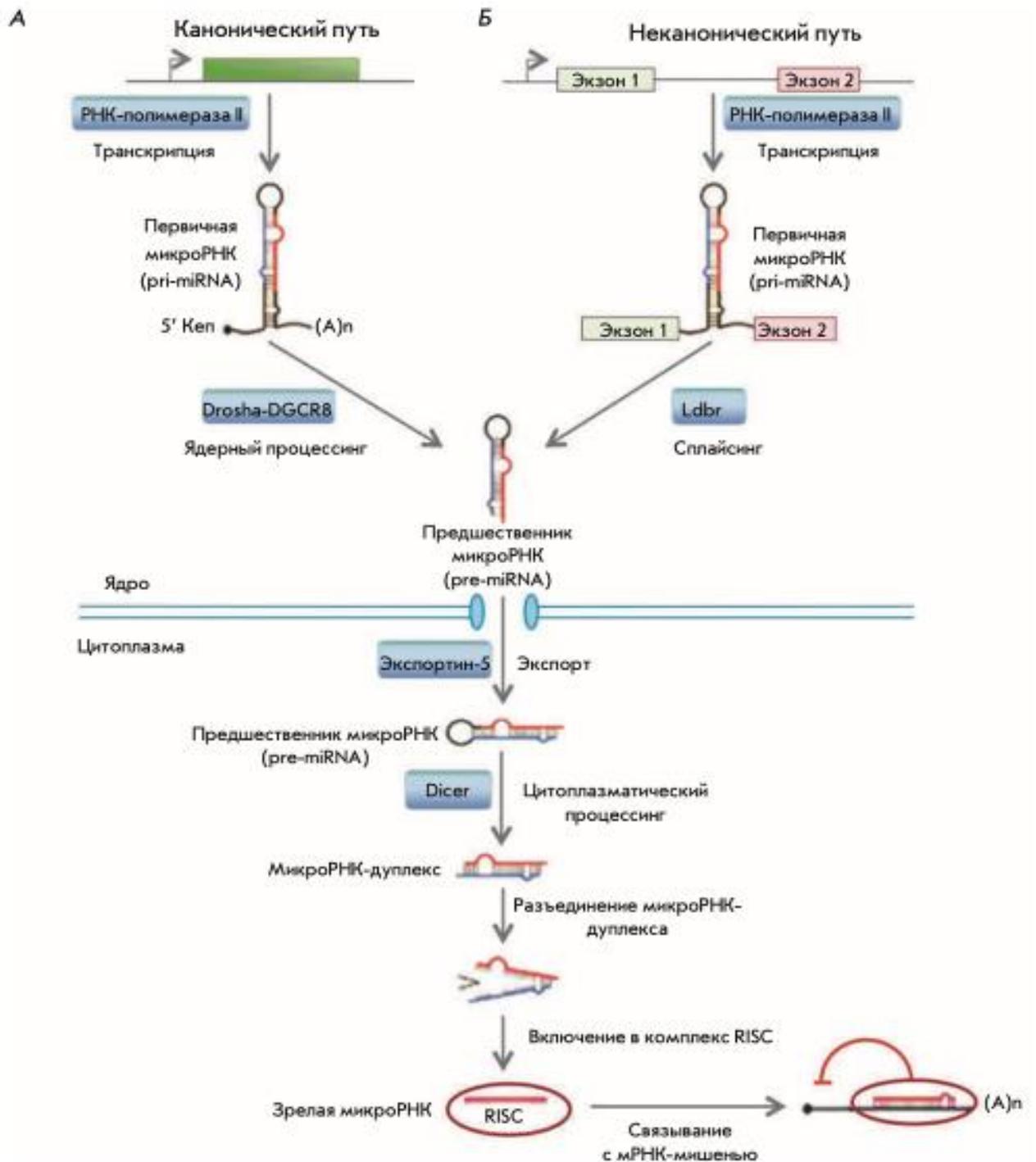


Рисунок 1- Биогенез miRNA. А – канонический путь образования pri-miRNA. Б – неканонический путь образования pri-miRNA [124]

Существуют еще несколько неканонических путей образования pri-miRNA, один из которых состоит в образовании pri-miRNA при сплайсинге коротких шпилечных интронов – митронов (mirtrons) и последующего вырезания pri-miRNA с помощью белка Ldb1 [123]. GTP-зависимый белок, Exportin-5, распознает короткий стержень из 2-3 нуклеотидов, выступающий на конце pre-miRNA, и транспортирует их из ядра в цитоплазму [121, с.1232]. Далее пути биогенеза miRNA объединяются, и предшественник miRNA (pre-miRNA) процессируется в цитоплазме с помощью фермента Dicer (РНКаза III) с образованием miRNA-duplex, цепи которого участвует в формировании РНК-индуцируемого комплекса RISC (RNA-induced silencing complex).

В цитоплазме pre-miRNA разрезается ферментом Dicer, содержащим каталитический центр РНКазы III до примерно 22-нуклеотидных двухцепочечных miRNA. Одна цепь, называемая направляющей цепью, загружается в RISC и становится зрелой miRNA, в то время как другая цепь разрушается или включается в микровезикулы и высвобождается из клетки [125].

И зрелые, и pre-miRNA могут быть обнаружены в микровезикулах [126]. Образование эффектора RISC, которое содержит белок Argonaute 2 (Ago2), позволяет miRNA связываться с mRNA-мишенями [121, с.1234; 127]. Сайты связывания RISC представляют собой комплементарные последовательности, присутствующие в основном в 3'UTR mRNA. В случаях полной комплементарности последовательностей miRNA - mRNA белок Ago2, обладающий эндонуклеазной активностью, расщепляет mRNA, что приводит к ее деградации. Если же полной комплементарности нет, то выключение достигается через предотвращение трансляции [121, с.1234-1235].

Большинство miRNA локализованы внутриклеточно, но некоторые из них попадают в кровь вместе с белками, например, Ago2, нуклеофозмин (NPM1) и HDL (High-density lipoproteins) или как компонент микровезикул клеточного происхождения (например, экзосомы или апоптотические тельца). miRNA могут высвобождаться в ответ на стимулы клеточной активации, повреждение или после гибели клетки [126]. miRNA транспортируются по организму и взаимодействуют с клетками путем слияния с клеточной мембраной или посредством связывания, опосредованного рецепторами, что позволяет предположить, что miRNA играют роль в межклеточной коммуникации [126, с. 484-485; 127]. Например, в ответ на повреждение ткани miR-126 транспортируется апоптотическими тельцами, происходящими из эндотелиальных клеток, в гладкомышечные клетки сосудов (VSMC), где он опосредует синтез хемокина CXCL12 для привлечения клеток-предшественников [128].

### 1.3.3. Кодирование miRNA в геноме

В последние годы биологические и биоинформатические подходы позволили обнаружить тысячи miRNA у растений, животных и вирусов. В настоящее время они собраны в miRBase, главном онлайн-хранилище

нуклеотидных последовательностей аннотированных miRNA. Текущая версия базы данных miRBase (<http://www.mirbase.org>) содержит более чем 28000 miRNA от 206 биологических видов, включая 1872 предшественника miRNA человека, которые производят около 2578 зрелых miRNA [129, 130].

Взаимосвязь между многообразием клеточного состава организма и числом различных miRNA подразумевает что развитие подобной системы регуляции может быть одним из значительных эволюционных факторов усложнения организации живого организма. Существование miRNA в совокупности с другими некодирующими РНК предположительно может соответствовать размеру генома и числу присутствующих в нем белок-кодирующих генов с фенотипической сложностью организма [131, 132]. У сложных многоклеточных организмов количество генов miRNA может исчисляться сотнями, в то время как у одноклеточных эукариот, например дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, они отсутствуют полностью [133-135].

Первоначально исследованные miRNA являлись продуктами процессинга транскриптов специализированных miRNA-кодирующих генов [136-138]. У животных несколько miRNA часто могут быть собраны в кластеры на одном полицистронном транскрипте. Одним из результатов этой близости является то, что кластер генов miRNA может контролироваться одними и теми же факторами транскрипции и, следовательно, может регулироваться одними и теми же или сходными регуляторными путями [139–141]. Также было высказано предположение, что miRNA в одном и том же кластере обладают ассоциированными регуляторными функциями и нацелены на одни и те же или родственные гены. Поскольку механизмы, такие как тандемная дупликация, могут быть одним из процессов, ведущих к увеличению числа сходных последовательностей в кластерах, можно ожидать, что у более консервативных miRNA наблюдается большую степень кластеризации в геноме по сравнению с более недавно возникшими miRNA [142, 143].

Основным источником «внутригенных» miRNA являются интроны, но при помощи биоинформатического анализа было предсказано, что существуют гены miRNA в экзонах и регуляторных областях генов, 3'UTR и 5'UTR [131, 140, 144-147]. miRNA могут быть моноцистронными со своими собственными промоторами или полицистронными, где несколько miRNA транскрибируются как кластер первичных транскриптов с общим промотором. Интронные miRNA обнаруживаются в интронах аннотированных генов, как кодирующих, так и некодирующих белки. Данные miRNA могут присутствовать как одна miRNA или как кластер из нескольких miRNA [140, с. 1902-1907; 147, с.242-244]. Считается, что интронные miRNA транскрибируются с того же промотора, что и их гены-хозяева, и процессируются из интронов транскриптов их генов. Экзонные miRNA встречаются гораздо реже, чем интронные, и часто перекрывают экзон и интрон некодирующего гена. Эти miRNA также транскрибируются с помощью промоторов их гена хозяина, и их созревание часто выключает функцию гена хозяина [148–153].

От сотен до тысяч генов miRNA были обнаружены у животных и растений, что указывает на эволюционно древнее происхождение miRNA и их регуляторные механизмы. Многие семейства генов miRNA являются консервативными среди видов, и эта консервативность служит широко используемым критерием для идентификации гомологичных генов miRNA [133, с. 1194-1196]. Более того, сайты-мишени miRNA также обнаруживают высокую консервативность среди близкородственных видов, указывая тем самым, что сходные пути и биологические процессы среди эволюционно расходящихся видов, вероятно, регулируются посредством одних и тех же консервативных miRNA [133, с.1197]. Последовательность функциональных участков miRNA эволюционно наиболее жестко закреплена, и эта консервативность снижается в ряду: 5'-концевой участок узнавания мишени; 3'-последовательность, содержащая нуклеотиды, участвующие в компенсаторном спаривании; центральная часть основной цепи miRNA; остальные части miRNA-дуплекса [133, с. 1194; 154–156]. При этом регуляторные области mRNA, в составе которых есть сайты связывания miRNA, также находятся под эволюционным давлением [157–159].

#### 1.3.4 Варианты взаимодействий miRNA с mRNA

miRNA связываются с mRNA в специфических комплементарных участках (target sites). Наиболее часто эти сайты встречаются в 3'UTR, но, в целом, обнаруживаются и в CDS, и даже в 5'UTR [160]. Как правило, сайт связывания на молекуле mRNA обладает высокой консервативностью, чтобы случайные мутации или полиморфизмы не нарушали синтез белка. При этом одна mRNA может быть мишенью для множества miRNA, и их совместное участие определяет степень подавления синтеза белка. В отличие от растений, у животных полная комплементарность miRNA гену-мишени встречается редко, считается, что для эффективного связывания RISC-комплекса достаточно комплементарности мишени молекуле лишь участка со второго по восьмой нуклеотид (нт) на 5'-конце молекулы miRNA, названного участком узнавания («seed») [161]. Действие RISC-комплекса условно разделяют на два этапа – распознавание мишени и осуществление регуляторного эффекта [162].

Основными вариантами seed-взаимодействий [8, с. 92-93; 163-166] являются: восьминуклеотидный сайт связывания: полное Уотсон-Криковское взаимодействие от второго до восьмого нуклеотида, где аденозин в mRNA последовательности противоположен первому нуклеотиду в последовательности miRNA; семинуклеотидный сайт связывания: полное Уотсон-Криковское взаимодействие от второго нуклеотида до восьмого, без аденозина в начале сайта связывания; семинуклеотидный сайт связывания A1: взаимодействие от второго нуклеотида до седьмого с помощью аденозина, противоположного первой позиции в miRNA; шестинуклеотидный сайт связывания: взаимодействие от второго нуклеотида до седьмого; шестинуклеотидный сайт связывания со смещением: взаимодействие от третьего до восьмого нуклеотида miRNA. Данные варианты Уотсон-

Крикковского взаимодействия miRNA с mRNA гена описаны в порядке убывания влияния miRNA на экспрессию гена. Присутствие аденозина, противоположного первому нуклеотиду в последовательности miRNA, важно, потому что аденозин специфически распознается в белке Argonaute, независимо от нуклеотида в последовательности miRNA [167].

Представленные выше варианты взаимодействия с мишенью могут дополнительно стабилизироваться за счет ассоциации одного или нескольких оснований на 3'-конце miRNA [168]. Взаимодействия на основе seed – участка еще называют каноническими взаимодействиями. Существует также ряд взаимодействий, основанных на неканонических сайтах узнавания. Различают центральные участки узнавания, где образуется сайт взаимодействия из 4 – 15 нуклеотидов в составе последовательности miRNA [156, с. 790; 169] а также форматы взаимодействия с мишенью, в которых участвуют нуклеотиды, разнесенные по последовательности miRNA [170, 171]. Низкая энергия связывания может негативно влиять на эффективность подавления трансляции [172], а при высокой степени комплементарности мишени miRNA в комплексе с Ago2 может катализировать гидролиз mRNA [173]. В силу описанных особенностей узнавания мишеней большинство miRNA не обладают строгой специфичностью, и способны регулировать до нескольких сотен мишеней [8, с. 94; 137, с.142; 168, с.215], причем связывание с множественными мишенями подтверждается экспериментальными данными [174]. При этом в одной мишени также могут присутствовать множественные сайты узнавания (одной или нескольких) miRNA, которые являются синергистами или антагонистами [175, 176]. Антагонистами по отношению друг к другу могут выступать и сайты связывания, находящиеся на разных mRNA [177]. Гибкость и конкурентность узнавания и связывания мишени приводят к формированию сложных регуляторных сетей, вовлекающих большее число экспрессируемых mRNA [178-179].

## **1.4. miRNA и сердечно-сосудистые заболевания**

### **1.4.1 miRNA и атеросклероз**

Недавние клинические и доклинические исследования показали, что miRNA контролируют количество ЛПНП и ЛПВП, тем самым улучшая понимание регуляторных цепей, контролирующих уровни липопротеинов в плазме. Благодаря своей способности модулировать экспрессию и функцию факторов транскрипции, ферментов и рецепторов miRNA контролируют метаболизм липопротеинов. Недавно в рамках полногеномного исследования ассоциаций (GWAS) изучалась связь между однонуклеотидными полиморфизмами и аномалиями липидов плазмы и обнаружена интересная связь с 69 miRNA и липидами крови [180]. Некоторые из них (например, miR-148a, miR-128-1, miR-130b и miR-301b) были идентифицированы как эффективные модуляторы ключевых генов метаболизма липопротеинов, таких как *ABCA1* и *LDLR*. Экспрессия *LDLR* в печени способствует выведению циркулирующих частиц ЛПНП и является основным детерминантом уровня

холестерина в плазме, тогда как *ABCA1* опосредует однонаправленный отток фосфолипидов и холестерина к аполипопротеинам и ЛПВП [181]. Отток холестерина из макрофагов является главным механизмом антиатерогенного действия липопротеидов высокой плотности. Среди соответствующих эффекторов, *ABCA1* играет центральную роль в контроле оттока холестерина через клеточную мембрану к безлипидному апоА-1, чтобы опосредовать как биогенез ЛПВП в печени, так и удаление избыточного холестерина из периферических клеток, особенно из макрофагов в атеросклеротических бляшках. Следует отметить, что область 3'UTR гена *ABCA1* является одной из самых длинных в геноме человека и включает многочисленные консервативные сайты связывания для miRNA, включая miR-33 [182-184], miR-758 [185], miR-128 [186], miR-144 [187], miR-148a [188], miR-106 [189] и другие [190]. Из них, ингибирование miR-33, miR-144, miR-128 и miR-148a также было протестировано *in vivo* и показало, что оно увеличивает уровни холестерина ЛВП в плазме у мышей и обезьян. Заключительным этапом обратного транспорта холестерина является избирательное поглощение холестерина ЛВП печенью, которое опосредуется сквенджер-рецептором класса В1 (SR-B1). Было продемонстрировано, что miR-223, miR-455-5p, miR-96, miR-185 и miR-125a подавляют печеночный SR-B1, обеспечивая дополнительный механизм, который модулирует транспорт холестерина ЛВП и может способствовать развитию атеросклероза [191,192]. Когда возникает дислипидемия, особенно при нарушенных моделях кровотока, эндотелий активируется провоспалительными цитокинами и окисленными липопротеинами. Активация эндотелиальных клеток способствует привлечению лейкоцитов из крови во внесосудистые ткани, тем самым внося вклад в патогенез атеросклероза [193]. В этом процессе участвуют несколько сигнальных путей, в значительной степени способствуя сигнальному пути транскрипционного фактора NF-κB. В эндотелии передача сигнала NF-κB модулирует экспрессию многочисленных провоспалительных генов, участвующих в клеточной адгезии, таких как E- и P-селектин, молекула адгезии сосудистых клеток 1 (*VCAM-1*) и молекула межклеточной адгезии 1 (*ICAM-1*), а также различные хемокины и цитокины [194, 195]. Как одна из наиболее высоко экспрессируемых miRNA в эндотелиальных клетках, miR-126-3p вмешивается в этот процесс, ингибируя экспрессию *VCAM-1* и препятствуя адгезии лейкоцитов к ЭК *in vitro* [196]. MiR-31 и miR-17-3p непосредственно нацелены на экспрессию E-селектина и *ICAM-1*, соответственно, действуя как тормоз для TNFα-индуцированной активации ЭК [197]. Наконец, miR-155 и miR-221/222 ингибируют индуцированный ангиотензином II воспалительный ответ в ЭК, воздействуя на фактор транскрипции Ets-1 и его нижестоящие гены, такие как *VCAM-1* и хемоаттрактантный белок моноцитов [198]. Влияние основных miRNA на клеточные механизмы атеросклероза показано на рисунке 2.

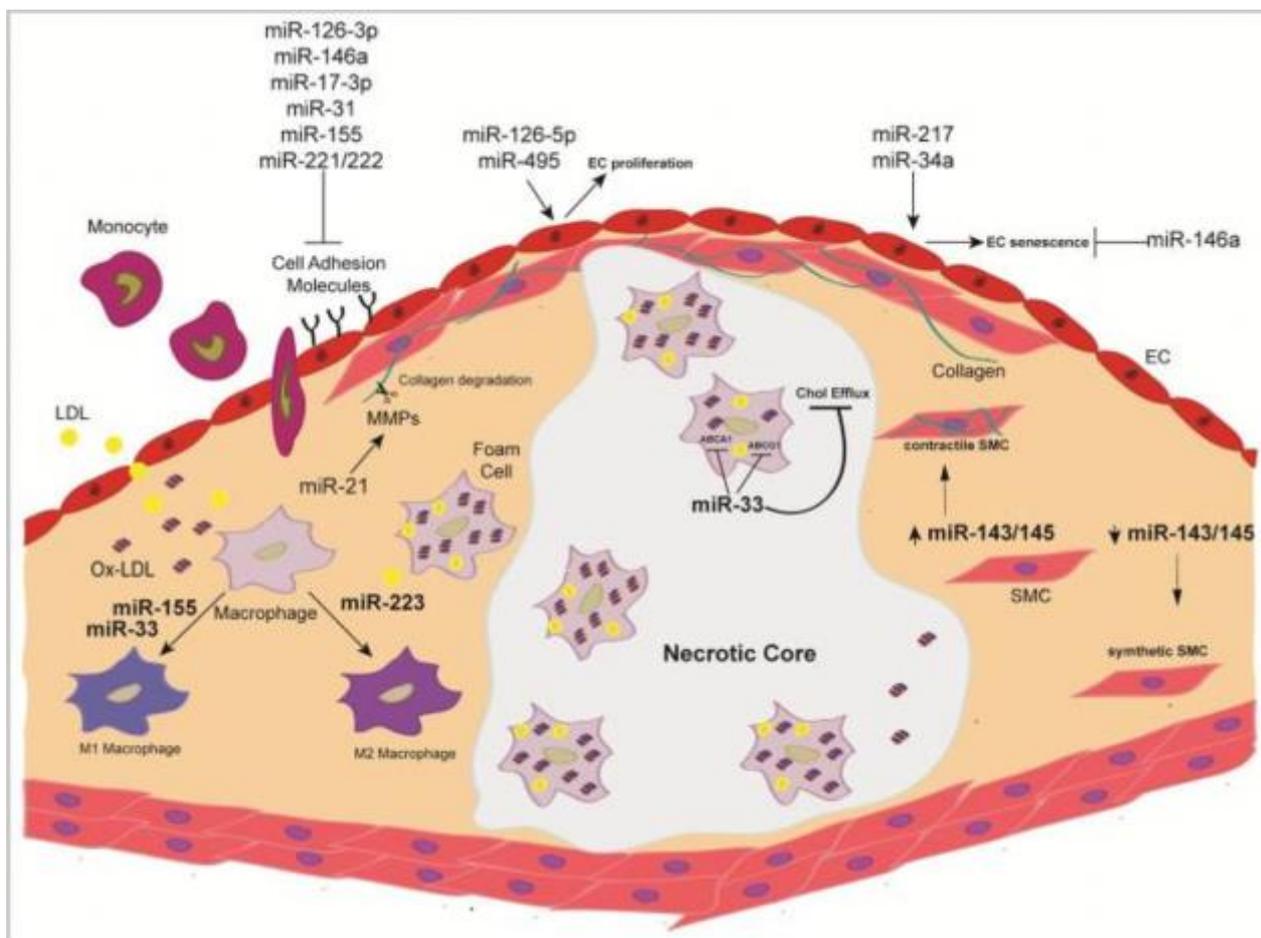


Рисунок 2 - Влияние основных miRNA на клеточные механизмы атеросклероза [199]

Даже если рост ЭК происходит довольно спорадически в сосудистой сети взрослых, недавно было установлено, что miRNA могут влиять на пролиферацию эндотелия. Повышенный оборот ЭК в основном происходит на участках предрасположенности к атеросклерозу в ответ на повышенные уровни вызванной стрессом гибели и отслоения ЭК [200, 201]. В этих условиях miR-126, как было показано, регулирует пролиферацию эндотелия. Хотя обе цепи этой miRNA присутствуют и функционируют в ЭК, только цепь miR-126-5p влияет на пролиферацию ЭК, улучшая реэндотелизацию после сосудистого повреждения за счет воздействия на белок дельта гомолог 1 (DLK1) [202]. VSMC играют важную роль в развитии атеросклероза, особенно благодаря их переходу от «сократительного» к «синтетическому» фенотипу. Действительно, помимо более высоких скоростей миграции и пролиферации, синтетические VSMC экспрессируют более высокие пропорции липопротеинов и рецепторов-скавенджеров, которые могут способствовать патологическому захвату липидов [203]. В последние годы было показано, что miRNA участвуют в фенотипическом переключении VSMC, особенно кластер - 143/-145, который может направлять VSMC и регулировать их покоящийся фенотип по сравнению с пролиферативным фенотипом [204]. miR-143/-145 в большом количестве экспрессируются в VSMC, а также могут поглощаться ими из микровезикул,

выходящих из ЭК [205]. Было показано, что после нагрузки VSMC холестерином miR-143/-145 участвует в их превращении в дисфункциональный макрофагоподобный фенотип. Эффекты miR-143/-145 на дифференцировку VSMC и реакцию на повреждение являются следствием воздействия на некоторые гены, такие как *KLF-4*, *KLF-5* и *ACE* [206, 207].

#### 1.4.2 miRNA и ишемическая болезнь сердца

Недавно miRNA были предложены в качестве потенциального биомаркера для использования в диагностике ИБС [208]. Например, идентифицированы miRNA, которые участвуют в образовании атеросклеротических бляшек, что соответственно приводит к развитию ИБС. Например, miR-21 участвует в модификациях эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению функциональности этих клеток [209]. MiR-155, miR-124 и miR-146 участвуют в активации моноцитов и созревании макрофагов [210-212]; miR-122, miR-33 в повышении уровня ЛПНП [213,214]; miR-126, miR-92a и miR-27 в формировании фиброзной покрышки [215-217]. Li с соавторами также доказали, что молекулы miRNA могут использоваться для диагностики, лечения и мониторинга многих заболеваний [218].

Они также полезны для стратификации пациентов с ИБС и даже типа острого коронарного синдрома в разных группах. Например, исследование, проведенное Ward и соавторами, показали, что miRNA-25-3p, miRNA-221-3p и miRNA-374b-5p сильно связаны с ИМ с подъемом сегмента ST (STEMI), а miRNAs 221-3p и 483-5p сильно коррелируют с ИМ с элевацией ST [219]. Wang и соавторы. выявили, что циркулирующие уровни miRNA-31 и miRNA-720 могут сыграть потенциальную роль для раннего выявления ИБС. Они доказали, что эти miRNA могут регулировать функцию предшественников эндотелиальных клеток посредством подавления FAT4 и рецептора тромбосана A2, которые рано экспрессируются в предшественниках эндотелиальных клеток пациентов с ИБС [220]. Их экспрессия была заметно ниже у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС. С другой стороны, Hulsmans с соавторами продемонстрировали понижающую регуляцию трех изоформ miRNA-181, происходящих из моноцитов при ИБС. В частности, miRNA-181-а была связана с ИБС даже после установления риска ожирения и метаболического синдрома [221]. Bialek с соавторами также показали, что циркулирующая miRNA-208a является интересным и многообещающим кандидатом на роль нового биомаркера, высвобождаемого сразу после начала инфаркта миокарда. Высокие концентрации miRNA-208a наблюдались раньше, чем традиционные биомаркеры cTnI и КК-МВ. Это означает, что miRNA будут играть важную роль в качестве ранних биомаркеров в отделении неотложной помощи, чем традиционные маркеры [222].

Одно исследование, в котором анализировались уровни miRNA у пациентов со стабильной ИБС, показало, что у них были снижены уровни miRNA, экспрессируемые в ЭК (miRNA-17, miRNA-126, miRNA-92a), гладкомышечных клетках (miRNA-145) и моноцитах (miRNA-155) по

сравнению со здоровой контрольной группой. В то же время в кардиомиоцитах была повышена экспрессия miRNA-133 и miRNA-208a [223].

В другом исследовании у пациентов с ангиографически подтвержденным диагнозом ИБС по сравнению со здоровыми людьми было отмечено снижение экспрессии следующих miRNA: miRNA-19a, miRNA-29a, miRNA-145, miRNA-150, miRNA-155, miRNA-181d, miRNA-222, miRNA-342, miRNA-378, miRNA-484 в цельной крови. Однако при сравнении экспрессии этих десяти семейств miRNA в группе больных ИБС с лицами без атеросклеротического поражения коронарных артерий, различий в уровне экспрессии miRNA не обнаружено. Это позволило авторам сделать предположение, что данные miRNA могут быть ассоциированы с субклиническим атеросклерозом [224].

#### 1.4.3 miRNA и инфаркт миокарда

Ишемия и реперфузионное повреждение, связанное с ИМ, приводит к ремоделированию миокарда, которое регулируется различными miRNA. Активация сигнальных путей стресса запускает изменения в экспрессии miRNA - miR-24, miR-320 и miR-29 подавляются при инфаркте миокарда. MiR-24 ингибирует трансляцию проапоптотического белка Bim. Восстановление miR-24 до физиологических уровней с помощью специфических имитаторов miRNA ослабляет апоптоз и уменьшает размер рубца [225]. Проапоптотические свойства приписываются miR-320, которая негативно регулирует белок теплового шока 20 (HSP20), который функционирует как протектор клеток после ишемического повреждения [225, с.77]. MiR-29 контролирует гены, кодирующие коллаген (*COL1A1*, *COL1A2*, *COL3A1*) и белки внеклеточного матрикса, включая фибриллин (*FBN1*) и эластин (*ELN1*). Низкая экспрессия miR-29 после инфаркта миокарда приводит к образованию рубцов [226]. Кроме этого, экспрессия miR-199 подавляется в сердечных миоцитах во время кислородного голодания, что индуцирует ее гены-мишени: фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (*HIF-1α*) и сиртуин 1 (*SIRT1*) и последующую активацию путей, запускаемых гипоксией. Восстановление физиологических уровней miR-199 ингибирует экспрессию *HIF-1α* и стабилизирует экспрессию опухолевого супрессора p53, ответственного за поддержание целостности генома, что приводит к снижению апоптоза [227]. Экспрессия семейства miR-15/16 и miR-499 увеличивается после инфаркта миокарда [228]. Семейство miR-15/16 регулирует пролиферацию и выживаемость кардиомиоцитов в ответ на повреждение, а его ингибирование защищает кардиомиоциты от апоптоза [229]. MiR-499 влияет на апоптоз кардиомиоцитов, подавляя регуляцию динамина-родственного белка 1 (Drp1), которые участвуют в делении митохондрий. Согласно литературным данным, повышающая регуляция miR-499 снижает апоптоз и размер инфаркта, в то время как нокдаун miR-499 имеет противоположный эффект. Напротив, другое исследование показало, что сверхэкспрессия miR-499 в сердце может привести к гипертрофии кардиомиоцитов и кардиомиопатии, предполагая несоответствия, которые могут быть вызваны острой или хронической

модуляцией miRNA [230]. MiR-214, экспрессия которой увеличивается в тканях мыши и человека после инфаркта миокарда, оказывает защитный эффект во время ишемии/реперфузии. Уменьшение экспрессии miR-214 увеличивает риск травмы и смертность после инфаркта миокарда [231].

Было показано, что miR-208a, которая кодируется в интроне гена тяжелых цепей  $\beta$ -миозина ( $\beta$ -MHC), участвует в ремоделировании сердца, вызывая гипертрофию кардиомиоцитов, фиброз и повышая экспрессию гена тяжелых цепей  $\alpha$ -миозина ( $\alpha$ -MHC). Сверхэкспрессия miR-208a приводит к развитию гипертрофии, а делеция – к нарушению сердечной проводимости. *THRAP1* и *MSTN* считаются генами-мишенями для miR-208a, которые являются двумя негативно регулируемыми факторами мышечного роста и гипертрофии сердца [229, с.1175]. MiR-21 способствует гипертрофии и фиброзу миоцитов, подавляя фактор транскрипции *Sprouty2*, который контролирует сигнальный путь ERK-MAPK. Специфическое antimiR-опосредованное ингибирование miR-21 блокирует этот каскад и приводит к снижению как гипертрофии, так и фиброза [232, 233]. Однако генетическая делеция miR-21 не изменяет патологический ответ сердца на перегрузку давлением. MiR-21 играет сложную роль в патофизиологии болезней сердца, которая требует дальнейшего изучения. Другая возможность может заключаться в существовании компенсаторного механизма, выявляемого при перманентном нокдауне miR-21 [229, с.1177].

Идентификация miRNA, ассоциированных с ССЗ, представляет большой интерес и потенциально может существенным образом повлиять на диагностику и лечение этого заболевания. Использование miRNA в клинической медицине в качестве диагностических и прогностических биомаркеров является предметом широкого изучения, но весьма далеко от практической реализации. Пока не созданы диагностические панели, основанные на оценке уровней циркулирующих miRNA, которые были бы более чувствительны, специфичны и экономически выгодны, чем существующие на данный момент маркеры.

Поскольку было бы желательно иметь более низкие затраты на диагностику заболевания, желательно минимизировать количество ассоциаций miRNA и генов-мишеней. Однако в случае полигенных заболеваний разработка таких методов может быть затруднена, поскольку неизвестно, какой ген и какая miRNA вызывают заболевание конкретного пациента. Следовательно, для начала необходимо выбрать список приоритетных генов для диагностики, а затем проверить, какая miRNA может влиять на экспрессию белка. С программой MirTarget это легко установить, и, если задействованы альтернативные miRNA, определить конкурентоспособность miRNA. Результаты настоящего исследования демонстрируют эффективность этого подхода.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Материалы

В настоящих исследованиях в качестве материалов были взяты нуклеотидные последовательности miRNA и генов человека, которые участвуют в изученных ССЗ. Были использованы 2565 нуклеотидных последовательностей miRNA человека из базы данных miRBase (<http://mirbase.org>) и 3707 miRNA из публикации Londin и др. [234]. Списки кандидатных генов ССЗ были составлены на основе научных публикаций из базы данных PubMed. Непосредственно нуклеотидные последовательности mRNA генов человека были взяты из базы данных Genbank Национального центра биотехнологической информации, NCBI. Информация о вовлечении изученных генов в те или иные биологические процессы была взята из баз данных UniProt Knowledgebase и GeneCards: The Human Gene Database. Значения экспрессии mRNA изученных генов были взяты из базы данных Human Protein Atlas (<https://www.proteinatlas.org>). Также из базы данных Genbank были взяты нуклеотидные последовательности ортологичных генов при изучении эволюционной филогении взаимодействий исследованных miRNA и mRNA. При анализе аминокислотных последовательностей ортологичных генов использовали базу данных Киотской энциклопедии генов и геномов KEGG orthology (<https://www.genome.jp/kegg>). В таблице 1 приведены виды организмов, которые были взяты при изучении консервативности сайтов связывания miRNA. Данные организмы были выбраны на основе выявленных ортологичных генов среди изученных генов-мишеней атеросклероза, ИБС и ИМ.

Таблица 1 - Список видовых названий организмов с сокращениями

Название видов	Сокращенные названия	Название видов	Сокращенные названия
<i>Acinonyx jubatus</i>	<i>Aju</i>	<i>Macaca nemestrina</i>	<i>Mne</i>
<i>Callithrix jacchus</i>	<i>Cja</i>	<i>Nomascus leucogenys</i>	<i>Nle</i>
<i>Chlorocebus sabaues</i>	<i>Csa</i>	<i>Pan paniscus</i>	<i>Ppa</i>
<i>Equus asinus</i>	<i>Eas</i>	<i>Pan troglodytes</i>	<i>Ptr</i>
<i>Equus caballus</i>	<i>Eca</i>	<i>Papio Anubis</i>	<i>Pan</i>
<i>Felis catus</i>	<i>Fca</i>	<i>Pongo abelii</i>	<i>Pab</i>
<i>Gorilla gorilla</i>	<i>Ggo</i>	<i>Rhinopithecus bieti</i>	<i>Rbi</i>
<i>Homo sapiens</i>	<i>Hsa</i>	<i>Rhinopithecus roxellana</i>	<i>Rro</i>
<i>Macaca fascicularis</i>	<i>Mfa</i>	<i>Saimiri boliviensis</i>	<i>Sbo</i>
<i>Macaca mulatta</i>	<i>Mml</i>		

Были составлены базы данных кандидатных генов атеросклероза, ИБС и ИМ. В приложениях А.1, А.2 и А.3 настоящей научной работы представлена

расшифровка наименований изученных генов-мишеней, а также информация о том в какие биологические процессы вовлечены белковые продукты данных кандидатных генов, которые непосредственно влияют на развитие ССЗ. Ранее в диссертации исследователя Пинского И.В. были изучены базы данных атеросклероза, ИБС и ИМ [235], а в диссертации исследователя Юриковой О.Ю. была изучена база генов-мишеней ИМ только с показателем RPKM (reads per kilobase per million of mapped reads) выше 30 [236]. В данной научной работе базы данных кандидатных генов атеросклероза, ИБС и ИМ были значительно увеличены в отношении количества исследованных генов, была добавлена информация функциональных групп белковых продуктов изученных генов. В таблице 2 представлены наименования кандидатных генов атеросклероза и ссылки на публикации из базы PubMed. Всего было выявлено 234 кандидатных генов, где 171 ген является мишенью различных miRNA.

Таблица 2 – Гены, участвующие в развитии болезни атеросклероза с указанием PMID публикаций из базы данных PubMed [237]

Ген	PMID	Ген	PMID	Ген	PMID	Ген	PMID
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>ABCA1</i>	29524862	<i>CETP</i>	10978244	<i>IL32</i>	29524862	<i>PROC</i>	29531048
<i>ABCA8</i>	28882873	<i>CH13L1</i>	29344304	<i>IRS2</i>	28608285	<i>PSMA6</i>	22310064
<i>ABCG1</i>	29533793	<i>COMT</i>	22790479	<i>ITGA2</i>	25037058	<i>PTGS2</i>	29420356
<i>ABCG5</i>	29518749	<i>CPE</i>	18080843	<i>KDR</i>	28513999	<i>PTH</i>	29400142
<i>ABCG8</i>	29353227	<i>CRP</i>	29506713	<i>KLF2</i>	29407891	<i>PTPN22</i>	28874816
<i>ABO</i>	29290540	<i>CTSL</i>	26163874	<i>LCN2</i>	29395573	<i>PTX3</i>	28409410
<i>ACE</i>	29511113	<i>CX3CL1</i>	29433150	<i>LDLR</i>	29428127	<i>RBP4</i>	28122883
<i>ACE2</i>	29407880	<i>CX3CR1</i>	29505094	<i>LEPR</i>	29441627	<i>RETN</i>	27775434
<i>ADAM10</i>	28473446	<i>CXCL10</i>	29858401	<i>LGALS2</i>	27903268	<i>RGS5</i>	25363362
<i>ADAM15</i>	22904271	<i>CXCL12</i>	29304539	<i>LIPC</i>	27172975	<i>ROCK1</i>	29324316
<i>ADAM17</i>	29499360	<i>CXCL13</i>	29520270	<i>LMNA</i>	27172975	<i>RTN3</i>	21964562
<i>ADAM33</i>	25089553	<i>CXCL16</i>	28975971	<i>LPCAT3</i>	29866392	<i>RTN4</i>	24372562
<i>ADAM9</i>	27827458	<i>CXCL5</i>	29198385	<i>LPL</i>	29175215	<i>RYR3</i>	24423397
<i>ADAMTS13</i>	29434246	<i>CXCR3</i>	29150407	<i>LRP6</i>	28143713	<i>SI00A12</i>	29080693
<i>ADAMTS7</i>	29089340	<i>CXCR4</i>	28450349	<i>LTA</i>	26707826	<i>SI00A9</i>	28746820
<i>ADCY9</i>	29674325	<i>CXCR6</i>	28647282	<i>LTA4H</i>	29413439	<i>SCAP</i>	29596892
<i>ADIPOQ</i>	29156813	<i>CYBA</i>	28688762	<i>MIF</i>	29543531	<i>SELE</i>	28881271
<i>ADIPOR1</i>	29410350	<i>CYP11B2</i>	28052878	<i>MMP1</i>	29363163	<i>SELP</i>	28855423
<i>ADIPOR2</i>	28338883	<i>CYP27A1</i>	29191818	<i>MMP2</i>	29777873	<i>SELPLG</i>	23337395
<i>ADM</i>	28256493	<i>CYP2C19</i>	29500141	<i>MMP3</i>	28785062	<i>SERPINE1</i>	28976221
<i>ADRB3</i>	26410617	<i>CYP2C9</i>	28520385	<i>MRI</i>	29520165	<i>SHBG</i>	29408955
<i>ADTRP</i>	28645652	<i>CYP2E1</i>	28650933	<i>MMP8</i>	19745165	<i>SIRT1</i>	29366775
<i>AGER</i>	28642238	<i>DAP</i>	28304221	<i>MPO</i>	31043077	<i>SOAT1</i>	29567472
<i>AGT</i>	29344922	<i>DKK1</i>	28812103	<i>MTHFR</i>	29444504	<i>SOCS1</i>	29540859
<i>AGTR1</i>	28566152	<i>DPP4</i>	29127241	<i>NAT2</i>	24423365	<i>SOCS3</i>	29197574
<i>AGTR2</i>	28533289	<i>EPHX2</i>	26453326	<i>NCEH1</i>	26792864	<i>SP-D</i>	28472244
<i>AGXT2</i>	28357606	<i>F11R</i>	29283236	<i>NFE2L2</i>	29287777	<i>SPP1</i>	28990744
<i>AHSG</i>	28379451	<i>FADS2</i>	28957329	<i>NGF</i>	28800073	<i>STAT1</i>	29540859
<i>ALDH2</i>	28858301	<i>FASLG</i>	24534457	<i>NLRP3</i>	28596375	<i>TFPI</i>	28663071
<i>ALOX15</i>	29068244	<i>FGF21</i>	29351855	<i>NOD2</i>	26814423	<i>TGF-β1</i>	29392300

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>ALOX5AP</i>	26883866	<i>FGF23</i>	29400142	<i>NOS1AP</i>	23347024	<i>THBD</i>	26888356
<i>ANGPT2</i>	27767064	<i>FLT1</i>	28301910	<i>NOS3</i>	29437019	<i>THBS2</i>	27159506
<i>ANGPTL2</i>	28158589	<i>FOXP3</i>	29524861	<i>NOX1</i>	29348119	<i>THP-1</i>	29803178
<i>ANGPTL4</i>	28984319	<i>GAS6</i>	28233091	<i>NPCI</i>	29479887	<i>TIMP3</i>	28807411
<i>ANXA5</i>	29267398	<i>GDF15</i>	28846098	<i>NPY</i>	29310113	<i>TLR</i>	28474755
<i>APH1B</i>	27573188	<i>GPR132</i>	29796244	<i>NR4A1</i>	29470798	<i>TLR2</i>	27795867
<i>APLN</i>	29336478	<i>GNB3</i>	27990099	<i>NR4A2</i>	28771574	<i>TLR4</i>	29883748
<i>APOA1</i>	29524862	<i>GSTM1</i>	29658969	<i>OLR1</i>	18221114	<i>TLR9</i>	29858401
<i>APOA5</i>	29452893	<i>GSTO1</i>	28215799	<i>PAR2</i>	29599135	<i>TM6SF2</i>	28449094
<i>APOB</i>	29539583	<i>GSTP1</i>	29402793	<i>PCSK9</i>	29748315	<i>TNC</i>	29325370
<i>APOC1</i>	29367937	<i>HACD4</i>	29031776	<i>PDE4D</i>	28225001	<i>TNF</i>	29283509
<i>APOE</i>	29543531	<i>HBEGF</i>	23392541	<i>PDGFD</i>	26062773	<i>TNFRSF11B</i>	29262817
<i>APOL1</i>	28850570	<i>HDAC9</i>	28855441	<i>PDZK1</i>	29853191	<i>TNFSF10</i>	26924459
<i>BDNF</i>	28678593	<i>HGF</i>	29247718	<i>Pin1</i>	28986099	<i>TNFSF12</i>	28390291
<i>BRAP</i>	29016630	<i>HIF1<math>\alpha</math></i>	28882872	<i>PF4</i>	29198385	<i>TNFSF4</i>	27249230
<i>BRCA1</i>	28698603	<i>HMOX1</i>	29354066	<i>PHACTR1</i>	27187934	<i>TNNT2</i>	26868212
<i>CAPN10</i>	15793266	<i>HNFI1A</i>	29424957	<i>PLA2G10</i>	25583995	<i>TRIB3</i>	28249916
<i>CCL11</i>	28873081	<i>HP</i>	29438482	<i>PLA2G7</i>	29169030	<i>TSPO</i>	27225517
<i>CCR5</i>	21133894	<i>ICAM1</i>	29460197	<i>PLTP</i>	29274325	<i>UCP2</i>	28792088
<i>CD14</i>	17098305	<i>ID3</i>	29593730	<i>PNPLA3</i>	28554682	<i>USF1</i>	26819196
<i>CD36</i>	29534172	<i>IGF1</i>	29294200	<i>PON1</i>	29879989	<i>UTS2R</i>	25175740
<i>CD4</i>	31998318	<i>IGF1R</i>	29499305	<i>PON2</i>	29404699	<i>VCAM1</i>	29373982
<i>CD40</i>	17482093	<i>IGFBP1</i>	25978399	<i>PON3</i>	27771368	<i>VDR</i>	33333229
<i>CD59</i>	24084445	<i>IL10</i>	29487597	<i>PPARA</i>	28131045	<i>VEGFA</i>	29425557
<i>CDC42</i>	25057989	<i>IL15</i>	28923712	<i>PPARD</i>	28128413	<i>VWF</i>	29348121
<i>CDK5</i>	22753194	<i>IL17A</i>	28762907	<i>PPARG</i>	29116943	<i>WNT5A</i>	29474941
<i>CDKN1C</i>	17351341	<i>IL18</i>	28345767	<i>PPARGC1A</i>	27312223	<i>XBPI</i>	28620068
<i>CDKN2A</i>	21868699	<i>IL1RN</i>	26824441	<i>PPP3R1</i>	28827117	<i>ZBTB46</i>	29884909
<i>CEL</i>	16166077	<i>IL27</i>	29176764	<i>PRKAR2B</i>	21415270	<i>ZNF202</i>	26922321

База данных генов, участвующих в ИБС для изучения включала 210 нуклеотидных последовательностей, из которых 145 имели ассоциации с различными miRNA (таблица 3).

Таблица 3 – Гены, участвующие в развитии ИБС с указанием PMID публикаций из базы данных PubMed [238]

Ген	PMID	Ген	PMID	Ген	PMID	Ген	PMID
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>ABCA1</i>	24942079	<i>CSMD1</i>	19132087	<i>HMGCR</i>	25084356	<i>NOS1</i>	24713495
<i>ABCB1</i>	25118983	<i>CTCF</i>	19060911	<i>HMOX1</i>	24762402	<i>NOS3</i>	25304051
<i>ABCC6</i>	29722917	<i>CTH</i>	29173085	<i>HNFI1A</i>	25202455	<i>NPCI</i>	20955564
<i>ABCG8</i>	24691589	<i>CX3CR1</i>	22897138	<i>HP</i>	24535155	<i>NPC1L1</i>	25445133
<i>ABO</i>	25449469	<i>CXCL10</i>	18617279	<i>HSPA8</i>	20300519	<i>NQO1</i>	18950733
<i>ACAT1</i>	29179498	<i>CXCL12</i>	23531450	<i>HTR2A</i>	24770757	<i>PCSK9</i>	25496400
<i>ACE</i>	25501306	<i>CXCL16</i>	19954776	<i>HTR2C</i>	24770757	<i>PDGFD</i>	22704460
<i>ACE2</i>	24142614	<i>CXCR4</i>	29581828	<i>ICAM1</i>	25503951	<i>Pla2g5</i>	24959594

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>ADIPOQ</i>	24843760	<i>CXCL8</i>	21731663	<i>IFNG</i>	22189538	<i>PLA2G7</i>	25587968
<i>ADORA2A</i>	29396305	<i>CXCR6</i>	21233446	<i>IGF1</i>	23160066	<i>PON1</i>	24918121
<i>ADORA3</i>	21675873	<i>CYBA</i>	24477591	<i>IGFBP3</i>	21915365	<i>PON2</i>	23742759
<i>AGER</i>	23894685	<i>CYP1A1</i>	25189712	<i>IL10</i>	25296499	<i>PON3</i>	25405733
<i>AGT</i>	22791700	<i>CYP2C19</i>	25647335	<i>IL15</i>	24603895	<i>PPARA</i>	23583468
<i>AGTR1</i>	22782431	<i>CYP2C8</i>	21047199	<i>IL18</i>	24040261	<i>PPARD</i>	22277050
<i>AGTR2</i>	24385301	<i>CYP2J2</i>	23684773	<i>IL1B</i>	22768033	<i>PPARG</i>	25371662
<i>ALDH2</i>	24606814	<i>CYP3A4</i>	21199372	<i>IL1RL1</i>	28110258	<i>PPP1R3B</i>	20864672
<i>ALOX5AP</i>	22726381	<i>CYP3A5</i>	29242847	<i>IL37</i>	28181534	<i>PRKAR2B</i>	33483740
<i>AMIGO2</i>	29718531	<i>DAB2IP</i>	21444365	<i>IL4</i>	25189918	<i>PRKCH</i>	21625852
<i>AMPD1</i>	24508110	<i>DDAH2</i>	22923027	<i>IL6R</i>	24971337	<i>RBP4</i>	25479076
<i>ANGPT2</i>	23190218	<i>DNMT1</i>	29410709	<i>INSIG1</i>	18989534	<i>RETN</i>	17727677
<i>ANGPTL4</i>	20829508	<i>DNAH11</i>	19060911	<i>INSIG2</i>	18989534	<i>Scarb1</i>	15681296
<i>ANKS1A</i>	29695241	<i>DOCK7</i>	21860704	<i>IRF8</i>	23661672	<i>SELE</i>	24458828
<i>APLNR</i>	29883719	<i>EBF1</i>	29789399	<i>ITGA2</i>	20485444	<i>SELP</i>	24504449
<i>APOA1</i>	25170076	<i>EDN1</i>	29654172	<i>ITGB3</i>	24437179	<i>SELPLG</i>	14641238
<i>APOA2</i>	20855565	<i>EDNRA</i>	29396305	<i>ITIH4</i>	24023573	<i>SERPINE1</i>	25419432
<i>APOA5</i>	25127531	<i>EGFR</i>	29328373	<i>KALRN</i>	25316661	<i>SH2B3</i>	28938645
<i>APOB</i>	25537066	<i>ENPP1</i>	18664022	<i>KCNJ11</i>	24068186	<i>SIRT1</i>	29409011
<i>APOC2</i>	15793777	<i>EPHX1</i>	20693709	<i>KCNK5</i>	28957430	<i>SLC22A3</i>	27893421
<i>APOC3</i>	24941082	<i>EPHX2</i>	21642892	<i>KIF6</i>	23236363	<i>SLC2A9</i>	25634581
<i>APOE</i>	25332476	<i>ESR1</i>	20153472	<i>LCAT</i>	25110219	<i>SLCO1B1</i>	29242847
<i>AS3MT</i>	22341486	<i>ESR2</i>	16099331	<i>LDLR</i>	24900971	<i>SMARCA4</i>	24902015
<i>ATG5</i>	29316542	<i>F2</i>	21332313	<i>LEPR</i>	19567438	<i>SUMO4</i>	23042402
<i>BRCA2</i>	28982360	<i>F2RL3</i>	22511653	<i>LIPC</i>	23113123	<i>T2DM</i>	29398326
<i>C3</i>	25380998	<i>F5</i>	21332313	<i>LIPG</i>	24886585	<i>TCF21</i>	24676100
<i>CCDC92</i>	29439709	<i>F7</i>	20735728	<i>LPA</i>	25419416	<i>TFPI</i>	28894953
<i>CCR2</i>	21868018	<i>FABP4</i>	21600061	<i>LPL</i>	24648989	<i>TFR2</i>	23751596
<i>CCR5</i>	23312573	<i>FADS2</i>	21040914	<i>LRP1</i>	29396305	<i>TG</i>	28143480
<i>CD14</i>	25668619	<i>FADS3</i>	21040914	<i>LTA</i>	19726041	<i>TGFBI</i>	25592103
<i>CD163</i>	19961729	<i>FBXW7</i>	29152152	<i>MADD</i>	19060911	<i>THRA</i>	21654857
<i>CD36</i>	25299084	<i>FCGR2A</i>	23906684	<i>MEF2A</i>	25389475	<i>TMEM57</i>	19060911
<i>CDK18</i>	29695241	<i>FGB</i>	21332313	<i>MEFV</i>	29707173	<i>THSD7A</i>	29472232
<i>CDKN2A</i>	24930384	<i>FGF2</i>	23578358	<i>MIF</i>	18242614	<i>TIMP-2</i>	28137415
<i>CDKN2B</i>	29894795	<i>FOLH1</i>	19060911	<i>MLXIPL</i>	25179879	<i>TNF</i>	25551602
<i>CELSR2</i>	18649068	<i>GCKR</i>	24385677	<i>MMP1</i>	29044936	<i>TNFSF4</i>	21402531
<i>CETP</i>	25474428	<i>FTO</i>	28167353	<i>MMP2</i>	22664146	<i>TNNI3K</i>	20018082
<i>CFH</i>	23296223	<i>GDF15</i>	21312063	<i>MMP3</i>	19438845	<i>TRIB1</i>	24895164
<i>CHI3L1</i>	22433444	<i>GHR</i>	24706164	<i>MMP-7</i>	28137415	<i>VAMP8</i>	22192511
<i>CMA1</i>	21796807	<i>GOSR2</i>	29137253	<i>MMP9</i>	24599689	<i>VEGFA</i>	24439853
<i>CNDP1</i>	16965804	<i>GP1BA</i>	23252292	<i>MTHFR</i>	24310797	<i>VKORC1</i>	22915323
<i>CNRI</i>	21633404	<i>GSTM1</i>	25419371	<i>MTR</i>	22339686	<i>VWF</i>	22923007
<i>COL4A2</i>	29695241	<i>GSTP1</i>	29321351	<i>MTRR</i>	22339686	<i>ZPR1</i>	25469254
<i>CPB2</i>	18683146	<i>HFE</i>	23792061	<i>NCAN</i>	22110658		
<i>CRP</i>	25683698	<i>HIF1A</i>	24769354	<i>NLRP-3</i>	29207123		

По ИМ была составлена база данных 238 нуклеотидных последовательностей кандидатных генов, из них 173 гена взаимодействовали с различными miRNA (таблица 4).

Таблица 4 – Гены, участвующие в развитии ИМ с указанием PMID публикаций из базы данных PubMed [239]

Ген	PMID	Ген	PMID	Ген	PMID
1	2	3	4	5	6
<i>ABCA1</i>	24796288	<i>DIO2</i>	29641285	<i>MPO</i>	20846733
<i>ABCC6</i>	16854481	<i>DKK1</i>	19720407	<i>MRPS6</i>	25697262
<i>ABCC9</i>	23739550	<i>DNASE1</i>	16877481	<i>MTAP</i>	19272367
<i>ABCG1</i>	22155456	<i>DOT1L</i>	24916648	<i>MTHFR</i>	24418373
<i>ABO</i>	23149138	<i>DPP4</i>	23122333	<i>MYBL2</i>	29049183
<i>ACE</i>	27347229	<i>DRD1</i>	22277051	<i>NAMPT</i>	22251423
<i>ACE2</i>	20797602	<i>EDN1</i>	19672034	<i>NCF1</i>	24126171
<i>ADAM8</i>	21640993	<i>ENPP1</i>	24242286	<i>NEIL3</i>	25703835
<i>ADAMTS1</i>	15625312	<i>ESR1</i>	22061094	<i>NFKBIL1</i>	17517687
<i>ADAMTS7</i>	21239051	<i>F2R</i>	19404549	<i>NOS3</i>	24498040
<i>ADIPOQ</i>	24242286	<i>FADS3</i>	19798445	<i>NOX5</i>	22503554
<i>ADRA2B</i>	12535806	<i>FAIM2</i>	24393375	<i>OLR1</i>	17321727
<i>ADRB1</i>	19623647	<i>FDFT1</i>	29658970	<i>OMA1</i>	29748581
<i>ADRB2</i>	20230274	<i>FGA</i>	19143925	<i>OPA1</i>	29748581
<i>AGER</i>	16728681	<i>FGB</i>	18982866	<i>P2RY2</i>	19797825
<i>AGT</i>	23283824	<i>FGF2</i>	17872976	<i>PCSK2</i>	20036365
<i>AGTR1</i>	15454732	<i>FLT1</i>	26791355	<i>PCSK9</i>	25180781
<i>AHSG</i>	27825726	<i>FNI</i>	29399340	<i>PDE4D</i>	16635437
<i>ALMS1</i>	24122612	<i>FOXO3</i>	29049183	<i>PER2</i>	29767668
<i>ALOX5</i>	18318662	<i>FTO</i>	20031593	<i>PLA2G4A</i>	22378731
<i>ALOX5AP</i>	18318662	<i>GAA</i>	26580301	<i>PLAUR</i>	20518747
<i>ALPK1</i>	24649083	<i>GATA2</i>	21788589	<i>PLCL2</i>	24916648
<i>ANGPT2</i>	24886544	<i>GBG1</i>	29658970	<i>PON1</i>	25155309
<i>ALDH2</i>	28500264	<i>GCLC</i>	12598062	<i>PPARG</i>	22653647
<i>ALMS1</i>	24347618	<i>GDF15</i>	24903195	<i>PPIA</i>	18321308
<i>ALOX12</i>	29196930	<i>GHRL</i>	24433403	<i>PRF1</i>	21661365
<i>AP3D1</i>	24916648	<i>GJA4</i>	14652665	<i>PROCR</i>	18757851
<i>APOA1</i>	21152377	<i>GNB3</i>	22408428	<i>PSMA6</i>	22882272
<i>APOA5</i>	25533799	<i>GOSR2</i>	23675987	<i>PTGS2</i>	24796340
<i>APOB</i>	25083581	<i>GP6</i>	20227257	<i>PTX3</i>	23285251
<i>APOC3</i>	18541587	<i>GSN</i>	19246681	<i>S100A1</i>	16168714
<i>APOE</i>	23934537	<i>GSTCD</i>	24915237	<i>S100A6</i>	23844739
<i>ARG1</i>	17369504	<i>GSTM1</i>	23275234	<i>S100B</i>	23000886
<i>ATP10D</i>	19798445	<i>GSTP1</i>	24915237	<i>SCAP</i>	17383658
<i>BDNF</i>	25129264	<i>HAND1</i>	27601324	<i>SCN5A</i>	25051102
<i>BRAP</i>	19198608	<i>HFE</i>	12850485	<i>SELE</i>	24639176
<i>BTN2A1</i>	21468600	<i>HGF</i>	24502539	<i>SELP</i>	24639176
<i>C3</i>	24806427	<i>HHIPL1</i>	29655894	<i>SEMA3F</i>	20036365
<i>C4B</i>	18032375	<i>HMGA1</i>	27839822	<i>SERPINE1</i>	24566095

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6
<i>CASR</i>	22527939	<i>HMOX1</i>	25571633	<i>SF3A2</i>	24916648
<i>CCL2</i>	24078580	<i>HNRNPUL1</i>	16690874	<i>SGPP1</i>	19798445
<i>CCL5</i>	21547257	<i>HSPA12B</i>	23729663	<i>SH2B1</i>	21907990
<i>CCR2</i>	24078580	<i>ICAM1</i>	23493781	<i>SHBG</i>	24327369
<i>CCR5</i>	24078580	<i>IGF1</i>	18703768	<i>SHH</i>	23915524
<i>CD14</i>	23135962	<i>IGFBP1</i>	21375933	<i>SIRT1</i>	25706717
<i>CD163</i>	23873589	<i>IL12B</i>	17901940	<i>SIRT6</i>	26886147
<i>CD38</i>	29074586	<i>IL18</i>	24804827	<i>SLC5A3</i>	25697262
<i>CD40</i>	21488132	<i>IL19</i>	29514802	<i>SLC6A18</i>	21420947
<i>CD40LG</i>	16627810	<i>IL1RN</i>	15869054	<i>SMTN</i>	22963604
<i>CDKN1C</i>	17351341	<i>IL23R</i>	17901940	<i>SOCS3</i>	29049183
<i>CDKN2A</i>	19272367	<i>IL4</i>	29862462	<i>SOD1</i>	22006090
<i>CDKN2B</i>	19293724	<i>IL6</i>	24056475	<i>SOD3</i>	19526392
<i>CETP</i>	25474428	<i>IL6R</i>	23582716	<i>SORBS2</i>	24342996
<i>CFH</i>	17697822	<i>ILF3</i>	21468600	<i>SP1</i>	23633075
<i>CHGA</i>	12543286	<i>INSIG2</i>	19197259	<i>SPTLC3</i>	19798445
<i>CHN2</i>	24725463	<i>ITGB3</i>	15575508	<i>STAT3</i>	24779911
<i>CLEC16A</i>	20036365	<i>ITIH3</i>	17211523	<i>TFAM</i>	20863902
<i>CNR2</i>	18636169	<i>ITIH4</i>	28117839	<i>TGFB1</i>	22872813
<i>COL4A2</i>	27389912	<i>KCNJ11</i>	14871556	<i>TGFBR1</i>	22136666
<i>COL5A2</i>	29049183	<i>KCNMA1</i>	18854754	<i>THBS1</i>	25393858
<i>CPB2</i>	18683146	<i>KDR</i>	24408994	<i>TIMP1</i>	22449760
<i>CRP</i>	25682033	<i>KIAA0391</i>	19624571	<i>TLR4</i>	25316132
<i>CRY2</i>	29767668	<i>KLF4</i>	29848383	<i>TM6SF2</i>	24633158
<i>CST3</i>	19597298	<i>LAMA3</i>	20036365	<i>TNF</i>	25116971
<i>CX3CR1</i>	24307998	<i>LDLR</i>	25533799	<i>TNFSF4</i>	21445270
<i>CXCL1</i>	29430728	<i>LIPC</i>	21252145	<i>TNNC1</i>	18805052
<i>CXCL12</i>	27251706	<i>LIPG</i>	17526978	<i>TNNI3</i>	18805052
<i>CXCRI</i>	19929462	<i>LPL</i>	24407533	<i>TRAF3IP2</i>	29430728
<i>CXCR2</i>	19929462	<i>LRP1</i>	21671167	<i>TTN</i>	27493940
<i>CXCR4</i>	29670878	<i>LRP8</i>	24867879	<i>UCP2</i>	19527523
<i>CYP1A2</i>	24762860	<i>LTA</i>	24642747	<i>UCP3</i>	29858912
<i>CYP2C19</i>	25001880	<i>MBL2</i>	22848725	<i>UGT1A1</i>	22935421
<i>CYP2C8</i>	25560582	<i>MED23</i>	27914500	<i>USP25</i>	29658970
<i>CYP2C9</i>	25560582	<i>MEF2A</i>	20031581	<i>VAMP8</i>	16690874
<i>CYP2J2</i>	25560582	<i>MIF</i>	19167373	<i>VAPA</i>	29049183
<i>CYP2R1</i>	29804528	<i>MMP1</i>	20654099	<i>VEGFA</i>	21362767
<i>CYP4A11</i>	22804341	<i>MMP10</i>	28379489	<i>XBPI</i>	26572862
<i>CYP4F2</i>	21127708	<i>MMP-2</i>	30657570	<i>ZNF202</i>	16289551
<i>CYP4F3</i>	29658970	<i>MMP3</i>	21900582		
<i>DDAH2</i>	25236572	<i>MMP9</i>	29782266		

## 2.2 Методы

### 2.2.1 Программы для анализа и форматирования нуклеотидных и аминокислотных последовательностей

Для интерпретации полученных в работе результатов и создании базы данных кандидатных генов был использован интернет-ресурс - Sequence Manipulation Suite (<https://www.bioinformatics.org/sms2/>). Sequence Manipulation Suite – это коллекция более 30 JavaScript программ для анализа и форматирования нуклеотидных и аминокислотных последовательностей. Из всего перечня программ были использованы: GenBank to FASTA – для преобразования последовательности ДНК из формата GenBank в формат FASTA; Filter DNA/Protein – для удаления пробелов и цифр из нуклеотидной или аминокислотной последовательностей; Translate – для получения белковой последовательности на матрице ДНК в одной из трех рамок считывания. При работе с программой MirTarget было необходимо создать отдельные текстовые файлы с расширением «.gene», содержащие нуклеотидную последовательность каждого гена.

### 2.2.2 Программы-предикторы взаимодействий miRNA и mRNA

В отсутствие высокопроизводительных биологических подходов для идентификации мишеней miRNA используются многие вычислительные методы. Существуют множество компьютерных программ для идентификации мишеней miRNA, такие как miRanda [240], mirMap [241], PicTar [242], TargetScan [243], TargetScanS [244], RNA22 [245], PITA [246], RNAhybird [247], DIANA-microT [248] и др., которые основаны на взаимодействии участка узнавания (seed) miRNA и узнаваемого участка (seed match) в mRNA гена-мишени. Однако у данных программ есть значительные недостатки. Существующие программы поиска сайтов связывания анализируют только последовательности длиной 6-8 нт в 5'-конце miRNA. В результате данные программы предсказывают множество ложноположительных сайтов. Это заблуждение является основной причиной неудач в определении ассоциаций miRNA и генов-мишеней. Необходим подход оценки сравнительного участия всех miRNA со всеми генами с определением количественных характеристик взаимодействия miRNA с mRNA. Кроме этого, необходимо установление предполагаемых концентраций miRNA с mRNA генов-мишеней, поскольку от их соотношения будет зависеть результат взаимодействия miRNA с mRNA. Помимо этого, в большинстве случаев данные программы были разработаны в сочетании с ограниченным количеством эмпирических данных и нацелены на небольшой набор miRNA и целевых генов [249]. В таблице 5 представлено сравнение пяти различных программ с программой MirTarget, используемой в настоящем исследовании. Многие программы-предикторы, существующие на сегодняшний день, находят сайты связывания лишь в области 3'UTR, в отличие от программы MirTarget которая может выявлять взаимодействия во всех областях mRNA - 3'UTR, CDS и 5'UTR. Также в данной таблице на основе



Продолжение таблицы 5

1	2	3	4
<i>IL18</i> и miR-5096	MirTarget	Начало сайта связывания: 890÷903(4) нт; Область mRNA: 3'UTR; $\Delta G$ , кДж/моль: -102÷-113; $\Delta G/\Delta G_m$ , %: 91÷100; Длина miRNA: 21нт	5' - GCCUGACCAACAUGGUGAAAC - 3'   3' - CGGACUGGUUGUACCACUUUG - 5'
	TargetScan/TargetScan S	Позиция сайта связывания: 115-121 нт; $\Delta G/\Delta G_m$ , %: 99; Тип связывания: 7mer-m8	5' ...CAGCCUGACCAACAUGGUGAAAC...   3' CGGACUGGUUGUACCACUUUG
	miRDB	Нет данных	Нет данных
	DIANA-microT	Позиция сайта связывания: 731-750 нт; $\Delta G$ : 0.1104; Тип связывания: 8mer	5' GCCUGACCAACAUGGUGAAA_3'   3' CGGACUGGUUGUACCACUUU_5'
	mirMap	Позиция сайта связывания: 115-122 нт; $\Delta G/\Delta G_m$ , %: 95,74; Общая $\Delta G$ – 99,44	CAAGACCAGCCUGACCAACAUGGUGAAAC   CGGACUGGUUGUACCACUUUG
<i>ADAM33</i> и miR-619-5p	MirTarget	Начало сайта связывания: 3227нт Область mRNA: 3'UTR $\Delta G$ , кДж/моль: -117 $\Delta G/\Delta G_m$ , %: 96 Длина miRNA: 22нт	5' - GGCUCAUGCCUAUAAUCCAGC - 3'   3' - CCGAGUACGGACAUUAGGGUCG - 5'
	TargetScan/TargetScan S	Позиция сайта связывания: 242-248 нт $\Delta G/\Delta G_m$ , %: 89 Тип связывания: 7mer-A1	5' ...UCAAUAAACCAUCAGUCCAGAA...   3' CCGAGUACGGACAUUAGGGUCG
	miRDB	Позиция сайта связывания: 242,	Комплементарная последовательность 3' UTR к miRNA: tccsaga, atccsag





Из пяти изученных предикторов только программа miRMap выявила взаимодействия у всех выбранных пар miRNA и mRNA генов-мишеней. Что касается остальных программ-предикторов, упомянутых также в данной научной работе - miRanda, mirSVR, PITA, RNAhybird, то они также не выявили данные взаимодействия из-за ограниченности собственных баз данных. Еще одним немаловажным моментом считается то, что для всех сравниваемых программ характерно отсутствие возможности добавления нуклеотидных последовательностей новых miRNA, что также ограничивает круг исследуемых взаимодействий, в то время как программа MirTarget позволяет исследовать неограниченное количество различных miRNA.

Известно, что многие miRNA являются высококонсервативными так как сохраняются у эукариот на протяжении миллионов лет и их гомологи встречаются у видов, филогенетически далеко отстоящих друг у друга [250-252]. Регуляторные участки mRNA, которые являются сайтами связывания с miRNA, также находятся под эволюционным давлением [157, с.1817; 159, с.2747]. Наличие у большинства животных явных гомологов основных белков, участвующих в созревании и функционировании miRNA позволяет предполагать общее филогенетическое происхождение miRNA - опосредованной регуляции у животных [253]. На этом основании логично определять сайты связывания miRNA с mRNA путем нахождения максимально комплементарных взаимодействий их нуклеотидов.

### 2.2.3 Программа MirTarget для предсказания сайтов связывания miRNA

При выявлении сайтов связывания 6272 miRNA в областях 5'UTR, CDS, 3'UTR mRNA генов-мишеней исследуемых заболеваний была использована программа MirTarget (Свидетельство РК о внесении сведений в Государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №6598 от 22.11.2019). Данная программа является кросс-платформной с использованием языка программирования Java [253, с.424].

MirTarget определяет следующие характеристики связывания: начало сайта связывания miRNA с mRNA; местоположение сайта связывания miRNA (3'UTR, 5'UTR, CDS); свободная энергия взаимодействия ( $\Delta G$ , кДж/моль); схемы взаимодействия нуклеотидов между miRNA и mRNA. Отношение  $\Delta G/\Delta G_m$  (%) определяли для каждого сайта связывания, где  $\Delta G_m$  равно свободной энергии связывания miRNA с ее полной комплементарной нуклеотидной последовательностью. Программа MirTarget обнаружила водородные связи между аденином (A) и урацилом (U), гуанином (G) и цитозином (C), G и U, A и C. Расстояние между A и C было равно 1,04 нанометра (нм), между A и U, C и G, равно 1,03 нм, а между G и U равно 1,02 нм [254]. Число водородных связей во взаимодействиях G-C, A-U, G-U и A-C считали равным 3, 2, 1 и 1 соответственно [255, 256]. Величина свободной энергии водородной связи изменялась в диапазоне от -0,7 до -1,6 ккал/моль. В программе MirTarget свободную энергию взаимодействия нуклеотидов за счет водородных связей считали равной 6,368 кДж/моль и 4,246 кДж/моль для пар

G-C, A-U, и 2,123 кДж/моль для пар G-U и A-C. При выравнивании нуклеотидов допускалось отсутствие одной комплементарной пары водородной связи [256, с.4251]. Чтобы не допустить ложноположительные сайты связывания и низкоспецифичные взаимодействия нуклеотидов mRNA и miRNA, отбирали ассоциации с показателем  $\Delta G/\Delta G_m$  при длине miRNA равной 19 нт, минимально допустимое значение  $\Delta G/\Delta G_m$  составило 94%, 20 нт – 92%, 21 нт – 91%, 22 нт – 90%, 23 нт – 89%, 24 нт – 88%, 25 нт – 87%. При исследовании сайтов связывания различных miRNA и генов-мишеней заболевания, важным показателем является энергия взаимодействия miRNA и mRNA ( $\Delta G$ ). Данный показатель определяет энергию, которая выделяется при образовании химической связи между miRNA и mRNA и соответственно характеризует ее прочность. Таким образом, чем больше данный показатель, тем сильнее взаимодействие и влияние miRNA на активность гена-мишеня.

При изучении взаимодействий miRNA с mRNA генов были обнаружены разные виды взаимодействий. Одиночными сайтами связывания называются взаимодействия mRNA одного гена с одной miRNA; множественные сайты связывания – сайт связывания одной или нескольких miRNA в нескольких участках mRNA одного гена; полисайты – это несколько сайтов связывания одной miRNA с mRNA, которые накладываются друг на друга, что приводит к увеличению вероятности ассоциации данной miRNA с геном-мишенью. При перекрытии сайтов связывания, как одиночных, так и полисайтов, нескольких miRNA в mRNA одного гена образуется кластер. Для кластеров была рассчитана степень компактизации, которая показывает соотношение общей суммы всех длин сайтов связывания miRNA, входящих в кластер, и длины кластера [251, с.15-18]. Предсказанные программой MirTarget взаимодействия более чем в 30 генах подтверждены экспериментально [257].

#### 2.2.4 Построение схем WebLogo

При изучении эволюционной филогении сайтов связывания miRNA в областях mRNA были использованы схемы WebLogo (<https://weblogo.berkeley.edu/logo.cgi>). Данные схемы предназначены для создания графического представления множественного выравнивания нуклеотидных последовательностей, кодируемые сайтами связывания и используются для выявления консервативности аминокислот у разных видов животных. Каждая схема отражает символы аминокислот в каждой позиции по оси абсцисс, где размеры символов нуклеотидов или аминокислот указывают на частоту их встречаемости в исследуемых последовательностях. По оси ординат размеры символов измеряются в битах.

## 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

### 3.1 Характеристики взаимодействий miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза

#### 3.1.1 Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней атеросклероза в 5'UTR

Всего было идентифицировано 68 генов которые имеют взаимодействия с различными miRNA в области 5'UTR. В таблице 6 представлены взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов атеросклероза в области 5'UTR, которые в основном представлены кластерами. В Приложении Б.1 показаны остальные взаимодействия генов-мишеней атеросклероза. Среди данных генов был выявлен 41 ген, который имеет только одиночные сайты связывания [258].

Кластерные организации выявлены у следующих генов. *ADCY9* характеризуется наличием трех кластеров, каждый из которых образован двумя одиночными сайтами связывания. ID00296.3p-miR и ID01641.3p-miR, образующие первый кластер, имеют относительно остальных miRNA высокие показатели  $\Delta G$  -140 кДж/моль и -136 кДж/моль, соответственно. В дополнение были идентифицированы следующие кластеры: mRNA гена *ADAM1* имеет кластер сайтов связывания для ID02761.3p-miR и ID00032.5p-miR; mRNA гена *EPHX2* имеет кластер для связывания ID03324.3p-miR и miR-6749-3p; mRNA гена *PDZK1* имеет кластер для связывания miR-1285-3p, miR-5684 и miR-1273g-3p. Кластеры, образованные двумя одиночными сайтами связывания, также найдены у генов *CDC42* и *GSTP1*. mRNA генов *DAP* и *PIN1* имеют кластеры из трех одиночных сайтов связывания, со средними значениями  $\Delta G$  равной -111 кДж/моль и -123 кДж/моль, соответственно.

В mRNA гена *IRS2* обнаружены три кластера, образованных одиночными сайтами связывания. Первый кластер образован сайтами связывания miRNA ID00516.5p-miR, miR-4279, ID02835.5p-miR и miR-6861-3p, на участке длиной 24 нт, с позиции 253 нт по 276 нт со значением  $\Delta G/\Delta G_m$  равным 89% и более. Остальные два кластера образованы двумя одиночными сайтами связывания. mRNA гена *NOS1AP* имеет кластер, состоящий из двух одиночных сайтов связывания и одного полисайта, длиной 29 нт, с позиции 2099 нт по 2127 нт. mRNA гена *PNPLA3* имеет кластер для пяти miRNA ID03418.3p-miR, ID00089.3p-miR, ID01641.3p-miR, ID00071.3p-miR и miR-3960, длиной 29 нт с 148 нт по 176 нт.

Среди кластеров в области 5'UTR генов-мишеней можно выделить большие кластеры в mRNA генов *CXCL12*, *GAS6*, *MMP2*, *NFE2L2* и *SCAP*. Десять сайтов связывания шести miRNA образуют кластер в mRNA гена *CXCL12* с 65 нт по 93 нт с длиной 29 нт и степенью компактизации 7,3. В mRNA гена *MMP2* найден кластер, состоящий из шести одиночных сайтов связывания с 110 нт по 148 нт и длиной 39 нт. Кластер в mRNA гена *SCAP* образован из сайтов связывания 15 miRNA, в положении с 99 нт по 136 нт, где семь miRNA образуют полисайты. Общий размер кластера составляет 735 нт,

степень компактизации 19,3. Данный кластер характеризуется максимальным показателем  $\Delta G$  -144 кДж/моль для взаимодействий ID00296.3p-miR и ID01702.3p-miR [259].

mRNA гена *GAS6* имеет большой кластер, образованный из сайтов связывания 21 различной miRNA, где десять miRNA формируют полисайты, а остальные одиночные сайты связывания. Полисайты в основном состоят из двух или трех сайтов. Длина кластера составляет 36 нт с позиции 13 нт по 48 нт. Общая длина кластера составляет 812 нт со степенью компактизации 22,5. Такая компактизация позволила разместить такое количество miRNA в 5'UTR с длиной 153 нт. При анализе ассоциации семи miRNA с mRNA гена *GAS6* свободная энергия взаимодействия составила более -130 кДж/моль, что указывает на то, что эти ассоциации являются многообещающими маркерами атеросклероза.

Кластер mRNA гена *NFE2L2* также является одним из крупных среди кластеров в области 5'UTR mRNA кандидатных генов атеросклероза. Кластер состоит из сайтов связывания 15 различных miRNA, шесть из которых имеют полисайты из двух или трех сайтов связывания, с 438 нт по 482 нт, где длина составляет 45 нт. Общая длина кластера равна 473 нт, что определяет степень компактизации 10,5. ID00457.3p-miR; ID02187.5p-miR; ID02294.5p-miR; ID00061.3p-miR; ID00296.3p-miR; ID00522.5p-miR; ID01641.3p-miR; ID01702.3p-miR; ID01804.3p-miR; ID03367.5p-miR; ID01041.5p-miR и ID01873.3p-miR характерны не только для гена *GAS6*, но и для гена *NFE2L2*, где они также образуют большой кластер вместе с другими miRNA [260].

Отметим, что сайты связывания ID01641.3p-miR и ID00296.3p-miR имеются в mRNA генов *ADCY9*, *GAS6*, *NFE2L2* и *SCAP*, что свидетельствует об одновременной регуляции экспрессии этих генов двумя miRNA. ID01702.3p-miR и ID01804.3p-miR имеют сайты связывания в mRNA генов *GAS6*, *NFE2L2*, *SCAP* и, следовательно, тоже одновременно могут модифицировать экспрессию этих генов. Такие ассоциации кандидатных генов и miRNA являются приоритетными для диагностики заболевания.

Выявлена полная комплементарность сайтов связывания mRNA гена *NFE2L2* с ID01935.5p-miR, где величина  $\Delta G/\Delta G_m$  равна 100%, что позволяет предположить, что данная ассоциация может быть рекомендована в качестве маркера.

При исследовании взаимодействий различных miRNA и генов-мишеней заболевания, важным показателем является энергия взаимодействия miRNA и mRNA ( $\Delta G$ ). Данный показатель определяет энергию, которая выделяется при образовании водородной связи между miRNA и mRNA и соответственно характеризует ее прочность. Таким образом, чем больше данный показатель, тем сильнее взаимодействие и влияние miRNA на активность гена-мишеня. При исследовании сайтов связывания в области 5'UTR генов-мишеней атеросклероза были выявлены взаимодействия с показателем свободной энергии взаимодействия -130 кДж/моль и больше у 30 ассоциаций, большинство из которых входили в состав кластеров.

Таблица 6 - Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов атеросклероза в области 5'UTR [258, с.7; 260, с.489].

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>ADCY9</i>	ID00296.3p-miR	96	-140	89	25
	ID01641.3p-miR	96	-136	91	24
	ID02644.3p-miR	136	-113	90	22
	ID02625.5p-miR	148	-117	90	22
	ID02456.3p-miR	195	-127	90	23
	ID02691.5p-miR	205	-123	89	24
<i>GAS6</i>	ID02950.3p-miR	13	-125	89	23
	ID00457.3p-miR	14÷20(2)	-123÷-127	91÷94	22
	ID00756.3p-miR	14÷15(2)	-127	92	23
	ID02187.5p-miR	15÷19(3)	-123	89	23
	ID02294.5p-miR	16÷19(2)	-132÷-136	90÷93	24
	ID00296.3p-miR	17	-144	92	25
	ID01641.3p-miR	17	-134	90	24
	ID01702.3p-miR	17÷21(3)	-134÷-136	89÷90	24
	ID01804.3p-miR	17÷20(3)	-136	93	23
	ID03367.5p-miR	17÷23(2)	-117	93	20
	ID00522.5p-miR	17	-125	89	23
	ID00061.3p-miR	17÷23(3)	-129	94	22
	ID01873.3p-miR	20÷23(2)	-123÷-125	94÷95	21
	ID03151.3p-miR	20	-115	93	20
	ID01041.5p-miR	20	-132	90	24
	ID01106.5p-miR	21	-132	89	24
	ID02064.5p-miR	22÷25(2)	-129÷-136	90÷94	23
	miR-3960	23	-115	92	20
ID01879.5p-miR	22	-123	91	22	
ID02429.3p-miR	23	-121	89	23	
ID02538.3p-miR	24	-123	92	22	
<i>MMP2</i>	ID00278.3p-miR	110	-123	89	23
	ID01310.3p-miR	113	-121	92	22
	ID03037.3p-miR	115	-121	90	22
	ID03280.3p-miR	115	-121	90	22
	ID03345.5p-miR	124	-127	90	24
	ID03368.3p-miR	125	-117	89	23
<i>NFE2L2</i>	ID00409.5p-miR	362	-117	95	20
	ID00496.5p-miR	365	-117	92	20
	ID00522.5p-miR	438	-125	89	23
	ID02187.5p-miR	439÷445(2)	-123	89	23
	ID03367.5p-miR	441÷453(2)	-115	92	20
	ID00457.3p-miR	444	-123	91	22
	ID01873.3p-miR	444÷447(2)	-121÷-123	92÷94	21
	ID01804.3p-miR	442÷444(2)	-132	90	23
	ID02294.5p-miR	443	-132	90	24

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
	ID00061.3p-miR	444÷450(3)	-125÷-134	91÷97	22
	ID01041.5p-miR	444÷445(2)	-129÷-134	88÷91	24
	ID00296.3p-miR	448	-140	89	25
	ID01641.3p-miR	448	-136	91	24
	ID01702.3p-miR	448	-138	92	24
	miR-3960	450	-115	92	20
	ID02890.3p-miR	458	-119	89	23
	ID02770.5p-miR	462	-115	92	20
<i>PNPLA3</i>	ID03418.3p-miR	148	-136	96	23
	ID00089.3p-miR	149	-136	98	22
	ID01641.3p-miR	152	-134	90	24
	ID00071.3p-miR	152	-117	93	20
	miR-3960	152	-115	92	20
<i>SCAP</i>	ID00296.3p-miR	99÷106(5)	-140÷-144	89÷92	25
	ID01641.3p-miR	102÷108(4)	-132÷-134	89÷90	24
	ID00061.3p-miR	102÷114(5)	-125÷-132	91÷95	22
	ID01702.3p-miR	105÷112(5)	-138÷-144	92÷96	24
	ID01804.3p-miR	109	-134	91	23
	ID02294.5p-miR	101	-129	88	24
	ID03151.3p-miR	103	-115	93	20
	miR-3960	104÷106(2)	-117	93	20
	ID00071.3p-miR	105	-115	92	20
	ID00756.3p-miR	105	-123	89	23
	ID01403.5p-miR	107	-121	89	23
	ID01041.5p-miR	108	-129	88	24
	ID01873.3p-miR	108	-125	95	21
	ID03367.5p-miR	108÷111(2)	-117	93	20
	ID01652.3p-miR	112	-125	89	23
<i>TGFBI</i>	miR-6877-5p	4	-113	90	22
	ID02770.5p-miR	6	-115	92	20
	ID03306.3p-miR	6	-121	92	21
	ID00795.5p-miR	186	-117	92	22
	ID00457.3p-miR	209	-129	95	22
	ID02064.5p-miR	211	-132	91	23
	ID00529.5p-miR	232	-108	91	21
	miR-877-3p	232	-108	93	21

Приведенные выше примеры присутствия кластеров сайтов связывания в mRNA некоторых генов для нескольких miRNA предполагают, что такие гены экспрессируются под общим контролем группы miRNA и, следовательно, эти гены образуют сеть взаимосвязанных генов, контролирующих ключевые метаболические процессы.

Для доказательства достоверности выявленных кластеров на примере генов *GAS6*, *NFE2L2*, *SCAP* было показано, что кластеры сайтов связывания существуют в mRNA ортологичных генов и являются консервативными по своему нуклеотидному составу (рисунок 3).

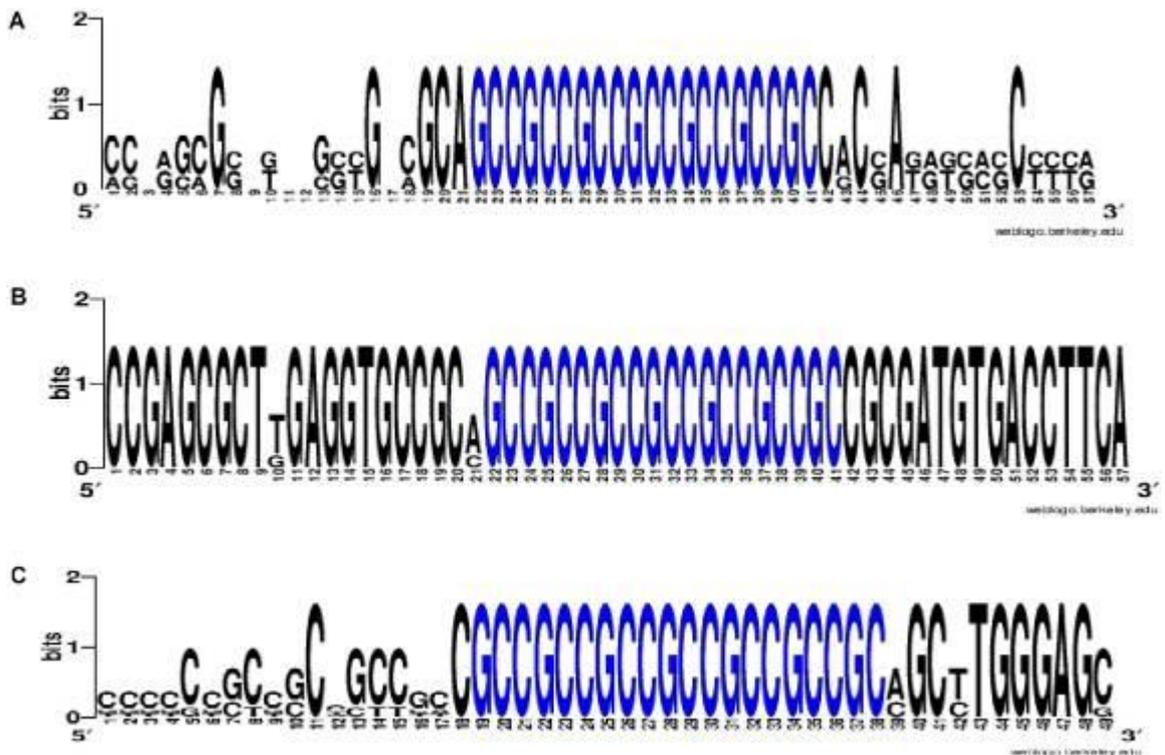


Рисунок 3 - Схемы WebLogo (<https://weblogo.berkeley.edu/logo.cgi>) нуклеотидных последовательностей кластеров сайтов связывания в mRNA ортологичных генов *GAS6* (A), *NFE2L2* (B), *SCAP* (C). Нуклеотиды кластеров выделены синим цветом. Нуклеотиды сайта связывания кластера в mRNA гена *GAS6* - *Ggo*, *Hsa*, *Mmu*, *Pab*, *Pan*, *Ptr*; нуклеотиды сайта связывания кластера в mRNA гена *NFE2L2* - *Ggo*, *Hsa*, *Pab*, *Pan*, *Ptr*; нуклеотиды сайта связывания кластера в mRNA гена *SCAP* - *Ggo*, *Hsa*, *Mmu*, *Pab*, *Pan*, *Ptr*.

Важна целая нуклеотидная последовательность miRNA, что подтверждается консервативностью нуклеотидных последовательностей miRNA и соответствующих сайтов связывания в течение миллионов лет. Нуклеотидные последовательности miRNA и их сайтов связывания были сохранены в генах mRNA животных и растений на протяжении 10 миллионов лет эволюции [261].

### 3.1.2 Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней атеросклероза в CDS

У 57 генов-мишеней атеросклероза, у каждого гена был выявлен одиночный сайт связывания в области CDS (приложение Б2). Максимальное значение  $\Delta G/\Delta G_m$  (100%) среди этих генов было обнаружено в сайтах связывания ID01593.5p-miR, которые взаимодействуют с mRNA *ANGPTL4*.

Кластер, состоящий из двух одиночных сайтов связывания, был найден у следующих генов: *ADAMTS13* (ID02266.5p-miR и ID02200.3p-miR); *ICAM1* (ID01656.3p-miR и miR-3621); *PTPN22* (miR-6788-5p и ID00564.5p-miR). Данные о кластерных организациях представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов атеросклероза в CDS [258, с.8]

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>ACE</i>	ID00403.3p-miR	60	-117	93	21
	ID00522.5p-miR	62	-125	89	23
	ID02294.5p-miR	64	-132	90	24
<i>CDKN1C</i>	miR-762	738÷744 (2)	-123÷-125	91÷92	22
	ID03129.3p-miR	753	-119	97	20
	miR-762	804÷900 (17)	-123÷-132	91÷97	22
	ID00099.3p-miR	824÷836(3)	-113	93	21
	ID02682.5p-miR	831	-113	93	20
	ID00036.3p-miR	888	-121	90	22
	ID01075.3p-miR	894	-125	89	23
	ID00411.5p-miR	895	-129	90	23
<i>FASLG</i>	ID00061.3p-miR	290÷326(4)	-125÷-127	91÷92	22
	ID00296.3p-miR	314÷318(3)	-138	88	25
	ID01641.3p-miR	318	-134	90	24
	ID01702.3p-miR	321	-134	89	24
<i>IRS2</i>	miR-1268b	971	-110	93	20
	ID00767.3p-miR	972	-127	91	23
	miR-1268a	975	-102	94	18
	ID02260.5p-miR	975	-127	91	22
	ID01560.3p-miR	1614	-127	92	23
	ID00872.3p-miR	1627	-121	89	23
	ID03332.3p-miR	1630	-132	89	24
	ID01895.5p-miR	2586	-134	90	24
	ID02950.3p-miR	2586	-132	94	23
	ID03221.5p-miR	2587	-121	98	20
	ID00756.3p-miR	2587÷2593(2)	-123÷-125	89÷91	23
	ID00722.5p-miR	2589	-117	96	20
	ID00522.5p-miR	2589	-127	91	23
	ID00061.3p-miR	2589÷2601(4)	-125÷-136	91÷98	22
	ID01804.3p-miR	2589÷2596(5)	-134÷-142	91÷97	23
	ID02052.5p-miR	2589	-132	89	24
	ID03064.3p-miR	2589	-140	92	24
	ID03305.5p-miR	2589	-115	95	20
	ID03229.5p-miR	2590÷2593(2)	-121	90	22
	ID01048.5p-miR	2591	-117	89	23
	ID01574.5p-miR	2591	-127	90	23
	ID02187.5p-miR	2591÷2593(2)	-123÷-125	89÷91	23
	ID00457.3p-miR	2592÷2595(2)	-123÷-132	91÷97	22
ID01041.5p-miR	2592	-138	94	24	
ID01873.3p-miR	2592÷2595(2)	-123	94	21	
ID03367.5p-miR	2592÷2598(3)	-117	93	20	
miR-3960	2593÷2597(4)	-115	92	20	

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6
	ID01702.3p-miR	2593÷2599(4)	-136÷-140	90÷93	24
	ID01778.3p-miR	2594	-134	90	24
	ID02064.5p-miR	2594÷2603(4)	-129÷-132	90÷91	23
	ID02294.5p-miR	2594	-134	91	24
	ID01879.5p-miR	2594÷2600(2)	-123	91	22
	ID01157.5p-miR	2605	-115	92	20
	ID01804.3p-miR	3599	-132	90	23
	ID01574.5p-miR	3603	-127	90	23
	ID01879.5p-miR	3604	-127	94	22
	miR-3960	3604	-115	92	20
	ID02229.3p-miR	3605	-125	95	21
	ID02499.3p-miR	3605	-121	93	21
	ID00296.3p-miR	4310	-144	92	25
	ID00326.5p-miR	4310	-117	92	20
	ID01641.3p-miR	4310	-134	90	24
	ID01702.3p-miR	4310÷4316(3)	-134÷-136	89÷90	24
	ID00756.3p-miR	4314	-125	91	23
	ID02187.5p-miR	4314	-125	91	23
	ID00061.3p-miR	4316	-125	91	22
	ID03367.5p-miR	4316	-117	93	20
	ID00457.3p-miR	4319	-123	91	22
	ID02064.5p-miR	4321	-129	90	23
<i>KLF2</i>	ID01895.5p-miR	264	-140	94	24
	ID02950.3p-miR	264÷265(2)	-129÷-134	92÷95	23
	ID01445.3p-miR	265	-115	92	20
	ID03221.5p-miR	265÷266(2)	-115÷-121	93÷98	20
	ID01702.3p-miR	266	-136	90	24
	ID00722.5p-miR	267÷268(2)	-115÷-117	95÷96	20
	ID03305.5p-miR	267÷268(2)	-113÷-117	93÷96	20
	ID01804.3p-miR	268÷269(2)	-134÷-136	91÷93	23
	miR-4787-5p	269	-123	92	22
	ID02187.5p-miR	270	-123	89	23
	ID00457.3p-miR	271	-123	91	22
	ID03367.5p-miR	271	-115	92	20
	ID01377.3p-miR	273	-121	95	20
	ID00061.3p-miR	274	-129	94	22
	ID01458.5p-miR	571	-134	91	23
	ID00457.3p-miR	576	-127	94	22
	ID01910.3p-miR	576	-115	92	20
	ID02057.3p-miR	576	-117	95	20
	ID02770.5p-miR	586	-115	92	20
	ID02992.5p-miR	589	-104	91	18
<i>PDE4D</i>	ID01641.3p-miR	335	-132	89	24
	miR-3960	336	-117	93	20
	ID01702.3p-miR	338÷345(3)	-134	89	24
	ID00061.3p-miR	344	-129	94	22
	ID03064.3p-miR	344	-136	89	24

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6
	ID00061.3p-miR	391÷413(3)	-125÷-129	91÷94	22
	ID00457.3p-miR	392	-123	91	22
	ID01315.3p-miR	392	-115	92	20
	ID01377.3p-miR	394	-121	95	20
	ID01705.3p-miR	398	-117	92	21
	ID00296.3p-miR	404÷411(4)	-140÷-142	89÷91	25
	ID01641.3p-miR	407÷410(2)	-132	89	24
	ID01458.5p-miR	410	-134	91	23
	ID01702.3p-miR	411	-138	92	24
	miR-3960	408÷415 (3)	-115÷-117	92÷93	20
	ID02064.5p-miR	415	-129	90	23
	ID01184.3p-miR	419	-117	93	20
<i>RTN4</i>	ID03238.3p-miR	391÷397(2)	-115	89	23
	ID02661.5p-miR	495	-119	89	23
	ID01653.5p-miR	502	-134	90	24
	miR-6894-5p	714	-121	90	24
	ID00564.5p-miR	721	-110	90	22
<i>SIRT1</i>	ID01560.3p-miR	264	-123	89	23
	ID03332.3p-miR	280÷287(2)	-132÷-138	89÷93	24
	ID00278.3p-miR	294	-123	89	23
	ID00811.3p-miR	300	-125	88	24

Кластеры, состоящие из двух одиночных сайтов связывания, были найдены в mRNA генов *ALDH2*, *APOE*, *HMGB1*, *MMP2*, *THBD*. mRNA гена *CDKN1C* [262] содержит три кластера, состоящих как из одиночных сайтов связывания, так и из полисайтов. Первый кластер состоит из двух сайтов связывания для miR-762 и ID03129.3p-miR и имеет длину 36 нт, с позиции от 738 нт до 773 нт. Второй кластер состоит из семнадцати сайтов связывания miR-762, трех сайтов связывания ID00099.3p-miR и одного сайта связывания ID02682.5p-miR, с 804 нт по 922 нт. Общая длина кластера составила 457 нт, где степень компактизации составила 7,7. ID00036.3p-miR, ID01075.3p-miR и ID00411.5p-miR образуют третий кластер длиной в 31 нт, с 888 нт по 918 нт со средним значением  $\Delta G$  равным -125 кДж/моль. В mRNA гена *ACE* найден кластер, состоящий из трех одиночных сайтов связывания с 60 нт по 88 нт, где наложение сайтов идет через два нуклеотида. Пять одиночных сайтов связывания составляют кластер в mRNA гена *ADRB3* с позиции 1306 нт по 1334 нт длиной 29 нт. У следующих генов кластеры состоят не только из одиночных взаимодействий, но и полисайтов. Девять сайтов связывания четырех miRNA образуют кластер в mRNA гена *FASLG* с 290 нт по 435 нт, длиной 56 нт. Шесть сайтов связывания четырех miRNA входят в состав кластера гена *IL27* с 520 нт по 555 нт с длиной кластера 36 нт. В mRNA гена *SIRT1* также выявлен кластер, состоящий из пяти сайтов связывания четырех miRNA с позиции 264 нт по 324 нт и длиной кластера 61 нт. У гена *PDE4D* обнаружены два кластера. Первый кластер содержал сайты связывания для ID00061.3p-miR, ID01155.3p-miR,

ID03064.3p-miR, miR-3960 и ID01702.3p-miR, имеющей три сайта связывания, со значением свободной энергии -134 кДж/моль. Во втором кластере были обнаружены полисайты у ID00061.3p-miR (три сайта), ID00296.3p-miR (четыре сайта), ID01641.3p-miR (два сайта), miR-3960 (три сайта). Размер первого кластера составил 35 нт, от позиции 335 нт до 369 нт. Второй кластер состоял из четырех полисайтов и восьми одиночных сайтов связывания, размер кластера составил 49 нт, с 391 нт по 439 нт. Общая длина сайтов связывания miRNA составила 491 нт, со степенью компактизации 10.

Ген *KLF2* характеризуется наличием двух кластеров, состоящих из сайтов связывания для 14 и 2 различных miRNA, соответственно. Первый кластер образован девятью одиночными сайтами связывания и пятью полисайтами, каждый который состоит из двух сайтов (ID02950.3p-miR, ID03221.5p-miR, ID00722.5p-miR, ID03305.5p-miR, ID01804.3p-miR). Кластер расположился с позиции 264 нт по 296 нт, длиной в 33 нт. При этом общая длина кластера составила 305 нт со степенью компактизации 9,0. Второй кластер данного гена образован шестью одиночными сайтами связывания с 571 нт по 607 нт длиной 37 нт. Два кластера, каждый из которых состоит из двух одиночных сайтов связывания, были выявлены в mRNA гена *RTN4*.

Ген *IRS2* характеризуется наличием самого большого количества кластеров среди генов исследуемых заболеваний, причем данный ген имеет кластеры и в 5'UTR и в белок-кодирующей области. В mRNA данного гена было найдено пять кластеров. Три из них состоят из одиночных сайтов связывания, остальные два кластера из полисайтов, также характерно наличие множественных сайтов связывания некоторых miRNA. Первый кластер состоит из четырех одиночных сайтов связывания с 971 нт по 997 нт, второй кластер из трех одиночных сайтов связывания с 1614 нт по 1654 нт. В третий кластер входят 26 различных miRNA, 12 из них образуют полисайты, остальные одиночные сайты связывания. Длина кластера составила 40 нт с позиции 2586 нт по 2625 нт, при этом общая длина кластера составила 1113 нт, степень компактизации 27,8. Такой высокий показатель степени компактизации объясняется большим количеством полисайтов: по два сайта связывания у ID00756.3p-miR, ID03229.5p-miR, ID02187.5p-miR, ID00457.3p-miR, ID01873.3p-miR, ID01879.5p-miR; три сайта у ID03367.5p-miR; по четыре сайта у ID00061.3p-miR, miR-3960, ID01702.3p-miR, ID02064.5p-miR; пять сайтов связывания у ID01804.3p-miR. Максимальный показатель свободной энергии взаимодействия (-142 кДж/моль) был отмечен у одного из пяти сайтов связывания ID01804.3p-miR. Семь одиночных сайтов связывания образуют четвертый кластер гена *IRS2* с 3599 нт по 3629 нт с длиной кластера 121 нт.

Пятый кластер образован десятью различными miRNA, почти все образуют одиночные сайты связывания за исключением ID01702.3p-miR, которая образует три сайта. Данные miRNA расположились с позиции 4310 нт по 4344 нт, образуя кластер длиной 34 нт. Тринадцать miRNA взаимодействуют с mRNA гена *IRS2* со свободной энергией более -130 кДж/моль, что дает

основание рекомендовать эти взаимодействия в качестве диагностических маркеров атеросклероза.

Сайты связывания, образующие третий, четвертый и пятый кластер высокоомологичны в ортологичных mRNA гена *IRS2* (таблица 8). Полиаланин кодируемый третьим кластером фланкирован с N-конца консервативными аминокислотными последовательностями SAPKQILQ. С C-конца аминокислотная последовательность VPSAGPAG вариабельна. В ряду ортологов *IRS2* характерно уменьшение количества сайтов связывания, составляющий кластер.

Четвертый кластер, который расположился на участке 3599 нт - 3627 нт, консервативен в ряду выявленных видов приматов, за исключением *R. roxellana*, где произошла замена аминокислоты лейцина на глутамин. Выявлено сохранение количества сайтов связывания кластера, кодирующих аминокислоту пролин. Также для данного кластера характерна высокая консервативность фланкирующих последовательностей SASPSSS и GELYRLPPAS. Кластер на участке 4310-4344 нт вариабелен в ряду изученных видов млекопитающих.

Таблица 8 - Олигопептиды, кодируемые сайтами связывания miRNA трех кластеров сайтов связывания, обнаруженных в кодирующей области mRNA ортологов гена *IRS2* [264]

Олигопептиды, кодируемые сайтами связывания miRNA в mRNA ортологов гена <i>IRS2</i>	Объект
1	2
Олигопептиды, кодируемые CC кластера в позиции 2586 нт - 2614 нт	
SAPKQILQ <b>PRAAAAAAAAA</b> VPPAGPAG	<i>Rro</i>
SAPKQILQ <b>PRAAAAAAAAA</b> TVPPAGPAG	<i>Pan</i>
SAPKQILQ <b>PRAAAAAAAAA</b> -VPSAGPAG	<i>Hsa</i>
SAPKQILQ <b>PRAAAAAAAAA</b> VAVTPAGPAG	<i>Pab</i>
SAPKQILQ <b>PRAAAAAAAAA</b> -TVPPAGPAG	<i>Mml</i>
SAPKQILQ <b>PRAAAAAAAAA</b> --VPSAGPAG	<i>Ggo</i>
SAPKQILQ <b>PRAAAAAAAAA</b> -TVPPVGPAG	<i>Csa</i>
SAPKQILQ <b>PRAAAAAAAAA</b> -TVPPAGPAG	<i>Mfa</i>
SAPKQILQ <b>PRAAAAAA</b> ---VPSAGPAG	<i>Ppa</i>
SAPKQILQ <b>PRAAAAAA</b> ---VPSAGPAG	<i>Ptr</i>
SAPKQILQ <b>PRAAAAAA</b> ---VPPAGPAG	<i>Nle</i>
Олигопептиды, кодируемые CC кластера в позиции 3599 нт - 3627 нт	
SASPSSSL <b>QPPPPPP</b> PAGELYRLPPAS	<i>Hsa</i>
SASPSSSL <b>QPPPPPP</b> PPGELYRLPPAS	<i>Mml</i>
SASPSSSL <b>QPPPPPP</b> PPGELYRLPPAS	<i>Ptr</i>
SASPSSSL <b>QPPPPPP</b> PPGELYRLPPAS	<i>Ggo</i>
SASPSSSL <b>QPPPPPP</b> PPGELYRLPPAS	<i>Pan</i>

Продолжение таблицы 8

1	2
SASPSSSL <b>QPPPPPPPP</b> GGELYRLPPAS	<i>Nle</i>
SASPSSSL <b>QPPPPPPPP</b> GGELYRLPPAS	<i>Pab</i>
SASPSSSL <b>QPPPPPPPP</b> GGELYRLPPAS	<i>Csa</i>
SASPSSSL <b>QPPPPPPPP</b> GGELYRLPPAS	<i>Mfa</i>
Олигопептиды, кодируемые СС кластера в позиции 4310 нт - 4344 нт	
EEPGLPPQ <b>PQP</b> PP- <b>PLPQ</b> PGDKSSWG	<i>Hsa</i>
EEPGLPPQ <b>PQP</b> PP- <b>PLPQ</b> PGDKSSWG	<i>Ptr</i>
EEPGLPPQ <b>PQP</b> PP- <b>PLPQ</b> PGDKSSWG	<i>Ppa</i>
EEPGLPPQ <b>PQP</b> Q <b>SPLPQ</b> PGDKNSWG	<i>Pan</i>
EEPGLPPQ <b>PQP</b> Q <b>SPLPQ</b> PGDKNSWG	<i>Mml</i>
EEPGLPPQ <b>PQP</b> PP- <b>QLPQ</b> PGDKSSWG	<i>Ggo</i>
EEPGLPPQ <b>PQP</b> PP <b>PLPQ</b> PGDKSSWG	<i>Nle</i>
EEPGLPPQ <b>PQP</b> PP <b>PLPQ</b> PGDKSSWG	<i>Pab</i>
EEPGLPPQ <b>PQP</b> Q <b>SPLPQ</b> PGDKNSWG	<i>Csa</i>
EEPGLPPQ <b>PQP</b> Q <b>SPLPQ</b> PGDKNSWG	<i>Rro</i>
EEPGLPPQ <b>PQP</b> Q <b>SPLPQ</b> PGDKNSWG	<i>Mfa</i>
Примечание. Олигопептиды, кодируемые СС miRNA, выделены жирным шрифтом	

mRNA гена-кандидата *CDKN1C* имеет 17 последовательно расположенных сайтов связывания для miR-762, которые кодируют олигопептид из 18 дипептидов AP, что указывает на сильную зависимость экспрессии гена от этой miRNA (таблица 9).

Таблица 9 - Олигопептиды, кодируемые СС miR-762, расположены в CDS mRNA ортологичного гена *CDKN1C* [264].

Олигопептиды, кодируемые СС miR-762 в mRNA гена <i>CDKN1C</i>	Объект
1	2
AAPVAVAVLAP <b>APV</b> LAP <b>V</b> VPAPAP <b>V</b> VPAPAP <b>V</b> LAP <b>APV</b> LAP <b>APV</b> VAPAPAP <b>VV</b> *QDAAPQESAEQ	<i>Csa</i>
AAPVAVAVLAP <b>APV</b> LAP <b>AP</b> APAPAPAPAPAPAP <b>V</b> VAPAPAP <b>V</b> VAPAPAP <b>*Q</b> -----DAAPQESAEQ	<i>Mml</i>
AAPVAVAVLAP <b>AP</b> APAP <b>V</b> VPAPAPAPAPAPAPAP <b>V</b> VAPAP <b>Q</b> APAP <b>*Q</b> -----DAAPQESAEQ	<i>Rro</i>
AAPVAVAVLAP <b>APV</b> PAPAPAPAPAPAPAPAP <b>V</b> AAPAPAPAP <b>*P</b> -----DAAPQESAEQ	<i>Pab</i>
AAPVAVAVLAP <b>AP</b> APAPAPAPAPAP <b>V</b> AAAPAPAP <b>*P</b> -----DAAPQESAEQ	<i>Nle</i>
AAPVAVAVLAP <b>AP</b> APAPAPAPAPAP <b>V</b> AAAPAPAP <b>*P</b> -----DAAPQESAEQ	<i>Hsa</i>
AAPVAVAVLAP <b>AP</b> APAPAPAPAP <b>V</b> AAAPAPAP <b>*P</b> -----DAAPQESAEQ	<i>Ptr</i>
APAPAPAPAPAPAP <b>*</b>	

Ортологичные гены приматов кодируют аналогичные олигопептиды с числом дипептидов AP до 33. Во всех случаях приматов сайты связывания miR-762 расположены между консервативными фланкирующими нуклеотидными

последовательностями, которые кодируют олигопептиды AARVAVAVLA и DAARQESAEQ. Этих животных можно использовать для изучения роли miR-762 в развитии атеросклероза. Подобный тип организации множественных сайтов связывания miRNA обнаружен в mRNA многих генов, участвующих в развитии сердечно-сосудистых и других заболеваний [246, с.1279-1280].

В области CDS mRNA были обнаружены взаимодействия miRNA в с  $\Delta G$  равной -130 кДж/моль и выше в 41 ассоциации, которые могут быть предложены в качестве маркеров диагностики атеросклероза.

### 3.1.3 Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней атеросклероза в 3'UTR

79 генов, участвующих в развитии атеросклероза, характеризовались наличием сайтов связывания в 3'UTR mRNA генов атеросклероза. В таблице 10 представлены значимые ассоциации в области 3'UTR. Одиночные СС были отмечены среди 36 генов и различных miRNA (приложение Б.3).

В mRNA гена *ADRB3* найден кластер, состоящий из пяти сайтов связывания четырех различных miRNA, с 2442 нт по 2555 нт и длиной 114 нт. Гены, у которых были обнаружены кластеры, состоящие из двух одиночных сайтов связывания: *APOL1* (miR-1285-5p и ID01237.3p-miR); *BRCA1* (miR-5095 и miR-619-5p); *GPR132* (miR-1304-5p и miR-1273d); *ITGA2* (miR-5095 и miR-619-5p); *LTA* (ID01836.5p-miR и miR-1285-5p); *PNPLA3* (miR-619-5p и miR-5585-3p); *TNC* (ID01836.5p-miR и miR-1285-5p); *TNFSF10* (miR-619-5p и miR-5585-3p).

mRNA гена *CD36* имеет два кластера, первый образован 18 сайтами связывания пяти miRNA с 3526 нт по 3566 нт с длиной 41 нт. Общая длина составила 414 нт, степень компактизации 10,9. Второй кластер состоит из двух miRNA с 4168 нт по 4197 нт. mRNA гена *F11R* имеет три кластера, состоящие в основном из одиночных сайтов связывания. Первый кластер из трех сайтов связывания расположился с 3288 нт по 3318 нт. Второй кластер образован из четырех сайтов связывания трех miRNA с 4268 нт по 4292 нт, третий кластер из трех сайтов связывания miRNA семейства miR-1273 расположился с 4344 нт по 4376 нт. Обнаружены гены, mRNA которых имели кластеры, состоящие из полисайтов определенных трех miRNA miR-466, ID00436.3p-miR и ID01030.3p-miR. У гена *FASLG* был найден кластер, состоящий из 18 сайтов связывания четырех miRNA с 1602 нт по 1637 нт, длиной 36 нт. Общая длина кластера составила 414 нт, степень компактизации 11,5. mRNA гена *FLT1* также имеет кластер из полисайтов: ID00436.3p-miR (семь сайтов связывания), ID01030.3p-miR (семь сайтов) и miR-466 (восемь сайтов). Расположение кластера определилось с 6913 нт по 6959 нт с длиной 47 нт. Общая длина кластера составила 506 нт, степень компактизации 10,8. В mRNA гена *LMNA* имеются два кластера, состоящие из одиночных взаимодействий. Первый состоит из трех сайтов связывания с 2813 нт по 2842 нт, второй из четырех сайтов связывания с 3033 нт по 3061 нт. Длина кластеров составила 30 нт и 29 нт, соответственно.

В mRNA гена *PLA2G7* также найден кластер, состоящий из полисайтов, с 1643 нт по 1677 нт, общей длиной 322 нт и степенью компактизации 9,2. mRNA гена *PPARGC1A* имеет кластер из семи сайтов связывания четырех miRNA с 2806 нт по 2848 нт и длиной 43 нт. Степень компактизации кластера составила 3,8. mRNA генов, имеющих более чем один кластер: *ICAM1* имеет два кластера из одиночных сайтов связывания, первый состоит из двух сайтов связывания с 2987 нт по 3011 нт, второй из трех сайтов связывания с 3022 нт по 3052 нт. В mRNA гена *IGF1* найден кластер, состоящий из полисайтов двух miRNA miR-574-5p (десять сайтов) и ID00470.5p-miR (девять сайтов) с 4012 нт по 4085 нт, общей длиной 437 нт и со степенью компактизации 9,9. Второй кластер образован двумя CC miR-1273f и miR-1273e с 6041 нт по 6073 нт. Два гена *IL18* и *ITGA2* имеют по одному кластеру, состоящего из двух miRNA miR-5095 и miR-619-5p. У гена *IL18* кластер состоит из четырех сайтов связывания с 811 нт по 851 нт. Кластер mRNA гена *ITGA2* образован двумя сайтами с 5924 нт по 5952 нт. В mRNA гена *LDLR* найдены три кластера, состоящие из одиночных сайтов связывания. Первый кластер образован из пяти сайтов связывания с 3896 нт по 3946 нт длиной 51 нт. Второй и третий кластер образован двумя сайтами связывания с 4148 нт по 4180 нт и с 4450 нт по 4582 нт, соответственно. mRNA гена *LPCAT3* имеет два кластера, состоящие также из двух взаимодействий. mRNA гена *MRI* имеет три кластера, каждый из которых состоит из двух сайтов связывания miR-5095 и miR-619-5p, где начала данных сайтов связывания идет через шесть нт. mRNA гена *MTHFR* имеет два кластера, состоящие из одиночных сайтов связывания, первый из двух сайтов связывания с 6281 нт по 6321 нт, второй из трех сайтов с 6844 нт по 6882 нт. В mRNA гена *NOS1AP* выявлен кластер, образованный из трех сайтов двух miRNA с 4598 нт по 4634 нт и длиной 37 нт. mRNA гена *NR4A2* тоже имеет кластер из трех сайтов связывания двух miRNA с 2605 нт по 2636 нт и длиной 32 нт. В mRNA гена *OLR1* найден кластер из четырех сайтов связывания двух miRNA, miR-574-5p и ID00470.5p-miR, которые также входили в состав кластеров генов *IGF1*, *PPARA*. Ген *PPARA* также помимо кластера из шести сайтов miR-574-5p и четырех сайтов ID00470.5p-miR имеет два кластера, состоящие из двух одиночных сайтов связывания каждый. В mRNA гена *SOAT1* обнаружены пять кластеров, образованных из одиночных сайтов связывания: первый кластер из двух сайтов с 4733 нт по 4757 нт, второй из трех сайтов с 4953 нт по 4993 нт, третий из двух сайтов с 5523 нт по 5550 нт, четвертый из двух сайтов связывания с 5996 нт по 6031 нт и пятый кластер из двух сайтов связывания с 6150 нт по 6183 нт. Ген *TFPI* имеет кластер, состоящий из трех одиночных сайтов связывания с позиции 2694 нт по 2724 нт и длиной кластера 31 нт. В mRNA гена *TNFSF4* обнаружился кластер из четырех сайтов двух miRNA с 2489 нт по 2522 нт, с общей длиной 92 нт и степенью компактизации 2,7. Ген *TGFB1* имеет два кластера, каждый из которых образован из трех одиночных сайтов связывания.

Таблица 10 - Характеристики взаимодействия miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза в 3'UTR [258].

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>CD36</i>	ID00790.3p-miR	3526	-104	89	23
	ID01030.3p-miR	3529÷3539(5)	-108	89	23
	miR-466	3531÷3539 (5)	-106÷-108	91÷93	23
	ID00436.3p-miR	3533÷3543(6)	-104	89	23
	ID01727.5p-miR	3542	-106	91	23
	miR-619-5p	4168	-117	96	22
	miR-5585-3p	4175	-108	93	22
<i>FASLG</i>	ID02868.3p-miR	1602	-113	90	23
	miR-466	1604÷1614(6)	-106÷-108	91÷93	23
	ID00436.3p-miR	1604÷1614(6)	-104÷-106	89÷91	23
	ID01030.3p-miR	1604÷1612(5)	-108	89	23
<i>FLT1</i>	ID00436.3p-miR	6913÷6925(7)	-104	89	23
	ID01030.3p-miR	6909÷6923(7)	-108÷-110	89÷91	23
	miR-466	6911÷6937(8)	-106÷-108	91÷93	23
<i>IGF1</i>	miR-574-5p	4042÷4062(10)	-113	93	23
	ID00470.5p-miR	4042÷4058 (9)	-108	89	23
	miR-1273f	6041	-102	98	19
	miR-1273e	6051	-108	93	22
<i>IL18</i>	miR-5095	811÷823	-110	95	21
	miR-619-5p	817÷829	-119	98	22
	miR-5096	890÷903(4)	-102÷-113	91÷100	21
<i>LMNA</i>	miR-6756-5p	2813	-123	92	23
	ID02328.5p-miR	2816	-119	89	23
	ID00584.5p-miR	2820	-117	90	22
	ID01748.3p-miR	3033	-113	93	21
	miR-7111-3p	3033	-113	93	22
	miR-877-3p	3033	-110	95	21
	miR-1825	3043	-96	94	18
<i>MRI</i>	miR-5095	2012	-106	91	21
	miR-619-5p	2018	-113	93	22
	miR-5095	2766	-106	91	21
	miR-619-5p	2772	-115	95	22
	miR-5095	3657	-106	91	21
	miR-619-5p	3663	-121	100	22
<i>PLA2G7</i>	miR-466	1644÷1652(5)	-106÷-108	91÷93	23
	ID00436.3p-miR	1646÷1654(5)	-104	89	23
	ID01030.3p-miR	1646÷1652(4)	-108	89	23
<i>PPARA</i>	miR-619-5p	2405	-117	96	22
	miR-5585-3p	2412	-106	91	22
	ID01491.3p-miR	5939	-123	89	23
	ID01595.3p-miR	5948	-113	90	22
	miR-574-5p	9023÷9035(6)	-110÷-113	91÷93	23

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6
	ID00470.5p-miR	9026÷9032(4)	-108	89	23
<i>TGFBI</i>	ID03306.3p-miR	2060	-123	94	21
	ID01382.3p-miR	2062	-113	93	20
	miR-6089	2064	-136	91	24
	miR-4651	2086	-113	95	20
	ID00978.5p-miR	2089	-119	90	22
	ID00296.3p-miR	2093	-140	89	25

Из всех выявленных взаимодействий в области 3'UTR лишь у двух ассоциаций был обнаружен показатель свободной энергии взаимодействия больше -130 кДж/моль: *TGFBI* и miR-6089, ID00296.3p-miR, где данные miRNA имеют преимущество в образовании сайта связывания перед другими miRNA в том же кластере.

Ассоциации miRNA и генов-мишеней, имеющих сайты связывания в mRNA 3'UTR, сильно отличаются от ассоциаций в 5'UTR и CDS. В mRNA 3'UTR нет кластеров состоящих более чем из четырех miRNA. Вероятно, это связано с тем, что содержание GC-состава в miRNA сравнимо с содержанием GC в 3'UTR, тогда как в 5'UTR и CDS оно примерно на 10% выше [260, с.489].

Трудно предложить выбор ассоциаций miRNA-ген, поскольку miRNA, такие как miR-619-5p, miR-5095, miR-5096 и miR-5585-3p, имеют мишени во многих генах и, скорее всего, играют роль стабилизаторов экспрессии белков. Подобно miR-466, ID00436.3p-miR и ID01030.3p-miR, которые имеют множественные сайты связывания в mRNA многих генов, что также дает им роль стабилизации экспрессии их мишеней. Значительное увеличение концентрации любой из этих miRNA приведет к многочисленным метаболическим нарушениям и, как следствие, к различным заболеваниям. Если около 100-200 ключевых miRNA будут идентифицированы с помощью miRNA-чипов, диапазон генов-кандидатов будет значительно увеличен. С помощью биоинформатических подходов это можно сделать легко и быстро [259, с.111].

### 3.2 Характеристики взаимодействия miRNA с mRNA кандидатных генов ишемической болезни сердца

#### 3.2.1 Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней ИБС в 5'UTR

Было выявлено 58 генов, которые образовывали взаимодействия с различными miRNA в области 5'UTR mRNA, где 33 гена имели только одиночные сайты связывания (приложение Б.4). Оставшиеся гены – мишени имеют по два и более сайтов связывания, некоторые из которых образуют кластеры. Было отмечено, что в 5'UTR mRNA кандидатных генов ИБС в

основном образуются кластеры из двух или трех сайтов связывания и отсутствуют полисайты.

В таблице 11 представлены кластерные организации, полисайты в 5'UTR кандидатных генов ИБС. Кластеры из двух сайтов связывания выявлены в mRNA следующих генов: *CCDC9*, *CDK18*, *CSMD1*, *EPHX2*, *GSTP1*, *HIF1A*, *PPP1R17*, *THRA*. Следующие гены имеют кластеры, состоящие из трех сайтов: *ADORA2A*, *CTCF*, *IL6R* и *THSD7A*. Также были выявлены гены, имеющие более одного кластера в области 5'UTR. mRNA гена *KCNJ11* имеет три кластера, два из которых образованы из трех сайтов связывания и один кластер из двух сайтов. В mRNA гена *TRIB1* обнаружилось два кластера, которые состоят из двух сайтов связывания каждый - ID01403.5p-miR и ID00061.3p-miR; miR-4669 и ID02572.5p-miR. Два кластера, состоящие из трех и четырех различных miRNA, соответственно, образуют взаимодействия в mRNA гена *TGFB1*. В mRNA гена *TIMP2* выявлены также два кластера, каждый из которых состоял из четырех одиночных сайтов связывания. Пять сайтов в mRNA гена *FADS3* организованы в кластер с 34 нт по 77 нт. mRNA гена *MMP2* имеет кластер, состоящий из шести различных miRNA с позиции 110 нт по 148 нт.

При исследовании сайтов связывания в области 5'UTR генов-мишеней атеросклероза были выявлены взаимодействия с показателем свободной энергии взаимодействия -130 кДж/моль и больше у 15 ассоциаций генов и miRNA, большинство CC которых входили в состав кластеров.

В mRNA гена *CXCL12* выявлены взаимодействия с miRNA в 5'UTR. Эта mRNA имеет кластеры из полисайтов: по два сайта у ID02036.3p-miR, ID01293.5p-miR, ID00417.3p-miR, ID02066.5p-miR. Сам кластер состоит из CC шести различных miRNA, в диапазоне с 65 нт по 92 нт. Общая длина кластера 211 нт, степень компактизации сайтов связывания составляет 7,5.

Таблица 11 - Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов ИБС в 5'UTR [238, с.76].

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>CTCF</i>	ID03332.3p-miR	203	-132	89	24
	ID01310.3p-miR	204	-123	94	22
	ID03030.3p-miR	218	-123	88	24
<i>CXCL12</i>	ID02036.3p-miR	65, 69	-115	92	20
	ID01293.5p-miR	66, 70	-123,-125	91÷92	22
	ID00417.3p-miR	67, 71	-123	94	21
	ID02066.5p-miR	67,71	-123,-129	91÷95	22
	ID01569.3p-miR	68	-115	92	20
	ID03120.3p-miR	71	-119	93	21
<i>FADS3</i>	ID03362.5p-miR	34	-125	92	22
	ID01839.3p-miR	40	-125	91	23

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6
	ID02779.3p-miR	47	-113	91	21
	ID03332.3p-miR	49	-132	89	24
	ID02761.3p-miR	53	-132	89	24
<i>IL6R</i>	ID01774.5p-miR	329	-129	90	23
	ID00417.3p-miR	336	-121	92	21
	miR-6089	345	-138	93	24
<i>MMP2</i>	ID00278.3p-miR	110	-123	89	23
	ID01310.3p-miR	113	-121	92	22
	ID03037.3p-miR	115	-121	90	22
	ID03280.3p-miR	115	-121	90	22
	ID03345.5p-miR	124	-127	90	24
	ID03368.3p-miR	125	-117	89	23
<i>SH2B3</i>	ID01482.5p-miR	1	-119	92	22
	miR-6746-5p	1	-115	90	22
	miR-1181	42	-119	93	21
	ID02761.3p-miR	51	-134	90	24
<i>SLC22A3</i>	ID01920.3p-miR	7	-125	89	23
	ID00610.3p-miR	15	-121	93	22
	ID02624.3p-miR	26	-121	93	21
	ID02761.3p-miR	26	-134	90	24
<i>SMARCA4</i>	ID00420.3p-miR	85	-132	91	24
	ID03280.3p-miR	85	-123	92	22
	ID02045.3p-miR	86	-123	89	23
	ID02692.3p-miR	86	-125	89	23
	ID00604.3p-miR	96	-129	90	24
	ID02382.3p-miR	98	-123	88	24
<i>TGFBI</i>	miR-6877-5p	4	-113	90	22
	ID02770.5p-miR	6	-115	92	20
	ID03306.3p-miR	6	-121	92	21
	ID00457.3p-miR	209	-129	95	22
	ID02064.5p-miR	211	-132	91	23
	D00529.5p-miR	232	-108	91	21
	miR-877-3p	232	-108	93	21
<i>THSD7A</i>	ID03332.3p-miR	42	-136	91	24
	ID01310.3p-miR	43	-119	90	22
	ID02761.3p-miR	45	-138	93	24
<i>TIMP2</i>	ID01520.3p-miR	60	-123	92	21
	ID00252.5p-miR	61	-134	90	24
	ID02727.5p-miR	218	-117	93	21
	ID02668.5p-miR	219	-127	88	24
	ID00961.3p-miR	239	-132	93	23
	ID00049.5p-miR	269	-136	90	24
	ID02647.3p-miR	272	-119	92	21
	ID00417.3p-miR	278	-123	94	21
	ID01293.5p-miR	281	-127	94	22
<i>TRIB1</i>	ID01403.5p-miR	239	-127	94	23
	ID00061.3p-miR	245	-127	92	22

### 3.2.2 Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней ИБС в CDS

Было отмечено, что больше всего взаимодействий кандидатных генов и различных miRNA обнаружилось в области CDS нежели в 5'UTR и 3'UTR. В таблице 12 показаны значимые ассоциации, образующие кластеры в CDS mRNA генов ИБС. Одиночные ассоциации в области CDS обнаружались у 49 генов (приложение Б.5). Кластеры, образованные взаимодействиями двух miRNA, обнаружены в mRNA генов: *ALDH2* (ID03270.3p-miR и miR-4687-3p); *APOE* (ID03398.5p-miR и ID03261.5p-miR); *CTCF* ( ID01624.5p-miR и miR-1298-3p); *ICAM1* (ID01656.3p-miR и miR-3621); *MLXIPL* (miR-4505 и miR-5196-5p); *NPC1L1* (ID01018.3p-miR и miR-3130-5p). Кластер из трех сайтов связывания был выявлен в mRNA гена *IGFBP3* длиной 35 нт. Ген *MMP2* также имеет кластер из двух сайтов связывания с 1681 нт по 1713 нт. Начала сайтов связывания отличаются на 10 нуклеотидов.

Также были обнаружены гены, которые имеют более чем один кластер в области CDS: *ANKS1A*, *CELSR2*, *DAB2IP*, *GP1BA*, *SMARCA4*. miRNA ID00009.3p-miR и ID02770.5p-miR образуют три кластера в mRNA гена *GP1BA*, причем позиция начала сайтов связывания у данных miRNA одинаковая. В mRNA гена *ANKS1A* располагаются два кластера – первый образован двумя одиночными сайтами, второй кластер состоит из полисайтов двух miRNA и одиночного сайта с позиции 276 нт до 305 нт со степенью компактизации 3,73. Ген *CELSR2* имеет два кластера, образованные одиночными сайтами связывания – в первом располагаются четыре сайта с 81 нт по 112 нт, во втором два сайта с 4455 по 4879 нт. Первый кластер гена *DAB2IP* образован двумя одиночными сайтами связывания и одним полисайтом из двух miRNA с 312 нт по 337 нт. Ген *SMARCA4* имеет два кластера, каждый из которых образован из двух сайтов связывания - ID02460.5p-miR и miR-3187-3p; ID02761.3p-miR и ID02542.5p-miR, соответственно. Пять одиночных сайтов образуют второй кластер в mRNA данного гена с позиции 2371 нт по 2774 нт. В mRNA гена *SIRT1* расположен кластер, образованный четырьмя разными miRNA, одна из которых имеет полисайт. Общая длина кластера 118 нт, степень компактизации 1,96. Кластер гена *TFR2* образован тремя одиночными сайтами связывания.

Таблица 12- Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов ИБС в области CDS [238, с.77].

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>ACE</i>	ID00403.3p-miR	60	-117	93	21
	ID00522.5p-miR	62	-125	89	23
	ID02294.5p-miR	64	-132	90	24
<i>ANKS1A</i>	ID01968.3p-miR	147	-115	89	23

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6
	miR-6792-3p	149	-110	90	22
	ID01310.3p-miR	276, 279	-123	94	22
	ID03332.3p-miR	278	-136	91	24
	ID02611.3p-miR	280, 283	-125	91	22
<i>CELSR2</i>	ID00089.3p-miR	81	-127	92	22
	ID00296.3p-miR	86	-142	91	25
	ID01641.3p-miR	86	-136	91	24
	ID00722.5p-miR	92	-113	93	20
	miR-887-5p	4455	-106	93	21
	ID03126.5p-miR	4857	-115	92	22
<i>DAB2IP</i>	ID00522.5p-miR	312	-127	91	23
	ID03166.5p-miR	315	-127	91	23
	ID03367.5p-miR	317	-117	93	20
	ID03156.5p-miR	2371	-129	88	24
	ID01641.3p-miR	2744	-132	89	24
	miR-3960	2748	-115	92	20
	ID00296.3p-miR	2750	-146	93	25
	ID01641.3p-miR	2750	-136	91	24
<i>IGFBP3</i>	ID00267.3p-miR	423	-113	91	21
	ID02982.3p-miR	435	-123	100	21
	ID02191.5p-miR	436	-110	91	21
<i>SIRT1</i>	ID01560.3p-miR	264	-123	89	23
	ID03332.3p-miR	280, 287	-132,-138	89, 93	24
	ID00278.3p-miR	294	-123	89	23
	ID00811.3p-miR	300	-125	88	24
<i>SMARCA4</i>	ID02460.5p-miR	681	-117	90	22
	miR-3187-3p	684	-108	93	20
	ID02761.3p-miR	5191	-140	94	24
	ID02542.5p-miR	5194	-127	88	24
<i>TFR2</i>	ID00710.3p-miR	481	-123	89	24
	ID00589.3p-miR	482	-121	89	23
	ID01612.3p-miR	482	-110	93	21

Было обнаружено 16 взаимодействий различных miRNA с mRNA кандидатных генов ИБС, которые имеют свободную энергию связывания ( $\Delta G$ ) равную -130 кДж/моль и выше. В области CDS были выявлены два сайта с максимальным показателем  $\Delta G/\Delta G_m$  равным 100%, что говорит о полной комплементарности взаимодействия *CELSR2* и ID00178.5p-miR, *F2* и ID00524.3p-miR.

### 3.2.3 Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней ИБС в 3'UTR

В 3'UTR области mRNA 72 генов были найдены сайты связывания с различными miRNA (таблица 13). Одиночные сайты связывания встречаются у 33 генов: *AGTR2*, *APLNR*, *CDK18*, *CH3L1*, *CTCF*, *CXCL12*, *EBF1*, *EDN1*,

*FADS3, FCGR2A, FTO, GCKR, HFE, HMOX1, HTR2C, IGF1BP3, IL6R, KIF6, LRP1, LTA, MEF2A, MMP2, PCSK9, NPC1L1, NQO1, SELPLG, SERPINE1, THSD7A* и *TIMP2* (приложение Б.6). Кластеры, состоящие из двух одиночных сайтов связывания, обнаружены в mRNA генов: *ANGPT2* (ID03006.5p-miR и ID02744.3p-miR); *CYP3A4* (miR-5095 и miR-619-5p); *F2RL3* (miR-619-5p и miR-5585-3p); *F7* (ID01352.3p-miR и ID03324.3p-miR); *FGB* (ID01836.5p-miR и miR-1285-5p); *FGF2* (ID01332.3p-miR и ID03149.5p-miR); *ICAM1* (ID01360.3p-miR и ID00367.5p-miR); *IL10* (miR-5095 и miR-619-5p); *IL18* (miR-5095 и miR-619-5p); *IL6R* (miR-5095 и miR-619-5p); *ITGA2* (miR-5095 и miR-619-5p); *MTR* (miR-1273a и miR-1273g-3p). В mRNA гена *AS3MT* обнаружены четыре кластера, состоящие из одиночных сайтов, где три кластера состоят из СС двух miRNA, и один из СС трех miRNA. Два кластера, состоящие из двух одиночных сайтов связывания, выявлены в mRNA гена *ENPP1* и три кластера в mRNA гена *MEFV*. В mRNA гена *CD36* выявлены два кластера: первый состоит из одиночных сайтов связывания и полисайтов шести различных miRNA, второй кластер образован двумя одиночными сайтами. Общая длина первого кластера составляет 436 нт, при этом степень компактизации 10,9. mRNA гена *CDKN2B* имеет полисайты одной miRNA miR-574-5p: четыре сайта с позиции 1622 по 1651 нт и четыре сайта с 1745 нт по 1774 нт. В mRNA гена *LDLR* выявлены два кластера, состоящие из одиночных СС. Пять сайтов связывания образуют первый кластер с 3887 нт по 3946 нт, второй кластер состоит из двух сайтов с 4148 нт по 4180 нт. В mRNA гена *PPP1R3B* найден кластер, состоящий из трех miRNA с позиции 2123 нт по 2173 нт и длиной 51 нт. mRNA генов *MTHFR* и *TFPI* тоже имеют кластеры, состоящие из трех одиночных сайтов связывания. Шесть сайтов связывания с позиции 2060 нт по 2118 нт образуют кластер в mRNA гена *TGFBI* с длиной 59 нт.

Для 3'UTR было отмечено наличие большего числа полисайтов по сравнению с 5'UTR и CDS mRNA кандидатных генов ИБС. В основном полисайты входят в состав кластеров. Полисайты были отмечены у гена *CDKN2B* (по четыре сайта miR-574-5p). Ген *IGF1* имеет два кластера, первый из которых составлен из полисайтов двух miRNA – miR-574-5p (десять сайтов) и ID00470.5p-miR (девять сайтов) с позиции 4041 нт по 4081 нт, со степенью компактизации 10,6. Второй кластер образован двумя одиночными сайтами связывания miRNA семейства miR-1273. В mRNA гена *IL18* тоже обнаружены полисайты трех miRNA - miR-5095, miR-619-5p, miR-5096, две из которых входят в кластер, как ранее упоминалось. Каждый полисайт образован двумя сайтами связывания. В mRNA гена *NOS1* обнаружили три кластера, два из которых образованы полисайтами, а третий образован двумя одиночными взаимодействиями. 19 сайтов связывания ID01030.3p-miR, miR-466, ID00436.3p-miR образуют первый кластер с позиции 5551 нт по 5596 нт с общей длиной кластера 437 нт и со степенью компактизации 9,5. Второй кластер образован пятью сайтами miR-574-5p и четырьмя сайтами ID00470.5p-miR с 12005 нт по 12035 со степенью компактизации 6,7. Кластер СС гена *PLA2G7* образован тремя miRNA - miR-466 (пять сайтов), ID01030.3p-miR

(четыре сайта) и ID00436.3p-miR (пять сайтов) с 1643 нт по 1679 нт и со степенью компактизации 9,3. Три кластера найдены в mRNA гена *PPARA*, каждый состоит из двух различных miRNA. Два кластера состоят из одиночных СС, третий из шести сайтов связывания miR-574-5p и четырех ID00470.5p-miR со степенью компактизации 6,4. Четыре сайта связывания ID01727.5p-miR, miR-466, ID01727.5p-miR образуют кластер в mRNA гена *TNFSF4* с позиции 2489 нт по 2522 нт.

В области 3'UTR был выявлен показатель свободной энергии взаимодействия miRNA с mRNA больше -130 кДж/моль: *TGFBI* и miR-6089, ID00296.3p-miR. Такие же взаимодействия были характерны для 3'UTR области mRNA генов-мишеней атеросклероза.

Таблица 13 - Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов ИБС в 3'UTR [238, с.78].

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>CD36</i>	ID00790.3p-miR	3526	-104	89	23
	ID01030.3p-miR	3529÷3539 (5)	-108	89	23
	ID02513.5p-miR	3530	-100	89	22
	miR-466	3530÷3538 (5)	-106÷-108	91÷93	23
	ID00436.3p-miR	3533÷3543 (6)	-104	89	23
	ID01727.5p-miR	3542	-106	91	23
	miR-619-5p	4168	-117	96	22
	miR-5585-3p	4175	-108	93	22
<i>CDKN2B</i>	miR-574-5p	1622÷1628 (4)	-113	93	23
	miR-574-5p	1745÷1751 (4)	-113	93	23
<i>ENPP1</i>	ID00367.5p-miR	6274	-110	90	22
	miR-1273g-3p	6280	-113	96	21
	miR-1273f	6645	-102	98	19
	miR-1273e	6655	-106	91	22
<i>IGF1</i>	miR-574-5p	4041÷4061 (10)	-113	93	23
	ID00470.5p-miR	4042÷4058 (9)	-108	89	23
	miR-1273f	6041	-102	98	19
	miR-1273e	6051	-108	93	22
<i>IL18</i>	miR-5095	811÷823 (2)	-110	95	21
	miR-619-5p	817÷829(2)	-119	98	22
	miR-5096	891÷903	-113	100	21
<i>NOS1</i>	ID01030.3p-miR	5551÷5569 (7)	-108	89	23
	miR-466	5561÷5569(5)	-106	91	23
	ID00436.3p-miR	5561÷5573 (7)	-104	89	23
	ID00753.3p-miR	11355	-117	92	22
	ID01911.5p-miR	11355	-123	89	23
	miR-574-5p	12005÷12013(5)	-110÷-113	91÷93	23
ID00470.5p-miR	12006÷12012 (4)	-108	89	23	
<i>PLA2G7</i>	miR-466	1644÷1652(5)	-106÷-108	91÷93	23
	ID01030.3p-miR	1646÷1652 (4)	-108	89	23

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6
	ID00436.3p-miR	1646÷1656 (6)	-102÷-104	87÷89	23
<i>PPARA</i>	miR-619-5p	2405	-117	96	22
	miR-5585-3p	2412	-106	91	22
	ID01491.3p-miR	5939	-123	89	23
	ID01595.3p-miR	5948	-113	90	22
	miR-574-5p	9023÷9035(6)	-110÷-113	91÷93	23
	ID00470.5p-miR	9026÷9032 (4)	-108	89	23
<i>TGFBI</i>	ID03306.3p-miR	2060	-123	94	21
	ID01382.3p-miR	2062	-113	93	20
	miR-6089	2064	-136	91	24
	ID03208.5p-miR	2066	-125	88	24
	miR-4651	2086	-113	95	20
	ID00296.3p-miR	2093	-140	89	25
<i>TNFSF4</i>	ID01727.5p-miR	2489	-106	91	23
	miR-466	2491÷2499	-106	91	23
	ID01727.5p-miR	2493	-106	91	23

Связь большого количества генов с ИБС отражает большую сложность этого заболевания. Важным моментом является установление причинно-следственной связи между тем или иным генетическим маркером и развитием данного заболевания. Если miRNA играют роль в развитии ИБС, знание особенностей взаимодействия генов-кандидатов с различными miRNA, которые могут влиять на уровень экспрессии и функционирование того или иного гена, позволит установить многообещающие диагностические маркеры и терапевтические соединения ИБС [238, с. 79].

### 3.3 Характеристики взаимодействия miRNA с mRNA кандидатных генов инфаркта миокарда

#### 3.3.1 Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней ИМ в 5'UTR

В ходе исследования были выявлены взаимодействия между miRNA и mRNA в 5'UTR у 68 генов-мишени ИМ (таблица 14). Одиночные взаимодействия были выявлены у 33 генов. Кластеры, состоящие из двух одиночных сайтов связывания: *ALMS1* (ID00564.5p-miR и ID01749.3p-miR); *CHGA* (ID00073.3p-miR и ID01076.5p-miR); *DRD1* (ID00955.3p-miR и ID03078.3p-miR); *FOXO3* (ID03332.3p-miR и ID01336.3p-miR); *GSTP1* (ID00267.3p-miR и ID03331.3p-miR); *P2RY2* (ID02502.3p-miR и ID02823.3p-miR); *SCN5A* (miR-4447 и ID00024.5p-miR); *TGFBR1* (ID01590.3p-miR и ID02174.5p-miR). Кластеры, образованные тремя одиночными сайтами связывания, выявлены в mRNA следующих генов: *AP3D1*, *ILF3*, *VAPA*.

Кластер CC в mRNA гена *CXCL12* образован полисайтами, состоящими из двух сайтов связывания. Данный кластер имеет десять CC шести miRNA с 65

нт по 93 нт со степенью компактизации 7,3. В mRNA гена *KLF4* были найдены два кластера, первый состоит из четырех сайтов связывания с 32 нт по 84 нт, второй кластер состоит из двух сайтов с 101 нт по 139 нт. В mRNA гена *DNASE1* выявлены два кластера, каждый из которых состоит из четырех одиночных сайтов связывания. Первый кластер имеет длину 52 нт с 594 нт по 645 нт, длина второго кластера 41 нт с 723 нт по 763 нт. Гены *F2R* и *GCLC*, каждый также имеют кластеры из трех одиночных взаимодействий длиной 26 нт и 27 нт, соответственно. Четыре одиночных сайта связывания образуют кластер в mRNA гена *GATA2* с 412 нт по 435 нт. Три кластера, состоящие также из одиночных сайтов связывания, были найдены в mRNA гена *KCNJ11*. Первый кластер образован четырьмя сайтами с 80 нт по 123 нт, второй образован двумя сайтами с 133 нт по 163 нт, третий тремя сайтами с позиции 337 нт по 363 нт. Шесть одиночных взаимодействий образуют кластер в mRNA гена *MMP2* с позиции 110 нт по 148 нт длиной 39 нт. Четыре сайта входят в состав кластера гена *SOCS3* с 53 нт по 86 нт. У гена *TGFBI* два кластера, каждый из которых состоит из трех сайтов, первый кластер с 4 нт по 27 нт, второй с 209 нт по 253 нт.

Ген *LRP8* имеет два кластера, из которых первый состоит из восьми сайтов связывания пяти miRNA с длиной 41 нт и степенью компактизации 4,5. Второй кластер состоит из четырех одиночных сайтов с позиции 176 нт по 223 нт. В mRNA гена *SEMA3F* выявлен кластер из пяти одиночных сайтов с 97 нт по 129 нт. Один из больших кластеров обнаружился в 5'UTR mRNA гена *SCAP*. Кластер с 100 нт по 136 нт составлен из сайтов связывания 15 miRNA со степенью компактизации 18,4 [267]. Полисайты обнаружены у ID00296.3p-miR (три сайта), ID00061.3p-miR (пять сайтов), ID01641.3p-miR (четыре сайта), miR-3960 (два сайта), ID01702.3p-miR (пять сайтов), ID03367.5p-miR (два сайта). Девять miRNA из 15 имеют величину свободной энергии взаимодействия больше -125 кДж/моль, наибольший показатель -144 кДж/моль был обнаружен у полисайтов miRNA ID00296.3p-miR и ID01702.3p-miR. Еще один кластер можно выделить среди других кластеров в области 5'UTR. Данный кластер образован в mRNA гена *USP25* 24-ми различными miRNA, с позиции 175 нт по 213 нт с длиной кластера 39 нт. При этом общая длина составляет 1145 нт, степень компактизации 29,3. Половина miRNA, входящие в данный кластер, также образуют полисайты: три полисайта ID01041.5p-miR; два ID01804.3p-miR; четыре ID00061.3p-miR; два ID00457.3p-miR; по три ID02294.5p-miR и ID03367.5p-miR; два ID00296.3p-miR; пять ID01641.3p-miR; пять ID01702.3p-miR; шесть miR-3960; два ID02429.3p-miR; два ID01873.3p-miR. Также в данном кластере выявлен показатель полной комплементарности между mRNA гена *USP25* и полисайтами miRNA ID00061.3p-miR.

В данной области также были обнаружены ассоциации с показателем свободной энергии ( $\Delta G$ ) -130 кДж/моль и выше у 31 взаимодействия.

Таблица 14 - Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов инфаркта миокарда в 5'UTR [267, с.48].

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>CXCL12</i>	ID02036.3p-miR	65, 69	-115	92	20
	ID01293.5p-miR	66, 70	-123, -125	91, 92	22
	ID00417.3p-miR	67, 71	-123	94	21
	ID02066.5p-miR	67, 71	-123, -129	91, 95	22
	ID01569.3p-miR	68	-115	92	20
	ID03120.3p-miR	71	-119	93	21
<i>FADS3</i>	ID03362.5p-miR	34	-125	92	22
	ID01839.3p-miR	40	-125	91	23
	ID02779.3p-miR	47	-113	91	21
	ID03332.3p-miR	49	-132	89	24
	ID02761.3p-miR	53	-132	89	24
<i>ILF3</i>	ID00049.5p-miR	46	-138	92	24
	ID00417.3p-miR	56	-121	92	21
	miR-4695-5p	57	-115	90	22
<i>KCNJ11</i>	miR-1273a	80	-119	90	25
	miR-1273c	82	-110	91	22
	ID01838.5p-miR	82	-110	88	24
	miR-1273g-3p	102	-113	96	21
	ID01656.3p-miR	133	-115	89	23
	ID01404.5p-miR	140	-115	93	23
	ID01334.3p-miR	337	-115	92	22
	ID02017.3p-miR miR-1972	338 341	-115 -117	90 95	22 22
<i>KLF4</i>	ID02870.5p-miR	32	-119	92	21
	ID03083.5p-miR	34	-127	91	23
	ID03332.3p-miR	52	-138	93	24
	ID03037.3p-miR	62	-121	90	22
	miR-6752-5p	101	-121	92	22
	ID02668.5p-miR	115	-127	88	24
<i>LRP8</i>	ID02930.3p-miR	100	-132	89	24
	ID03332.3p-miR	101, 123	-132, -134	89÷90	24
	ID01310.3p-miR	106, 115	-121, -123	92÷94	22
	ID00278.3p-miR	112	-123	89	23
	ID02488.3p-miR	117	-123	91	23
	ID01455.5p-miR	176	-125	91	23
	ID03416.5p-miR	189	-117	92	20
	ID00697.3p-miR	190	-121	90	22
	ID01622.3p-miR	201	-125	91	22
<i>SCAP</i>	ID00296.3p-miR	100÷106 (3)	-140÷-144	89÷92	25
	ID02294.5p-miR	101	-129	88	24
	ID00061.3p-miR	102÷114(5)	-125÷-132	91÷95	22
	ID01641.3p-miR	102÷108(4)	-132÷-134	89÷90	24
	ID03151.3p-miR	103	-115	93	20
	miR-3960	104÷106(2)	-117	93	20

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6
	ID00071.3p-miR	105	-115	92	20
	ID01702.3p-miR	105÷112 (5)	-136÷-144	90÷96	24
	ID00756.3p-miR	106	-123	89	23
	ID01403.5p-miR	107	-121	89	23
	ID01041.5p-miR	108	-129	88	24
	ID01873.3p-miR	108	-125	95	21
	ID03367.5p-miR	108, 111	-117	93	20
	ID01804.3p-miR	109	-134	91	23
	ID01652.3p-miR	112	-125	89	23
<i>SEMA3F</i>	ID01190.5p-miR	97	-136	89	24
	ID01873.3p-miR	97	-121	92	21
	ID01895.5p-miR	97	-132	89	24
	ID02229.3p-miR	106	-121	92	21
	ID02770.5p-miR	109	-117	93	20
<i>TGFBI</i>	miR-6877-5p	4	-113	90	22
	ID02770.5p-miR	6	-115	92	20
	ID03306.3p-miR	6	-121	92	21
	ID00457.3p-miR	209	-129	95	22
	ID02064.5p-miR	211	-132	91	23
	miR-877-3p	232	-108	93	21
<i>USP25</i>	ID03137.5p-miR	175	-115	92	20
	ID03229.5p-miR	175	-121	90	22
	ID01041.5p-miR	177÷186 (3)	-129÷-140	88÷96	24
	ID01804.3p-miR	177, 187	-134, -142	91, 97	23
	ID01873.3p-miR	177	-123	94	21
	ID02187.5p-miR	178	-129	94	23
	ID01403.5p-miR	179	-121	89	23
	ID00061.3p-miR	180÷189(4)	-125÷-138	91÷100	22
	ID00457.3p-miR	180÷186(2)	-123÷-125	91÷92	22
	ID02294.5p-miR	180÷185(3)	-129÷-132	88÷90	24
	ID03367.5p-miR	180÷189(3)	-117÷-119	93÷95	20
	ID00296.3p-miR	181÷184(2)	-142÷-144	91÷92	25
	ID01641.3p-miR	181÷187(5)	-132÷-134	89÷90	24
	ID01652.3p-miR	181	-127	91	23
	ID01702.3p-miR	181÷187(5)	-136÷-142	90÷94	24
	miR-3960	181÷188(6)	-115	92	20
	ID02429.3p-miR	183÷189(2)	-121÷-125	89÷92	23
	ID03151.3p-miR	184	-115	93	20
	ID01873.3p-miR	186, 189	-123	94	21
	ID01652.3p-miR	187	-125	89	23
	ID01879.5p-miR	188	-123	91	22
	ID02064.5p-miR	188	-136	94	23
	ID02538.3p-miR	190	-121	90	22
	ID03166.5p-miR	190	-125	89	23

### 3.3.2 Особенности взаимодействия miRNA с mRNA кандидатных генов ИМ в CDS

Были обнаружены 107 кандидатных генов ИМ, которые имеют взаимодействия с miRNA в области CDS, где у 65 генов только одиночные ассоциации (приложение Б.8). Гены тропонинового комплекса *TNNC1* и *TNNI3*, которые вовлечены в риск возникновения различных типов кардиомиопатий, имеют максимальные показатели RPKM среди всех генов-мишеней, 1572 и 2152, соответственно [239]. В области CDS в mRNA следующих генов выявились кластеры, состоящие из двух или трех одиночных сайтов связывания (таблица 15): *ACE* (ID00403.3p-miR, ID00522.5p-miR, ID02294.5p-miR); *ADAM8* (miR-671-5p, ID00355.5p-miR); *ALDH2* (ID03270.3p-miR и miR-4687-3p); *APOE* (ID03398.5p-miR и ID03261.5p-miR); *BRAP* (miR-1908-5p, miR-1908); *GATA2* (ID02697.3p-miR, ID02693.3p-miR, ID01170.3p-miR); *HAND1* (ID00073.3p-miR, ID01017.3p-miR, miR-6729-5p); *HHIPL1* (ID03280.3p-miR, ID00798.3p-miR, ID02624.3p-miR); *HMGAI* (miR-4290 и miR-4432); *HSPA12B* (ID02300.3p-miR, ID03092.3p-miR); *ICAM1* (ID01656.3p-miR, miR-3621); *LRP8* (ID01550.3p-miR, miR-3661); *MMP2* (ID01636.5p-miR и ID01456.3p-miR); *NCF1* (ID00479.5p-miR, ID00035.3p-miR); *PTX3* (ID00498.5p-miR и ID02001.5p-miR); *SHH* (ID01526.3p-miR, ID01868.3p-miR).

Два кластера, каждый из двух одиночных сайтов связывания различных miRNA, были найдены в mRNA гена *ADRA2B*. mRNA гена *ALMS1* имеет кластер, состоящий из 16 CC пяти miRNA, где полисайты были у ID00777.3p-miR (семь сайтов) и ID03324.3p-miR (шесть сайтов). Длина кластера составила 45 нт, степень компактизации 8. В mRNA гена *CHGA* обнаружены три кластера. В первый кластер входят три сайта с 766 нт по 796 нт, во второй – два сайта с 943 нт по 967 нт, в третий – три сайта с 1331 нт по 1358 нт. Два кластера найдены в mRNA гена *AP3D1*, один из которых состоит из двух сайтов с 3095 нт по 3120 нт. Второй кластер образован семью сайтами шести miRNA, с 2856 нт по 2897 нт и со степенью компактизации 3,8. При конкуренции связывания данных miRNA с mRNA, наибольшая вероятность будет у ID00296.3p-miR с величиной свободной энергии -140 кДж/моль. mRNA гена *SIRT1* имеет кластер из пяти сайтов связывания четырех miRNA, длиной 61 нт с позиции 264 нт по 324 нт. Шесть сайтов трех miRNA образуют кластер в mRNA гена *TGFBR1* с 112 нт по 157 нт со степенью компактизации 3. Самый большой кластер, образованный 33 сайтами связывания различных miRNA, был обнаружен в CDS mRNA гена *ADRB1*. Длина кластера 65 нт, от позиции 925 нт по 989 нт. Общая длина кластера составляет 1094 нт, степень компактизации 16,8. Обнаруженные полисайты: пять сайтов ID00296.3p-miR; четыре сайта miR-3960; три сайта ID01641.3p-miR; четыре сайта ID01702.3p-miR и по два сайта у ID01403.5p-miR, ID03367.5p-miR, ID00061.3p-miR и ID02064.5p-miR. 18 miRNA имеют величину свободной энергии взаимодействия -125 кДж/моль и выше. Среди них отмечен максимальный показатель у ID00296.3p-miR и составляет -155 кДж/моль. [265].

Таблица 15 - Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов инфаркта миокарда в CDS [267, с.48-49].

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>ADRB1</i>	miR-3960	925	-117	93	20
	ID00073.3p-miR	926	-121	95	20
	ID01315.3p-miR	934	-117	93	20
	ID00296.3p-miR	946÷959 (5)	-138÷-155	88÷99	25
	miR-3960	950÷959(4)	-115÷-123	92÷98	20
	ID02653.3p-miR	951	-121	92	22
	ID01458.5p-miR	952	-134	91	23
	ID01641.3p-miR	952÷959 (3)	-132÷-144	89÷97	24
	ID01702.3p-miR	952÷962 (4)	-136÷-144	90÷96	24
	ID00071.3p-miR	953	-123	98	20
	ID02294.5p-miR	954	-129	88	24
	ID01323.3p-miR	954	-125	92	22
	ID01403.5p-miR	955, 957	-121	89	23
	ID01873.3p-miR	955	-123	94	21
	ID03151.3p-miR	955	-119	97	20
	ID03418.3p-miR	955	-132	93	23
	ID00089.3p-miR	956	-125	91	22
	ID02296.5p-miR	956	-117	95	20
	ID03367.5p-miR	956, 961	-117,-119	93, 95	20
	ID02950.3p-miR	957	-125	89	23
	ID01895.5p-miR	957	-132	89	24
	ID00457.3p-miR	958	-123	91	22
	ID00756.3p-miR	958	-123	89	23
	ID00061.3p-miR	961,967	-127,-136	92, 98	22
	ID01106.5p-miR	962	-136	91	24
	ID01879.5p-miR	963	-125	92	22
	ID02064.5p-miR	963, 966	-134,-138	93,96	23
	ID02229.3p-miR	964	-125	95	21
	ID02260.5p-miR	964	-127	91	22
	ID02499.3p-miR	964	-125	97	21
	ID02770.5p-miR	964	-119	95	20
	ID02538.3p-miR	965	-121	90	22
	ID02084.3p-miR	966	-134	89	24
<i>ALMS1</i>	ID00101.3p-miR	144	-113	90	22
	ID00149.3p-miR	144	-117	93	22
	ID01352.3p-miR	146	-117	92	23
	ID00777.3p-miR	147÷165 (7)	-113	90	23
	ID03324.3p-miR	148÷163 (6)	-115	90	22
<i>AP3D1</i>	miR-1228-5p	2856	-113	91	21
	ID00296.3p-miR	2856, 2869	-138,-140	88, 89	25
	ID00264.5p-miR	2858	-121	88	24
	ID02592.5p-miR	2863	-123	89	23
	ID00584.5p-miR	2867	-117	90	22

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5	6
	miR-3960	2867	-117	93	20
	miR-6893-3p	3095	-113	90	22
	ID00529.5p-miR	3099	-108	91	21
<i>CDKN1C</i>	miR-762	738, 744	-123,-125	91, 92	22
	ID00099.3p-miR	746	-110	91	21
	ID03129.3p-miR	753	-119	97	20
	miR-762	804÷834(5)	-123÷-127	91÷94	22
	ID00099.3p-miR	818÷836(4)	-110÷-113	91÷93	21
	ID02682.5p-miR	831	-113	93	20
	miR-762	858÷900(8)	-125÷-132	92÷97	22
	ID00036.3p-miR	888	-121	90	22
	ID01075.3p-miR	894	-125	89	23
	ID00411.5p-miR	895	-129	90	23
ID02260.5p-miR	896÷902(2)	-127	91	22	
<i>HHLPL1</i>	ID03280.3p-miR	2017	-121	90	22
	ID00798.3p-miR	2019	-132	89	24
	ID02624.3p-miR	2025	-119	92	21
<i>PDE4D</i>	ID01641.3p-miR	335	-132	89	24
	miR-3960	336	-117	93	20
	ID01702.3p-miR	338÷345(3)	-134	89	24
	ID00061.3p-miR	344	-129	94	22
	ID03064.3p-miR	344	-136	89	24
	ID00465.5p-miR	390	-110	91	20
	ID00061.3p-miR	391÷413(3)	-125÷-129	91÷94	22
	ID00457.3p-miR	392	-123	91	22
	ID01315.3p-miR	392	-115	92	20
	ID01377.3p-miR	394	-121	95	20
	ID01705.3p-miR	398	-117	92	21
	ID00296.3p-miR	404÷410(3)	-140÷-142	89÷91	25
	ID01641.3p-miR	407, 410	-132	89	24
	miR-3960	408÷415(3)	-115÷-117	92÷93	20
	ID01458.5p-miR	410	-134	91	23
	ID01702.3p-miR	411	-138	92	24
	ID02064.5p-miR	415	-129	90	23
	ID01184.3p-miR	419	-117	93	20
<i>SIRT1</i>	ID01560.3p-miR	264	-123	89	23
	ID03332.3p-miR	280, 287	-132,-138	89, 93	24
	ID00278.3p-miR	294	-123	89	23
	ID00811.3p-miR	300	-125	88	24
<i>TGFBR1</i>	ID02984.3p-miR	112	-123	92	22
	ID03332.3p-miR	127÷133 (3)	-134÷-136	90÷91	24
	ID01310.3p-miR	128,131	-121	92	22

В mRNA гена *CDKN1C* выявлены два кластера. Первый кластер образован 14 сайтами связывания четырех miRNA – семь сайтов miR-762, пять сайтов ID00099.3p-miR, по одному сайту ID03129.3p-miR и ID02682.5p-miR. Длина кластера 120 нт со степенью компактизации 2,5. Второй кластер

образован пятью сайтами четырех miRNA с позиции 888 нт по 924 нт. Множественные сайты связывания были характерны для ID2421.3p-miR и miR-6861-5p, остальные представлены одиночными взаимодействиями. В mRNA гена *PDE4D* выявлено два кластера. Первый образован пятью сайтами различных miRNA и второй кластер образован 13 сайтами связывания. В первом кластере встречается один полисайт, состоящий из трех сайтов ID01702.3p-miR. Длина кластера составляет 35 нт от позиции 335 нт и до 369 нт. С наибольшей свободной энергией в кластере взаимодействует ID03064.3p-miR (-136 кДж/моль). Во втором кластере встречаются четыре полисайта: по три сайта у ID00061.3p-miR; ID00296.3p-miR, miR-3960 и два сайта ID01641.3p-miR. Длина второго кластера составляет 50 нт с позиции 390 нт и до 439 нт. Общая длина кластера 442 нт, степень компактизации 8,8. Из 13 miRNA шесть имеют показатель свободной энергии взаимодействия -125 кДж/моль и выше.

Изучая взаимодействия в области CDS, были найдены 33 ассоциации, где свободная энергия взаимодействия равна -130 кДж/моль и больше. Максимальная комплементарность определилась между mRNA гена *ADRB1* и ID00296.3p-miR (99%)

Известно, что в норме для кардиомиоцитов характерно преобладание  $\beta$ 1-адренорецепторов, которые влияют на внутрисердечную гемодинамику и способность сердца переносить физическую нагрузку. Отмечено, что изменение экспрессии гена *ADRB1*, который кодирует  $\beta$ 1-адренорецептор, может определять функционирование и количество этих рецепторов, а значит, и влиять на риск развития сердечной недостаточности [266]. Было выявлена консервативность сайтов связывания, образующих кластер в белоккодирующей области гена *ADRB1* у 12 видов млекопитающих (таблица 16). Почти у всех видов последовательность кластера фланкирована консервативными аминокислотами PARPPSPSPSPV и APLANGRAGKRRPSRL.

Таблица 16 - Олигопептиды, кодируемые сайтами связывания miRNA кластера, обнаруженного в CDS mRNA ортологичного гена *ADRB1* [265, с.18].

Белки, содержащие олигопептиды, кодируемые сайтами связывания mRNA ортологичного гена <i>ADRB1</i>	Объект
1	2
PARPPSPSPSPSPSPV <b>PAPAPPPGPPRPA</b> AAAAAT TAPLVN GRAGKRRPSRL	<i>Csa</i>
PARPPSPSPSPSPSPV <b>PAPAPPPGPLRPA</b> AAAAAT TVPLVN GRAGKRRPSRL	<i>Mne</i>
PARPPSPSPSPSPSPV <b>—PAPPPGPPRPA</b> AAAAAT TAPLVN GRAGKRRPSRL	<i>Mml</i>
PARPPSPSPSPSPSPV <b>—PAPPPGPPRPA</b> AAAAAT TAPLVN GRAGKRRPSRL	<i>Mfa</i>
PARPPSPSPSPVPA <b>—PAPAPPPGPSRPA</b> AAAAAT A TAPLANGRAGKRRPSRL	<i>Ppa</i>
PARPPSPSPSPV <b>—PAPAPPPGPPRPA</b> AAAAA - TAPLANGRAGKRRPSRL	<i>Hsa</i>
PARPPSPSPSPV <b>—PAPAPPPGPPRS</b> AAAAAT TAPLVN GRAGKRRPSRL	<i>Pan</i>
PARPPSPSPSPV <b>—PAPAPPPGPPRPA</b> AAAAA - TAPLANGRAGKRRPSRL	<i>Nle</i>
PARPPSPSPSPV <b>—PAPAPPPGPSRPA</b> AAAAA --- TAPLANGRAGKRRPSRL	<i>Ptr</i>
PARPPSPSPV <b>—PAPAPPPGPQRPTA</b> AAAA - TAPLANGRAGKRRPSRL	<i>Pab</i>

Продолжение таблицы 16

1	2
PARPPSPSPV----- <b>PAPAPPPGPPRPAAAA</b> --TAPLANGRAGKRRPSRL	<i>Ggo</i>

### 3.3.3 Особенности взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней ИМ в 3'UTR

87 генов-мишеней ИМ в области 3'UTR имеют ассоциации с miRNA, где у 36 генов найдены только одиночные сайты связывания (таблица 17, приложение Б.9). В данной области кластеры в основном представлены двумя или тремя одиночными сайтами связывания. Среди них: *ANGPT2* (ID03006.5p-miR и ID02744.3p-miR); *CRY2* (ID02513.5p-miR, ID01030.3p-miR, ID02794.3p-miR); *F2R* (miR-5095 и miR-619-5p); *FAIM2* (ID01921.5p-miR и ID01739.3p-miR); *FGB* (ID01836.5p-miR и miR-1285-5p); *FGF2* (ID01332.3p-miR и ID03149.5p-miR); *FOXO3* (miR-619-5p и miR-5585-3p); *FTO* (ID01334.3p-miR и ID02017.3p-miR); *GBGT1* (miR-6886-3p и ID01776.3p-miR); *GP6* (miR-1285-5p и ID02199.5p-miR); *HMGAI* (miR-6086, miR-3154); *HNRNPUL1* (ID01860.3p-miR, ID01321.5p-miR); *MTAP* (ID01836.5p-miR и miR-1285-5p); *PPIA* (miR-1273f, miR-1273d, miR-1273e); *VAPA* (miR-1273a, miR-1273g-3p).

mRNA гена *CCL5* имеет три кластера, представленные одиночными взаимодействиями. Первый кластер состоит из двух сайтов с 505 нт по 533 нт, второй из трех сайтов с 739 нт по 785 нт, третий кластер из четырех сайтов с 816 нт по 856 нт. Кластер гена *CD40LG* состоит из двух miRNA, каждая из которых имеет 16 сайтов связывания. Длина кластера 55 нт с 1548 нт по 1602 нт со степенью компактизации 13,3. В mRNA гена *CDKN2B* также найдены полисайты трех miRNA, две из которых образуют кластер с позиции 1745 нт по 1775 нт со степенью компактизации 5,9. По два кластера, состоящие из двух одиночных сайтов связывания каждый, имеют гены *CYP1A2*, *ENPPI1*, *HNIPL1*, *ICAM1*. Кластер, состоящий из 22 СС трех miRNA (ID01030.3p-miR-семь сайтов; miR-466 - восемь сайтов; ID00436.3p-miR - семь сайтов), выявлен в mRNA гена *FLT1*. Длина кластера составила 51 нт, при этом общая длина 506 нт со степенью компактизации 9,9.

В mRNA гена *IGF1* выявлены два кластера, один из них образован двумя одиночными сайтами с 6041нт по 6073 нт. Второй кластер состоит из полисайтов двух miRNA, miR-574-5p – десять сайтов, ID00470.5p-miR – девять сайтов и длиной 44 нт и со степенью компактизации 9,93. Четыре сайта связывания двух miRNA, miR-5095 и miR-619-5p, образуют кластер в mRNA гена *IL18* с позиции 811 нт по 851 нт. Три кластера, состоящие из двух одиночных сайтов каждый, были найдены в mRNA гена *LDLR*. В mRNA гена *MTHFR* выявлены два кластера, первый состоит из двух одиночных сайтов связывания с 6281 нт по 6321 нт, второй из трех одиночных сайтов с 6844 нт по 6882 нт. mRNA генов *OLR1* и *TNFSF4* имеют кластеры, состоящие из четырех сайтов двух miRNA. Длины кластеров составляют 27 и 34 нт, со степенью

компактизации 3,4 и 2,7, соответственно. Кластер СС mRNA гена *SHH* состоит из четырех одиночных сайтов связывания с 1544 нт по 1576 нт, где miRNA ID03047.3p-miR имеет относительно наибольший показатель  $\Delta G$  равный  $-132$  кДж/моль и вероятность связывания данной miRNA с mRNA гена *SHH* более высокая при конкуренции с остальными miRNA. 22 сайта связывания трех miRNA образуют кластер в mRNA гена *SPI* с 4146 нт по 4184 нт, с длиной кластера 39 нт и со степенью компактизации 13,0. mRNA гена *STAT3* имеет два кластера, каждый из которых состоит из двух сайтов связывания. В mRNA гена *TGFBI* найден кластер, состоящий из семи одиночных сайтов с 2060 нт по 2118 нт. В mRNA гена *TFAM* обнаружены два кластера, состоящие в основном из одиночных сайтов за исключением полисайта из трех сайт связывания ID00436.3p-miR, входящего в состав первого кластера. Ген *TRAF3IP2* также имеет три кластера, первый состоит из двух сайтов с 4120 нт по 4155 нт, второй из пяти сайтов двух miRNA с 5380 нт по 5416 нт, третий кластер состоит из трех одиночных сайтов связывания с позиции 5562 нт по 5594 нт. Среди всех выявленных взаимодействий в области 3'UTR полная комплементарность ( $\Delta G/\Delta G_m=100\%$ ) обнаружилась у двух сайтов связывания miR-5096 и mRNA гена *IL18* и лишь у трех ассоциаций был обнаружен показатель свободной энергии взаимодействия больше  $-130$  кДж/моль: *TGFBI* и miR-6089, ID00296.3p-miR, *THBS1* и miR-1183. Данные сайты связывания mRNA гена *TGFBI* характерны также для атеросклероза и ИБС.

Таблица 17 - Характеристики взаимодействия miRNA с mRNA кандидатных генов инфаркта миокарда в 3'UTR [267, с.49].

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>CD40LG</i>	miR-574-5p	1548÷1578(16)	-113	93	23
	ID00470.5p-miR	1549÷1579(16)	-108	89	23
<i>CDKN2B</i>	miR-574-5p	1622÷1628(4)	-113	93	23
	miR-574-5p	1745÷1751(4)	-113	93	23
	ID00470.5p-miR	1746÷1752(4)	-108	89	23
<i>FLT1</i>	ID01030.3p-miR	6909÷6923(7)	-108÷-110	89÷91	23
	miR-466	6911÷6937(8)	-108	93	23
	ID00436.3p-miR	6913÷6925(7)	-104	89	23
<i>IGF1</i>	miR-574-5p	4041÷4061(10)	-113	93	23
	ID00470.5p-miR	4042÷4058(9)	-108	89	23
	miR-1273f	6041	-102	98	19
	miR-1273e	6051	-108	93	22
<i>IL18</i>	miR-5095	811÷823(2)	-110	95	21
	miR-619-5p	817÷829(2)	-119	98	22
	miR-5096	891÷903(2)	-113	100	21
<i>SHH</i>	ID01911.5p-miR	1544	-123	89	23
	ID03056.3p-miR	1544	-123	89	23
	ID03345.5p-miR	1546	-127	90	24





одним из самых изучаемых в связи с проблемой ИБС и ИМ, а также гипертензией и сахарным диабетом. Ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов (Lp-PLA2) кодируется геном *PLA2G7*. Известно, что Lp-PLA2 участвует в развитии атеросклероза, ИБС [279], и это наблюдение вызвало интерес в использовании как возможную терапевтическую мишень [280]. Продуктом гена *CD40LG* является растворимый CD40 лиганд, который локализуется на активированных Т-лимфоцитах. Данный лиганд является маркером нестабильности и повреждения атеросклеротических бляшек [281-283]. В полногеномных ассоциативных исследованиях ген *CDKN2B* был определен генетическим предиктором ИБС и ИМ [284]. Ген *IGF1* является одним из генов, опосредующих воспалительный ответ, и влияющий на внутреннее пространство кровеносного сосуда, соответственно, связан с различными формами сосудистых заболеваний [285]. Продемонстрирован высокий уровень mRNA гена *OLR1* в атеросклеротических бляшках [286]. При образовании полисайтов идет речь о том, что ген-мишень попадает под сильное влияние ассоциированных miRNA. Соответственно экспрессия генов существенно снижается, и в данном случае это может привести к уменьшению риска возникновения ССЗ. Поэтому данные miRNA могут быть использованы как протекторы.

### 3.5 Особенности взаимодействия с полной комплементарностью miRNA с mRNA кандидатных генов ССЗ

В ходе исследования характеристик взаимодействий miRNA с mRNA было выявлено что некоторые miRNA могут быть полностью комплементарны своим мишеням [287]. При таком связывании повышается вероятность полного прекращения трансляции гена-мишеня [288]. Поэтому среди всех изученные miRNA, могут оказаться более эффективными при подавлении экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Из всех изученных 683 кандидатных генов данных ССЗ и 6272 miRNA, выявилось 10 ассоциаций с полной комплементарностью (таблица 20).

Таблица 20 - Схемы нуклеотидных последовательностей miRNA и mRNA генов с ΔG/ΔGm равной 100% [238, с.10; 258, с.79; 267, с.50].

1	2
<p><i>ADAM17</i>; miR-619-5p; 3465; 3'UTR; -121; 22            5' -GGCUCAUGCCUGUAAUCCAGC-3'                           3' -CCGAGUACGGACAUUAGGGUCG-5'</p>	<p><i>ANGPTL4</i>; ID01593.5p-miR; 259; CDS; -134; 23            5' -AGCGCUCAGGGCGGACCCGUGCA-3'                           3' -UCGCGAGUCCCGCCUGGGCACGU-5'</p>
<p><i>CD36</i>; miR-619-5p; 4041; 3'UTR; -121; 100; 22            5' -GGCUCAUGCCUGUAAUCCAGC-3'                           3' -CCGAGUACGGACAUUAGGGUCG-5'</p>	<p><i>CELSR2</i>; ID00178.5p-miR; 8114; CDS; -129; 23            5' -AGGGAGGAGUCCGCACUGAACCC-3'                           3' -UCCCUCCUCAGGCGUGACUUGGG-5'</p>

Продолжение таблицы 20

1	2
<p><i>F2</i>; ID00524.3p-miR; 532; CDS; -119; 21                      5' -CACCACGGGACCCUGGUGCUA-3'   3' -GUGGUGCCCUGGGACCACGAU-5'</p>	<p><i>IGFBP3</i>; ID02982.3p-miR; 435; CDS; -123; 21                      5' -GCGACCGCUGCAGGCGCUGCU-3'   3' -CGCUGGCGACGUCGCGACGA-5'</p>
<p><i>IL18</i>; miR-5096; 903; 3'UTR; -112; 21                      5' -GCCUGACCAACAUGGUGAAAC-3'   3' -CGGACUGGUUGUACCACUUUG-5'</p>	<p><i>MRI</i>; miR-619-5p; 3663; 3'UTR; -121; 22                      5' -GGCUCAUGCCUGUAAUCCCAGC-3'   3' -CCGAGUACGGACAUAUAGGGUCG-5'</p>
<p><i>NFE2L2</i>; ID01935.5p-miR; 271; 5'UTR; -142; 24                      5' -UCAGCCCCGGCGCGGGUGGGGGAU-3'   3' -AGUCGGGGCCGCGCCCACCCCUA-5'</p>	
<p>Примечание: Ген; miRNA; начало сайта связывания (нт); свободная энергия, ΔG (кДж/моль); длина miRNA (нт). Верхняя и нижняя нуклеотидные последовательности mRNA и miRNA, соответственно.</p>	

Данные ассоциации были расположены в 5'UTR, 3'UTR и CDS mRNA генов всех трех исследуемых заболеваний. Для ассоциаций в CDS области была проанализирована консервативность олигопептида, кодируемого полностью комплементарными сайтами связывания miRNA. На рисунке 4 представлены данные в виде схем WebLogo.

Выяснилось, что олигопептиды высококонсервативны у ряда видов млекопитающих, а фланкирующие их аминокислоты консервативны или переменны. Олигопептид SAQGGPV кодируемый сайтом связывания ID01593.5p-miR фланкирован консервативными аминокислотными последовательностями LCAATAVLL и QSKSPRFASW. Такая консервативность представлена для ряда видов приматов, однако у остальных видов млекопитающих определяется высокая переменность всей последовательности. Также у белка *CELSR2* аминокислоты SQPSYIPFLL и PGQGPPGLGD, фланкирующие олигопептид REESALN, консервативны в ряду ортологов. Непосредственно олигопептид претерпевает относительную переменность, у *H. sapiens* он представлен последовательностью REESALN, в то время как у других видов млекопитающих происходит замена аминокислоты аланин на треонин и последовательность REESTLN относительно представленных в схеме видов животных является консервативной. Олигопептиды TTGPWC и RPLQAL, кодируемые сайтом связывания ID00524.3p-miR и ID02982.3p-miR, в белках F2 и IGFBP3, соответственно, фланкированы переменными аминокислотными последовательностями. Как видно, регуляция генов-мишеней с помощью miRNA возникла давно и сохранилась в течение эволюции у различных видов.

Ген-мишень, miRNA	Области ортологичных белков, содержащих олигопептиды, кодируемые полностью комплементарными сайтами связывания miRNA в CDS mRNA генов-мишеней
1	2
<p><i>ANGPTL4</i> ID01593.5p-miR</p>	 <p><i>Hsa, Ptr, Ppa, Ggo, Pab, Nle</i></p>
<p><i>CELSR2</i> ID00178.5p-miR</p>	 <p><i>Hsa, Nle, Ggo, Mfa, Pab, Rro, Cja, Ppa, Eca, Fca, Eas, Aju</i></p>
<p><i>F2</i> ID00524.3p-miR</p>	 <p><i>Hsa, Ggo, Ppa, Ptr, Pab, Nle, Rro, Mml, Mfa, Csa, Sbo, Ppa</i></p>
<p><i>IGFBP3</i> ID02982.3p-miR</p>	 <p><i>Hsa, Ptr, Ggo, Rro, Mml, Mfa, Csa, Nle, Rbi, Eca, Ppa</i></p>

Рисунок 4 - Диаграммы WebLogo, демонстрирующие консервативность аминокислот в областях ортологичных белков, содержащих олигопептиды, кодируемые комплементарными сайтами связывания miRNA в CDS mRNA генов-мишеней [238, с.10; 258, с.79; 267, с.50].

Гены, miRNA которых стали мишенями miRNA с полным взаимодействием, вовлечены во многие процессы, связанные с развитием ССЗ. Так, ген *ANGPTLA*, задействован в метаболизме липидов [289]; ген *CD36* выполняет функцию транслоказы длинноцепочечных жирных кислот, экспрессируется во многих клетках [290, 291]. Нарушение экспрессии гена приводит к повышению уровня свободных жирных кислот и соответственно повышению риска возникновения атеросклероза. Ген *CELSR2* также повышает риск коронарного атеросклероза, влияя на уровень ЛПНП в плазме [292]. Тромбозы часто являются причиной ИМ, ИБС. Ген *F2* кодирует аминокислотную последовательность белка протромбина, являющийся одним из главных компонентов системы свертывания крови [293]. Ген *IL-18* является провоспалительным цитокином и играет существенную роль в процессах воспаления, которые приводят к атеросклерозу и ИБС [294], и ассоциирован с нестабильностью атеросклеротических бляшек [295]. Как видно из функциональности некоторых генов-мишеней, подавление их экспрессии вероятно положительно скажется на снижении риска развития ССЗ. Теоретически полностью комплементарное связывание с miRNA может поспособствовать такому результату, и использование miRNA как блокаторов определенных генов может быть перспективным терапевтическим направлением.

### **3.6 Биологические процессы, вовлеченные в развитие сердечно-сосудистых заболеваний.**

С целью систематизации имеющихся данных гены были объединены в группы в соответствии с теми процессами, в которые вовлечены кодируемые ими белки. Были выявлены основные следующие группы генов: метаболизм липидов, воспалительный и иммунный ответ, тромбообразование, диабет, онкологические заболевания, оксидатный стресс, апоптоз, ангиогенез, регуляция артериального давления, вазоконстрикция и вазодилатация сосудов.

Как известно, miRNA регулируют экспрессию многих генов, которые вовлечены в различные биологические процессы. При этом одна mRNA может быть мишенью для множества miRNA, и их совместное участие определяет степень подавления синтеза их белковых продуктов. В рассмотрении кандидатных генов ССЗ, большинство из них способствуют развитию данных заболеваний, и лишь небольшая часть данных генов являются протекторами от ССЗ. В данной главе отражены кандидатные гены изученных ССЗ, у которых было выявлено от десяти сайтов связывания и больше с различными miRNA. Как известно, чем больше могут образоваться взаимодействий между miRNA и mRNA, тем больше вероятность регуляции экспрессии того или иного гена.

Несомненно, при влиянии той или иной miRNA нужно учитывать соотношение уровня экспрессии данной miRNA и гена-мишени. Однако при таких многофакторных и полигенных заболеваниях как атеросклероз, ИБС и ИМ, сложно учесть все факторы, которые могут повлиять на экспрессию miRNA и/или гена-мишени. Тем не менее при исследовании взаимодействий

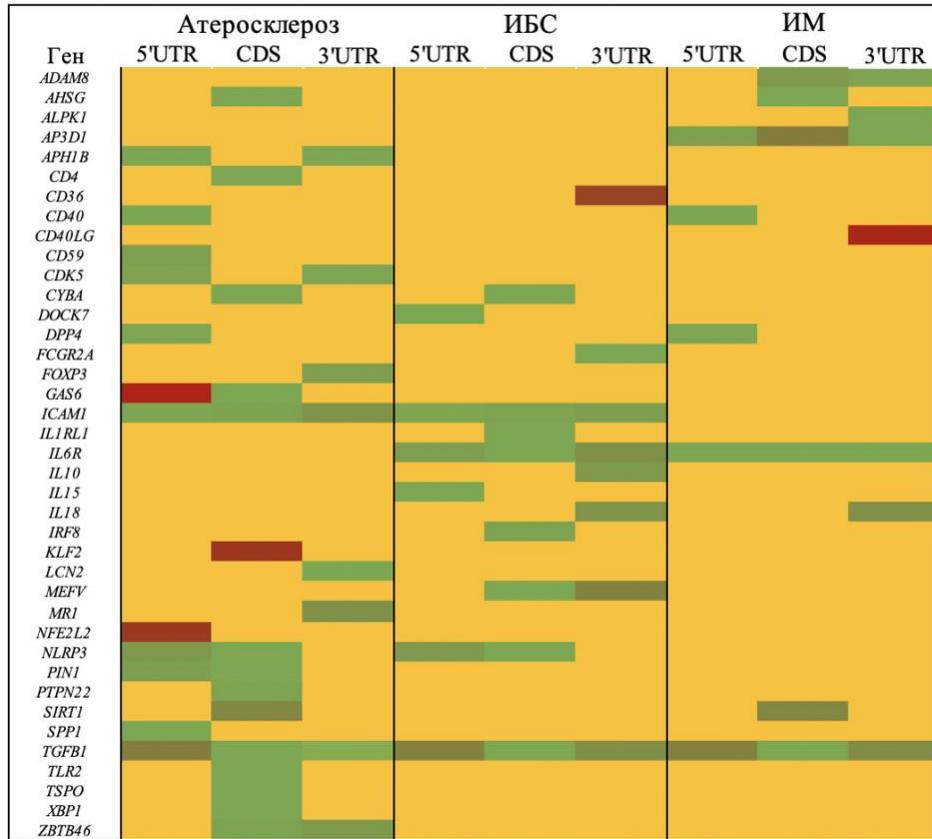
различных miRNA и генов-мишеней ССЗ видно, что больше всего попали под влияние miRNA группа генов, чьи белковые продукты связаны с метаболизмом липидов. Так как исследуемые заболевания ИБС и ИМ могут быть следствием развития и осложнения атеросклероза, то тот факт, что функциональная группа метаболизма липидов влияет больше всех на развитие данных ССЗ очевиден.

Ниже представлены цветовые шкалы (рисунок 5), показывающие основные выявленные группы генов, белковые продукты которых вовлечены в различные биологические процессы. Данные гены имеют взаимодействия с различными miRNAs и представленными цветовые шкалы указывают количество выявленных сайтов связывания (от 1 до 87). С помощью данных шкал можно оценить, насколько идет влияние miRNA на подавление экспрессии генов – мишеней всех трех исследованных ССЗ в сравнительном аспекте.

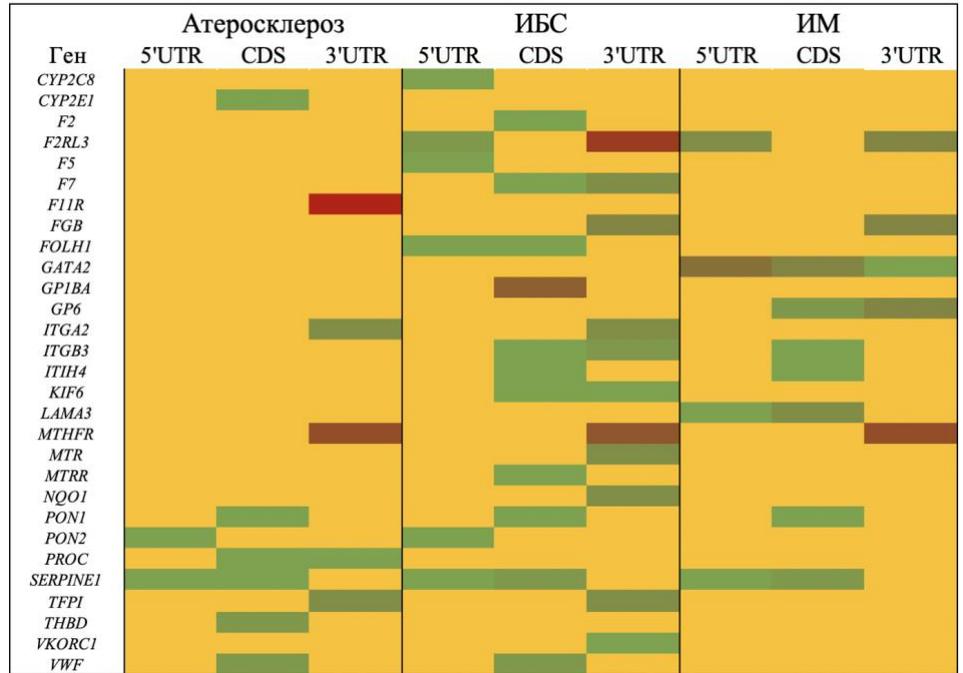
По количеству генов, имеющих взаимодействия с miRNA, можно отметить, что основными группами считаются метаболизм липидов, воспалительный и иммунный ответ. Если сравнивать между тремя исследованными ССЗ, то почти во всех функциональных группах, представленных на рисунке 5 выявилось значимое влияние различных miRNA на кандидатные гены атеросклероза, за исключением функциональной группы тромбообразования. В случае ИБС идет равномерное распределение сайтов связывания miRNA с генами-мишенями изученных функциональных групп. Что касается ИМ, то обнаружилось, что кандидатные гены данного заболевания меньше всего имеют взаимодействий, в частности полисайтов и кластеров, по сравнению с атеросклерозом и ИБС. Помимо этого, выявились гены-мишени, которые характерны для всех трех исследованных заболеваний, имеющие сайты связывания: *ABCA1, ABO, APOB, APOE, LDLR, PCSK9* (метаболизм липидов); *ADIPOQ, ANGPT2, CXCL12, LTA, SELE, SELP, TNF* (воспалительный ответ); *TGFBI* (иммунный ответ); *PON1, SERPINE1* (процессы тромбообразования); *TNFSF4* (апоптоз); *GSTM1, GSTP1* (ангиогенез); *IGF1* (онкологические заболевания); *HMOX1* (диабет).



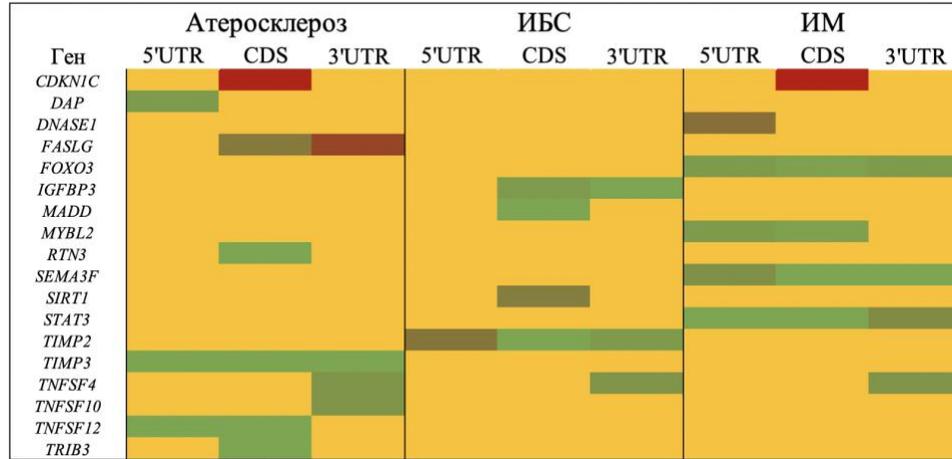
В



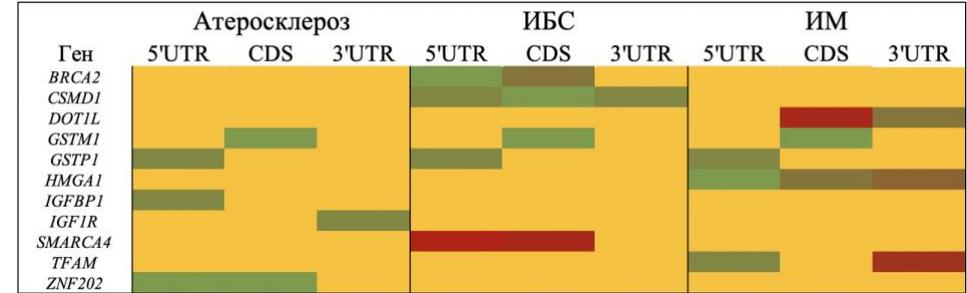
Г



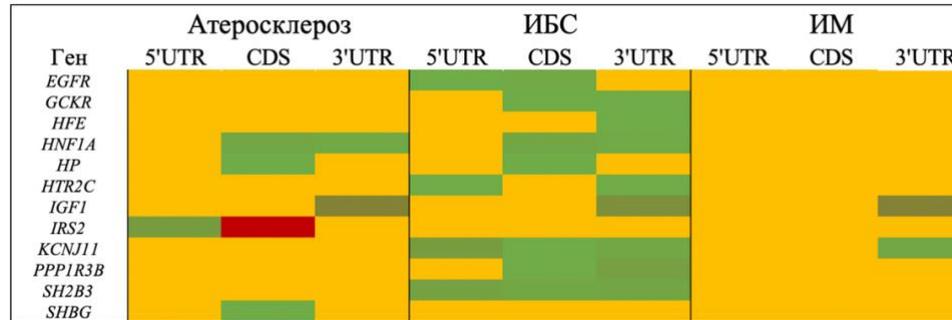
Д



Е



Ж



З

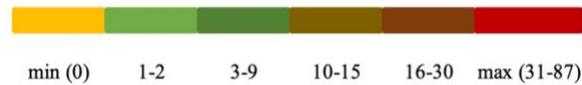
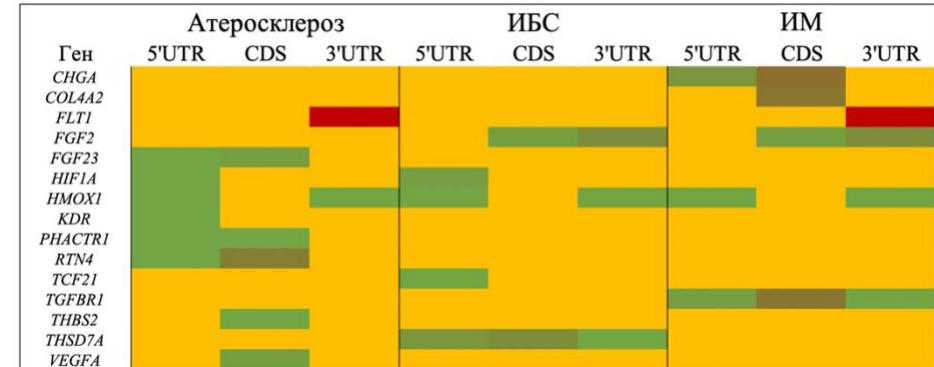


Рисунок 5 - цветовые шкалы основных функциональных групп генов-мишеней исследованных ССЗ, показывающие степень влияния различных miRNA на экспрессию генов-мишеней (А - метаболизм липидов, Б – воспалительный ответ, В - иммунный ответ, Г – тромбообразование, Д - апоптоз, Е – ангиогенез, Ж – онкологические заболевания, З - диабет) [238, с.6-10; 258, с.75-79; 267, с.47-50].

*Метаболизм липидов.* Основной функцией липопротеидов является обеспечение транспорта липидов в плазме крови. Отклонения от нормы в уровнях липопротеидов могут быть связаны с генетическими причинами в 40–60% случаев [296]. В то же время риск развития ССЗ атеросклеротического генеза приблизительно на 50% обусловлен дислипидемией [297]. В популяционных исследованиях генетических взаимосвязей было идентифицировано более 100 генов, которые могут оказывать непосредственное влияние на уровни липидов [299]. Эти гены влияют на уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, а также тиреоглобулина в плазме крови, и способствуют появлению различных фенотипов. Например, генетические исследования с использованием секвенирования нового поколения NGS (определение нуклеотидной последовательности), проведенные у пациентов с ранним ОИМ, выявили редкие генетические варианты в гене рецептора ЛНП, которые способствовали увеличению риска этого заболевания в 4 раза. Высокий уровень ЛПНП связан с повышенным риском развития атеросклероза и, следовательно, гены, которые влияют на метаболизм липопротеинов и уровень ЛПНП, вовлечены в патогенез атеросклероза [299]. В данную группу вошли следующие гены-мишени атеросклероза: *ADRB3*, *LDLR*, *PPARA*, *SCAP*, *SOAT1*; ИБС: *CELSR2*, *LDLR*, *NPC1L1*, *PLA2G7*, *PPARA*; ИМ: *CYP1A2*, *LDLR*, *LRP8*, *SCAP*, которые подверглись относительно большему влиянию со стороны miRNA и соответственно репрессии трансляции mRNA. Взаимодействия генов *ADRB3*, *LDLR*, *SCAP*, *CELSR2*, *CYP1A2* и *LRP8* с miRNA ухудшают прогноз и могут быть одним из факторов развития ССЗ. Так,  $\beta$ 3-адренергический рецептор ( $\beta$ 3-AR, *ADRB3*) в первую очередь опосредует липолиз и терморегуляцию. Нарушение функции гена *ADRB3* характерно для развития таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение. Мутации в гене *LDLR* приводят к нарушению метаболизма ЛПНП, что приводит к повышенной предрасположенности развития атеросклероза [300]. Белок *SCAP* играет ключевую роль в регулировании гомеостаза холестерина, при этом дисфункция *SCAP* также стимулировала воспалительные реакции путем активации сигнального пути NF- $\kappa$ B [302]. Нарушение экспрессии гена *CELSR2*, расположенного на хромосоме 1, вероятно, повышает риск ССЗ за счет воздействия на уровень холестерина ЛПНП плазмы [300, с.77]. Было установлено, что нарушение экспрессии гена цитохрома P450 *CYP1A2* и гена *LRP8* увеличивает риск возникновения инфаркта миокарда [303,304]. Уменьшение экспрессии гена *NPC1L1*, который кодирует белок Niemann-Pick C1-like 1, снижает уровень ЛПНП-холестерина в плазме крови и уменьшает риск ишемической болезни сердца [305]. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2, которая кодируется геном *PLA2G7*, гидролизует окисленный фосфатидилхолин для высвобождения окисленных нестерифицированных жирных кислот.

Повышенная активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 положительно связана с ИБС [306]. *PPARA* относятся к ядерным факторам

транскрипции и регулируют экспрессию генов, ответственных за дифференцировку и функции жировой ткани, обмен липидов, выраженность воспалительного ответа и продукцию клетками цитокинов и факторов адгезии. Уменьшение активности гена снижает риск развития атеросклероза [307]. Ген *SOAT1* был высоко экспрессирован в эндотелиальных клетках атеросклеротических поражений у пациентов с атеросклерозом [308]. Таким образом, подавление экспрессии генов *NPC1L1*, *PLA2G7*, *PPARA* и *SOAT1* путем взаимодействий с различными miRNA несет протективный характер в отношении развития ССЗ. Данные взаимодействия могут послужить в диагностике и генной терапии изучаемых заболеваний.

*Воспалительный и иммунный процесс.* Как известно из научных данных, иммуновоспалительная активация играет важную роль во многих ССЗ. На самом деле, учитывая тот факт, что атеросклероз в первую очередь является хроническим воспалительным заболеванием стенки артерии, дисрегуляция иммунной системы и воспалительных путей может быть ведущими механизмами ССЗ, включая сердечную недостаточность, перикардовые заболевания, кардиомиопатии и ритмические расстройства [309-311]. В данную группу вошли следующие гены-мишени: атеросклероза - *CXCL12*, *LTA*, *GAS6*, *KLF2*, *NFE2L2*, *TGFBI*; ИБС - *CXCL12*, *CD36*, *MEFV*, *TGFBI*; ИМ- *CCL5*, *CXCL12*, *AP3D1*, *CD40LG*, *SP1*, *TGFBI*. Взаимодействия генов *LTA*, *NFE2L2*, *CD36*, *MEFV*, *AP3D1*, *TGFBI* с различными miRNA провоцируют развитие ССЗ. Лимфотоксин альфа (*LTA*), провоспалительный цитокин, играет важную роль в развитии атеросклероза, который также является независимым фактором риска инсульта. Недавние генетические исследования показали, что нарушения в экспрессии гена *LTA* могут способствовать развитию инсульта [312]. Было показано, что транскрипционный фактор *Nrf2* является протектором при атеросклерозе. Потеря *Nrf2* в макрофагах усиливает образование пенообразующих клеток и способствует раннему атерогенезу [313]. Уменьшение экспрессии генов *CD36*, *MEFV* и *AP3D1* способствуют развитию ИБС и ИМ [314-316]. В некоторых исследованиях обнаружено, что *TGF-β1* обладает антиатерогенным действием, он подавляет воспаление и усиливает стабилизацию атеросклеротической бляшки [317]. Интерлейкин L-17A (*TRAF3IP2*) играет важную роль в воспалительных реакциях при ИМ [318]. Подавление экспрессии генов *CXCL12*, *GAS6*, *SP1*, *CD40LG* снижают риск развития исследуемых ССЗ. Экспрессия *CXCL12* была значительно увеличена как в стабильных, так и в нестабильных атеросклеротических бляшках [319]. Воспаление коронарной артерии является критическим процессом в патогенезе ИМ. Хемокин *CCL5* экспрессируется при атеросклеротических поражениях [320]. *GAS6* играет роль в связывании и миграции лейкоцитов, агрегировании тромбоцитов и гемопоэзе, пролиферации, апоптозе и фагоцитозе и, как правило, связан с условиями травм, воспаления и восстановления. При атеросклерозе ингибирующий *GAS6* должен стабилизировать атеросклеротическую бляшку, тем самым предотвращая разрыв бляшки и

последующее образование тромба, приводящее к инфаркту миокарда [321]. Было обнаружено что экспрессия *SP1* повышается локально в кардиомиоцитах при ИМ [322]. Лиганд CD40L связан с сосудистой дисфункцией и воспалением при ИБС. Наличие CD40L в циркуляции является доминирующим признаком прогрессирующей сердечной недостаточности и ИМ [323].

*Тромбообразование.* Плазматические уровни циркулирующих белков гемостаза (белков свертывания крови и фибринолитических белков) представляют собой важный промежуточный фенотип сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированы с риском развития ССЗ. В большинстве случаев ИМ является результатом разрыва атеросклеротических бляшек. Разрыв бляшки инициирует каскад свертывания крови и приводит к окклюзии сосудов, сокращению кровотока и некрозу миокарда [324]. В данную группу вошли следующие гены-мишени: атеросклероза - *F11R*, *MTHFR*; ИБС - *F2RL3*; ИМ - *GATA2*, *MTHFR*. Подавление экспрессии гена *F11R* путем ассоциаций с множеством miRNA уменьшает риск развития ССЗ. Установлено, что F11R/JAM-A играет существенную роль в развитии атеросклероза и тромбоза, возникающих на фоне воспаления [325]. В атеросклеротических бляшках у больных обнаружено высокое содержания mRNA и белка F11R/JAM-A [326]. Нарушения в экспрессии генов *MTHFR*, *F2RL3* и *GATA2* пагубно влияет на течение ССЗ. Метилтетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) является ключевым ферментом в метаболизме гомоцистеина и полиморфизм в гене *MTHFR* возможный генетический фактор риска атеросклероза. Метилирование в *F2RL3* тесно связано со смертностью среди пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [327]. *GATA2* является мультикаталитическим фактором транскрипции, который, как полагают, играет важную роль в регулировании воспалительных процессов, в значительной степени способствующих сердечно-сосудистым событиям [328].

*Апоптоз.* На сегодняшний день установлено значение апоптоза в регуляции сердечно-сосудистой системы. Морфологические признаки апоптоза обнаружены как в сосудах, так и в самом миокарде в ответ на воздействие гипоксии, окислительного стресса, реперфузии при ишемии миокарда, постинфарктных изменениях и при развитии сердечной недостаточности [329-330]. В группу регуляции апоптоза вошли следующие гены-мишени: атеросклероза - *CDKN1C*, *FASLG*; ИБС - *TIMP2*; ИМ - *CDKN2B*, *CDKN1C*, *DNASE1*, которые имели множество сайтов связывания с miRNA. Подавление экспрессии генов *CDKN2B*, *FASLG*, *TIMP2* повышают риск развития исследуемых ССЗ. Нарушение экспрессии генов *CDKN1B* и *CDKN1C* связаны с ИМ [331]. Было выявлено, что ген *FASLG* несет возможный атеропротекторный эффект [332]. Белковый продукт гена *TIMP2* поддерживает физиологический баланс между процессами синтеза и деградации межклеточного матрикса, нарушение его синтеза увеличивает риск ССЗ [333]. Нарушение экспрессии гена *DNASE1* уменьшает риск развития ССЗ. Недавно было обнаружено, что

активность дезоксирибонуклеазы I в сыворотке крови (DNase I), которая может быть вовлечена в апоптоз, резко возрастает в ранней фазе ОИМ [334].

*Ангиогенез.* Рост кровеносных сосудов происходит в ответ на физиологические и на патологические стимулы. Так, процесс ангиогенеза запускается в ответ на физические упражнения с целью повышения уровня кислорода и метаболических реакций в мышечной ткани [335]. В то же время ангиогенез носит патологический характер при ССЗ, онкологических заболеваниях, ревматоидном артрите, ожирении. В группе регуляции ангиогенеза кандидатный ген *FLT1*, атеросклероза и ИМ, больше подвержен влиянию со стороны miRNA. Было выявлено, что уровень экспрессии маркера ангиогенеза *FLT1* повышен при сердечной недостаточности и соответственно подавление данного гена несет протективный характер по отношению ССЗ [336].

*Кардиомиопатия* – это поражение сердечной мышцы, при котором страдает функция желудочков сердца. Заболевание может влиять на развитие других ССЗ. Среди генов, вовлечённых в развитие кардиомиопатии, были выявлены следующие гены: *AS3MT* (ИБС), *ALMS1* (ИМ). Подавление экспрессии данных генов увеличивает риск развития исследуемых ССЗ [337, 338].

*Оксидатный стресс.* Оксид азота является универсальным регулятором метаболических процессов в различных тканях человека. Считается, что в регуляции сердечно-сосудистой системы главной является изоформа eNOS, которой отводится ведущая роль в обеспечении постоянного базового уровня NO, необходимого для реализации механизмов локальной эндотелиальной цитопротекции и поддержания сосудистого гомеостаза. Снижение активности этой изоформы приводит к эндогенной недостаточности NO и является одним из ключевых звеньев патогенеза атеросклероза и ИБС [339, 340]. Из всех генов, вовлечённых в регуляцию оксидатного стресса, было выявлено два гена, которые больше всех подвержены влиянию со стороны miRNA - *NOS1AP* (атеросклероз), *NOS1* (ИБС). Нарушение их экспрессии ведет к развитию данных заболеваний [340].

*Сердечная проводимость, сократимость.* Патология частоты сердечных сокращений увеличивает нагрузку на миокард и уменьшает снабжение органов кислородом. Некоторые аритмии угрожают развитием остановки сердца, возникновением инфарктов и инсультов, тромбоэмболическими осложнениями [341]. Среди генов, вовлечённых в регуляцию оксидатного стресса, было выявлено пять генов, которые больше всех подвержены влиянию со стороны miRNA – атеросклероз: *PDE4D*; ИБС: *ADRB1*, *GAA*, *PDE4D*, *USP25*; ИМ: *USP25*. Нарушение их экспрессии ведет к развитию данных заболеваний [342-345].

*Регуляция артериального давления.* Высокое давление приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки, мукоидному отеку накоплению в ней кислых мукополисахаридов, что благоприятствует фиксации липидов, белков, холестерина и формированию в дальнейшем атеросклеротической бляшки. В группе регуляции артериального давления кандидатный ген атеросклероза *PPARGC1A* больше всех подвержен влиянию со стороны miRNA. Повышающая регуляция PGC-1 $\alpha$  может предотвратить развитие атеросклеротических поражений и даже способствовать их регрессу. Следовательно, PGC-1 $\alpha$  может служить многообещающей мишенью при сосудистых заболеваниях [346].

*Дестабилизация атеросклеротической бляшки.* Известно, что разрыв атеросклеротической бляшки усугубляет течение атеросклероза и способствует развитию ИМ. В клиническом контексте ИМ обычно возникает из-за тромботической окклюзии коронарного сосуда, вызванной разрывом уязвимой бляшки. Важными факторами дестабилизации атеросклеротической бляшки, приводящими к ее разрыву и развитию тромботических осложнений, приводит истончение фиброзной покрышки. Считается, что различные повреждения покрышки атеросклеротической бляшки способствуют началу следующей стадии атеросклеротического процесса – тромбообразованию [347]. Ген *MMP2*, который считается кандидатным геном атеросклероза и ИМ, является регулятором стабильности бляшки и снижение его экспрессии способствует развитию заболеваний [348].

*Диабет.* В настоящее время широко известен тот факт, что у больных диабетом 2-го типа в несколько раз увеличивается риск развития атеросклеротических ССЗ, к которым, в первую очередь, относится ИБС, по сравнению с таковым у больных без нарушений углеводного обмена. При этом также очевидно, что наличие сахарного диабета у пациентов с ИБС ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, значимо увеличивая риск сердечно-сосудистых событий [349]. Среди генов, ассоциированных с диабетом, были выявлены следующие гены: атеросклероза - *IGF1*, *IRS2*; ИБС - *IGF1*, *SH2B3*; ИМ - *CHGA*, *KCNJ11*. Подавление экспрессии генов *IGF1*, *SH2B3* и *IRS2* повышают риск развития исследуемых ССЗ [350, 351]. *IRS2* играет важную роль в инсулин-индуцированных реакциях и выживании  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и полная потеря этого адаптерного белка приводит к возможному развитию диабета 2 типа [352]. При нарушении уровня экспрессии гена *KCNJ11* наоборот снижает риск развития ССЗ [353].

*Онкологические заболевания.* Лечение многих злокачественных новообразований требует применения химиотерапевтических средств и лучевой терапии. Эти методы существенно улучшают выживаемость при онкологических заболеваниях, но часто являются причиной появления кардиотоксических эффектов в ранние или отдаленные сроки после лечения,

проявляющихся нарушениями ритма, поражением клапанного аппарата сердца, перикардитами, некрозом миокарда, сердечной недостаточностью. Помимо внешних факторов, онкогены или гены-супрессоры также влияют на развитие онкологических заболеваний [354,355]. Среди генов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями, были обнаружены следующие гены, экспрессия которых может снизиться из-за взаимодействия с miRNA: ИБС - *ANKS1A*, *SMARCA4*; ИМ - *DOT1L*. Уменьшение экспрессии генов *ANKS1A* и *DOT1L* повышают риск развития ССЗ [356,357], в то время как нарушение экспрессии *SMARCA4* может понизить вероятность развития ССЗ [358].

Исследование взаимодействий miRNA и их mRNA - мишеней позволяет глубже понять принципы регуляции многих процессов в организме. Как правило, под контролем определенной miRNA находится несколько ключевых звеньев различных сигнальных путей, поэтому изменение в уровне экспрессии той или иной miRNA приводит к изменению состояния более одного сигнального каскада, что отражается на функционировании клетки. При этом ключевые элементы сигнальных каскадов обычно регулируются многими miRNA, что усложняет структуру регуляторных сетей в целом.

Однако в силу того, что для miRNA характерна высокая вариабельность уровня экспрессии из-за влияния множества факторов, есть строгая необходимость дополнительной валидации с расширением выборки, строгой стандартизации и статистической обработки будущих исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей диссертации были созданы базы кандидатных генов атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда на основе литературных данных из базы PubMed. Нуклеотидные последовательности выбранных генов были получены из базы данных Genbank. В итоге были выявлены 234, 210 и 238 генов атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, соответственно. База нуклеотидных последовательностей miRNA включала в себя 2565 различных miRNA из базы данных miRBase (<http://mirbase.org>) и 3707 miRNA из публикации Londin и др., 2015. Поиск сайтов связывания 6272 miRNA в 5'UTR, CDS, 3'UTR mRNA генов-мишеней исследуемых заболеваний был осуществлен с помощью программы MirTarget. В результате были выявлены структурно-функциональные характеристики взаимодействий miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

При изучении взаимодействий miRNA с mRNA кандидатных генов были обнаружены разные виды взаимодействий. В ходе исследования было выявлено что сайты связывания miRNA и mRNA генов-мишеней не были однородными по длине mRNA. Одиночными сайтами связывания это взаимодействия mRNA одного гена с одной miRNA; множественные сайты связывания – сайт связывания одной или нескольких miRNA в нескольких участках mRNA одного гена; полисайты – это несколько сайтов связывания одной miRNA с mRNA, которые накладываются друг на друга, что приводит к увеличению вероятности взаимодействия данной miRNA с геном-мишенью. При перекрытии сайтов связывания, как одиночных, так и полисайтов, нескольких miRNA в mRNA одного гена образуется кластер сайтов связывания.

Наличие перекрывающихся нуклеотидных последовательностей в кластере приводит к уплотнению сайтов связывания miRNA с mRNA, которая является мишенью для нескольких miRNA. При исследовании сайтов связывания различных miRNA и генов-мишеней заболевания, важным показателем является свободная энергия взаимодействия miRNA с mRNA ( $\Delta G$ ). Данный показатель определяет энергию, которая выделяется при образовании водородных связей между miRNA и mRNA и соответственно характеризует прочность взаимодействия. Таким образом, чем больше данный показатель, тем сильнее взаимодействие и влияние miRNA на активность гена-мишени. Когда значения  $\Delta G$  и  $\Delta G/\Delta G_m$  сайтов связывания miRNA близки друг к другу, можно предположить, что в присутствии равных концентраций miRNA, miRNA с большим количеством сайтов связывания будут с большей вероятностью связываться с mRNA генов-мишеней. Когда сила взаимодействия miRNA с mRNA и степень их комплементарности полная, эта miRNA имеет самое высокое сродство при связывании.

Было обнаружено, что сайты связывания некоторых miRNA образуют кластеры в 5'UTR и CDS последовательностях mRNA, что приводит к конкуренции между этими miRNA за связывание с mRNA и, соответственно, за

подавление экспрессии целевого гена. Количественные характеристики сайтов связывания miRNA с mRNA позволяют предсказать, какие miRNA могут более эффективно связываться с mRNA при равных концентрациях miRNA. При различных концентрациях этих miRNA кинетические показатели можно использовать для предсказания их подавляющего действия на экспрессию целевого гена. Выявленные ассоциации нескольких miRNA, связывающихся с mRNA разных генов-кандидатов, позволяют прогнозировать влияние этих miRNA на соответствующие гены, которые могут выражаться в разной степени. В клетках разных тканей соотношение концентраций miRNA и гена-мишени будет различным, и действие miRNA на эти гены-мишени также будет различным.

Разнообразие взаимодействия miRNAs и генов кандидатов показывает сложность этих сетей. Без выяснения картины взаимодействий групп miRNA с группами генов-мишеней трудно предсказать или оценить участие одной miRNA или одного гена в развитии полигенных заболеваний. Очевидно одно - необходимо одновременно изучать взаимодействия miRNA и генов, чтобы повысить вероятность получения достоверного результата. Из выявленных взаимодействий необходимо выбрать те, которые контролируют большее количество генов и miRNA и отражают развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Определение профилей циркулирующих и тканеспецифичных miRNA и влияние их на молекулярные механизмы сердечно-сосудистых заболеваний открывает перспективу персонифицированной оценки данных заболеваний. Методы определения тканеспецифичных miRNA и генов-мишеней, включают в себя детекцию в фиксированных тканях с помощью гибридизации, а также прижизненную визуализацию с использованием олигонуклеотидных зондов и ПЦР-методики. Для циркулирующих miRNA также разработаны методики количественного анализа абсолютных уровней miRNA. Диагностическая практика оценки профилей miRNA существенно расширится с внедрением в рутинные научные исследования технологии секвенирования нового поколения (NGS), позволяющей за короткий отрезок времени «прочитать» одновременно нуклеотидные последовательности сразу нескольких сотен miRNA. Соответственно, данная научная работа вносит большой вклад при создании выборки специфичных ассоциаций miRNA и генов-мишеней исследованных заболеваний.

В качестве значимых специфических ассоциаций miRNA и mRNA генов атеросклероза могут быть предложены следующие взаимодействия для диагностики и терапии:

*ADAM10* и ID02761.3p-miR; *FASLG* и ID00296.3p-miR, ID01641.3p-miR, ID01702.3p-miR; *IRS2* и ID03332.3p-miR, ID01895.5p-miR, ID02950.3p-miR, ID00061.3p-miR, ID01804.3p-miR, ID02052.5p-miR, ID03064.3p-miR, ID00457.3p-miR, ID01041.5p-miR, ID01702.3p-miR, ID01778.3p-miR, ID02064.5p-miR, ID02294.5p-miR, ID00296.3p-miR, ID01641.3p-miR, ID01702.3p-miR, ID02344.3p-miR, ID01190.5p-miR; *KLF2* и ID01895.5p-miR,

ID02950.3p-miR, ID01702.3p-miR, ID01804.3p-miR, ID01458.5p-miR; *NFE2L2* и ID01935.5p-miR; *PDE4D* и ID01641.3p-miR, ID01702.3p-miR, ID03064.3p-miR, ID00296.3p-miR, ID01641.3p-miR, ID01458.5p-miR, ID01702.3p-miR; *RTN4* и ID01653.5p-miR.

В качестве значимых специфических ассоциаций miRNA и mRNA генов ИБС могут быть предложены следующие взаимодействия для диагностики и терапии:

*ANKS1A* и ID03332.3p-miR; *CCDC92* и ID02052.5p-miR; *CD36* и miR-619-5p; *CELSR2* и ID00296.3p-miR, ID01641.3p-miR; *CTCF* и ID03332.3p-miR, *DAB2IP* и ID01641.3p-miR, ID00296.3p-miR, ID01641.3p-miR; *DNMT1* и ID02052.5p-miR; *EGFR* и ID02457.3p-miR; *FOLH1* и ID01428.3p-miR; *IL6R* и miR-6089; *NPC1L1* и ID01017.3p-miR; *SH2B3* и ID02761.3p-miR; *SMARCA4* и ID02761.3p-miR; *THSD7A* и ID03332.3p-miR, ID02761.3p-miR, ID02294.5p-miR; *TIMP2* и ID00252.5p-miR, ID00961.3p-miR, ID00049.5p-miR.

В качестве значимых специфических ассоциаций miRNA и mRNA генов ИМ могут быть предложены следующие взаимодействия для диагностики и терапии:

*ADRB1* и ID00296.3p-miR, miR-3960, ID01458.5p-miR, ID01641.3p-miR, ID01702.3p-miR, ID03418.3p-miR, ID01895.5p-miR, ID00061.3p-miR, ID01106.5p-miR, ID02064.5p-miR, ID02084.3p-miR; *AP3D1* и ID00296.3p-miR; *CDKN1C* и ID00099.3p-miR; *CHN2* и ID03332.3p-miR; *GATA2* и ID02935.3p-miR; *GCLC* и ID01440.3p-miR; *GP6* и ID01653.5p-miR; *HHIPL1* и ID00798.3p-miR; *ILF3* и ID00049.5p-miR, ID02761.3p-miR; *KLF4* и ID03332.3p-miR; *LAMA3* и ID03332.3p-miR; *LRP8* и ID02930.3p-miR, ID03332.3p-miR; *MYBL2* и ID01476.3p-miR; *PDE4D* и ID01641.3p-miR, ID01702.3p-miR, ID03064.3p-miR, ID00296.3p-miR, ID01641.3p-miR, ID01458.5p-miR, ID01702.3p-miR; *SCAP* и ID00296.3p-miR, ID00061.3p-miR, ID01641.3p-miR, ID01702.3p-miR, ID01804.3p-miR; *SEMA3F* и ID01190.5p-miR, ID01895.5p-miR; *SGPP1* и ID03332.3p-miR; *SH2B1* и ID01626.3p-miR; *SHH* и ID03047.3p-miR; *TGFBI* и ID03332.3p-miR; *THBS1* и miR-1183; *USP25* и ID01041.5p-miR, ID01804.3p-miR, ID00061.3p-miR, ID02294.5p-miR, ID00296.3p-miR, ID01641.3p-miR, ID01702.3p-miR, ID02064.5p-miR.

Также выявились взаимодействия, которые характерны не только для одного заболевания. Ассоциации *ABCG8* и ID03064.3p-miR; *ANGPTL4* и ID01593.5p-miR; *SIRT1* и miR-4767; *TGFBI* и miR-6089, ID00296.3p-miR характерны для всех трех изученных заболеваний. *C3* и ID01190.5p-miR; *CDKN2B* и ID02899.3p-miR; *FADS3* и ID03332.3p-miR, ID02761.3p-miR; *SIRT1* и ID03332.3p-miR; *TGFBI* и ID02064.5p-miR выявлены среди взаимодействий ИБС и ИМ. *ACE* и ID02294.5p-miR – атеросклероз и ИБС, *CDKN1C* и miR-762; *XBPI* и ID01804.3p-miR – атеросклероз и ИМ.

В результате проведённой работы получены следующие выводы:

1. Создана база нуклеотидных последовательностей 6272 miRNA человека. Отобраны кандидатные гены исследованных ССЗ и на их основе созданы базы нуклеотидных последовательностей 236 генов ассоциированных с атеросклерозом, 209 генов вовлеченных в патогенез ишемической болезни сердца и 238 генов, связанных с развитием инфаркта миокарда.

2. Выявлены кластеры сайтов связывания miRNA в 5'UTR 13 mRNA, в CDS девяти mRNA и в 3'UTR 13 mRNA кандидатных генов атеросклероза. Ортологичные гены *GAS6*, *NFE2L2*, *SCAP* содержат в 5'UTR mRNA консервативные нуклеотидные последовательности кластеров сайтов связывания. Сайты связывания семейства miR-1273 обнаружены в mRNA 10 генов. Особенностью *FASLG*, *FLT1*, *PLA2G7*, *PPARGC1A*, *SOAT1*, *TFPI* кандидатных генов атеросклероза является зависимость их экспрессии от miR-466, ID00436.3p-miR, ID01030.3p-miR имеющих кластеры множественных сайтов связывания. Множественные сайты связывания miR-574-5p, ID00470.5p-miR образуют кластеры сайтов связывания в mRNA генов *IGF1*, *OLR1*, *PPARA*.

3. В 5'UTR mRNA 12 кандидатных генов ишемической болезни сердца имеются кластеры из трех и более сайтов связывания miRNA. Кластеры были выявлены в CDS mRNA семи генов и в 3'UTR mRNA 11 генов. Кластер сайтов связывания miR-619-5p и miR-5095 выявлен в mRNA семи генов, а кластер miR-619-5p и miR-5585-5p выявлен в mRNA двух генов. Сайты связывания семейства miR-1273 обнаружены в mRNA 15 кандидатных генов ишемической болезни сердца. Особенностью генов *NOS1*, *PLA2G7* является зависимость их экспрессии от miR-466, ID00436.3p-miR, ID01030.3p-miR, имеющих множественные сайты связывания, расположенные в кластеры. Множественные сайты связывания miR-574-5p, ID00470.5p-miR образуют кластеры сайтов связывания в mRNA *CDKN2B*, *IGF1*, *NOS1*, *PPARA* - кандидатных генов ишемической болезни сердца

4. Кластеры в 5'UTR mRNA кандидатных генов инфаркта миокарда были выявлены в mRNA 18 генов, в CDS mRNA 13 генов, в 3'UTR mRNA восьми генов. Кластер сайтов связывания miR-619-5p и miR-5095 выявлен в mRNA семи генов, а кластер сайтов связывания miR-619-5p и miR-5585-5p выявлен в mRNA трех генов. Сайты связывания семейства miR-1273 обнаружены в mRNA 11 генов. Особенностью *SP1*, *ICAM1*, *FLT1* генов является зависимость их экспрессии от miR-466, ID00436.3p-miR, ID01030.3p-miR имеющих в их mRNA 18 кластеров множественных сайтов связывания. Множественные сайты связывания miR-574-5p, ID00470.5p-miR образуют кластеры в mRNA *CD40LG*, *CDKN2B*, *IGF1*, *OLR1*, *TRAF3IP2* - кандидатных генов инфаркта миокарда.

5. Структурно-функциональная организации сайтов связывания miRNA в mRNA кандидатных генов атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда разнообразна и включает: взаимодействия одной miRNA с одним геном-мишенью; одной miRNA с несколькими генами мишенями; нескольких miRNA с одним геном с расположением сайтов связывания отдельно и с наложением нуклеотидных последовательностей образующих

кластер; одной или нескольких miRNA с множественными сайтами связывания, образующими кластер.

6. Сравнительный анализ трех ССЗ выявил группы генов, чьи белковые продукты вовлечены в различные биологические процессы. Были определены гены, которые при подавлении своей экспрессии, могут быть протекторами от ССЗ или инициаторами данных заболеваний. Протекторами явились *NPC1L1*, *PLA2G7*, *PPAR*, *SOAT1*, *CXCL12*, *GAS6*, *SP1*, *CD40LG*, *F11R*, *DNASE1*, *FLT1*, *KCNJ11*; инициаторами были *ADRB3*, *LDLR*, *SCAP*, *CELSR2*, *CYP1A2*, *LRP8*, *LTA*, *NFE2L2*, *CD36*, *MEFV*, *AP3D1*, *TGFBI*, *MTHFR*, *F2RL3*, *GATA2*, *CDKN2B*, *FASLG*, *TIMP2*, *AS3MT*, *ALMS1*, *NOS1AP*, *NOS1*, *PDE4D*, *ADRB1*, *GAA*, *USP25*, *PPARGC1A*, *MMP2*, *IGF1*, *IRS2*, *SH2B3*, *CHGA*, *ANKS1A*, *SMARCA4*, *DOT1L*.

7. Установлены специфические ассоциации miRNA и кандидатных генов для разработки методов диагностики и терапии атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Anakwue R.C. Cardiovascular Disease Risk Profiling in Africa: Environmental Pollutants are not on the Agenda // *Cardiovascular Toxicology*. – 2014.-V.14(3). – P. 193-207.
- 2 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2018 году // *Статистический сборник*. – МОН РК, 2019. - С. 19.
- 3 Давлетов К.К., Беркинбаев С.Ф., Амиров Б.Б., Жусупов Б.С., Абдикалиев Н.А., Ибрагимова Ф.С., Жарылкасынова Р.К. Стандартизация показателей заболеваемости и смертности как основа для корректного сравнения разных регионов // *Медицина*. – 2015. – №6 (156). – С. 25.
- 4 Thum T., Maier M. Review focus on the role of microRNA in cardiovascular biology and disease // *Cardiovasc Res*. -2012.- V. 93. - P. 543–544.
- 5 Fang Z., Du R., Edwards A., Flemington E.K., and Zhang K. The sequence structures of human microRNA molecules and their implications // *PLoS One*. -2013. – 8:e54215.
- 6 Feinberg M.W. and Moore K.J. MicroRNA regulation of atherosclerosis // *Circ. Res*. -2016. – V.118. – P.703–720.
- 7 Kurozumi S., Yamaguchi Y., Kurozumi M., Ohira M., Matsumoto H., and Horiguchi J. Recent trends in microRNA research into breast cancer with particular focus on the associations between microRNAs and intrinsic subtypes // *J. Hum. Genet*. -2017. -V.62. – P.15–24.
- 8 Friedman R.C., Farh K.K., Burge C.B. and Bartel D.P. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs // *Genome Res*. – 2009. – V.19. - P.92–105.
- 9 Madrigal-Matute J., Rotllan N., Aranda J.F., and Fernandez-Hernando C. MicroRNAs and atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep*. – 2013. – V.15. – P.322.
- 10 Andreou I., Sun X., Stone P.H., Edelman E.R. and Feinberg M.W. miRNAs in atherosclerotic plaque initiation, progression, and rupture // *Trends Mol. Med*. -2015. – V.21. – P.307–318.
- 11 World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update // Geneva: World Health Organization. - 2008. – P. 1-146.
- 12 Global status report on noncommunicable diseases // World Health Organization. – 2010. - P. 1-134.
- 13 Lakatta E.G. So! What’s aging? Is cardiovascular aging a disease? // *J Mol Cell Cardiol*. – 2015. -V.83. – P.1-13.
- 14 Castelli W.P. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study // *Am J Med*. – 1984. – V.76(2A). – P.4-12.
- 15 Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease // *Lancet*. – 2002. – V.360(9326). – P.2-3.
- 16 Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation*. – 2006. – V.114(25). - P.2850–70.

- 17 Подзолков В.И., Булатов В.А. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии // РМЖ. – 2008. – №16(11). – С.1517–1523.
- 18 Митьковская Н. П., Григоренко Е. А., Патежж И. В., Статкевич Т. В., Курак Т.А., Терехов В.И., Швед М.В., Шумская Е.Н. Ранняя диагностика атеросклероза // Кардиология в Беларуси. – 2012.– № 6 (25). – С. 134–155.
- 19 Orekhov A.N.; Ivanova E.A. Introduction of the special issue “Atherosclerosis and Related Diseases”// Vessel. Plus. -2017. -V.1. – P.163–165.
- 20 Alipov V.I., Sukhorukov V.N., Karagodin V.P., Grechko A.V., Orekhov A.N. Chemical composition of circulating native and desialylated low density lipoprotein: What is the difference? // Vessel. Plus. - 2017. – V.1.- P.107-115.
- 21 Hansson G.K., Robertson A.K., Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis // Annu. Rev. Pathol.: Mech. Dis. – 2006. – V.1. – P.297–329.
- 22 Vanhoutte P. M. Endothelial Dysfunction // Circ. J. – 2009. – V. 73, №4. – P. 595–601.
- 23 Alibek K. Infection as a risk factor in the atherosclerosis development: current concepts and treatment opportunities // Lik. Sprava. – 2007. – V. 3. – P. 3–13.
- 24 Pesonen E. Dual role of infections as risk factors for coronary heart disease // Atherosclerosis. – 2007. – V. 192, № 2. – P. 370–375.
- 25 Zielinska-Danch W., Czogata J., Sobczak A. et al. Tobacco smoke exposure levels and lipide profile // Przegl. Lek. – 2008. – V. 65, № 10. – P. 500–504.
- 26 Hsu C. C., Brancati F. L., Astor B. C. et al. Blood pressure, atherosclerosis, and albuminuria in 10,113 participants in the atherosclerosis risk in communities study // J. Hypertens. – 2009. – V. 27, № 2. – P. 397–409.
- 27 Insull W. Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment // Am. J. Med. – 2009. – V. 122. – P. 3–14.
- 28 Brosnan M., Collins C.G., Moneley D.S. et al. Making the case for cardiovascular screening in irish males: detection of abdominal aortic aneurysms, and assessment of cardiovascular risk factors // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2008. – V. 12. – P. 300-304.
- 29 Vozenilek A.E., Navratil A.R., Green J.M., Coleman D.T., Blackburn CM.R. et al. Macrophage-Associated Lipin-1 Enzymatic Activity Contributes to Modified Low-Density Lipoprotein-Induced Proinflammatory Signaling and Atherosclerosis // Arterioscler. Thromb.Vasc. Biol. – 2018. – V.38(2). – P.324-334.
- 30 Hansson G.K., Libby P., Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability // J Intern Med. – 2015. – V. 278(5). – P. 483-93.
- 31 Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis // Circulation. - 2002. – V.105. – P.1135–1143.
- 32 Packard R.R.S., Lichtman A.H., Libby P. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. Semin // Immunopathol. -2009. – V.31. – P. 5–22.
- 33 Lin K., Hsu P.-P., Chen B.P., Yuan S., Usami S. et.al. Molecular mechanism of endothelial growth arrest by laminar shear stress // Proc. Natl. Acad. Sci.- 2000. – V.97. – P. 9385–9389.

- 34 Cerne A., Kranjec I. Atherosclerotic burden in coronary and peripheral arteries in patients with first clinical manifestation of coronary artery disease // *Hear. Vessel.* – 2002. – V.16. – P. 217–226.
- 35 Moran A.E., Forouzanfar M.H., Roth G.A., Mensah G.A., Ezzati M., Murray C.J., Naghavi M. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: The Global Burden of Disease 2010 study // *Circulation.* - 2014. – V.129. – P.1483–1492.
- 36 Tiefenbacher C.P., Chilian W.M. Heterogeneity of coronary vasomotion // *Basic Res. Cardiol.* – 1998. – V.93. – P.446–454.
- 37 Wolin M.S., Ahmad M., Gupte S.A. Oxidant and redox signaling in vascular oxygen sensing mechanisms: Basic concepts, current controversies, and potential importance of cytosolic NADPH // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2005. – V.289. – P. 159–173.
- 38 Tune J.D. Withdrawal of vasoconstrictor influences in local metabolic coronary vasodilation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* -2006. – V. 291. – P. 2044–2046.
- 39 Dzeja P.P., Bast P., Pucar D., Wieringa B., Terzic A. Defective metabolic signaling in adenylate kinase AK1 gene knock-out hearts compromises post-ischemic coronary reflow // *J. Biol. Chem.* – 2007. – V.282. – P.31366–31372.
- 40 Ottaviani G., Lavezzi A.M., Rossi L., Maturri L. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and apoptosis in hyperacute and acute myocardial infarction // *Eur. J. Histochem.* – 1999. – V.43. – P. 7–14.
- 41 Wong B., Kruse G., Kutikova L., Ray K.K., Mata P., Bruckert E. Cardiovascular Disease Risk Associated with Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of the Literature // *Clin. Ther.* – 2016. – V.38. – P.1696–1709.
- 42 Feldman R.D. Heart Disease in Women: Unappreciated Challenges, GPER as a New Target // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – V.17. – P.760.
- 43 Ostergaard L., Kristiansen S.B., Angleys H., Froker J., Michael Hasenkam J. et.al. The role of capillary transit time heterogeneity in myocardial oxygenation and ischemic heart disease // *Basic Res. Cardiol.* – 2014. – V.109. – P. 409.
- 44 Crea F., Battipaglia I., Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease // *Atherosclerosis.* – 2015. – V.241. – P. 157–168.
- 45 Eckhouse S.R., Jones J.A., Spinale F.G. Gene targeting in ischemic heart disease and failure: Translational and clinical studies // *Biochem. Pharmacol.* – 2013. -V.85. – P.1–11.
- 46 Hartiala J., Schwartzman W.S., Gabbay J., Ghazalpour A., Bennett B.J., Allayee H. The Genetic Architecture of Coronary Artery Disease: Current Knowledge and Future Opportunities // *Curr Atheroscler Rep.* – 2017. – V.19. – P.6.
- 47 Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J.* – 2019. – P.425.
- 48 Карпов Ю.А., Сорокин Е. В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. 2-е изд., перераб. и доп. М. - Медицинское информационное агентство, 2012. – 271 с.

- 49 Карпов Ю. А., Кухарчук В. В., Лякишев А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Практические рекомендации // Кардиологический вестник. - 2015. - №3. - P.3–33.
- 50 Hartiala J., Schwartzman W.S., Gabbay J., Ghazalpour A., Bennett B.J., Allayee H. The Genetic Architecture of Coronary Artery Disease: Current Knowledge and Future Opportunities // Curr Atheroscler Rep. – 2017. – V.19. – P.6.
- 51 Verrier E.D., Boyle E.M. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery // Ann Thorac Surg. – 1996. – V.62. – P.915–922.
- 52 Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Endothelial Barrier and Its Abnormalities in Cardiovascular Disease // Front Physiol. – 2015. – V.6. – P. 1–11.
- 53 Malygina N.A., Kostomarova I.V., Melentiev I.A. et al. Molecular-genetics markers for clinical prognosis of ischemic heart disease in old patients // Russ J Cardiol. – 2009. – V.78 (4). – P.68–72.
- 54 Nazarenko G.I., Kleimenova E.B., Yanus V.M. et al. Coronary angiography results and genetic markers in patient with CAD // Heart. – 2009. – V.8(1). – P.38–43.
- 55 Pardo Perales G.D., Voitovich A.N., Bogdanova M.A. et al. Polymorphisms L55M and Q192R of paraoxanase 1 gene in patient with coronary heart disease and different age and gender // Arterial hypertension. - 2009. – V.15 (1). – P. 97–102.
- 56 Gonchar A.L., Mosse I.B., Ivanov A.A. et al. Polymorphisms of the hemostasis genes and it role in myocardial infarction development // Arterial hypertension. – 2009. – V.15(4). – P. 466–469.
- 57 Pavlova T.V., Polyakov V.P., Duplyakov D.V. et al. The distribution of some hemostasis genes polymorphisms in patient with coronary heart disease // Cardiology. - 2009. – V.4. – P.9–13
- 58 Pchelina S.N., Sirotkina O.V., Sheidina A.M. et al. Genetic risk factors of myocardial infarction in young man in North-Western region of Russia // Cardiology. – 2007. – V. 7.- P. 29–34.
- 59 Grigorieva L.V., Fedorova S.A., Mustafina O.E. et al. VNTR-polymorphism of intron 4 gene of eNOS and it's association with myocardial infarction in Yakut population // Medical genetic. - 2006.- V.5 (11). – P. 40–44.
- 60 Kosyankova T.V., Puzyrev K.V. NO-synthetases polymorphisms: investigation in Siberian population and in patient with cardio-vascular disease // Bulletin of Siberian Branch of RAMS. - 2003. – V.107 (1). – P. 6–11.
- 61 Popova L.V., Nikolaev K.Yu., Nikolaeva A.A. et al. Clinical characteristics of myocardial infarction and polymorphisms of gene e-NOS // Clinical medicine. – 2008. – V.4. – P. 32–35.
- 62 Devrishbekova Z.M., Ivanchenko D.N., Katelnitskaya L.I. Genetic risk factors of myocardial infarction // Disease prevention and health strengthening. - 2008. – V.2. – P. 9–12.
- 63 Konenkov V.I., Rakova I.G., Maksimov V.N. et al. Allel polymorphisms of pro- and anti- inflammation genes in patient with myocardial infarction in Europeans mens // Bulletin of Siberian Branch of RAMS. - 2006. – V.120 (2). – P.56–62.

- 64 Xu R.Y., Zhu X.F., Yang Y., Ye P. High-sensitive cardiac troponin T // *J Geriatr Cardiol.* – 2013. – V. 10. - P.102-9.
- 65 Fabian M.R., Sonenberg N., Filipowicz W. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs // *Annu Rev Biochem.* - 2010. – V. 79. – P. 351- 79.
- 66 Wang J., Liew O.W., Richards A.M., Chen Y.T. Overview of microRNAs in cardiac hypertrophy, fibrosis, and apoptosis // *Int J Mol Sci.* - 2016. – V.17(5). – P.749.
- 67 Saleh M., Ambrose J.A. Understanding myocardial infarction // *F1000Res.* - 2018. - V.7. - ID 1378.
- 68 Mythili S., Malathi N. Diagnostic markers of acute myocardial infarction // *Biomed. Rep.* - 2015.- V.3 (6). - P.743–748.
- 69 Ishii H., Amano T., Matsubara T., Murohara T. Pharmacological intervention for prevention of left ventricular remodeling and improving prognosis in myocardial infarction // *Circulation.* - 2008. - V.118. - P.2710–2718.
- 70 Chandler A.B., Chapman I., Erhardt L.R. et al. Coronary thrombosis in myocardial infarction. Report of a workshop on the role of coronary thrombosis in the pathogenesis of acute myocardial infarction // *Am J Cardiol.* - 1974. – V.34(7). – P. 823–33.
- 71 DeWood M.A., Spores J., Notske R. et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction // *N Engl J Med.* – 1980. – V.303(16). – P. 897–902.
- 72 Bohula E.A., Giugliano R.P., Leiter L.A. et al. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial // *Circulation.* – 2018. – V.138(2). – P. 131–140.
- 73 Borisssoff J.I., Spronk H.M. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis // *N Engl J Med.* – 2011. – V.364(18). – P. 1746–60.
- 74 Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. et al. Universal definition of myocardial infarction // *Circulation.* – 2007. – V.116(22). – P. 2634–53.
- 75 Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction // *Circulation.* – 2012. – V.126(16). – P. 2020–35.
- 76 Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J. et.al. White: the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction Fourth universal definition of myocardial infarction // *European Heart Journal.* - 2018. – P. 1-33.
- 77 McManus D.D., Gore J., Yarzebski J., Spencer F., Lessard D., Goldberg R.J. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI // *Am J Med.* - 2011. – V.124(1). – P.40–47.
- 78 Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. и др. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристик пациентов, лечение и исходы за время пребывания в стационаре // *Кардиология.* – 2013. - №12. – С.4–14.

- 79 Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P., Tavella R., Beltrame J.F. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries // *Circulation*. – 2015. – V.131. – P.861–870.
- 80 Ge Y., Wang T.J. Identifying novel biomarkers for cardiovascular disease risk prediction // *J Intern Med*. – 2012. – V.272(5). – P.430–9.
- 81 Zannad F., De Backer G., Graham I. et al.; ESC Working Group on CardioVascular Pharmacology and Drug Therapy. Risk stratification in cardiovascular disease primary prevention – scoring systems, novel markers, and imaging techniques // *Fundam Clin Pharmacol*. – 2012. – V.26(2). – P.163–74.
- 82 Mureddu G.F., Brandimarte F., Faggiano P. et al. Between risk charts and imaging: how should we stratify cardiovascular risk in clinical practice? // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2013. – V.14(5). – P.401–16.
- 83 Adams J.E. 3rd, Abendschein D.R., Jaffe A.S. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? // *Circulation*. – 1993. – V.88. – P.750–63.
- 84 Wolf P.L. Abnormalities in serum enzymes in skeletal muscle diseases // *Am J Clin Pathol*. – 1991. – V.95. – P.293–6.
- 85 Yap C., Aw T. Clinical use and measurement of cardiac troponin (cTn) // *Proc Singapore Health*. – 2012. – V.21. – P.312–7.
- 86 Apple F.S., Jesse R.L., Newby L.K., Wu A.H., Christenson R.H. et.al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes // *Clin Chem*. – 2007. – V.53. – P. 547–51.
- 87 Eggers K.M., Oldgren J., Nordenskjold A., Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction // *Am Heart J*. – 2004. – V.148. – P.574–81.
- 88 Eastwood J.A., Johnson B.D., Rutledge T., Bittner V., Whittaker K.S. et.al. Anginal symptoms, coronary artery disease, and adverse outcomes in Black and White women: the NHLBI-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study // *J Womens Health*. – 2013. – V.22. – P.724–32.
- 89 Arena R., Arrowood J.A., Fei D.Y., Helm S., Kraft K.A. The relationship between C-reactive protein and other cardiovascular risk factors in men and women // *J Cardpulm Rehabil*. – 2006. – V.26. – P.323–7.
- 90 Rogowski O., Zeltser D., Shapira I., Burke M., Zakut V., Mardi T. et.al. Gender difference in C-reactive protein concentrations in individuals with atherothrombotic risk factors and apparently healthy ones // *Biomarkers*. – 2004. – V.9. – P.85–92.
- 91 Zacho J., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease // *Engl J Med*. – 2008. – V. 359. – P. 1897-908.
- 92 Naka K.K., Bechlioullis A., Marini A. et al. Interleukin-1 genotypes modulate the long-term effect of lipoprotein(a) on cardiovascular events: The Ioannina Study // *J Clin Lipidol*. – 2018. – V.12(2). – P.338–347.

- 93 Cartier A., Cote M., Lemieux I., Perusse L., Tremblay A., Bouchard C., Despres J.P. Sex differences in inflammatory markers: what is the contribution of visceral adiposity? // *Am J Clin Nutr.* – 2009. – V.89. – P.1307–14.
- 94 Wiviott S.D., Cannon C.P., Morrow D.A., Murphy S.A., Gibson C.M., McCabe C.H., et.al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy // *Circulation.* – 2004. – V.109. – P. 580–6.
- 95 Azevedo A., Bettencourt P., Barros H. Demographic, clinical and echocardiographic determinants of B-type natriuretic peptide plasma concentration. A population-based study // *Rev Port Cardiol.* – 2007. – V.26. – P.105.
- 96 Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what's next? // *Circulation.* – 2002. – V.105. – P.2328–31.
- 97 Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Jacobsen S.J., Mahoney D.W., Bailey K.R., Burnett J.C. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender // *J Am Coll Cardiol.* - 2002. – V.40. – P.976–82.
- 98 Keyzer J.M., Hoffmann J.J., Ringoir L., Nabbe K.C., Widdershoven J.W., Pop V.J. Age- and gender-specific brain natriuretic peptide (BNP) reference ranges in primary care // *Clin Chem Lab Med.* – 2014. – V.52. – P. 1341–6.
- 99 Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. // *Circulation.* – 2002. – V.106(25). – P. 3143-421.
- 100 Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G., et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. // *PLoS Med.* – 2008. – V. 5. – e78.
- 101 Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis a randomized controlled trial. // *JAMA.* – 2004. – V.291(9). – P. 1071- 80.
- 102 Patterson C.C., Smith A.E., Yarnell J.W., et al. The associations of interleukin-6 (IL-6) and downstream inflammatory markers with risk of cardiovascular disease: the Caerphilly Study. // *Atherosclerosis.* – 2010. – V. 209(2). – P.551-7.
- 103 Papanicolaou D. A., Wilder R. L., Manolagas S. C., et al. The pathophysiologic role of interleukin-6 in human disease. // *Ann. Intern. Med.* – 1998.– V.128(2). – P.127-37.
- 104 Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. // *N Engl J Med.* – 1997. – V.336. – P.973-9.
- 105 Ликов И.В., Морозов С.П., Сальников Д.В., Сидоренко Б.А. Использование мультиспиральной компьютерной томографии с целью ранней диагностики стенозов коронарных артерий у пациентов с высоким риском развития ишемической болезни сердца. // *Кардиология.* – 2011. – Т.11. – С.4-9.

- 106 Andreotti F., Becker R.C. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. // *Circulation*. – 2005. – V.111. – P.1855-63.
- 107 Mannila M.N., Eriksson P., Lundman P., et al. Contribution of haplotypes across the fibrinogen gene cluster to variation in risk of myocardial infarction. // *Thromb Haemost.* – 2005. – V.93(3). – P. 570-7.
- 108 Bushati N., Cohen S.M. microRNA functions // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* - 2007. – V. 23. – P. 175–205.
- 109 Carthew R.W., Sontheimer E.J. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs // *Cell*. - 2009. – V.136. – P. 642–655.
- 110 Peterson S. M., Thompson J. A., Ufkin M. L., Sathyanarayana P., Liaw L., Congdon C. B. Common features of microRNA target prediction tools // *Front Genet.* — 2014. — V. 5. — P. 23.
- 111 Ying S.Y., Lin S.L. Current perspectives in intronic micro RNAs (miRNAs) // *J. Biomed. Sci.* - 2006. – V.13. – P. 5–15.
- 112 Lim L.P., Lau N.C., Garrett-Engele P., Grimson A., Schelter J.M., Castle J. et.al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs // *Nature*. - 2005. – V. 433. – P. 769–773.
- 113 De Rosa S., Curcio A., Indolfi C. Emerging Role of MicroRNAs in Cardiovascular Diseases // *Circ. J.* – 2014. – V. 78. – P. 567–575.
- 114 Ambros V. The functions of animal microRNAs // *Nature*. - 2004. – V. 431. – P. 350–355.
- 115 Santovito D., Mezzetti A., Cipollone F. MicroRNAs and atherosclerosis: New actors for an old movie // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2012. – V.22. – P. 937–943.
- 116 Wojciechowska A., Braniewska A., Kozar-Kamin'ska K. MicroRNA in cardiovascular biology and disease // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2017. – V. 26. – P. 868–874.
- 117 Iacomino G., Siani A. Role of microRNAs in obesity and obesity-related diseases // *Genes Nutr.* – 2017. - V.12. – P. 23.
- 118 Shirafkan N., Mansoori B., Mohammadi A., Shomali N., Ghasbi M., Baradaran B. MicroRNAs as novel biomarkers for colorectal cancer: New outlooks // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – V.97. – P. 1319–1330.
- 119 Tang X., Tang G., Özcan S. Role of microRNAs in diabetes // *Biochim. et Biophys. Acta (BBA) - Gene Regul. Mech.* – 2008. – V. 1779. – P. 697–701.
- 120 Bronze-da-Rocha E. MicroRNAs expression profiles in cardiovascular diseases // *Biomed Res Int.* – 2014. - V.2014. – P.985408.
- 121 Wahid F., Shehzad A., Khan T., Kim Y.Y. MicroRNAs: Synthesis, mechanism, function, and recent clinical trials // *Biochim Biophys Acta.* - 2010. – V.1803. – P.1231–1243.
- 122 Zhuo Y., Gao G., Shi J.A., Zhou X., Wang X. // *Cell Physiol. Biochem.* - 2013. - V. 32. P. 499–510.
- 123 Westholm J.O., Lai E.C. Mirtrons: microRNA biogenesis via splicing // *Biochimie.* - 2011. - V.93. - P.1897–1904.

- 124 Okamura K., Hagen J.W., Duan H., Tyler D.M., Lai E.C. The mirtron pathway generates microRNA-class regulatory RNAs in *Drosophila* // *Cell*. – 2007. – V.130, №1. – P.89-100.
- 125 Rana T. M. Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* - 2007. - V. 8, №1. - P. 23—36.
- 126 Creemers E.E., Tijssen A.J., Pinto Y.M. Circulating microRNAs: Novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? // *Circ Res.* - 2012. – V.110. - P.483–495.
- 127 Zhu H., Fan G.C. Extracellular/circulating microRNAs and their potential role in cardiovascular disease // *Am J Cardiovasc Dis.* – 2011. – V.1. – P.138–149.
- 128 Zerneck A., Bidzhekov K., Noels H. et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection // *Sci Signal.* – 2009. – V.2. – P.81.
- 129 Griffiths-Jones S., Saini H.K., Dongen S. van, Enright A.J. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature // *Nucl. Acids Res.* - 2008. - V. 36. - P. 154–158.
- 130 Kozomara A., Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. // *Nucl. Acids Res.* - 2014. -V.42. - P. 68–73.
- 131 Berezikov E. Evolution of microRNA diversity and regulation in animals// *Nat. Rev. Genet.* -2011. -V. 12, №12. - P. 846–860.
- 132 Taft R.J., Pheasant M., Mattick J.S. The relationship between non-protein-coding DNA and eukaryotic complexity // *BioEssays.* - 2007. - V. 29, № 3. - P. 288–299.
- 133 Grimson A., Srivastava M., Fahey B., Woodcroft B.J., Chiang H.R. et.al. Early origins and evolution of microRNAs and Piwi-interacting RNAs in animals // *Nature.* – 2008. – V. 455. – P. 1193– 1197.
- 134 Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* // *Cell.* - 1993. - V. 75, №5. - P. 843–854.
- 135 Reinhart B.J., Slack F.J., Basson M., Pasquinelli A.E., Bettinger J.C. et.al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. // *Nature.* - 2000. - V. 403, №6772. - P. 901–906.
- 136 Lagos-Quintana M., Rauhut R., Lendeckel W., Tuschl T., Elbashir S.M. et. al. Identification of Novel Genes Coding for Small Expressed RNAs // *Science.* -2001. - V. 294, №5543. - P. 853–858.
- 137 Griffiths-Jones S., Grocock R.J., Dongen S. van, Bateman A., Enright A.J. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature// *Nucleic Acids Res.* -2006. -V. 34. - P. 140–144.
- 138 Umu S.U., Langseth H., Bucher-Johannessen C., Fromm B., Keller A. et.al. A comprehensive profile of circulating RNAs in human serum // *RNA Biol.* – 2018. – V.15. – P. 242–250

- 139 Fromm B., Billipp T., Peck L.E., Johansen M., Tarver J.E. et.al. A Uniform System for the Annotation of Vertebrate microRNA Genes and the Evolution of the Human microRNAome // *Annu. Rev. Genet.* -2015. -V. 23, №49. - P. 213–242.
- 140 Rodriguez A., Griffiths-Jones S., Ashurst J.L., Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units // *Genome Res.* -2004. -V. 14, №10A. - P. 1902–1910.
- 141 Saini H.K., Enright A.J., Griffiths-Jones S. Annotation of mammalian primary microRNAs // *BMC Genomics.* -2008. -V.9. -P. 564.
- 142 Campo-Paysaa F., Semon M., Cameron R.A., Peterson K.J., Schubert M. microRNA complements in deuterostomes: origin and evolution of microRNAs// *Evol. Dev.* -2011. -V.13, №1. - P. 15–27.
- 143 Colaiacovo M., Lamontanara A., Bernardo L., Alberici R., Crosatti C. et.al. On the complexity of miRNA-mediated regulation in plants: novel insights into the genomic organization of plant miRNAs // *Biol. Direct.* -2012.- V.7. - P.15.
- 144 Saini H.K., Griffiths-Jones S., Enright A.J. Genomic analysis of human microRNA transcripts // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* - 2007. - V.104, №45. - P. 17719– 17724.
- 145 Corcoran D.L., Pandit K. V., Gordon B., Bhattacharjee A., Kaminski N. et.al. Features of Mammalian microRNA Promoters Emerge from Polymerase II Chromatin Immunoprecipitation Data // *PLoS One.* -2009.- V. 4, №4. - P. e5279.
- 146 Ramalingam P., Palanichamy J.K., Singh A., Das P., Bhagat M. et.al. Biogenesis of intronic miRNAs located in clusters by independent transcription and alternative splicing // *RNA.* -2014. - V.20, №1. - P. 76–87.
- 147 Baskerville S., Bartel D.P. Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes // *RNA.* - 2005. -V.11, №3. - P. 241–247.
- 148 Yuan Z., Sun X., Liu H., Xie J. MicroRNA genes derived from repetitive elements and expanded by segmental duplication events in mammalian genomes // *PLoS One.* -2011. -V.6, №3. - e17666.
- 149 Friedländer M.R., Mackowiak S.D., Li N., Chen W., Rajewsky N. miRDeep2 accurately identifies known and hundreds of novel microRNA genes in seven animal clades // *Nucleic Acids Res.* - 2012. - V.40, №1. - P. 37–52.
- 150 Ender C., Krek A., Friedländer M.R., Beitzinger M., Weinmann L. et.al. A human snoRNA with microRNA-like functions// *Mol. Cell.* -2008. - V.32, №4. -P. 519–528.
- 151 Pederson T. Regulatory RNAs derived from transfer RNA? // *RNA.* - 2010. - V.6, №10. - P. 1865–1869.
- 152 Ono M., Scott M.S., Yamada K., Avolio F., Barton G.J. et.al. Identification of human miRNA precursors that resemble box C/D snoRNAs. // *Nucleic Acids Res.* - 2011. - V.39, №9. - P. 3879–3891.
- 153 Devor E.J. Primate MicroRNAs miR-220 and miR-492 Lie within Processed Pseudogenes // *J. Hered.* -2006. - V.97, №2. - P. 186–190.
- 154 Lewis B.P., Shih I.-H., Jones-Rhoades M.W., Bartel D.P. Prediction of mammalian microRNA targets // *Cell.* - 2003. - V.115. - P.787–798.

- 155 Lim L.P., Glasner M.E., Yekta S., Burge C.B., Bartel D.P. Vertebrate microRNA genes // *Science*. -2003. - V. 299, №5612. - P. 1540.
- 156 Shin C., Nam J.-W., Farh K.K.-H., Chiang H.R., Shkumatava A., Bartel D.P. Expanding the microRNA targeting code: functional sites with centered pairing // *Mol. Cell*. - 2010. - V.38, №6. - P. 789–802.
- 157 Farh K.K.-H. The widespread impact of mammalian MicroRNAs on mRNA repression and evolution // *Science*. - 2005. - V.310, №5755. - P.1817–1821.
- 158 Stark A., Brennecke J., Bushati N., Russell R.B., Cohen S.M. Animal MicroRNAs confer robustness to gene expression and have a significant impact on 3'UTR evolution // *Cell*. - 2005. - V.123, №6. - P. 1133–1146.
- 159 Sood P., Krek A., Zavolan M., Macino G., Rajewsky N. Cell-type-specific signatures of microRNAs on target mRNA expression// *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* -2006. - V.103, №8. - P. 2746–2751.
- 160 Miranda K.C., Huynh T., Tay Y., Ang Y.S., Tam W.L. et.al. A pattern-based method for the identification of MicroRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes // *Cell*. – 2006. – V.126, №6. – P.1203–1217.
- 161 Lal A., Navarro F., Maher C.A., Maliszewski L.E., Yan N. et.al. miR-24 inhibits cell proliferation by targeting E2F2, MYC, and other cell-cycle genes via binding to “seedless” 3'UTR microRNA recognition elements // *Mol. Cell*. – 2009. – V.35, №5. – P. 610–625.
- 162 Leoni G., Tramontano A. A structural view of microRNA-target recognition // *Nucleic Acids Res.* – 2016. - V.44, № 9. - e82.
- 163 Lewis B.P., Shih I.H., Jones-Rhoades M.W., Bartel D.P., Burge, C.B. Prediction of mammalian microRNA targets // *Cell*. – 2003. – V.115. – P. 787–798.
- 164 Lewis B.P., Burge C.B., Bartel D.P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets // *Cell*. – 2005. – V.120. – P. 15–20.
- 165 Schirle N.T., Sheu-Gruttadauria J., MacRae I.J. Structural basis for microRNA targeting. *Science* // 2014. – V.346. – P. 608–613.
- 166 Brennecke J., Stark A., Russell R.B., Cohen S.M. Principles of microRNA-target recognition // *PLoS Biol.* – 2005. – V.3. – e85.
- 167 Nielsen C.B., Shomron N., Sandberg R., Hornstein E., Kitzman J., Burge C.B. Determinants of targeting by endogenous and exogenous microRNAs and siRNAs // *RNA*. – 2007. – V.13. – P. 1894–1910.
- 168 Bartel D.P. MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions // *Cell*. - 2009. - V.136, №2. - P. 215–233.
- 169 Chi S.W., Hannon G.J., Darnell R.B. An alternative mode of microRNA target recognition // *Nat. Struct. Mol. Biol.* - 2012. -V.19, №3. - P. 321–327.
- 170 Helwak A., Kudla G., Dudnakova T., Tollervey D. Mapping the human miRNA interactome by CLASH reveals frequent noncanonical binding // *Cell*. - 2013. - V.153, №3. - P. 654–665.
- 171 Moore M.J., Scheel T.K.H., Luna J.M., Park C.Y., Fak J.J. et.al. miRNA-target chimeras reveal miRNA 3'-end pairing as a major determinant of Argonaute target specificity // *Nat. Commun.* - 2015. - V.6. - P. 8864.

- 172 Garcia D.M., Baek D., Shin C., Bell G.W., Grimson A., Bartel D.P. Weak seed-pairing stability and high target-site abundance decrease the proficiency of lsy-6 and other microRNAs // *Nat. Struct. Mol. Biol.* - 2011. - V.18, №10. - P. 1139–1146.
- 173 Valencia-Sanchez M.A. Control of translation and mRNA degradation by miRNAs and siRNAs // *Genes Dev.* - 2006. - V.20, №5. - P. 515–524.
- 174 Chou C.H., Chang N.W., Shrestha S., Hsu S. Da, Lin Y.L. et al. miRTarBase 2016: updates to the experimentally validated miRNA-target interactions database // *Nucleic Acids Res.* - 2016. - V.44, №1. – P. 239-247.
- 175 Fang Z., Rajewsky N. The Impact of miRNA Target Sites in Coding Sequences and in 3'UTRs // *PLoS One.* -2011. - V.6, №3. - e18067.
- 176 Gam J.J., Babb J., Weiss R. A mixed antagonistic/synergistic miRNA repression model enables accurate predictions of multi-input miRNA sensor activity // *Nat. Commun.* - 2018. - V.9, №1. - P. 2430.
- 177 Jens M., Rajewsky N. Competition between target sites of regulators shapes post-transcriptional gene regulation // *Nat. Rev. Genet.* - 2015. - V.16, №2. - P. 113–126.
- 178 Guo L., Zhao Y., Yang S., Zhang H., Chen F. An integrated analysis of miRNA, lncRNA, and mRNA expression profiles // *Biomed Res. Int.* - 2014. - V.2014. - P. 1–8.
- 179 Rong D., Sun H., Li Z., et al. An emerging function of circRNA-miRNAs-mRNA axis in human diseases // *Oncotarget.* – 2017. – V.8, №42. – P. 73271-73281.
- 180 Wagschal A., et al. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis // *Nature medicine.* – 2015. – V.21. – P.1290–1297.
- 181 Yvan-Charvet L., Wang N., Tall A.R. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2010. – V.30. – P.139–143.
- 182 Horie T., Ono K., Horiguchi M., Nishi H., Nakamura T., Nagao K. et.al. MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (Srebp2) regulates HDL in vivo // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – V.107, №40. – P.17321-6.
- 183 Rayner K.J. Esau C.C., Hussain F.N., McDaniel A.L., Marshall S.M., van Gils J.M., et al. Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides // *Nature.* – 2011.- V.478. – P.404–407.
- 184 Rayner K.J., Sheedy F.J., Esau C.C., Hussain F.N., Temel R.E., Parathath S. et al. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis // *The Journal of clinical investigation.* – 2011. – V.121. – P.2921–2931.
- 185 Ramirez C.M., Davalos A., Goedeke L., Salerno A.G., Warriar N., Cirera-Salinas D. et al. MicroRNA-758 regulates cholesterol efflux through posttranscriptional repression of ATP-binding cassette transporter A1 // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2011. – V.31. – P.2707–2714.

- 186 Goedeke L., Rotllan N., Canfran-Duque A., Aranda J.F., Ramirez C.M., Araldi E., et al. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels // *Nature medicine*. - 2015. - V.21. - P.1280–1289.
- 187 Vallim A.T.Q., Tarling E.J., Kim T., Civelek M., Baldan A., Esau C. et.al. Edwards et al. MicroRNA-144 regulates hepatic ATP binding cassette transporter A1 and plasma high-density lipoprotein after activation of the nuclear receptor farnesoid X receptor // *Circulation research*. - 2013. - V.112. - P.1602–1612.
- 188 Wagschal A., Najafi-Shoushtari S.H., Wang L., Goedeke L., Sinha S., deLemos A.S., et al. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis // *Nature medicine*. - 2015. - V.21. - P.1290–1297.
- 189 Kim J., Yoon H., Ramirez C.M., Lee S.M., Hoe H.S., Fernandez-Hernando C. et al. MiR-106b impairs cholesterol efflux and increases Abeta levels by repressing *ABCA1* expression // *Experimental neurology*. - 2012. - V.235. - P.476–483.
- 190 Price N.L., Ramirez C.M., Fernandez-Hernando C. Relevance of microRNA in metabolic diseases // *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. - 2014. - V.51. - P.305–320.
- 191 Wang L., Jia X.J., Jiang H.J., Du Y., Yang F., Si S.Y., et al. MicroRNAs 185, 96, and 223 repress selective high-density lipoprotein cholesterol uptake through posttranscriptional inhibition // *Molecular and cellular biology*. - 2013. - V.33. - P.1956–1964.
- 192 Hu Z., Shen W.J., Kraemer F.B., Azhar S. MicroRNAs 125a and 455 repress lipoprotein-supported steroidogenesis by targeting scavenger receptor class B type I in steroidogenic cells // *Molecular and cellular biology*. - 2012. - V.32. - P.5035–5045.
- 193 d’Audigier C. et al. Thrombin receptor PAR-1 activation on endothelial progenitor cells enhances chemotaxis-associated genes expression and leukocyte recruitment by a COX-2-dependent mechanism // *Angiogenesis*. - 2015. V.18. - P.347–359.
- 194 Cuhlmann S., et al. Disturbed blood flow induces RelA expression via c-Jun N-terminal kinase 1: a novel mode of NF-kappaB regulation that promotes arterial inflammation // *Circulation research*. - 2011. - V.108. - P.950–959.
- 195 Collins T., et al. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers // *FASEB journal*. - 1995. - V.9. - P.899–909.
- 196 Harris T.A., Yamakuchi M., Ferlito M., Mendell J.T., Lowenstein C.J. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1 // *Proc Natl Acad Sci U S A*. - 2008. - V.105. - P.1516–1521.
- 197 Suarez Y., Wang C., Manes T.D., Pober J.S. Cutting edge: TNF-induced microRNAs regulate TNF-induced expression of E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 on human endothelial cells: feedback control of inflammation // *Journal of immunology*. - 2010. - V.184. - P.21–25.

- 198 Zhu N., et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration // *Atherosclerosis*. – 2011. V.215. P. 286–293.
- 199 Laffont B., Rayner K.J. MicroRNAs in the Pathobiology and Therapy of Atherosclerosis // *Can J Cardiol*. – 2017. – V.33, №3. – P.313-324.
- 200 Foteinos G., Hu Y., Xiao Q., Metzler B., Xu Q. Rapid endothelial turnover in atherosclerosis-prone areas coincides with stem cell repair in apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation*. – 2008. – V.117. – P.1856–1863.
- 201 Zeng L., et al. Sustained activation of XBP1 splicing leads to endothelial apoptosis and atherosclerosis development in response to disturbed flow // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2009. – V.106. – P.8326–8331.
- 202 Schober A., et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1 // *Nature medicine*. – 2014. V.20. -P. 368–376.
- 203 Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis // *Circulation research*. – 2016. – V.118. – P.692–702.
- 204 Cordes K.R., et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity // *Nature*. – 2009. – V.460. – P.705–710.
- 205 Hergenreider E., et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs // *Nature cell biology*. – 2012. – V.14. – P.249–256.
- 206 Boettger T., et al. Acquisition of the contractile phenotype by murine arterial smooth muscle cells depends on the Mir143/145 gene cluster // *The Journal of clinical investigation*. – 2009. -V.119. – P.2634–2647.
- 207 Cheng Y., et al. MicroRNA-145, a novel smooth muscle cell phenotypic marker and modulator, controls vascular neointimal lesion formation // *Circulation research*. – 2009. – V.105. – P.158–166.
- 208 Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone G., Ferguson T.B., Flegal K. Heart Disease and Stroke Statistics-2009 Update // *Circulation*. – 2009. – V.119. - e21-e181.
- 209 Weber M., Baker M.B., Moore J.P., Searles C.D. miR-21 is induced in endothelial cells by shear stress and modulates apoptosis and eNOS activity // *Biochem Biophys Res Commun*. - 2010. – V. 393. – P.643–8.
- 210 Nazari-Jahantigh M., Wei Y., Noels H., Akhtar S., Zhou Z. et.al. MicroRNA-155 promotes atherosclerosis by repressing Bcl6 in macrophages // *J Clin Invest*. – 2012. – V.122. – P.4190–202.
- 211 Ponomarev E.D., Veremeyko T., Barteneva N., Krichevsky A.M., Weiner H.L. MicroRNA-124 promotes microglia quiescence and suppresses EAE by deactivating macrophages via the C/EBP- $\alpha$ -PU.1 pathway // *Nat Med*. – 2011. – V.17. – P.64–70.
- 212 Taganov K.D., Boldin M.P., Chang K.J., Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2006. – V.103. – P.12481–6.

- 213 Krutzfeldt J., Rajewsky N., Braich R., Rajeev K.G., Tuschl T., Manoharan M., Stoffel M. Silencing of microRNAs in vivo with ‘antagomirs’ // *Nature*. – 2005. – V.438. – P.685–9.
- 214 Rayner K.J., Suarez Y., Davalos A., Parathath S., Fitzgerald M.L., Tamehiro N. et.al. miR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis // *Science*. – 2010. – V.328. – P.1570–3.
- 215 Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R., Grillo R.L., Rebuffi A.G., et.al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina // *N Engl J Med*. – 1994. – V.331. – P.417–24.
- 216 Bonauer A., Carmona G., Iwasaki M., Mione M., Koyanagi M., et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice // *Science*. – 2009. – V. 324. – P.1710–3.
- 217 Chen W.J., Yin K., Zhao G.J., Fu Y.C., Tang C.K. The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis // *Atherosclerosis*. – 2012. – V. 222. – P.314–23.
- 218 Li S., Lee C., Song J., Lu C., Liu J., Cui Y, et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers for coronary plaque rupture // *Oncotarget*. – 2017. – V.8, №29. – P.48145-48156.
- 219 Ward J.A., Esa N., Pidikiti R., Freedman J.E., Keaney J.F., Tanriverdi K., et al. Circulating Cell and Plasma microRNA Profiles Differ between Non-ST-Segment and ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction // *Family medicine & medical science research*. -2013. – V.2, №2. – P.108.
- 220 Hoekstra M., Lans C.A., Halvorsen B., Gullestad L., Kuiper J., Aukrust P., et al. The peripheral blood mononuclear cell microRNA signature of coronary artery disease // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. - 2010. – V.394. – P.792-7.
- 221Hulsmans M., Sinnaeve P., Schueren B., Mathieu C., Janssens S., Holvoet P. Decreased miR-181a Expression in Monocytes of Obese Patients Is Associated with the Occurrence of Metabolic Syndrome and Coronary Artery Disease // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2012. – V.97. – e1213-e8.
- 222 Bialek S., Gorko D., Zajkowska A., Koltowski L., Grabowski M., Stachurska A., et al. Release kinetics of circulating miRNA-208a in the early phase of myocardial infarction // *Kardiologia polska*. – 2015. – V.73, №8. – P.613-9.
- 223 Fichtlscherer S., De Rosa S., Fox H., Schwietz T., Fischer A., Liebetrau C. et al. Circulating MicroRNAs in Patients With Coronary Artery Disease // *Circulation Research*. – 2010. – V.107, №5. – P.677–84.
- 224 Weber M., Baker M.B., Patel R.S., Quyyumi A.A., Bao G., Searles C.D. MicroRNA Expression Profile in CAD Patients and the Impact of ACEI/ARB // *Cardiology Research and Practice*. – 2011. – V.2011. – P.1–5.
- 225 Hata A. Functions of microRNAs in cardiovascular biology and disease // *Annu Rev Physiol*. – 2013. – V-75. – P.69–93.
- 226 Van Rooij E., Sutherland L.B., Thatcher J.E., et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 2008. – V.105. – P.13027–13032.

- 227 Rane S., He M., Sayed D., et al. Downregulation of miR-199a derepresses hypoxia-inducible factor-1alpha and Sirtuin 1 and recapitulates hypoxia preconditioning in cardiac myocytes // *Circ Res.* – 2009. – V.104. – P.879–886.
- 228 Quiat D., Olson E.N. MicroRNAs in cardiovascular disease: From pathogenesis to prevention and treatment // *J Clin Invest.* – 2013. – V.123. – P.11–18.
- 229 Mendell J.T., Olson E.N. MicroRNAs in stress signaling and human disease // *Cell.* -2012. – V.148. – P.1172–1187.
- 230 Eltyeb A., Graham S. Apoptosis in chronic heart failure // *Cardiology.* - 2007. - V.114, №3. - P. 375–379.
- 231 Khurana R., Simons M., Martin J.F., Zachary I.C. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal // *Circulation.* – 2005. – V.112, №12. – P.1813-24.
- 232 Condorelli G., Latronico M.V., Cavarretta E. MicroRNAs in cardiovascular diseases: Current knowledge and the road ahead // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – V.63. – P.2177–2187.
- 233 Laflamme M.A., Zbinden S., Epstein S.E., Murry C.E. Cell-based therapy for myocardial ischemia and infarction: Pathophysiological mechanisms // *Annu Rev Pathol.* – 2007. – V.2. – P.307–339.
- 234 Londin E., Loher P., Telonis A. G., Quann K., Clark P., Jing Y., et al. Analysis of 13 cell types reveals evidence for the expression of numerous novel primate- and tissue-specific microRNAs // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2015. – V.112. – P. 1106–1115.
- 235 Пинский И.В. Взаимодействие microRNA с mRNA генов, участвующих в развитии сердечно-сосудистых заболеваний человека: диссертация на соискание степени доктора философии (PhD) – Алматы, 2018. – 121с.
- 236 Юрикова О.Ю. Взаимодействие miRNA с кодирующей областью mRNA генов, связанных с некоторыми социально значимыми заболеваниями: диссертация на соискание степени доктора философии (PhD) - Алматы, 2020. – 123 с.
- 237 Мукушкина Д.Д. Особенности взаимодействия miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза. Международная научная конференция молодых ученых «Фундаментальные исследования и инновации в молекулярной биологии, биотехнологии, биохимии» // Алматы, Казахстан, 2019г. - С.26.
- 238 Мукушкина Д.Д., З. Лабейт, Иващенко А.Т. Characteristics of miRNA interaction with mRNA of ischemic heart disease candidate genes // *Доклады НАН РК.* -2021. - №1. - С. 74-82.
- 239 Мукушкина Д.Д. Создание базы генов, ассоциированных с риском возникновения инфаркта миокарда // Международная научная конференция студентов и молодых ученых «Фараби Әлемі» Алматы, 02.04.2019- 12.04.2019. Секция «Актуальные проблемы биологии и сохранения биоразнообразия». - 2019. - С.265-266.
- 240 John B., Enright A.J., Aravin A., Tuschl T., Sander C., Marks D.S. Human microRNA targets // *PLoS Biol.* – 2005. – V.3. - e264.

- 241 Betel D., Koppal A., Agius P., Sander C., Leslie C. Comprehensive modeling of microRNA targets predicts functional non-conserved and non-canonical sites // *Genome Biol.* – 2010. – V. 11. – P. R90.
- 242 Krek A., Grun D., Poy M.N., Wolf R., Rosenberg L., Epstein E.J. et.al. Combinatorial microRNA target predictions // *Nat. Genet.* – 2005. – V. 37. – P. 495–500.
- 243 Agarwal V., Bell G.W., Nam J.W., Bartel D.P. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs // *eLife.* - 2015. – V. 4. - e05005.
- 244 Lewis B.P., Burge C.B., Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets // *Cell.* – 2005. – V.120. – P.15-20.
- 245 Loher P., Rigoutsos I. Interactive exploration of RNA22 microRNA target predictions // *Bioinformatics.* - 2012. – V.28. – P. 3322–3323.
- 246 Kertesz M., Iovino N., Unnerstall U., Gaul U., Segal E. The role of site accessibility in microRNA target recognition // *Nat. Genet.* – 2007. – V. 39. – P. 1278–1284.
- 247 Kruger J., Rehmsmeier M. RNAhybrid: microRNA target prediction easy, fast and flexible // *Nucleic Acids Res.* – 2006. – V.34. – P. 451–454.
- 248 Paraskevopoulou M.D., Georgakilas G., Kostoulas N., Vlachos I.S., Vergoulis T., Reczko M. et.al. DIANA-microT web server v5.0: service integration into miRNA functional analysis workflows // *Nucleic Acids Res.* – 2013. – V.41. – P.169-73.
- 249 Sethupathy P., Megraw M., Hatzigeorgiou A.G. A guide through present computational approaches for the identification of mammalian microRNA targets // *Nat Meth.* – 2006. - Vol. 3. - P. 881-6.
- 250 Yurikova O. Y., Aisina D. E., Niyazova R. E., Atambayeva S. A., Labeit S., Ivashchenko, A. T. The interaction of miRNA-5p and miRNA-3p with the mRNAs of Orthologous genes // *Mol.Biol.* - 2019.- V.53. – P. 692–704.
- 251 Aisina D., Niyazova R., Atambayeva S., Ivashchenko A. Prediction of clusters of miRNA binding sites in mRNA candidate genes of breast cancer subtypes // *PeerJ.* - 2019. – V.7. – e8049.
- 252 Grimson A., Srivastava M., Fahey B., Woodcroft B.J., Chiang H.R., King N. et.al. Early origins and evolution of microRNAs and Piwi-interacting RNAs in animals // *Nature.* – 2008. – V.455. -P.1193-1197.
- 253 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva S. MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes // *Bioinformation.* - 2014. - V. 10, №7. - P. 423-427.
- 254 Leontis N. B., Stombaugh J., Westhof E. The non-watson-crick base pairs and their associated isostericity matrices // *Nucleic Acids Res.* – 2002. – V.30. – P. 3497–3531.
- 255 Kool E. T. Hydrogen bonding, base stacking, and steric effects in DNA replication // *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* - 2001. – V.30. – P. 1–22.

- 256 Lemieux S., Major F. RNA canonical and non-canonical base pairing types: a recognition method and complete repertoire // *Nucleic Acids Res.* – 2002. – V.30. – P.4250–4263.
- 257 Wang J., Li Z., Liu B., Chen G., Shao N., Ying X., Wang Y. Systematic study of cis-antisense miRNAs in animal species reveals miR-3661 to target *PPP2CA* in human cells // *RNA.* – 2016. – V. 22, №1. – P.87-95.
- 258 Мукушкина Д.Д., З.Лабейт, Иващенко А.Т. Associations of miRNA with mRNA of atherosclerosis candidate genes // *Известия НАН РК, Серия биологическая.* - 2020. - №3. - С. 5-13.
- 259 Иващенко А.Т., Атамбаева Ш.А., Ниязова Р.Е., Юрикова О.Ю., Мукушкина Д.Д. Характеристики взаимодействия miRNA с 5'UTR, CDS и 3'UTR mRNA кандидатных генов метаболического синдрома // *Вестник КазНУ, Серия биологическая.* - 2019. - №1. - С.100-113.
- 260 Мукушкина Д.Д., Айсина Д., З.Лабейт, Иващенко А.Т. Cluster organization of miRNA binding sites in mRNA of atherosclerosis candidate genes // XII международная конференция «Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology». - Новосибирск, Россия, 06-10 июля 2020. – С. 488-489.
- 261 Bari A., Orazova S., Ivashchenko A. miR156- and miR171-binding sites in the protein-coding sequences of several plant genes // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – P.307145.
- 262 Rodriguez, I., Coto, E., Reguero, J. R., Gonzalez, P., Andres, V., Lozano, I., et al. Role of the *CDKN1A/p21*, *CDKN1C/p57*, and *CDKN2A/p16* genes in the risk of atherosclerosis and myocardial infarction // *Cell Cycle.* - 2007. – V.6. – P.620–625.
- 263 Kondybayeva A. M., Akimniyazova A. N., Kamenova S. U., Ivashchenko A. T. The characteristics of miRNA binding sites in mRNA of *ZFH3* gene and its orthologs // *Vavilov J. Genet. Breed.* - 2018. – V.22. – P. 438–444.
- 264 Mukushkina D., Aisina D., Pyrkova A., Ryskulova A., Labeit S., Ivashchenko A. In silico Prediction of miRNA nteractions With Candidate Atherosclerosis Gene mRNAs // *Front. Genet.* - 2020. – V.11. – P.605054
- 265 Атамбаева Ш.А., Мукушкина Д.Д. Характеристики связывания miRNA с mRNA *ADRB1*, кандидатного гена инфаркта миокарда // XX международная научно-практическая конференция «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования». - Москва, Россия, 2019 г. - № 2 (18). - С. 13-21.
- 266 Rudik Yu. S. *CHF* and genetic polymorphism: the role of  $\beta$ -adrenoreceptors // *Serdceva nedostatnist.* – 2009. – V.2. – P.20-7.
- 267 Мукушкина Д.Д., З. Лабейт, Иващенко А.Т. Specific features of miRNA interaction with mRNA of myocardial infarction target genes // *Доклады НАН РК.* - 2021. - №2. - С. 46-53.
- 268 Jiang Y., Wang M., Huang K., Zhang Z., Shao N., Zhang Y. et.al. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1 $\beta$  by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* -2012. – V. 425, №2. – P. 121-6.

- 269 Razuvaev A., Ekstrand J., Folkersen L., Agardh H., Markus D., Swedenborg J. et.al. Correlations between clinical variables and gene-expression profiles in carotid plaque instability // *Eur. J. Vasc. Endovasc.* – 2011. – V.42, №6. – P. 722–730.
- 270 Cheng R., Ma J-X. Angiogenesis in Diabetes and Obesity // *Rev EndocrMetab Disord.* - 2015. – V.16, №1. – P.67-75.
- 271 Sung H.-K., Doh K.-O., Son J.E., et al. Adipose Vascular EndothelialGrowth Factor Regulates Metabolic Homeostasis through Angiogenesis // *Cell Metabolism.* – 2013. – V.17, №1. – P.61-72.
- 272 O'Rourke R.W., White A.E., Metcalf M.D., et al. Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells // *Diabetologia.* – 2011. – V.54, №6. – P. 1480-90.
- 273 Tu Y., Ding H., Wang X. et al. Exploring epistatic relationships of NO biosynthesis pathway genes in susceptibility to CHD // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2010. – V. 31, №7. – P.874–880.
- 274 Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б. и др. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия // Самара: ООО «Офорт». – 2010. – С.192.
- 275 Денисов Е.Н., Маслова Н.В. Вазорегулирующая функция эндотелия при гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности // *Кардиология.* – 2005. - №6. – С. 28–31.
- 276 Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Покидышев Д.А., Манухина Е.Б. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод ее коррекции // *Кардиология.* – 2001. - № 9 — С. 17-21.
- 277 Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковая Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы // Л.Т.Малая - Харьков: Торсинг. – 2000. – С. 432.
- 278 Kugiyama K., Yasue H., Okumura K., Ogawa H., Fujimoto K., Nakao K. et.al. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina // *Circulation.* – 1996. – V.94. – P.266–271.
- 279 Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2005. – V.25, №5. – P.923–31.
- 280 Mohler E.R., Ballantyne C.M., Davidson M.H., Hanefeld M., Ruilope L.M., Johnson J.L., Zalewski A. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2008. – V.51, №17. – P. 1632–41.
- 281 Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G., et al. Elevated levels of interleukin in unstable angina // *Circulation.* -1996. – V.4. – P. 87487.
- 282 Boyle J.J. Association of coronary plaque rupture and atherosclerotic inflammation // *J Pathol.* - 1997. – V.181, №1. – P. 9389.

- 283 Braunwald E. Application of Current Guidelines to the Management of Unstable Angina and NonST Elevation Myocardial Infarction // *Circulation*. – 2003. -V.108. – P. 828.
- 284 Patel R.S., Su S., Neeland I.J. et al. The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic and progression of coronary artery disease // *Eur Heart J*. – 2010. – V.31, №24. – P.3017–3023.
- 285 Торшин И.Ю., and Громова О.А. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Ассоциативные исследования и патофизиология сосудистых заболеваний // *Трудный пациент*. – 2008. – № 2-3. – С.15-19.
- 286 Sulkava M., Raitoharju E., Levula M., Seppala I., Lyytikainen L.P., Mennander A. et.al. Differentially expressed genes and canonical pathway expression in human atherosclerotic plaques-Tampere Vascular Study // *Sci. Rep*. – 2017. – V.7, №1. – P. 1–10.
- 287 Leoni G., Tramontano A. A structural view of microRNA-target recognition. // *Nucleic Acids Res* // - 2016 - V. 44, № 9. - P. 1-8.
- 288 Elbashir S.M., Lendeckel W., Tuschl T. RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs // *Genes Dev*. – 2001. – V.15, №2. – P. 188–200.
- 289 Ding K., Kullo I.J. Evolutionary genetics of coronary heart disease // *Circulation*. - 2009. - V.119. - P. 459–467.
- 290 Keller K.L. Genetic influences on oral fat perception and preference: Presented at the symposium “The Taste for Fat: New Discoveries on the Role of Fat in Sensory Perception, Metabolism, Sensory Pleasure and Beyond” held at the Institute of Food Technologists 2011 // *J Food Sci*. – 2012. – V. 77, №3. – P.143-7.
- 291 Love-Gregory L., Sherva R., Schappe T., et al. Common CD36 SNPs reduce protein expression and may contribute to a protective atherogenic profile // *Hum Mol Genet*. – 2011. – V. 20, №1. – P. 193-201.
- 292 Samani N.J., Braund P.S., Erdmann J., Gotz A., Tomaszewski M., Linsel Nitschke P. et.al. The novel genetic variant predisposing to coronary artery disease in the region of the PSRC1 and CELSR2 genes on chromosome 1 associates with serum cholesterol // *J Mol Med*. – 2008. – V.86. – P. 1233–1241.
- 293 Ye Z. et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls // *Lancet*. – 2006. – V. 367, №9511. – P. 651–658.
- 294 Opstad T. The co-existence of the IL-18+183 A/G and MMP-9 –1562 C/T polymorphisms is associated with clinical events in coronary artery disease patients // *PLoS one*. – 2013. – V. 8, №9. – e74498.
- 295 Hernesniemi J. Interleukin 18 gene promoter polymorphism: a link between hypertension and pre-hospital sudden cardiac death: the Helsinki Sudden Death Study // *Eur. heart j*. – 2009. – V. 30, №23. – P.2939–2346.
- 296 Di Angelantonio E., Sarwar N., Perry P., Kaptoge S., Ray K.K., et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease // *JAMA*. - 2009. – V. 302, №18. – P.1993–2000.
- 297 Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W., Newman W.P., Tracy R.E., Wattigney W.A. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis

- in Children and Young Adults // *New England Journal of Medicine*. - 1998. – V.338, №23. – P.1650–1656.
- 298 Asselbergs F.W., Guo Y., van Iperen E.P., Sivapalaratnam S., Tragante V., Lanktree M.B., et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 32 studies identifies multiple lipid loci // *Am J Hum Genet*. - 2012. – V.91, №5. - P.823–838.
- 299 Yan-yan Li, Xin-zheng Lu, Hui Wang et al. *ADRB3* Gene Trp64Arg Polymorphism and Essential Hypertension: A Meta-Analysis Including 9,555 Subjects // *Front Genet*. – 2018. – V.9. – P.106.
- 300 Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии // *Вестник современной клинической медицины*. — 2017. — Т. 10, вып. 2. - С.72 - 79.
- 301 Ouyang N., Gan H., He Q., Lei H., Wang S.Y., Liu Q., Zhou C. Dysfunction of cholesterol sensor SCAP promotes inflammation activation in THP-1 macrophages // *Exp Cell Res*. – 2018. – V.15, №367, №2. – P.62-169.
- 302 Samani N.J., Braund P.S., Erdmann J., Götz A., Tomaszewski M., Linsel-Nitschke P., et.al. The novel genetic variant predisposing to coronary artery disease in the region of the *PSRC1* and *CELSR2* genes on chromosome 1 associates with serum cholesterol // *J Mol Med (Berl)*. – 2008. - V.86, №11. – P.1233-41.
- 303 Mao L., Jian C., Changzhi L., Dan H., Suihua H., Wenyi T., Wei W. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: a meta-analysis based on 23,035 subjects // *Arch Cardiovasc Dis*. – 2013. - V.106, №10. – P. 517-27.
- 304 Shen G.Q., Li L., Girelli D., Seidelmann S.B., Rao S., Fan C., et.al. An LRP8 variant is associated with familial and premature coronary artery disease and myocardial infarction // *Am J Hum Genet*. – 2007. – V.81, №4. – P.780-91.
- 305 Geach T. *NPC1L1* mutations lower CHD risk // *Nat Rev Cardiol*. – 2015. – V. 12. – P.3
- 306 Polfus L.M., Gibbs R.A., Boerwinkle E. Coronary heart disease and genetic variants with low phospholipase A2 activity // *N Engl J Med*. – 2015. – V.372, №3. – P.295-296.
- 307 AlShali K.Z., House A.A., Hanley A.J.G. et al. Genetic Variation in PPAR $\gamma$  Encoding Peroxisome Proliferator Activated Receptor {gamma} Associated With Carotid Atherosclerosis // *Stroke*. - 2004. -V.35, №9. - P. 2036-2040.
- 308 Li R.Q., Li L. SOAT1 deficiency attenuates atherosclerosis by regulating inflammation and cholesterol transportation via HO-1 pathway // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2018. V.22, №501(2). – P. 343-350.
- 309 Libby P., Buring J.E., Badimon L., Hansson G.K., Deanfield J., Bittencourt M.S. et al. Atherosclerosis // *Nat Rev Dis Primers*. – 2019. – V. 5. – P.56.
- 310 Swirski F.K., Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease // *Nat Rev Immunol*. – 2018. – V. 18. – P.733–44.
- 311 Lazzerini P.E., Laghi-Pasini F., Boutjdir M., Capecchi P.L. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies // *Nat Rev Immunol*. – 2019.–V.19, №63.–P.4.

- 312 Kumar A., Misra S., Faruq M., Vivekanandhan S., Srivastava A.K., Prasad K. Association between lymphotoxin alpha (-252 A/G and -804 C/A) gene polymorphisms and risk of stroke in North Indian population: a hospital-based case-control study // *Int J Neurosci.* - 2016. – V.126, №12. – P.1127-35.
- 313 Yang Y., Li X., Peng L., An L., Sun N., Hu X., Zhou P., Xu Y., Li P., Chen J. Tanshindiol C inhibits oxidized low-density lipoprotein induced macrophage foam cell formation via a peroxiredoxin 1 dependent pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* -2018. – V. 1864, №3. – P.882-890.
- 314 Che J.J., Shao Y.X., Li G.P. Association between rs1049673 polymorphism in CD36 and premature coronary heart disease // *Genet Mol Res.* – 2014. – V. 26, №13(3). – P.7708-17.
- 315 Bagheri M., Khadem-Vatani K., Abdi Rad I., Rahimi B., Rostamzadeh A., Godarzi M., Ashena S. Analysis of the mutations in exon 10 of *MEFV* gene in patients with premature coronary heart disease in west Azerbaijan province of Iran // *J Cardiovasc Thorac Res.* -2018. – V.10, №1. – P.20-23.
- 316 Hirokawa M., Morita H., Tajima T., Takahashi A., Ashikawa K., Miya F., et.al. A genome-wide association study identifies PLCL2 and AP3D1-DOT1L-SF3A2 as new susceptibility loci for myocardial infarction in Japanese // *Eur J Hum Genet.* – 2015. - V.23, №3. – P.374-80.
- 317 Kim I.Y., Kim M.M., Kim S.J. Transforming growth factor-beta biology and clinical relevance // *J. Biochem. Mol. Biol.* - 2005. - V.38. №1. - P.1–8.
- 318 Pordel S., Sajedi Khanian M., Karimi M.H., Nikoo H., Doroudchi M. Plasma CXCL1 levels and TRAF3IP2 variants in patients with myocardial infarction // *J Clin Lab Anal.* – 2018.- V.32, №6. – P.22402.
- 319 Merckelbach S., Kallmayer M., Rischpler C., Burgkart R., Döring Y., et.al. Expression and Cellular Localization of CXCR4 and CXCL12 in Human Carotid Atherosclerotic Plaques // *Thromb Haemost.* – 2018. – V.118, №1. – P.195-206.
- 320 Tereshchenko I.P., Petrkova J., Voevoda M.I., Taborsky M., Navratilova Z., et.al. CCL5/RANTES gene polymorphisms in Slavonic patients with myocardial infarction // *Mediators Inflamm.* – 2011. – V.2011. – P.525691.
- 321 Laurance S., Lemarié C.A., Blostein M.D. Growth arrest-specific gene 6 (gas6) and vascular hemostasis // *Adv Nutr.* – 2012. – V.3, №2. – P.196-203.
- 322 Zhao N., Yu H., Yu H., Sun M., Zhang Y., Xu M., Gao W. MiRNA-711-SP1-collagen-I pathway is involved in the anti-fibrotic effect of pioglitazone in myocardial infarction // *Sci China Life Sci.* – 2013. – V.56, №5. – P. 431-9.
- 323 Altara R., Manca M., Hessel M.H. et al. CXCL10 is a circulating inflammatory marker in patients with advanced heart failure: a pilot study // *J CardiovascTransl Res.* – 2016. – V.9, №4. – P.302-314.
- 324 Parpugga T.K. et al. The effect of PAI-1 4G/5G polymorphism and clinical factors on coronary artery occlusion in myocardial infarction // *Dis Markers.* – 2015. -V.2015. – P.260101.
- 325 Cavusoglu E., Kornecki E., Sobocka M.B., Babinska A., Ehrlich Y.H., Chopra V., et.al. Association of plasma levels of F11 receptor/junctional adhesion molecule-

- A (F11R/JAM-A) with human atherosclerosis // *J Am CollCardiol.* – 2007. – V.50, №18.- P.1768-76.
- 326 Szamosi T., Roth E., Szamosi T.Jr., Tomsits E., Tordai A., Szabo T. Hyperhomocysteinemia, enzyme polymorphism and thiobarbituric Acid reactive system in children with high coronary risk family history // *J Am Coll Nutr.* – 2004. -V. 23, №5. – P.386-90.
- 327 Gao B.F., Shen Z.C., Bian W.S., Wu S.X., Kang Z.X., Gao Y. Correlation of hypertension and F2RL3 gene methylation with Prognosis of coronary heart disease // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2018. – V. 32, №6. – P.1539-1544.
- 328 Muiya N.P., Wakil S., Al-Najai M., Tahir A.I., Baz B., Andres E., et.al. A study of the role of GATA2 gene polymorphism in coronary artery disease risk traits // *Gene.* – 2014. – V. 10, №544(2). – P.152-8.
- 329 Das A., Xi L., Kukreja R.C. Protein Kinase G-dependent Cardioprotective Mechanism of Phosphodiesterase-5 Inhibition Involves Phosphorylation of ERK and GSK3B // *J. Biol. Chem.* - 2005. - V. 280, №13. - P. 12944–12955.
- 330 Garg S., Narula J., Chandrashekhar Y. Apoptosis and heart failure: clinical relevance and therapeutic target // *J. Molecular Cellular Cardiology.* - 2005. - V.38. - P. 73–79.
- 331 Rodríguez I., Coto E., Reguero J.R., González P., Andrés V., Lozano I., et.al. Role of the CDKN1A/p21, CDKN1C/p57, and CDKN2A/p16 genes in the risk of atherosclerosis and myocardial infarction // *Cell Cycle.* – 2007. – V.1, №6(5). – P.620-5.
- 332 Szymanowski A., Li W., Lundberg A., Evaldsson C., Nilsson L., Backteman K., et.al. Soluble Fas ligand is associated with natural killer cell dynamics in coronary artery disease // *Atherosclerosis.* – 2014. - V.233. №2. – P.616-622.
- 333 Alp E., Yilmaz A., Tulmac M., Ugras Dikmen A., Cengel A., Yalcin R., Menevse E.S. Analysis of MMP-7 and TIMP-2 gene polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction: A Turkish case-control study // *Kaohsiung J Med Sci.* – 2017. – V. 33, №2. – P.78-85.
- 334 Kumamoto T., Kawai Y., Arakawa K., Morikawa N., Kuribara J., Tada H., et.al. Association of Gln222Arg polymorphism in the deoxyribonuclease I (DNase I) gene with myocardial infarction in Japanese patients // *Eur Heart J.* – 2006. – V.27, №17. – P.2081-7.
- 335 Yan Z., Okutsu M., Akhtar Y., Lira V. Regulation of exercise-induced fiber type transformation., mitochondrial biogenesis., and angiogenesis in skeletal muscle // *J Appl Physiol.* – 2011. – V.110. – P.264-74.
- 336 Morine K.J., Paruchuri V., Qiao X. et al. Circulating multimarker profile of patients with symptomatic heart failure supports enhanced fibrotic degradation and decreased angiogenesis // *Biomarkers.* – 2016. – V.21, №1. – P.91-97.
- 337 Gong G., O'Bryant S.E. Low-level arsenic exposure, AS3MT gene polymorphism and cardiovascular diseases in rural Texas counties // *Environ Res.* – 2012. – V.113. – P.52-7.
- 338 Ichihara S., Yamamoto K., Asano H., Nakatochi M., Sukegawa M., Ichihara G., et.al. Identification of a glutamic acid repeat polymorphism of ALMS1 as a novel

- genetic risk marker for early-onset myocardial infarction by genome-wide linkage analysis // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2013. – V.6, №6. – P.569-78.
- 339 Малахов В.А., Завгородняя А.Н., Лычко В.С. и др. Проблема оксида азота в неврологии. Монография // *Видавництво СумДПУ ім. А.С.Макаренка.* - 2009. – С. 242.
- 340 Tu Y., Ding H., Wang X. et al. Exploring epistatic relationships of NO biosynthesis pathway genes in susceptibility to CHD // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2010. – V. 31, №7. – P.874–880.
- 341 Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction) // *J Mol Cell Cardiol.* – 2016. – V.94. – P.107-121.
- 342 Heim C., Gebhardt J., Ramsperger-Gleixner M., Jacobi J., Weyand M., Ensminger S.M. Clopidogrel significantly lowers the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice in vivo // *Heart Vessels.* – 2016. – V.31, №5. – P.783-94.
- 343 Yilmaz A., Kaya M.G., Merdanoglu U., Ergun M.A., Cengel A., Menevse S. Association of beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms with myocardial infarction // *J Clin Lab Anal.* – 2009. – V.23, №4. – P.237-43.
- 344 Zhang J., Ma L., Zhang J., Huang J., Wei G., Liu L., Zhang J., Yan B. Altered expression of lysosomal hydrolase, acid  $\alpha$ -glucosidase, gene in coronary artery disease // *Coron Artery Dis.* – 2016. – V.27, №2. – P.104-8.
- 345 Fan L., Meng H., Guo X., Li X., Meng F. Differential gene expression profiles in peripheral blood in Northeast Chinese Han people with acute myocardial infarction // *Genet Mol Biol.* – 2018. – V. 41, №1. – P.59-66.
- 346 Kadlec A.O., Chabowski D.S., Ait-Aissa K., Gutterman D.D. Role of PGC-1 $\alpha$  in Vascular Regulation: Implications for Atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2016. -V.36, №8. – P.1467-74.
- 347 Moreno P.R., Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. - V. 44. – P.2293–2300.
- 348 Zhou L., Kou D.Q. Correlation between acute myocardial infarction complicated with cerebral infarction and expression levels of MMP-2 and MMP-9 // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2019. – V.23, №1. P.297-302.
- 349 Cavender M.A. et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry // *Circulation.* – 2015. – V.132. – P.923-931.
- 350 Estensen M.E., Hognestad A., Syversen U., Squire I., Kjekshus J., Dickstein K., Omland T. Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction // *Am Heart J.* – 2006. – V.152, №5. – P. 927.
- 351 Aguirre G.A., González-Guerra J.L., Espinosa L., Castilla-Cortazar I. Insulin-Like Growth Factor 1 in the Cardiovascular System // *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* -2018. -V.175. – P.1-45.
- 352 Dasgupta P., Dorsey N.J., Li J., et al. The adaptor protein insulin receptor substrate 2 inhibits alternative macrophage activation and allergic lung inflammation // *Sci Signal.* – 2016. – V.9, №433. – P.63.

- 353 Jeron A., Hengstenberg C., Holmer S., Wollnik B., Riegger G.A., Schunkert H., Erdmann J. *KCNJ11* polymorphisms and sudden cardiac death in patients with acute myocardial infarction // *J Mol Cell Cardiol.* – 2004. – V.36, №2. – P.287-93.
- 354 Chang H.M., Okwuosa T.M., Scarabelli T., Moudgil R., et.al. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 2 // *J Am Coll Cardiol.* 2017. – V.70, №20. – P.2552-2565.
- 355 Yu A.F., Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardio- toxicity // *Heart.* -2015. – V.102, №6. – P.425-430.
- 356 Charmet R., Duffy S., Keshavarzi S., Gyorgy B., Marre M., Rossing P., et.al. Novel risk genes identified in a genome-wide association study for coronary artery disease in patients with type 1 diabetes // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – V.25, №17. – P.61.
- 357 Jamaldini S.H., Babanejad M., Mozaffari R., Nikzat N., Jalalvand K., Badiei A., et.al. Association of polymorphisms at *LDLR* locus with coronary artery disease independently from lipid profile // *Acta Med Iran.* – 2014. – V.52, №5. – P.352-9.
- 358 Hirokawa M., Morita H., Tajima T., Takahashi A., Ashikawa K., Miya F., et.al. A genome-wide association study identifies *PLCL2* and *AP3D1-DOT1L-SF3A2* as new susceptibility loci for myocardial infarction in Japanese // *Eur J Hum Genet.* – 2015. – V.23, №3. – P.374-80.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 - Гены, участвующие в развитии атеросклероза с указанием функциональности их белковых продуктов, расшифровки наименования гена, PMID публикаций из базы данных PubMed

Участие в биологических процессах	Наименование гена	PMID
1	2	3
Метаболизм липидов	<i>ABCA1</i> -ATP binding cassette subfamily A member 1	29524862
	<i>ABCA8</i> - ATP-binding cassette sub-family A member 8	28882873
	<i>ABCG1</i> -ATP Binding Cassette Subfamily G Member 1	29533793
	<i>ABCG5</i> -ATP Binding Cassette Subfamily G Member 5	29518749
	<i>ABCG8</i> -ATP Binding Cassette Subfamily G Member 8	29353227
	<i>ABO</i> -Alpha 1-3-N-Acetylgalactosaminyltransferase	29290540
	<i>ADIPOR1</i> - Adiponectin Receptor 1	29410350
	<i>ADIPOR2</i> - Adiponectin Receptor 2	28338883
	<i>ADRB3</i> - Adrenoceptor Beta 3	26410617
	<i>ADTRP</i> - Androgen dependent TFPI regulating protein	28645652
	<i>ALOX15</i> - Arachidonate 15-Lipoxygenase	29068244
	<i>ALOX5AP</i> - Arachidonate 5-Lipoxygenase Activating Protein	26883866
	<i>APOA1</i> - Apolipoprotein A1	29524862
	<i>APOA5</i> - Apolipoprotein A5	29452893
	<i>APOB</i> - Apolipoprotein B	29539583
	<i>APOC1</i> - Apolipoprotein C1	29367937
	<i>APOE</i> - Apolipoprotein E	29543531
	<i>APOLI</i> - Apolipoprotein L1	28850570
	<i>CEL</i> - Carboxyl Ester Lipase	16166077
	<i>CETP</i> - Cholesteryl Ester Transfer Protein	10978244
	<i>CYP11B2</i> - Cytochrome P450 Family 11 Subfamily B Member 2	28052878
	<i>CYP27A1</i> - Cytochrome P450 Family 27 Subfamily A Member 1	29191818
	<i>FADS2</i> - Fatty Acid Desaturase 2	28957329
	<i>GPRI32</i> - G Protein-Coupled Receptor 132	29796244
	<i>HACD4</i> - 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydratase 4	29031776
	<i>LDLR</i> - Low Density Lipoprotein Receptor	29428127
	<i>LEPR</i> - Leptin Receptor	29441627
	<i>LIPC</i> - Lipase C, Hepatic Type	27172975
	<i>LPCAT3</i> - Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 3	29866392
	<i>LPL</i> - Lipoprotein Lipase	29175215
	<i>LRP6</i> - LDL Receptor Related Protein 6	28143713
	<i>NCEH1</i> - Neutral Cholesterol Ester Hydrolase 1	26792864
	<i>NPC1</i> - NPC Intracellular Cholesterol Transporter 1	29479887
<i>NPY</i> - Neuropeptide Y	29310113	
<i>OLRI</i> - Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor 1	18221114	
<i>PCSK9</i> - Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9	29748315	

Продолжение таблицы А.1

1	2	3
	<i>PDZK1</i> - PDZ Domain Containing 1	29853191
	<i>PLA2G7</i> - Phospholipase A2 Group VII	29169030
	<i>PLA2G10</i> - Phospholipase A2 Group X	25583995
	<i>PLTP</i> - Phospholipid Transfer Protein	29274325
	<i>PNPLA3</i> - Patatin Like Phospholipase Domain Containing 3	28554682
	<i>PPARA</i> - Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha	28131045
	<i>PPARD</i> - Peroxisome Proliferator Activated Receptor Delta	28128413
	<i>PPARG</i> - Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma	29116943
	<i>PTGS2</i> - Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2	29420356
	<i>RBP4</i> - Retinol Binding Protein 4	28122883
	<i>RETN</i> - Resistin	27775434
	<i>SCAP</i> - SREBF Chaperone	29596892
	<i>SOAT1</i> - Sterol O-Acyltransferase 1	29567472
	<i>TM6SF2</i> - Transmembrane 6 Superfamily Member 2	28449094
	<i>USF1</i> - Upstream Transcription Factor 1	26819196
	<i>UCP2</i> - Uncoupling Protein 2	28792088
	<i>VDR</i> - Vitamin D Receptor	33333229
Вазоконстрикция, повышение кровяного давления	<i>ACE</i> -Angiotensin I Converting Enzyme	29511113
	<i>ACE2</i> - Angiotensin Converting Enzyme 2	29407880
	<i>AGT</i> - Angiotensinogen	29344922
	<i>AGTR1</i> - Angiotensin II Receptor Type 1	28566152
	<i>GNB3</i> - G Protein Subunit Beta 3	27990099
Воспалительный процесс	<i>ADAM10</i> -A Disintegrin And Metalloproteinase domain 10	28473446
	<i>ADAM15</i> -A Disintegrin And Metalloproteinase domain 15	22904271
	<i>ADAM17</i> -A Disintegrin And Metalloproteinase domain 17	29499360
	<i>ADAM33</i> -A Disintegrin And Metalloproteinase domain 33	25089553
	<i>ADAM9</i> -A Disintegrin And Metalloproteinase domain 9	27827458
	<i>ADAMTS13</i> -ADAM Metallopeptidase With Thrombospondin Type 1 Motif 13	29434246
	<i>ADAMTS7</i> -ADAM Metallopeptidase With Thrombospondin Type 1 Motif 7	29089340
	<i>ADIPOQ</i> - Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing	29156813
	<i>AGER</i> - Advanced Glycosylation End-Product Specific Receptor	28642238
	<i>ANGPT2</i> - Angiopoietin 2	27767064
	<i>ANGPTL2</i> - Angiopoietin Like 2	28158589
	<i>ANGPTL4</i> - Angiopoietin Like 4	28984319
	<i>ANXA5</i> - Annexin A5	29267398
<i>CCL11</i> - C-C Motif Chemokine Ligand 11	28873081	
<i>CCR5</i> - C-C Motif Chemokine Receptor 5	21133894	
<i>CHI3L1</i> - Chitinase 3 Like 1	29344304	
<i>CRP</i> - C-Reactive Protein	29506713	
<i>CXCL13</i> - C-X-C Motif Chemokine Ligand 13	29520270	

Продолжение таблицы А.1

1	2	3
	<i>CXCL16</i> - C-X-C Motif Chemokine Ligand 16	28975971
	<i>CXCL5</i> - C-X-C Motif Chemokine Ligand 5	29198385
	<i>CXCR3</i> - C-X-C Motif Chemokine Receptor 3	29150407
	<i>CXCR6</i> - C-X-C Motif Chemokine Receptor 6	28647282
	<i>CX3CL1</i> - C-X3-C Motif Chemokine Ligand 1	29433150
	<i>CX3CRI</i> - C-X3-C Motif Chemokine Receptor 1	29505094
	<i>CXCL10</i> - C-X-C Motif Chemokine Ligand 10	29858401
	<i>CXCL12</i> - C-X-C Motif Chemokine Ligand 12	29304539
	<i>IL1RN</i> - Interleukin 1 Receptor Antagonist	26824441
	<i>LTA</i> - Lymphotoxin Alpha	26707826
	<i>LTA4H</i> - Leukotriene A4 Hydrolase	29413439
	<i>MPO</i> - Myeloperoxidase	31043077
	<i>NOX1</i> - NADPH Oxidase 1	29348119
	<i>NR4A1</i> - Nuclear Receptor Subfamily 4 Group A Member 1	29470798
	<i>NR4A2</i> - Nuclear Receptor Subfamily 4 Group A Member2	28771574
	<i>PAR2</i> - Protease activated receptor 2	29599135
	<i>PTX3</i> - Pentraxin 3	28409410
	<i>S100A9</i> - S100 Calcium Binding Protein A9	28746820
	<i>SELE</i> - Selectin E	28881271
	<i>SELP</i> - Selectin P	28855423
	<i>SELPLG</i> - Selectin P Ligand	23337395
	<i>SOCS1</i> - Suppressor of Cytokine Signaling 1	29540859
	<i>SOCS3</i> - Suppressor of Cytokine Signaling 3	29197574
	<i>TNC</i> - Tenascin C	29325370
	<i>TNF</i> - Tumor Necrosis Factor	29283509
Иммунный ответ	<i>AHSG</i> - Alpha 2-HS Glycoprotein	28379451
	<i>APH1B</i> - Aph-1 Homolog B, Gamma-Secretase Subunit	27573188
	<i>CD14</i> - CD14 Molecule	17098305
	<i>CD36</i> -CD36 Molecule	29534172
	<i>CD4</i> - CD4 Molecule	31998318
	<i>CD40</i> - CD40 Molecule	17482093
	<i>CD59</i> – CD59 Molecule	24084445
	<i>CDK5</i> - Cyclin Dependent Kinase 5	22753194
	<i>CXCR4</i> - C-X-C Motif Chemokine Receptor 4	28450349
	<i>CYBA</i> - Cytochrome B-245 Alpha Chain	28688762
	<i>DPP4</i> - Dipeptidyl Peptidase 4	29127241
	<i>FOXP3</i> - Forkhead Box P3	29524861
	<i>GAS6</i> - Growth Arrest Specific 6	28233091
	<i>HDAC9</i> - Histone Deacetylase 9	28855441
	<i>ICAM1</i> - Intercellular Adhesion Molecule 1	29460197
	<i>IL10</i> - Interleukin 10	29487597
	<i>IL-15</i> - Interleukin 15	28923712
	<i>IL17A</i> - Interleukin 17A	28762907
	<i>IL18</i> - Interleukin 18	28345767
	<i>IL27</i> - Interleukin 27	29176764
	<i>IL32</i> – Interleukin 32	29524862

Продолжение таблицы А.1

1	2	3
	<i>KLF2</i> - Kruppel Like Factor 2	29407891
	<i>LCN2</i> - Lipocalin 2	29395573
	<i>MIF</i> - Macrophage Migration Inhibitory Factor	29543531
	<i>MRI</i> - Major Histocompatibility Complex, Class I-Related	29520165
	<i>MMP8</i> - Matrix Metallopeptidase 8	19745165
	<i>NFE2L2</i> - Nuclear Factor, Erythroid 2 Like 2	29287777
	<i>NGF</i> - Nerve Growth Factor	28800073
	<i>NLRP3</i> - NLR Family Pyrin Domain Containing 3	28596375
	<i>NOD2</i> - Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2	26814423
	<i>Pin1</i> - Peptidylprolyl Cis/Trans Isomerase, NIMA-Interacting 1	28986099
	<i>PTPN22</i> - Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22	28874816
	<i>SIRT1</i> - Sirtuin 1	29366775
	<i>SPD</i> - Surfactant protein D	28472244
	<i>SPP1</i> - Secreted Phosphoprotein 1	28990744
	<i>STAT1</i> - Signal Transducer And Activator Of Transcription 1	29540859
	<i>TGFBI</i> - Transforming Growth Factor Beta 1	29392300
	<i>THP1</i> - Tryptophan Hydroxylase 1	29803178
	<i>TLR</i> - Toll Like Receptor	28474755
	<i>TLR2</i> - Toll Like Receptor 2	27795867
	<i>TLR4</i> - Toll Like Receptor 4	29883748
	<i>TLR9</i> - Toll Like Receptor 9	29858401
	<i>TSPO</i> - Translocator Protein	27225517
	<i>WNT5A</i> - Wnt Family Member 5A	29474941
	<i>XBPI</i> - X-Box Binding Protein 1	28620068
	<i>ZBTB46</i> - Zinc Finger And BTB Domain Containing 46	29884909
Клеточная адгезия	<i>CDC42</i> - Cell Division Cycle 42	25057989
	<i>VCAMI</i> - Vascular Cell Adhesion Molecule 1	29373982
Тромбообразование	<i>COMT</i> - Catechol-O-Methyltransferase	22790479
	<i>CYP2C19</i> - Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 19	29500141
	<i>CYP2C9</i> - Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 9	28520385
	<i>CYP2E1</i> - Cytochrome P450 Family 2 Subfamily E Member 1	28650933
	<i>F11R</i> - F11 Receptor	29283236
	<i>ITGA2</i> - Integrin Subunit Alpha 2	25037058
	<i>MTHFR</i> - Methylenetetrahydrofolate Reductase	29444504
	<i>PF4</i> - Platelet Factor 4	29198385
	<i>PON1</i> - Paraoxonase 1	29879989
	<i>PON2</i> - Paraoxonase 2	29404699
	<i>PON3</i> - Paraoxonase 3	27771368
	<i>PROC</i> - Protein C, Inactivator Of Coagulation Factors Va And VIIIa	29531048

Продолжение таблицы А.1

1	2	3
	<i>SERPINE1</i> - Serpin Family E Member 1	28976221
	<i>TFPI</i> - Tissue Factor Pathway Inhibitor	28663071
	<i>THBD</i> - Thrombomodulin	26888356
	<i>VWF</i> - Von Willebrand Factor	29348121
Апоптоз	<i>BDNF</i> - Brain Derived Neurotrophic Factor	28678593
	<i>CAPN10</i> - Calpain 10	15793266
	<i>CDKN2A</i> - Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A	21868699
	<i>CDKN1C</i> - Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1C	17351341
	<i>DAP</i> - Death Associated Protein	28304221
	<i>FASLG</i> - Fas Ligand	24534457
	<i>GDF15</i> - Growth Differentiation Factor 15	28846098
	<i>PSMA6</i> - Proteasome 20S Subunit Alpha 6	22310064
	<i>RGS5</i> - Regulator Of G Protein Signaling 5	25363362
	<i>RTN3</i> - Reticulon 3	21964562
	<i>TIMP3</i> - TIMP Metallopeptidase Inhibitor 3	28807411
	<i>TNFSF10</i> - TNF Superfamily Member 10	26924459
	<i>TNFSF12</i> - TNF Superfamily Member 12	28390291
	<i>TNFSF4</i> - TNF Superfamily Member 4	27249230
	<i>TRIB3</i> - Tribbles Pseudokinase 3	28249916
Уровень ионов кальция	<i>ADCY9</i> -Adenylate cyclase 9	29674325
	<i>DKK1</i> - Dickkopf WNT Signaling Pathway Inhibitor 1	28812103
	<i>PPP3R1</i> - Protein Phosphatase 3 Regulatory Subunit B, Alpha	28827117
	<i>PTH</i> - Parathyroid Hormone	29400142
	<i>RYR3</i> - Ryanodine Receptor 3	24423397
	<i>S100A12</i> - S100 Calcium Binding Protein A12	29080693
	<i>TNFRSF11B</i> - TNF Receptor Superfamily Member 11b	29262817
Сердечная сократимость	<i>PDE4D</i> - Phosphodiesterase 4D	26062773
	<i>TNNT2</i> - Troponin T2, Cardiac Type	26868212
Дестабилизация атеросклеротической бляшки	<i>MMP1</i> - Matrix Metallopeptidase 1	29363163
	<i>MMP2</i> - Matrix Metallopeptidase 2	29777873
	<i>MMP3</i> - Matrix Metallopeptidase 3	28785062
Вазодилатация сосудов	<i>EPHX2</i> - Epoxide Hydrolase 2	26453326
	<i>UTS2R</i> - Urotensin 2 Receptor	25175740
Сердечная гипертрофия	<i>HBEGF</i> - Heparin Binding EGF Like Growth Factor	23392541
Оксидатный стресс	<i>AGXT2</i> - Alanine--Glyoxylate Aminotransferase 2	28357606
	<i>LGALS2</i> - Galectin 2	27903268
	<i>NOS1AP</i> - Nitric Oxide Synthase 1 Adaptor Protein	23347024
	<i>NOS3</i> - Nitric Oxide Synthase 3	29437019
Регуляция артериального давления	<i>ALDH2</i> - Aldehyde Dehydrogenase 2 Family Member	28858301
	<i>PPARGC1A</i> - PPARG Coactivator 1 Alpha	27312223
Мышечная, сердечная сократимость	<i>APLN</i> - Apelin	29336478
	<i>CTSL</i> - Cathepsin L	26163874
	<i>ID3</i> - Inhibitor Of DNA Binding 3, HLH Protein	29593730
	<i>LMNA</i> - Lamin A/C	27172975

Продолжение таблицы А.1

1	2	3
	<i>ROCK1</i> - Rho Associated Coiled-Coil Containing Protein Kinase 1	29324316
Онкология	<i>BRAP</i> - BRCA1 Associated Protein	29016630
	<i>BRCA1</i> - BRCA1 DNA Repair Associated	28698603
	<i>GSTM1</i> - Glutathione S-Transferase Mu 1	29658969
	<i>GSTP1</i> - Glutathione S-Transferase Pi 1	29402793
	<i>GSTO1</i> - Glutathione S-Transferase Omega 1	28215799
	<i>IGF1R</i> - Insulin Like Growth Factor 1 Receptor	29499305
	<i>IGFBP1</i> - Insulin Like Growth Factor Binding Protein 1	25978399
	<i>NAT2</i> - N-Acetyltransferase 2	24423365
	<i>ZNF202</i> - Zinc Finger Protein 202	26922321
Диабет	<i>CPE</i> - Carboxypeptidase E	18080843
	<i>HNF1A</i> - HNF1 Homeobox A	29424957
	<i>HP</i> - Haptoglobin	29438482
	<i>IGF1</i> - Insulin Like Growth Factor 1	29294200
	<i>IRS2</i> - Insulin Receptor Substrate 2	28608285
	<i>SHBG</i> - Sex Hormone Binding Globulin	29408955
Ангиогенез	<i>ADM</i> - Adrenomedullin	28256493
	<i>AGTR2</i> - Angiotensin II Receptor Type 2	28533289
	<i>FLT1</i> - Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 1	28301910
	<i>FGF21</i> - Fibroblast Growth Factor 21	29351855
	<i>FGF23</i> - Fibroblast Growth Factor 23	29400142
	<i>HGF</i> - Hepatocyte Growth Factor	29247718
	<i>HIF1α</i> - Hypoxia Inducible Factor 1 Subunit Alpha	28882872
	<i>HMOX1</i> - Heme Oxygenase 1	29354066
	<i>KDR</i> - Kinase Insert Domain Receptor	28513999
	<i>PHACTR1</i> - Phosphatase And Actin Regulator 1	27187934
	<i>RTN4</i> - Reticulon 4	24372562
	<i>THBS2</i> - Thrombospondin 2	27159506
	<i>VEGFA</i> - Vascular Endothelial Growth Factor A	29425557

Таблица А.2 - Гены, участвующие в развитии ИБС с указанием функциональности их белковых продуктов, расшифровки наименования гена, PMID публикаций из базы данных PubMed

Участие в биологических процессах	Наименование гена	PMID
1	2	3
Метаболизм липидов	<i>ABCA1</i> -ATP binding cassette subfamily A member 1	24942079
	<i>ABCB1</i> -ATP binding cassette transporter 1	25118983
	<i>ABCC6</i> - ATP Binding Cassette Subfamily C Member 6	29722917
	<i>ABCG8</i> -ATP Binding Cassette Subfamily G Member 8	24691589
	<i>ABO</i> - Alpha 1-3-N-Acetylgalactosaminyltransferase	25449469
	<i>ACAT1</i> -Acetyl-CoA Acetyltransferase 1	29179498

Продолжение таблицы А.2

1	2	3
	<i>ALOX5AP</i> - Arachidonate 5-Lipoxygenase Activating Protein	22726381
	<i>APOA1</i> - Apolipoprotein A1	25170076
	<i>APOA2</i> - Apolipoprotein A2	20855565
	<i>APOA5</i> -Apolipoprotein A5	25127531
	<i>APOB</i> - Apolipoprotein B	25537066
	<i>APOC2</i> - Apolipoprotein C2	15793777
	<i>APOC3</i> - Apolipoprotein C3	24941082
	<i>APOE</i> - Apolipoprotein E	25332476
	<i>CELSR2</i> -Cadherin EGF LAG Seven-Pass G-Type Receptor 2	18649068
	<i>CETP</i> - Cholesteryl Ester Transfer Protein	25474428
	<i>CYP1A1</i> -Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1	25189712
	<i>CYP2J2</i> -Cytochrome P450 Family 2 Subfamily J Member 2	23684773
	<i>CYP3A4</i> -Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4	21199372
	<i>CYP3A5</i> - Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 5	29242847
	<i>EBF1</i> -EBF Transcription Factor 1	29789399
	<i>FABP4</i> - Fatty Acid Binding Protein 4	21600061
	<i>FADS2</i> - Fatty Acid Desaturase 2	21040914
	<i>FADS3</i> - Fatty Acid Desaturase 3	21040914
	<i>FTO</i> - FTO Alpha-Ketoglutarate Dependent Dioxygenase	28167353
	<i>HMGCR</i> - 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase	25084356
	<i>INSIG1</i> - Insulin Induced Gene 1	18989534
	<i>INSIG2</i> - Insulin Induced Gene 2	18989534
	<i>LCAT</i> - Lecithin-Cholesterol Acyltransferase	25110219
	<i>LDLR</i> - Low Density Lipoprotein Receptor	24900971
	<i>LEPR</i> - Leptin Receptor	19567438
	<i>LIPC</i> - Lipase C, Hepatic Type	23113123
	<i>LIPG</i> -Lipase G, Endothelial Type	24886585
	<i>LPL</i> - Lipoprotein Lipase	24648989
	<i>LRP1</i> -LDL Receptor Related Protein 1	29396305
	<i>MLXIPL</i> -MLX Interacting Protein Like	25179879
	<i>NPC1</i> - NPC Intracellular Cholesterol Transporter 1	20955564
	<i>NPC1L1</i> - NPC1 Like Intracellular Cholesterol Transporter 1	25445133
	<i>PCSK9</i> - Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9	25496400
	<i>Pla2g5</i> - Phospholipase A2 Group V	24959594
	<i>PLA2G7</i> - Phospholipase A2 Group VII	25587968
	<i>PPARA</i> - Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha	23583468

Продолжение таблицы А.2

1	2	3
	<i>PPARD</i> - Peroxisome Proliferator Activated Receptor Delta	22277050
	<i>PPARG</i> - Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma	25371662
	<i>PRKAR2B</i> - Protein Kinase CAMP-Dependent Type II Regulatory Subunit Beta	33483740
	<i>RBP4</i> - Retinol Binding Protein 4	25479076
	<i>RETN</i> - Resistin	17727677
	<i>Scarb1</i> -Scavenger Receptor Class B Member 1	15681296
	<i>SLC22A3</i> -Solute Carrier Family 22 Member 3	27893421
	<i>SLCO1B1</i> -Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1	29242847
	<i>TMEM57</i> - Transmembrane protein 57	19060911
<i>ZPR1</i> - Zinc finger protein 1	25469254	
Вазоконстрикция, повышение кровяного давления	<i>ACE</i> -Angiotensin I Converting Enzyme	29511113
	<i>ACE2</i> -Angiotensin Converting Enzyme 2	29407880
	<i>AGT</i> - Angiotensinogen	22791700
	<i>CMA1</i> -Chymase 1	21796807
	<i>HTR2A</i> - 5-Hydroxytryptamine Receptor 2A	24770757
Воспалительный процесс	<i>ADORA3</i> -Adenosine A3 Receptor	21675873
	<i>ANGPT2</i> - Angiopoietin 2	23190218
	<i>ANGPTL4</i> - Angiopoietin Like 4	20829508
	<i>C3</i> - Complement component <b>3</b>	25380998
	<i>CCR2</i> - C-C Motif Chemokine Receptor 2	21868018
	<i>CCR5</i> - C-C Motif Chemokine Receptor 5	23312573
	<i>CHI3L1</i> - Chitinase 3 Like 1	22433444
	<i>CRP</i> - C-Reactive Protein	25683698
	<i>CX3CR1</i> C-X3-C Motif Chemokine Receptor 1	22897138
	<i>CXCL10</i> - C-X-C Motif Chemokine Ligand 10	18617279
	<i>CXCL12</i> - C-X-C Motif Chemokine Ligand 12	23531450
	<i>CXCL16</i> - C-X-C Motif Chemokine Ligand 16	19954776
	<i>CXCL8</i> -C-X-C Motif Chemokine Ligand 8	21731663
	<i>CXCR4</i> - C-X-C Motif Chemokine Receptor 4	29581828
	<i>CXCR6</i> - C-X-C Motif Chemokine Receptor 6	21233446
	<i>DNMT1</i> -DNA Methyltransferase 1	29410709
<i>ITIH4</i> -Inter-Alpha-Trypsin Inhibitor Heavy Chain 4	24023573	
	<i>LTA</i> - Lymphotoxin Alpha	19726041
	<i>SELE</i> - Selectin E	24458828
	<i>SELP</i> - Selectin P	24504449
	<i>SELPLG</i> - Selectin P Ligand	14641238
	<i>TNF</i> - Tumor Necrosis Factor	25551602
	<i>TRIB1</i> -Tribbles Pseudokinase 1	24895164
Иммунный ответ	<i>CD163</i> - Cluster of Differentiation 163	19961729
	<i>CD36</i> - Cluster of Differentiation 36	25299084
	<i>CFH</i> -Complement Factor H	23296223
	<i>CXCR4</i> - C-X-C Motif Chemokine Receptor 4	29581828

Продолжение таблицы А.2

1	2	3
	<i>CYBA</i> - Cytochrome B-245 Alpha Chain	24477591
	<i>DOCK7</i> -Dedicator Of Cytokinesis 7	21860704
	<i>FCGR2A</i> -Fc Fragment Of IgG Receptor IIa	23906684
	<i>ICAM1</i> - Intercellular Adhesion Molecule 1	25503951
	<i>IFNG</i> -Interferon Gamma	22189538
	<i>IL1B</i> -Interleukin 1 Beta	22768033
	<i>IL1RL1</i> -Interleukin 1 Receptor Like 1	28110258
	<i>IL4</i> -Interleukin 4	25189918
	<i>IL6R</i> -Interleukin 6 Receptor	24971337
	<i>IL10</i> - Interleukin 10	25296499
	<i>IL15</i> - Interleukin 15	24603895
	<i>IL18</i> - Interleukin 18	24040261
	<i>IL37</i> - Interleukin 37	28181534
	<i>IRF8</i> - Interferon Regulatory Factor 8	23661672
	<i>MEFV</i> - Mediterranean fever	29707173
	<i>MIF</i> - Macrophage Migration Inhibitory Factor	18242614
	<i>NLRP3</i> - NLR Family Pyrin Domain Containing 3	29207123
	<i>TGFB1</i> -Transforming Growth Factor Beta 1	25592103
	<i>VAMP8</i> -Vesicle Associated Membrane Protein 8	22192511
Гомеостаз сосудов	<i>ADIPOQ</i> - Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing	24843760
	<i>AGER</i> - Advanced Glycosylation End-Product Specific Receptor	23894685
	<i>AGTR1</i> - Angiotensin II Receptor Type 1	22782431
	<i>AGTR2</i> - Angiotensin II Receptor Type 2	24385301
	<i>CNDP1</i> -Carnosine Dipeptidase 1	16965804
	<i>FGF2</i> -Fibroblast Growth Factor 2	23578358
	<i>VEGFA</i> - Vascular Endothelial Growth Factor A	24439853
Тромбообразование	<i>CPB2</i> - Carboxypeptidase B2	18683146
	<i>CTH</i> - Cystathionine Gamma-Lyase	29173085
	<i>CYP2C19</i> - Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 19	25647335
	<i>CYP2C8</i> -Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 8	21047199
	<i>F2</i> -Coagulation Factor II, Thrombin	21332313
	<i>F2RL3</i> -F2R Like Thrombin Or Trypsin Receptor 3	22511653
	<i>F5</i> -Coagulation Factor V	21332313
	<i>F7</i> - Coagulation Factor VII	20735728
	<i>FGB</i> -Fibrinogen Beta Chain	21332313
	<i>FOLH1</i> -Folate Hydrolase 1	19060911
	<i>GP1BA</i> -Glycoprotein Ib Platelet Subunit Alpha	23252292
	<i>ITGA2</i> - Integrin Subunit Alpha 2	20485444
	<i>ITGB3</i> - Integrin Subunit Alpha 3	24437179
	<i>KIF6</i> -Kinesin Family Member 6	23236363
	<i>LPA</i> -Lipoprotein(A)	25419416
	<i>MTHFR</i> - Metylenetetrahydrofolate Reductase	24310797

Продолжение таблицы А.2

1	2	3
	<i>MTR</i> - 5-Methyltetrahydrofolate-Homocysteine Methyltransferase	22339686
	<i>MTRR</i> - 5-Methyltetrahydrofolate-Homocysteine Methyltransferase Reductase	22339686
	<i>NQO1</i> - NAD(P)H Quinone Dehydrogenase 1	18950733
	<i>PON1</i> - Paraoxonase 1	24918121
	<i>PON2</i> - Paraoxonase 2	23742759
	<i>PON3</i> - Paraoxonase 3	25405733
	<i>SERPINE1</i> - Serpin Family E Member 1	25419432
	<i>TFPI</i> - Tissue Factor Pathway Inhibitor	28894953
	<i>VKORC1</i> - Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1	22915323
	<i>VWF</i> - Von Willebrand Factor	22923007
Апоптоз	<i>ADORA2A</i> - Adenosine A2a Receptor	29396305
	<i>ATG5</i> - Autophagy Related 5	29316542
	<i>CD14</i> - Cluster of differentiation 14	25668619
	<i>CDKN2A</i> - Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A	24930384
	<i>GDF15</i> - Growth Differentiation Factor 15	21312063
	<i>HSPA8</i> - Heat Shock Protein Family A(Hsp70)Member8	20300519
	<i>IGFBP3</i> - Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3	21915365
	<i>MADD</i> - MAP Kinase Activating Death Domain	19060911
	<i>PRKCH</i> - Protein Kinase C Eta	21625852
	<i>SIRT1</i> - Sirtuin 1	29409011
	<i>TIMP2</i> - TIMP Metalloproteinase Inhibitor 2	28137415
	<i>TNFSF4</i> - TNF Superfamily Member 4	21402531
Ангиогенез	<i>ANGPT2</i> - Angiopoietin 2	23190218
	<i>APLNR</i> - Apelin Receptor	29883719
	<i>COL4A2</i> - Collagen Type IV Alpha 2 Chain	29695241
	<i>HIF1A</i> - Hypoxia Inducible Factor 1 Subunit Alpha	24769354
	<i>HMOX1</i> - Heme Oxygenase 1	24762402
	<i>PDGFD</i> - Platelet Derived Growth Factor D	22704460
	<i>TCF21</i> - Transcription Factor 21	24676100
	<i>THSD7A</i> -Thrombospondin Type 1 Domain Containing 7A	29472232
Регуляция клеточного цикла, роста клеток	<i>CDK18</i> - Cyclin Dependent Kinase 18	29695241
	<i>CDKN2B</i> - Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2B	29894795
	<i>CTCF</i> - CCCTC-Binding Factor	19060911
	<i>FBXW7</i> - F-Box And WD Repeat Domain Containing 7	29152152
	<i>GHR</i> - Growth Hormone Receptor	24706164
Фактор роста кардиомиоцитов	<i>MEF2A</i> - Myocyte Enhancer Factor 2A	25389475
Уровень ионов кальция	<i>CNR1</i> - Cannabinoid Receptor 1	21633404
	<i>ENPP1</i> - Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1	18664022
	<i>KCNK5</i> - Potassium Two Pore Domain Channel Subfamily K Member 5	28957430

Продолжение таблицы А.2

1	2	3
Эндотелиальная дисфункция	<i>DDAH2</i> -Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase 2	22923027
	<i>ESR1</i> -Estrogen Receptor 1	20153472
	<i>ESR2</i> -Estrogen Receptor 2	16099331
Регуляция артериального давления	<i>ALDH2</i> - Aldehyde Dehydrogenase 2 Family Member	24606814
	<i>GOSR2</i> - Golgi SNAP Receptor Complex Member 2	29137253
	<i>KALRN</i> - Kalirin RhoGEF Kinase	25316661
Кардиомиопатия	<i>AMPD1</i> - Adenosine Monophosphate Deaminase 1	24508110
	<i>AS3MT</i> - Arsenite Methyltransferase	22341486
	<i>EDN1</i> - Endothelin 1	29654172
	<i>TFR2</i> - Transferrin Receptor 2	23751596
	<i>TNNI3K</i> -TNNI3 Interacting Kinase	20018082
Онкология	<i>AMIGO2</i> - Adhesion Molecule With Ig Like Domain 2	29718531
	<i>ANKS1A</i> - Ankyrin Repeat And Sterile Alpha Motif Domain Containing 1A	29695241
	<i>BRCA2</i> - breast cancer 2	28982360
	<i>CSMD1</i> - CUB And Sushi Multiple Domains 1	19132087
	<i>EGFR</i> - Epidermal Growth Factor Receptor	29328373
	<i>GSTM1</i> - Glutathione S-Transferase Mu 1	25419371
	<i>GSTP1</i> - Glutathione S-Transferase Pi 1	29321351
	<i>SMARCA4</i> -SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily A, Member 4	24902015
Диабет	<i>CCDC92</i> - Coiled-Coil Domain Containing 92	29439709
	<i>GCKR</i> - Glucokinase Regulator	24385677
	<i>DAB2IP</i> - DAB2 Interacting Protein	21444365
	<i>HFE</i> - Homeostatic Iron Regulator	23792061
	<i>HNF1A</i> - HNF1 Homeobox A	25202455
	<i>HP</i> - Haptoglobin	24535155
	<i>HTR2C</i> - 5-Hydroxytryptamine Receptor 2C	24770757
	<i>IGF1</i> - Insulin Like Growth Factor 1	23160066
	<i>KCNJ11</i> - Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 11	24068186
	<i>PPP1R3B</i> - Protein Phosphatase 1 Regulatory Subunit 3B	20864672
	<i>SH2B3</i> - SH2B Adaptor Protein 3	28938645
	<i>SLC2A9</i> - Solute Carrier Family 2 Member 9	25634581
	<i>SUMO4</i> - Small Ubiquitin Like Modifier 4	23042402
	<i>T2DM</i> - type 2 diabetes mellitus	29398326
Оксидатный стресс	<i>DNAH11</i> - Dynein Axonemal Heavy Chain 11	19060911
	<i>NOS1</i> - Nitric Oxide Synthase 1	24713495
	<i>NOS3</i> - Nitric Oxide Synthase 3	25304051
Дестабилизация атеросклеротической бляшки	<i>MMP1</i> - Matrix Metalloproteinase 1	29044936
	<i>MMP2</i> - Matrix Metalloproteinase 2	22664146
	<i>MMP3</i> - Matrix Metalloproteinase 3	19438845
	<i>MMP7</i> - Matrix Metalloproteinase 7	28137415
	<i>MMP9</i> - Matrix Metalloproteinase 9	24599689

Продолжение таблицы А.2

1	2	3
Вазодилатация сосудов	<i>EDNRA</i> - Endothelin Receptor Type A	29396305
	<i>EPHX1</i> - Epoxide Hydrolase 1	20693709
	<i>EPHX2</i> - Epoxide Hydrolase 2	21642892
Болезни щитовидной железы	<i>TG</i> - Thyroglobulin	28143480
	<i>THRA</i> - Thyroid Hormone Receptor Alpha	21654857

Таблица А.3 - Гены, участвующие в развитии ИМ с указанием функциональности их белковых продуктов, расшифровки наименования гена, PMID публикаций из базы данных PubMed

Участие в биологических процессах	Наименование гена	PMID
1	2	3
Метаболизм липидов	<i>ABCA1</i> -ATP binding cassette subfamily A member 1	24796288
	<i>ABCC6</i> - ATP Binding Cassette Subfamily C Member 6	16854481
	<i>ABCG1</i> -ATP Binding Cassette Subfamily G Member 1	22155456
	<i>ABO</i> -Alpha 1-3-N-Acetylgalactosaminyltransferase	23149138
	<i>ALOX5</i> - Arachidonate 5-Lipoxygenase	18318662
	<i>ALOX5AP</i> - Arachidonate 5-Lipoxygenase Activating Protein	18318662
	<i>APOA1</i> - Apolipoprotein A1	21152377
	<i>APOA5</i> -Apolipoprotein A5	25533799
	<i>APOB</i> - Apolipoprotein B	25083581
	<i>APOC3</i> - Apolipoprotein C3	18541587
	<i>APOE</i> - Apolipoprotein E	23934537
	<i>BTN2A1</i> - Butyrophilin Subfamily 2 Member A1	21468600
	<i>CETP</i> - Cholesteryl Ester Transfer Protein	25474428
	<i>CYP1A2</i> -Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2	24762860
	<i>CYP2J2</i> -Cytochrome P450 Family 2 Subfamily J Member 2	25560582
	<i>CYP2R1</i> - Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1	29804528
	<i>CYP4A11</i> - Cytochrome P450 Family 4 Subfamily A Member 11	22804341
	<i>CYP4F2</i> - Cytochrome P450 Family 4 Subfamily F Member 2	21127708
	<i>CYP4F3</i> - Cytochrome P450 Family 4 Subfamily F Member 3	29658970
	<i>FADS3</i> - Fatty Acid Desaturase 3	19798445
<i>FDFT1</i> - Farnesyl-Diphosphate Farnesyltransferase 1	29658970	
<i>FTO</i> - FTO Alpha-Ketoglutarate Dependent Dioxygenase	20031593	
<i>INSIG2</i> - Insulin Induced Gene 2	19197259	
<i>LDLR</i> - Low Density Lipoprotein Receptor	25533799	
<i>LIPC</i> - Lipase C, Hepatic Type	21252145	
<i>LIPG</i> -Lipase G, Endothelial Type	17526978	
<i>LPL</i> - Lipoprotein Lipase	24407533	

Продолжение таблицы А.3

1	2	3
	<i>LRP1</i> -LDL Receptor Related Protein 1	21671167
	<i>LRP8</i> - LDL Receptor Related Protein 8	24867879
	<i>OLRI</i> - Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor 1	17321727
	<i>OMAI</i> - OMA1 Zinc Metallopeptidase	29748581
	<i>PCSK9</i> - Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9	25180781
	<i>PER2</i> - Period Circadian Regulator 2	29767668
	<i>PLA2G4A</i> - Phospholipase A2 Group IVA	22378731
	<i>PPARG</i> - Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma	22653647
	<i>PTGS2</i> - Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2	24796340
	<i>SCAP</i> - SREBF Chaperone	17383658
	<i>SOCS3</i> - Suppressor Of Cytokine Signaling 3	29049183
	<i>SPTLC3</i> - Serine Palmitoyltransferase Long Chain Base Subunit 3	19798445
	<i>TM6SF2</i> - Transmembrane 6 Superfamily Member 2	24633158
	<i>UCP2</i> - Uncoupling Protein 2	19527523
	<i>UCP3</i> - Uncoupling Protein 3	29858912
Вазоконстрикция, повышение кровенного давления	<i>ADAMTS7</i> - ADAM Metallopeptidase With Thrombospondin Type 1 Motif 7	21239051
	<i>ACE</i> -Angiotensin I Converting Enzyme	27347229
	<i>ACE2</i> -Angiotensin Converting Enzyme 2	20797602
	<i>AGTRI</i> - Angiotensin II Receptor Type 1	15454732
	<i>GCLC</i> - Glutamate-Cysteine Ligase Catalytic Subunit	12598062
	<i>P2RY2</i> - Purinergic Receptor P2Y2	19797825
	<i>SOD3</i> - Superoxide Dismutase 3	19526392
	<i>UGT1A1</i> - UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A1	22935421
Воспалительный ответ	<i>ADIPOQ</i> - Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing	24242286
	<i>AGER</i> - Advanced Glycosylation End-Product Specific Receptor	16728681
	<i>ANGPT2</i> - Angiopoietin 2	24886544
	<i>C3</i> - Complement component 3	24806427
	<i>CCL2</i> - C-C Motif Chemokine Ligand 2	24078580
	<i>CCL5</i> - C-C Motif Chemokine Ligand 5	21547257
	<i>CCR2</i> - C-C Motif Chemokine Receptor 2	24078580
	<i>CCR5</i> - C-C Motif Chemokine Receptor 5	24078580
	<i>CNR2</i> - Cannabinoid Receptor 2	18636169
	<i>CRP</i> - C-Reactive Protein	25682033
	<i>CX3CRI</i> - C-X3-C Motif Chemokine Receptor 1	24307998
	<i>CXCL1</i> -C-X-C Motif Chemokine Ligand 1	29430728
	<i>CXCL12</i> - C-X-C Motif Chemokine Ligand 12	27251706
	<i>IL1RN</i> - Interleukin 1 Receptor Antagonist	15869054
	<i>LTA</i> - Lymphotoxin Alpha	24642747
	<i>MPO</i> - Myeloperoxidase	20846733

Продолжение таблицы А.3

1	2	3
	<i>SELE</i> - Selectin E	24639176
	<i>SF3A2</i> - Splicing Factor 3a Subunit 2	24916648
	<i>SELP</i> - Selectin P	24639176
	<i>TIMP1</i> - TIMP Metallopeptidase Inhibitor 1	22449760
	<i>TNF</i> - Tumor Necrosis Factor	25116971
	<i>TRAF3IP2</i> - TRAF3 Interacting Protein 2	29430728
	<i>VAPA</i> - VAMP Associated Protein A	29049183
Иммунный ответ	<i>ADAM8</i> - ADAM Metallopeptidase Domain 8	21640993
	<i>AHSG</i> - Alpha 2-HS Glycoprotein	27825726
	<i>ALPK1</i> - Alpha Kinase 1	24649083
	<i>AP3D1</i> - Adaptor Related Protein Complex 3 Subunit Delta 1	24916648
	<i>ARG1</i> - Arginase 1	17369504
	<i>C4B</i> - Complement C4B (Chido Blood Group)	18032375
	<i>CD14</i> - Cluster of Differentiation 14	23135962
	<i>CD38</i> - Cluster of Differentiation 38	29074586
	<i>CD40</i> - Cluster of Differentiation 40	21488132
	<i>CD40LG</i> - Cluster of Differentiation 40 Ligand	16627810
	<i>CD163</i> - Cluster of Differentiation 163	23873589
	<i>CFH</i> -Complement Factor H	17697822
	<i>CXCR1</i> - C-X-C Motif Chemokine Receptor 1	19929462
	<i>CXCR2</i> - C-X-C Motif Chemokine Receptor 2	19929462
	<i>CXCR4</i> - C-X-C Motif Chemokine Receptor 4	29670878
	<i>DPP4</i> - Dipeptidyl Peptidase 4	23122333
	<i>DRD1</i> - Dopamine Receptor D1	22277051
	<i>HNRNPUL1</i> - Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein U Like 1	16690874
	<i>ICAM1</i> - Intercellular Adhesion Molecule 1	23493781
	<i>IL12B</i> -Interleukin 12 Beta	17901940
	<i>IL18</i> - Interleukin 18	24804827
	<i>IL19</i> -Interleukin 19	29514802
	<i>IL23R</i> - Interleukin 23 Receptor	17901940
	<i>IL4</i> - Interleukin 4	29862462
	<i>IL6</i> - Interleukin 6	24056475
	<i>IL6R</i> - Interleukin 6 Receptor	23582716
	<i>ILF3</i> - Interleukin Enhancer Binding Factor 3	21468600
	<i>MBL2</i> - Mannose Binding Lectin 2	22848725
	<i>MIF</i> - Macrophage Migration Inhibitory Factor	19167373
	<i>NFKBIL1</i> - NFKB Inhibitor Like 1	17517687
	<i>PLCL2</i> - Phospholipase C Like 2	24916648
	<i>PTX3</i> - Pentraxin 3	23285251
	<i>SIRT1</i> - Sirtuin 1	25706717
<i>SPI</i> - Sp1 Transcription Factor	23633075	
<i>TGFBI</i> - Transforming Growth Factor Beta 1	22872813	
<i>TLR4</i> - Toll Like Receptor 4	25316132	
<i>VAMP8</i> -Vesicle Associated Membrane Protein 8	16690874	

Продолжение таблицы А.3

1	2	3
	<i>XBPI</i> - X-Box Binding Protein 1	26572862
Тромбообразование	<i>ALOX12</i> - Arachidonate 12-Lipoxygenase, 12S Type	29196930
	<i>CPB2</i> - Carboxypeptidase B2	18683146
	<i>CYP2C19</i> - Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 19	25001880
	<i>CYP2C8</i> -Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 8	25560582
	<i>CYP2C9</i> -Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 9	25560582
	<i>F2R</i> - Coagulation Factor II Thrombin Receptor	19404549
	<i>FGA</i> - Fibrinogen Alpha Chain	19143925
	<i>FGB</i> -Fibrinogen Beta Chain	18982866
	<i>GATA2</i> - GATA Binding Protein 2	21788589
	<i>GP6</i> - Glycoprotein VI Platelet	20227257
	<i>ITGB3</i> - Integrin Subunit Alpha 3	15575508
	<i>ITIH3</i> - Inter-Alpha-Trypsin Inhibitor Heavy Chain 3	17211523
	<i>ITIH4</i> - Inter-Alpha-Trypsin Inhibitor Heavy Chain 4	28117839
	<i>LAMA3</i> - Laminin Subunit Alpha 3	20036365
	<i>MTHFR</i> - Methylenetetrahydrofolate Reductase	24418373
	<i>PLAUR</i> - Plasminogen Activator, Urokinase Receptor	20518747
	<i>PON1</i> - Paraoxonase 1	25155309
	<i>PROCR</i> - Protein C Receptor	18757851
	<i>SERPINE1</i> - Serpin Family E Member 1	24566095
	<i>SH2B1</i> - SH2B Adaptor Protein 1	21907990
<i>SHH</i> - Sonic Hedgehog Signaling Molecule	23915524	
Апоптоз	<i>BDNF</i> - Brain Derived Neurotrophic Factor	25129264
	<i>CDKN2A</i> - Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A	19272367
	<i>CDKN2B</i> - Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2B	19293724
	<i>CDKN1C</i> - Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1C	17351341
	<i>DNASE1</i> - Deoxyribonuclease 1	16877481
	<i>FAIM2</i> - Fas Apoptotic Inhibitory Molecule 2	24393375
	<i>FOXO3</i> - Forkhead Box O3	29049183
	<i>GDF15</i> - Growth Differentiation Factor 15	24903195
	<i>IGFBP1</i> - Insulin Like Growth Factor Binding Protein 1	21375933
	<i>MYBL2</i> - MYB Proto-Oncogene Like 2	29049183
	<i>NCF1</i> - Neutrophil Cytosolic Factor 1	24126171
	<i>OPA1</i> - OPA1 Mitochondrial Dynamin Like GTPase	29748581
		<i>PRF1</i> - Perforin 1
<i>PSMA6</i> - Proteasome 20S Subunit Alpha 6		22882272
<i>SEMA3F</i> - Semaphorin 3F		20036365
<i>SGPPI</i> - Sphingosine-1-Phosphate Phosphatase 1		19798445
<i>STAT3</i> - Signal Transducer And Activator Of Transcription 3		24779911
<i>TNFSF4</i> - TNF Superfamily Member 4		21445270
Ангиогенез	<i>ADAMTS1</i> - ADAM Metallopeptidase With Thrombospondin Type 1 Motif 1	15625312

Продолжение таблицы А.3

1	2	3
	<i>COL4A2</i> - Collagen Type IV Alpha 2 Chain	27389912
	<i>CST3</i> - Cystatin C	19597298
	<i>FGF2</i> - Fibroblast Growth Factor 2	17872976
	<i>FLT1</i> - Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 1	26791355
	<i>FNI</i> - Fibronectin 1	29399340
	<i>GHRL</i> - Ghrelin And Obestatin Prepropeptide	24433403
	<i>GJA4</i> - Gap Junction Protein Alpha 4	14652665
	<i>HAND1</i> - Heart And Neural Crest Derivatives Expressed 1	27601324
	<i>HGF</i> - Hepatocyte Growth Factor	24502539
	<i>HMOX1</i> - Heme Oxygenase 1	25571633
	<i>KDR</i> - Kinase Insert Domain Receptor	24408994
	<i>KLF4</i> - Kruppel Like Factor 4	29848383
	<i>PDGFD</i> - Platelet Derived Growth Factor D	22704460
	<i>MMP10</i> - Matrix Metallopeptidase 10	28379489
	<i>SIRT6</i> - Sirtuin 6	26886147
	<i>TGFBRI</i> - Transforming Growth Factor Beta Receptor 1	22136666
	<i>THBS1</i> - Thrombospondin 1	25393858
	<i>VEGFA</i> - Vascular Endothelial Growth Factor A	21362767
Фактор роста кардиомиоцитов	<i>MEF2A</i> - Myocyte Enhancer Factor 2A	25389475
Уровень ионов кальция	<i>CASR</i> - Calcium Sensing Receptor	22527939
	<i>DKK1</i> - Dickkopf WNT Signaling Pathway Inhibitor 1	19720407
	<i>ENPPI</i> - Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1	24242286
	<i>KCNMA1</i> - Potassium Calcium-Activated Channel Subfamily M Alpha 1	18854754
	<i>NOX5</i> - NADPH Oxidase 5	22503554
	<i>S100A1</i> - S100 Calcium Binding Protein A1	16168714
	<i>S100A6</i> - S100 Calcium Binding Protein A6	23844739
	<i>S100B</i> - S100 Calcium Binding Protein B	23000886
	Эндотелиальная дисфункция	<i>DDAH2</i> -Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase 2
<i>ESR1</i> -Estrogen Receptor 1		22061094
Регуляция артериального давления	<i>ADRA2B</i> -Adrenoceptor Alpha 2B	12535806
	<i>ALDH2</i> - Aldehyde Dehydrogenase 2 Family Member	28500264
	<i>AGT</i> - Angiotensinogen	23283824
	<i>CRY2</i> - Cryptochrome Circadian Regulator 2	29767668
	<i>GNB3</i> - G Protein Subunit Beta 3	22408428
	<i>GOSR2</i> - Golgi SNAP Receptor Complex Member 2	23675987
	<i>HHIP1</i> - HHIP Like 1	29655894
Кардиомиопатия	<i>ALMS1</i> - ALMS1 Centrosome And Basal Body Associated Protein	24122612
	<i>COL5A2</i> - Collagen Type V Alpha 2 Chain	29049183
	<i>EDN1</i> - Endothelin 1	19672034
Онкология	<i>BRAP</i> - BRCA1 Associated Protein	19198608
	<i>CHN2</i> - Chimerin 2	24725463
	<i>DOT1L</i> - DOT1 Like Histone Lysine Methyltransferase	24916648

Продолжение таблицы А.3

1	2	3
	<i>GSTM1</i> - Glutathione S-Transferase Mu 1	23275234
	<i>GSTP1</i> - Glutathione S-Transferase Pi 1	24915237
	<i>HMGA1</i> - High Mobility Group AT-Hook 1	27839822
	<i>KIAA0391</i> - Protein Only RNase P Catalytic Subunit	19624571
	<i>TFAM</i> - Transcription Factor A, Mitochondrial	20863902
	<i>ZNF202</i> - Zinc Finger Protein 202	16289551
Диабет	<i>ADRB2</i> - Adrenoceptor Beta 2	20230274
	<i>ALMS1</i> - ALMS1 Centrosome And Basal Body Associated Protein	24347618
	<i>CHGA</i> - Chromogranin A	12543286
	<i>CLEC16A</i> - C-Type Lectin Domain Containing 16A	20036365
	<i>GBGT1</i> - Globoside Alpha-1,3-N-Acetylgalactosaminyltransferase 1	29658970
	<i>HFE</i> - Homeostatic Iron Regulator	12850485
	<i>IGF1</i> - Insulin Like Growth Factor 1	18703768
	<i>KCNJ11</i> - Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 11	14871556
	<i>MED23</i> - Mediator Complex Subunit 23	27914500
	<i>MRPS6</i> - Mitochondrial Ribosomal Protein S6	25697262
	<i>MTAP</i> - Methylthioadenosine Phosphorylase	19272367
	<i>NAMPT</i> - Nicotinamide Phosphoribosyltransferase	22251423
	<i>PCSK2</i> - Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 2	20036365
	<i>SLC5A3</i> - Solute Carrier Family 5 Member 3	25697262
	<i>SLC6A18</i> - Solute Carrier Family 6 Member 18	21420947
<i>SHBG</i> - Sex Hormone Binding Globulin	24327369	
Окислительный стресс	<i>DIO2</i> - Iodothyronine Deiodinase 2	29641285
	<i>GSTCD</i> - Glutathione S-Transferase C-Terminal Domain Containing	24915237
	<i>NOS3</i> - Nitric Oxide Synthase 3	24498040
	<i>PPIA</i> - Peptidylprolyl Isomerase A	18321308
Дестабилизация атеросклеротической бляшки	<i>MMP1</i> - Matrix Metalloproteinase 1	20654099
	<i>MMP2</i> - Matrix Metalloproteinase 2	30657570
	<i>MMP3</i> - Matrix Metalloproteinase 3	21900582
	<i>MMP9</i> - Matrix Metalloproteinase 9	29782266
Сердечная проводимость, сократимость	<i>ABCC9</i> - ATP Binding Cassette Subfamily C Member 9	23739550
	<i>ADRB1</i> - Adrenoceptor Beta 1	19623647
	<i>ATP10D</i> - ATPase Phospholipid Transporting 10D	19798445
	<i>GAA</i> - Alpha Glucosidase	26580301
	<i>GSN</i> - Gelsolin	19246681
	<i>PDE4D</i> - Phosphodiesterase 4D	16635437
	<i>SCN5A</i> - Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 5	25051102
	<i>SMTN</i> - Smoothelin	22963604
	<i>SOD1</i> - Superoxide Dismutase 1	22006090
	<i>SORBS2</i> - Sorbin And SH3 Domain Containing 2	24342996
	<i>TNNC1</i> - Troponin C1, Slow Skeletal And Cardiac Type	18805052
<i>TNNI3</i> - Troponin I3, Cardiac Type	18805052	

Продолжение таблицы А.3

1	2	3
	<i>TTN</i> - Titin	27493940
	<i>USP25</i> - Ubiquitin Specific Peptidase 25	29658970
Клеточный стресс	<i>HSPA12B</i> - Heat Shock Protein Family A (Hsp70) Member 12B	23729663
	<i>NEIL3</i> - Nei Like DNA Glycosylase 3	25703835

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 - Характеристики взаимодействия miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза в 5'UTR

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>ABCA1</i>	miR-4435	331	-110	91	22
<i>ABCG8</i>	ID00122.5p-miR	55	-110	90	22
<i>ADAM10</i>	ID01772.3p-miR	134	-108	93	22
	ID03238.3p-miR	164	-117	90	23
	ID02761.3p-miR	416	-132	89	24
	ID00032.5p-miR	420	-113	90	22
<i>ADCY9</i>	ID01336.3p-miR	465	-136	89	24
<i>ADRB3</i>	ID01568.3p-miR	36	-115	90	22
<i>AGT</i>	miR-3126-5p	326	-108	91	22
<i>ALDH2</i>	ID02142.3p-miR	8	-123	92	21
<i>APH1B</i>	miR-4707-5p	5	-129	92	23
<i>APLN</i>	ID02644.3p-miR	146	-121	97	22
	miR-1233-3p	161	-106	93	20
	ID02891.3p-miR	263	-123	89	23
<i>CAPN10</i>	ID02813.3p-miR	105	-115	95	20
<i>CD40</i>	ID00216.3p-miR	10	-123	91	23
<i>CD59</i>	miR-1273g-3p	111	-108	93	21
	miR-1273f	144	-102	98	19
	miR-1273e	154	-108	93	22
<i>CDC42</i>	miR-8088	51	-104	91	21
	ID01838.5p-miR	115	-121	97	24
	ID01767.5p-miR	120	-110	91	22
	miR-1273g-3p	135	-113	96	21
<i>CDK5</i>	ID01151.3p-miR	14	-121	88	24
	ID02541.5p-miR	93	-129	97	22
<i>CX3CR1</i>	ID01330.3p-miR	164	-119	89	23
<i>CXCL12</i>	ID02036.3p-miR	65,69	-115	92	20
	ID01293.5p-miR	66÷70(2)	-123÷-125	91÷92	22
	ID00417.3p-miR	67÷71(2)	-123	94	21
	ID02066.5p-miR	67÷71(2)	-123÷-129	91÷95	22
	ID01569.3p-miR	68	-115	92	20
	ID03120.3p-miR	71	-119	93	21
<i>CXCL16</i>	ID01942.3p-miR	88	-119	93	21
	ID01263.5p-miR	439	-117	93	22
<i>DAP</i>	miR-1227-5p	172	-98	96	17
	ID01472.3p-miR	173	-119	92	22
	miR-3180-3p	182	-117	90	22
<i>DPP4</i>	ID02385.3p-miR	369	-108	93	20
<i>EPHX2</i>	miR-6124	4	-104	94	20
	ID03324.3p-miR	72	-115	90	22

Продолжение таблицы Б.1

1	2	3	4	5	6
	miR-6749-3p	89	-113	91	21
<i>FGF23</i>	miR-6878-3p	48	-102	91	21
<i>GAS6</i>	miR-4749-5p	320	-117	92	22
<i>GNB3</i>	ID00388.3p-miR	234	-110	87	22
<i>GSTP1</i>	ID00267.3p-miR	77	-115	93	21
	ID03331.3p-miR	91	-129	90	23
<i>HBEGF</i>	ID03416.5p-miR	66	-117	92	20
<i>HIF1A</i>	miR-6789-5p	53	-132	90	24
<i>HMOX1</i>	ID01152.3p-miR	75	-113	95	20
<i>ICAM1</i>	ID00195.3p-miR	106	-117	89	23
<i>ID3</i>	ID00461.3p-miR	238	-113	90	22
<i>IGFBP1</i>	miR-6869-5p	161	-119	92	22
	ID02057.3p-miR	230	-115	93	20
<i>IL15</i>	ID01713.5p-miR	63	-115	92	20
<i>IL18</i>	miR-548au-3p	102	-100	90	21
<i>IRS2</i>	ID02344.3p-miR	66	-132	91	24
	ID00516.5p-miR	253	-121	89	23
	miR-4279	254	-83	91	16
	ID02835.5p-miR	255	-110	90	22
	miR-6861-3p	258	-91	90	18
	ID01774.5p-miR	438	-129	90	23
	ID01845.5p-miR	446	-119	90	22
	ID02833.5p-miR	481	-121	90	22
miR-4767	490	-127	90	23	
<i>KDR</i>	ID02534.5p-miR	143	-119	92	22
<i>LGALS2</i>	ID01242.3p-miR	75	-123	89	24
<i>LPL</i>	miR-4430	287	-96	94	18
<i>LRP6</i>	miR-6752-5p	68	-119	90	22
<i>MMP2</i>	ID02014.5p-miR	264	-117	89	23
<i>NFE2L2</i>	ID01935.5p-miR	271	-142	100	24
	ID01697.5p-miR	320	-108	93	20
<i>NLRP3</i>	miR-1273g-3p	293	-108	93	21
	miR-1273e	336	-108	93	22
	miR-566	383	-102	94	19
	miR-1972	534	-119	97	22
<i>NOS1AP</i>	ID01751.5p-miR	1245	-104	92	20
	ID00057.3p-miR	1881	-110	93	22
	miR-466	2099	-106	91	23
	ID00436.3p-miR	2100÷2104(2)	-104	89	23
	ID01727.5p-miR	2103	-104	89	23
<i>NOS3</i>	ID02363.5p-miR	200	-123	88	24
<i>NPC1</i>	ID00551.3p-miR	34	-121	88	24
<i>NR4A1</i>	ID01213.5p-miR	139	-119	89	23
<i>PDE4D</i>	ID01310.3p-miR	66	-121	92	22
<i>PDZK1</i>	miR-1285-3p	82	-108	93	22
	miR-5684	93	-98	92	20

Продолжение таблицы Б.1

1	2	3	4	5	6
	miR-1273g-3p	99	-115	98	21
<i>PHACTR1</i>	ID01840.5p-miR	96	-113	95	22
<i>PIN1</i>	ID01667.3p-miR	64	-127	97	22
	ID02594.3p-miR	67	-115	90	22
	ID02121.3p-miR	69	-129	92	23
<i>PLA2G7</i>	miR-4722-5p	40	-119	90	23
<i>PLA2G10</i>	ID00831.5p-miR	119	-115	90	22
	ID01575.5p-miR	212	-113	90	22
	ID03256.3p-miR	343	-113	91	21
<i>PLTP</i>	ID01382.3p-miR	108	-113	93	20
<i>PON2</i>	ID02200.3p-miR	8	-119	90	22
<i>PPP3R1</i>	ID01236.5p-miR	226	-117	93	20
	ID01314.5p-miR	265	-119	95	20
	miR-4690-3p	288	-110	91	21
<i>PTGS2</i>	ID03397.3p-miR	108	-123	92	21
<i>PTX3</i>	miR-6866-5p	36	-106	91	23
<i>RTN4</i>	ID00561.3p-miR	247	-121	93	21
<i>SCAP</i>	ID00757.3p-miR	23	-108	91	21
<i>SELP</i>	ID03109.5p-miR	49	-106	94	21
<i>SERPINE1</i>	ID01098.3p-miR	30	-123	88	24
<i>SOAT1</i>	ID03036.3p-miR	46	-115	89	23
<i>SOCS3</i>	ID02002.5p-miR	53	-110	96	18
	ID02770.5p-miR	58	-115	92	20
	ID02781.3p-miR	59	-115	92	20
	ID00704.5p-miR	62	-125	89	24
<i>SPP1</i>	miR-1913	60	-117	92	22
<i>TGFBI</i>	ID02923.5p-miR	570	-100	87	20
	miR-6824-5p	707	-113	90	22
<i>TNFRSF11B</i>	ID01323.3p-miR	115	-125	92	22
<i>TIMP3</i>	ID02903.3p-miR	1102	-121	90	22
<i>TNFSF12</i>	ID01254.5p-miR	56	-110	91	21
<i>ZNF202</i>	ID01770.3p-miR	70	-123	94	22

Таблица Б.2 - Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов атеросклероза в CDS

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>ABCA1</i>	ID00653.3p-miR	6416	-110	90	23
<i>ABCG5</i>	ID03409.5p-miR	441	-115	93	20
<i>ABCG8</i>	ID03064.3p-miR	1727	-136	89	24
<i>ACE</i>	ID01879.5p-miR	94	-123	91	22
<i>ADAM15</i>	ID00025.5p-miR	159	-117	89	23

Продолжение таблицы Б.2

1	2	3	4	5	6
	ID02837.5p-miR	2414	-113	91	21
	ID02547.5p-miR	2495	-113	91	21
<i>ADAM33</i>	ID02001.5p-miR	850	-110	90	22
	ID02696.5p-miR	1432	-106	91	21
<i>ADAMTS13</i>	ID02266.5p-miR	634	-102	92	20
	ID02200.3p-miR	645	-119	90	22
	ID02483.3p-miR	1296	-117	92	21
	miR-6799-5p	1808	-110	95	20
	ID01721.3p-miR	2718	-121	89	24
	miR-6132	2838	-102	96	19
	miR-6861-5p	3467	-113	90	22
	ID00196.3p-miR	3585	-121	90	23
	ID00668.3p-miR	3923	-113	90	22
	<i>ADAMTS7</i>	ID02835.3p-miR	280	-117	92
ID01310.3p-miR		877	-121	92	22
miR-103a-3p		1459	-110	91	23
ID01919.5p-miR		2570	-108	89	23
ID02607.3p-miR		2856	-113	90	22
miR-4489		3273	-106	91	21
miR-3188		3537	-115	90	23
ID03030.3p-miR		5030	-125	89	24
<i>ADCY9</i>	ID01569.3p-miR	2981	-115	92	20
<i>ADIPOR1</i>	ID02771.3p-miR	1092	-121	93	22
<i>ADM</i>	ID01377.3p-miR	596	-117	92	20
	ID02053.5p-miR	626	-119	90	22
<i>ADRB3</i>	miR-6845-5p	963	-106	96	19
	ID02139.3p-miR	1138	-115	95	20
	ID01901.5p-miR	1306	-121	92	21
	ID00009.3p-miR	1312	-115	92	20
	ID02770.5p-miR	1312	-115	92	20
	ID02781.3p-miR	1313	-115	92	20
	ID02036.3p-miR	1314	-115	92	20
<i>AGTR1</i>	ID02795.5p-miR	102	-117	92	22
<i>AHSG</i>	miR-6794-5p	955	-108	93	20
<i>ALDH2</i>	ID00223.5p-miR	153	-119	89	23
	miR-4687-3p	170	-110	91	21
	ID03270.3p-miR	1559	-108	91	21
<i>ALOX15</i>	ID01385.5p-miR	258	-110	91	21
<i>ANGPTL2</i>	ID00252.5p-miR	1145	-136	91	24
<i>ANGPTL4</i>	ID01593.5p-miR	259	-134	100	23
	ID03320.3p-miR	567	-113	90	22
<i>ANXA5</i>	miR-3613-5p	475	-96	92	22
<i>APOE</i>	ID03402.5p-miR	643	-121	95	22
	ID03398.5p-miR	766	-115	93	20
	ID03261.5p-miR	768	-115	93	20
<i>APOA1</i>	ID00457.3p-miR	841	-123	91	22

Продолжение таблицы Б.2

1	2	3	4	5	6
<i>APOB</i>	ID00843.5p-miR	179	-119	90	23
	ID01613.5p-miR	2054	-93	92	20
<i>APOL1</i>	miR-146b-3p	1506	-113	93	22
<i>BRAP</i>	miR-1908-5p	233	-113	91	21
<i>CAPN10</i>	ID02258.3p-miR	474	-115	89	23
	miR-5008-3p	792	-117	95	21
	ID01939.5p-miR	1114	-104	89	24
	miR-4669	2075	-110	90	22
<i>CD4</i>	ID02129.5p-miR	1090	-113	95	20
<i>CDKN1C</i>	ID01313.3p-miR	360	-110	91	21
	miR-3714	560	-110	90	22
<i>COMT</i>	ID00215.3p-miR	199	-108	91	21
<i>CPE</i>	ID02448.5p-miR	355	-115	90	22
<i>CX3CL1</i>	ID02488.5p-miR	561	-113	93	21
<i>CXCR3</i>	ID00240.5p-miR	293	-106	91	21
<i>CXCR4</i>	miR-3119	736	-93	92	20
<i>CYBA</i>	ID01251.3p-miR	578	-119	92	22
<i>CYP2E1</i>	miR-4445-3p	1366	-100	92	21
<i>FADS2</i>	ID01205.5p-miR	1447	-110	90	22
<i>FGF23</i>	ID01967.5p-miR	301	-102	91	22
	miR-326	852	-106	93	20
<i>GAS6</i>	ID01154.5p-miR	2163	-115	93	20
<i>GNB3</i>	miR-6736-3	1167	-104	91	21
<i>GSTM1</i>	ID01955.3p-miR	462	-108	89	23
<i>CYP27A1</i>	ID01201.5p-miR	557	-106	91	21
<i>HMGB1</i>	miR-3653	263	-89	98	18
	ID03324.3p-miR	746	-115	90	22
	ID00777.3p-miR	748	-113	90	23
<i>HNF1A</i>	ID01629.5p-miR	1139	-106	93	20
	ID02576.5p-miR	1463	-108	89	23
	ID03225.3p-miR	1825	-113	90	22
<i>HP</i>	ID00253.5p-miR	1178	-98	92	20
<i>ICAM1</i>	ID01656.3p-miR	323	-115	89	23
	miR-3621	325	-110	93	20
<i>IL27</i>	ID01352.3p-miR	520	-115	90	23
	ID00777.3p-miR	521, 527	-113	90	23
	ID03324.3p-miR	525, 531	-115	90	22
	ID02428.3p-miR	533	-110	90	22
<i>IRS2</i>	ID00776.3p-miR	518	-123	94	22
	ID02541.5p-miR	944	-121	90	22
	ID01169.5p-miR	1499	-117	89	23
	ID00803.5p-miR	1732	-110	93	20
	ID01190.5p-miR	1825	-138	90	24
	ID02770.5p-miR	1892	-117	93	20
	miR-1181	2099	-117	92	21
miR-3913-5p	2412	-104	92	22	

Продолжение таблицы Б.2

1	2	3	4	5	6
	ID01190.5p-miR	3293	-136	89	24
	ID01157.5p-miR	3609	-113	90	20
	ID00178.5p-miR	4289	-115	89	23
	miR-6806-5p	4444	-123	91	24
<i>KLF2</i>	ID03391.5p-miR	129	-113	91	21
	ID02822.5p-miR	320	-125	89	23
<i>LDLR</i>	miR-6751-5p	1437	-115	90	23
	ID00376.5p-miR	2452	-108	96	20
<i>LMNA</i>	ID01112.3p-miR	1392	-113	93	20
	miR-3155a	1947	-106	91	21
<i>LPCAT3</i>	ID02232.3p-miR	740	-110	90	22
<i>LRP6</i>	ID03063.3p-miR	3421	-110	90	22
<i>LTA</i>	miR-6831-5p	581	-117	90	24
<i>MMP2</i>	ID02146.5p-miR	379	-125	91	23
	miR-1285-5p	1375	-104	92	21
	ID01636.5p-miR	1681	-108	91	21
	ID01456.3p-miR	1691	-113	90	22
<i>MMP3</i>	ID00314.3p-miR	132	-119	93	23
<i>NLRP3</i>	ID00662.3p-miR	3638	-102	92	20
<i>NOS1AP</i>	ID00571.3p-miR	2445	-119	90	22
	ID01988.5p-miR	2624	-119	92	23
<i>NOS3</i>	miR-6501-3p	982	-115	90	23
	ID01035.3p-miR	2946	-123	89	24
	ID03410.5p-miR	3073	-117	89	24
	ID01598.3p-miR	3599	-117	90	22
<i>NPC1</i>	miR-4459	1031	-119	93	22
<i>NR4A1</i>	miR-6879-5p	591	-113	90	22
	ID01734.5p-miR	732	-113	90	22
	miR-4507	910	-108	93	20
<i>PCSK9</i>	ID01810.3p-miR	1052	-115	89	23
<i>PHACTR1</i>	miR-1281	1563	-93	96	17
<i>PIN1</i>	ID02643.3p-miR	627	-119	89	23
<i>PLA2G10</i>	ID01797.3p-miR	731	-110	95	20
<i>PLTP</i>	miR-4418	1233	-93	94	18
	ID00573.5p-miR	1763	-121	90	23
<i>PNPLA3</i>	ID02224.3p-miR	918	-106	93	22
<i>PON1</i>	miR-5003-3p	330	-100	92	21
<i>PROC</i>	miR-185-3p	744	-110	90	22
<i>PTPN22</i>	miR-6788-5p	2203	-104	92	21
	ID00564.5p-miR	2204	-110	90	22
<i>PTX3</i>	ID00498.5p-miR	573	-117	93	21
	ID02001.5p-miR	641	-110	90	22
<i>RTN3</i>	miR-718	254	-117	92	21
<i>SCAP</i>	ID00235.5p-miR	1438	-108	94	21
	ID00792.3p-miR	2486	-125	91	22
<i>SELE</i>	ID03022.3p-miR	829	-100	90	22

Продолжение таблицы Б.2

1	2	3	4	5	6
<i>SERPINE1</i>	miR-4758-3p	276	-119	90	23
<i>SIRT1</i>	ID03324.3p-miR	435	-115	90	22
<i>SHBG</i>	miR-6746-5p	821	-115	90	22
<i>SIRT1</i>	miR-4767	235	-134	94	23
	miR-4294	898	-91	96	17
<i>SOCS1</i>	ID00171.3p-miR	461	-115	92	20
<i>TGFB1</i>	miR-6742-5p	2046	-110	90	22
<i>THBD</i>	ID00073.3p-miR	704	-117	92	20
	ID02538.3p-miR	709	-121	90	22
<i>THBS2</i>	miR-598-3p	2941	-104	91	22
<i>TLR2</i>	ID00935.5p-miR	295	-104	94	20
<i>TNC</i>	ID01727.5p-miR	1199	-104	89	23
	ID00734.5p-miR	3243	-93	94	20
	D01524.3p-miR	3739	-110	90	22
<i>TNF</i>	ID02050.3p-miR	230	-121	92	23
<i>TNFSF12</i>	miR-6739-3p	491	-100	92	21
<i>TNNT2</i>	ID02813.3p-miR	164	-113	93	20
<i>TRIB3</i>	miR-596	731	-113	91	21
<i>TSPO</i>	ID02332.3p-miR	134	-115	89	23
<i>UCP2</i>	miR-6878-3p	509	-102	91	21
<i>UTS2R</i>	ID00378.3p-miR	704	-106	93	20
	ID03390.3p-miR	860	-127	88	24
	ID02823.3p-miR	979	-119	92	22
<i>VEGFA</i>	ID00678.3p-miR	627	-113	91	21
	ID03097.3p-miR	888	-121	89	23
<i>VWF</i>	miR-202-3p	574	-98	92	20
	ID01238.5p-miR	5029	-127	90	24
<i>ZBTB46</i>	ID01618.3p-miR	1842	-117	90	23
	ID01377.3p-miR	1914	-117	92	20
<i>XBPI</i>	ID01804.3p-miR	110	-134	91	23
<i>ZNF202</i>	ID00182.5p-miR	935	-125	97	23

Таблица Б.3 - Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов атеросклероза в области 3'UTR

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>ABO</i>	ID01694.5p-miR	1094	-117	92	22
	ID01382.3p-miR	1125	-113	93	20
<i>ACE</i>	ID00850.3p-miR	4068	-117	90	22
	ID00092.3p-miR	4657	-110	90	22
	ID03405.3p-miR	4792	-106	91	21
<i>ADAM17</i>	ID02997.5p-miR	3449	-113	93	22

Продолжение таблицы Б.3

1	2	3	4	5	6
	miR-619-5p	3465	-121	100	22
	miR-1285-5p	3523	-104	92	21
<i>ADAM33</i>	miR-619-5p	3227	-117	96	22
	miR-1303	3477	-113	96	22
<i>ADCY9</i>	miR-2392	5360	-102	92	20
<i>ADIPOQ</i>	ID01360.3p-miR	1651	-104	91	21
	miR-1273f	1693	-98	94	19
	miR-5585-5p	1740	-106	91	22
<i>ADIPOR2</i>	ID01700.3p-miR	1398	-119	90	23
<i>ADM</i>	ID00630.3p-miR	822	-113	93	21
	miR-5096	4107	-104	92	21
<i>ADRB3</i>	ID00305.3p-miR	2347	-121	88	24
	ID02868.3p-miR	2442	-115	92	23
	miR-466	2451	-110	95	23
	ID00436.3p-miR	2456	-108	93	23
	ID01030.3p-miR	2456, 2462	-113	93	23
<i>ADTRP</i>	ID00529.5p-miR	1109	-108	91	21
	miR-3152-5p	1454	-102	91	22
<i>AGTR2</i>	ID01213.5p-miR	2307	-121	90	23
<i>ALOX15</i>	miR-1273g-3p	2393	-115	98	21
<i>ANGPT2</i>	ID03006.5p-miR	3064	-121	89	24
	miR-5096	3151	-104	92	21
	miR-5585-3p	3220	-108	93	22
	miR-7110-3p	4996	-110	91	22
<i>APLN</i>	miR-3661	1260	-110	90	22
<i>APH1B</i>	ID01642.3p-miR	2230	-119	90	24
<i>APOL1</i>	miR-6731-3p	2050	-104	91	21
	miR-619-5p	2122	-115	95	22
	ID03437.5p-miR	2225	-96	92	22
	miR-1285-5p	2362	-102	91	21
	ID01237.3p-miR	2363	-115	90	24
<i>BRCA1</i>	miR-548n	2913	-96	90	22
	miR-5095	6405	-106	91	21
	miR-619-5p	6411	-119	98	22
	miR-5096	6485	-110	98	21
	miR-5585-3p	6553	-110	95	22
<i>CD59</i>	ID02412.3p-miR	1985	-98	92	21
	ID00101.3p-miR	6690	-117	93	22
<i>CDK5</i>	ID02221.3p-miR	1096	-125	89	24
<i>CHI3L1</i>	ID01707.5p-miR	1497	-110	93	22
<i>CXCL12</i>	ID00483.3p-miR	932	-119	90	23
<i>CXCL13</i>	miR-4326	830	-100	92	20
<i>CXCL16</i>	miR-1273g-3p	1674	-108	93	21
	miR-1273f	1706	-102	98	19
<i>CXCL5</i>	miR-567	1817	-108	91	23

Продолжение таблицы Б.3

1	2	3	4	5	6
<i>CYP27A1</i>	ID00964.5p-miR	2078	-119	90	24
<i>DAP</i>	miR-6762-5p	525	-119	90	23
<i>DKK1</i>	ID00436.3p-miR	1580	-106	91	23
<i>F11R</i>	miR-5095	1875	-106	91	21
	ID01640.5p-miR	1909	-117	89	24
	miR-5096	1946	-108	96	21
	miR-619-5p	2000	-113	93	22
	miR-5585-3p	2007	-106	91	22
	ID01360.3p-miR	3288	-104	91	21
	ID00367.5p-miR	3291	-110	90	22
	miR-1273g-3p	3297	-115	98	21
	miR-1273e	3340	-106	91	22
	miR-1972	3536	-110	90	22
	miR-466	4268	-106	91	23
	ID01030.3p-miR	4269	-108	89	23
	ID00436.3p-miR	4269,4271	-104	89	23
	miR-1273f	4344	-102	98	19
	miR-1273d	4345	-123	91	25
miR-1273e	4354	-115	98	22	
<i>FADS2</i>	ID01604.3p-miR	2407	-117	89	23
	ID00204.5p-miR	2712	-117	90	22
	miR-1224-3p	2762	-115	96	21
	ID01330.3p-miR	2803	-119	89	23
<i>FASLG</i>	ID00790.3p-miR	1595	-104	89	23
<i>FOXP3</i>	ID00047.3p-miR	1540	-108	91	21
	miR-762	1691	-125	92	22
	miR-5088-5p	2252	-123	92	24
<i>GAS6</i>	miR-1914-5p	2032	-115	90	22
	miR-1914-5p	2365	-115	90	22
	ID03062.3p-miR	2373	-119	90	22
<i>GPR132</i>	miR-1304-5p	3304	-104	91	22
	miR-1273d	3312	-123	91	25
<i>HMOX1</i>	miR-3155a	1227	-106	91	21
<i>HNFI1A</i>	miR-3605-5p	2564	-110	90	23
	ID00935.5p-miR	2771	-102	92	20
<i>ICAM1</i>	ID01030.3p-miR	2987	-108	89	23
	miR-466	2988	-106	91	23
	ID01360.3p-miR	3022	-104	91	21
	ID00367.5p-miR	3025	-110	90	22
	miR-1273g-3p	3031	-115	98	21
<i>ID3</i>	ID03371.3p-miR	974	-123	91	23
<i>IGF1</i>	miR-1273g-3p	6008	-113	96	21
<i>IGF1R</i>	ID01901.5p-miR	5113	-121	92	21
	ID00928.3p-miR	6030	-113	91	23
<i>IL10</i>	ID01332.3p-miR	1200	-110	90	22

Продолжение таблицы Б.3

1	2	3	4	5	6
<i>ITGA2</i>	miR-5095	5924	-106	91	21
	miR-619-5p	5930	-110	91	22
	miR-5096	6002	-110	98	21
<i>LCN2</i>	ID02229.3p-miR	682	-123	94	21
<i>LDLR</i>	miR-5095	3896	-110	95	21
	ID01332.3p-miR	3887	-110	90	22
	ID03149.5p-miR	3890	-113	90	22
	miR-619-5p	3902	-119	98	22
	ID00913.5p-miR	3923	-115	90	23
	ID03437.5p-miR	4004	-96	92	22
	miR-5585-3p	4042	-113	96	22
	miR-1285-5p	4148	-106	94	21
	miR-1303	4158	-106	91	22
	miR-1285-5p	4321	-102	91	21
	miR-619-5p	4378	-113	93	22
	miR-1285-5p	4450	-106	94	21
	miR-619-5p	4516	-113	93	22
	ID02566.3p-miR	4560	-110	90	22
	ID01836.5p-miR	4608	-115	92	23
	ID02991.3p-miR	4974	-89	91	21
<i>LMNA</i>	miR-4433b-5p	2259	-106	91	21
	miR-6124	2484	-106	96	20
	miR-520g-5p	2534	-106	91	23
<i>LPCAT3</i>	miR-1273a	1759	-119	90	25
	miR-1273f	1814	-100	96	19
	miR-1273e	1824	-108	93	22
	ID00611.5p-miR	1977	-115	89	23
	ID02880.3p-miR	2019	-108	91	22
	miR-1972	2020	-113	91	22
<i>LRP6</i>	miR-4693-3p	9159	-108	94	23
<i>LTA</i>	ID01127.3p-miR	1258	-98	92	21
	miR-5585-3p	2158	-106	91	22
	miR-5096	2846	-102	91	21
	ID03437.5p-miR	2877	-96	92	22
	ID01836.5p-miR	2999	-115	92	23
	miR-1285-5p	3013	-102	91	21
	miR-5096	3737	-108	96	21
	miR-619-5p	3797	-113	93	22
	miR-1285-5p	3903	-102	91	21
<i>MTHFR</i>	ID03245.5p-miR	3350	-117	89	24
	ID00345.3p-miR	6281	-119	89	23
	miR-5585-3p	6299	-108	93	22
	ID03407.3p-miR	6342	-108	91	22
	miR-1285-5p	6398	-104	92	21
	ID01811.5p-miR	6844	-117	93	22

Продолжение таблицы Б.3

1	2	3	4	5	6
	miR-5095	6854	-110	95	21
	miR-619-5p	6860	-115	95	22
	miR-5585-3p	7002	-110	95	22
	ID02175.3p-miR	7051	-113	93	22
<i>NOS1AP</i>	ID02430.3p-miR	3006	-121	89	23
	ID02513.5p-miR	4598	-102	91	22
	ID01727.5p-miR	4607÷4611(2)	-106	91	23
<i>NR4A2</i>	ID02299.5p-miR	2605÷2615(3)	-98	92	21
	ID00470.5p-miR	2606	-110	91	23
<i>NCEH1</i>	miR-6728-3p	3101	-106	91	21
<i>OLR1</i>	miR-574-5p	1503÷1505(2)	-113	93	23
	ID00470.5p-miR	1504÷1506(2)	-108	89	23
<i>PCSK9</i>	miR-6877-3p	2468	-110	91	21
<i>PDE4D</i>	ID02141.5p-miR	7731	-100	90	22
<i>PNPLA3</i>	miR-619-5p	2461	-113	93	22
	miR-5585-3p	2468	-108	93	22
	miR-5708	2259	-108	98	20
<i>PPARA</i>	ID00913.5p-miR	2293	-115	90	23
	miR-5096	2344	-104	92	21
	miR-1913	3949	-115	90	22
	ID01193.3p-miR	9118	-102	91	22
<i>PPARGCIA</i>	ID00436.3p-miR	2809÷2825(3)	-104÷-108	89÷93	23
	miR-466	2806÷2822(2)	-106	91	23
	ID01030.3p-miR	2811	-115	95	23
	ID01727.5p-miR	2824	-104	89	23
<i>PROC</i>	miR-6736-3p	1672	-106	93	21
<i>PSMA6</i>	ID02529.5p-miR	954	-106	93	20
<i>ROCK1</i>	miR-5010-3p	5650	-106	91	22
<i>RTN3</i>	miR-6785-5p	4652	-110	90	22
<i>SI00A9</i>	ID02629.5p-miR	436	-108	93	21
<i>SELPLG</i>	ID02248.5p-miR	1818	-106	94	20
<i>SOAT1</i>	miR-1273a	4733	-121	92	25
	miR-1273c	4735	-110	91	22
	ID01815.5p-miR	4953	-106	89	23
	miR-1285-3p	4962	-113	96	22
	miR-5684	4973	-98	92	20
	miR-1273g-3p	5484	-106	91	21
	ID01404.5p-miR	5523	-110	90	23
	miR-1273e	5528	-106	91	22
	miR-619-5p	5867	-110	91	22
	miR-5095	5996	-106	91	21
	miR-5585-3p	6009	-108	93	22
	miR-1285-5p	6150	-102	91	21
	miR-1303	6161	-106	91	22
<i>SOCS3</i>	miR-1237-3p	1854	-110	93	21

Продолжение таблицы Б.3

1	2	3	4	5	6
	ID00291.3p-miR	2034	-108	91	21
<i>TFPI</i>	ID01360.3p-miR	2694	-104	91	21
	ID00367.5p-miR	2697	-110	90	22
	miR-1273g-3p	2703	-115	98	21
<i>TIMP3</i>	miR-1224-5p	3267	-104	96	19
<i>TLR9</i>	ID00704.5p-miR	3779	-123	88	24
<i>TNC</i>	miR-5096	7909	-102	91	21
	miR-5585-3p	7989	-110	95	22
	ID01836.5p-miR	8073	-115	92	23
	miR-1285-5p	8088	-104	92	21
<i>TNFSF4</i>	ID01727.5p-miR	2489÷2493(2)	-106	91	23
	miR-466	2491÷2499(2)	-106	91	23
<i>TNFSF10</i>	miR-619-5p	1449	-110	91	22
	miR-619-5p	1582	-115	95	22
	miR-5585-3p	1589	-108	93	22
	ID02175.3p-miR	1638	-113	93	22
<i>TNFSF12</i>	miR-3151-5p	907	-108	93	21
<i>ZBTB46</i>	ID00648.5p-miR	2401	-125	92	22
	ID00382.5p-miR	3819	-113	93	20
	ID02460.5p-miR	4010	-117	90	22
	ID03288.5p-miR	4488	-117	90	23

Таблица Б.4 - Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов ИБС в 5'UTR

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>ABCA1</i>	miR-4435	331	-110	91	22
<i>ABCG8</i>	ID00122.5p-miR	55	-110	90	22
<i>ADORA2A</i>	miR-518a-5p	131	-102	94	20
	miR-520d-5p	131	-98	92	20
	miR-527	131	-102	94	20
	ID00254.3p-miR	188	-110	90	22
<i>AGT</i>	miR-3126-5p	326	-108	91	22
<i>ALDH2</i>	ID02142.3p-miR	8	-123	92	21
<i>ANKS1A</i>	ID00128.3p-miR	136	-113	91	22
<i>BRCA2</i>	ID01563.5p-miR	25	-115	93	21
<i>CCDC92</i>	ID02052.5p-miR	1	-132	89	24
	ID00517.5p-miR	3	-117	93	20
<i>CDK18</i>	miR-6124	63	-102	92	20
	ID01787.3p-miR	80	-115	89	23
	ID00929.5p-miR	192	-125	91	22
<i>CELSR2</i>	ID00457.3p-miR	15	-123	91	22

Продолжение таблицы Б.4

1	2	3	4	5	6
<i>CNR1</i>	miR-4743-3p	374	-100	92	21
<i>CSMD1</i>	miR-762	128	-127	94	22
	ID02600.3p-miR	133	-127	90	23
<i>CTCF</i>	ID02692.3p-miR	273	-127	91	23
<i>CXCL16</i>	ID01942.3p-miR	88	-119	93	21
	ID01263.5p-miR	439	-117	93	22
<i>CX3CR1</i>	ID01330.3p-miR	164	-119	89	23
<i>CYP2C8</i>	miR-4709-5p	49	-104	91	22
<i>DNMT1</i>	ID02052.5p-miR	137	-134	90	24
<i>DOCK7</i>	ID00061.3p-miR	3	-127	92	22
<i>EDNRA</i>	miR-4496	384	-108	91	22
<i>EGFR</i>	ID02457.3p-miR	89	-132	95	22
<i>EPHX2</i>	miR-6124	4	-104	94	20
	ID03324.3p-miR	72	-115	90	22
	miR-6749-3p	89	-113	91	21
<i>ESR2</i>	ID01280.3p-miR	41	-117	92	22
<i>F2RL3</i>	ID03225.3p-miR	118	-115	92	22
	ID02241.3p-miR	144	-108	91	22
<i>F5</i>	ID00323.3p-miR	7	-110	90	22
<i>FADS3</i>	ID00743.5p-miR	139	-106	91	22
<i>FOLH1</i>	ID01428.3p-miR	292	-132	91	24
<i>GSTP1</i>	ID00267.3p-miR	77	-115	93	21
	ID03331.3p-miR	91	-129	90	23
<i>HIF1A</i>	ID01675.5p-miR	55	-121	92	21
	ID02822.5p-miR	67	-127	91	23
<i>HMOX1</i>	ID01152.3p-miR	75	-113	95	20
<i>HTR2A</i>	ID00038.3p-miR	600	-104	91	21
<i>HTR2C</i>	ID02500.3p-miR	424	-119	90	22
<i>ICAM1</i>	ID00195.3p-miR	106	-117	89	23
<i>IL15</i>	ID01713.5p-miR	63	-115	92	20
<i>INSIG1</i>	ID02567.3p-miR	5	-115	93	20
	ID00500.3p-miR	53	-113	93	20
<i>KCNK5</i>	ID01038.5p-miR	161	-108	94	20
<i>KCNJ11</i>	miR-1273a	80	-119	90	25
	miR-1273c	82	-110	91	22
	ID01838.5p-miR	82	-110	88	24
	miR-1273g-3p	102	-113	96	21
	ID01656.3p-miR	133	-115	89	23
	ID01404.5p-miR	140	-115	93	23
	ID01334.3p-miR	337	-115	92	22
	ID02017.3p-miR	338	-115	90	22
<i>MEF2A</i>	miR-1972	341	-117	95	22
	miR-1273g-3p	271	-110	95	21
	miR-1273f	272	-110	95	21
<i>MMP2</i>	miR-1273g-3p	305	-100	96	19
	ID02014.5p-miR	264	-117	89	23

Продолжение таблицы Б.4

1	2	3	4	5	6
<i>NLRP3</i>	miR-1273g-3p	293	-108	93	21
	miR-1273e	336	-108	93	22
	miR-566	383	-102	94	19
	miR-1972	534	-119	97	22
<i>NOS1</i>	ID02207.5p-miR	594	-113	91	21
<i>NOS3</i>	ID02363.5p-miR	200	-123	88	24
<i>NPC1</i>	ID00551.3p-miR	34	-121	88	24
<i>PLA2G7</i>	miR-4722-5p	40	-119	90	23
<i>PON2</i>	ID02200.3p-miR	8	-119	90	22
<i>PPP1R17</i>	ID01693.5p-miR	187	-121	89	23
	miR-874-3p	272	-119	92	22
	ID00520.5p-miR	279	-121	90	22
<i>SELP</i>	ID03109.5p-miR	49	-106	94	21
<i>SERPINE1</i>	ID01098.3p-miR	30	-123	88	24
<i>SH2B3</i>	ID03037.3p-miR	83	-121	90	22
	ID02262.3p-miR	301	-119	89	23
<i>SMARCA4</i>	ID02430.3p-miR	18	-121	89	23
	miR-1273g-3p	268	-110	95	21
	miR-1273d	302	-125	92	25
<i>TCF21</i>	miR-7110-5p	252	-108	91	21
<i>TGFB1</i>	ID00795.5p-miR	186	-117	92	22
	miR-6824-5p	707	-113	90	22
<i>THRA</i>	ID01632.5p-miR	359	-121	89	23
	ID02911.5p-miR	361	-125	91	22
	ID02073.5p-miR	451	-104	91	21
<i>TIMP2</i>	ID00209.3p-miR	96	-110	93	20
<i>TRIB1</i>	ID01897.3p-miR	303	-123	88	24
	miR-4669	359	-113	91	22
	ID02572.5p-miR	360	-110	91	21

Таблица Б.5 - Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов ИБС в области CDS

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>ABCA1</i>	ID01769.5p-miR	967	-117	90	24
	ID01734.5p-miR	1795	-113	90	22
	ID01550.3p-miR	2113	-117	89	23
	ID00653.3p-miR	6416	-110	90	23
<i>ABCB1</i>	miR-6751-3p	2063	-106	93	21
<i>ABCC6</i>	miR-6851-3p	705	-108	93	21
<i>ABCG8</i>	ID03064.3p-miR	1727	-136	89	24
<i>ACE</i>	ID01879.5p-miR	94	-123	91	22
<i>ADORA2A</i>	ID02697.3p-miR	1360	-121	90	23

Продолжение таблицы Б.5

1	2	3	4	5	6
<i>AGTR1</i>	ID02795.5p-miR	102	-117	92	22
<i>ALDH2</i>	ID03270.3p-miR	153	-108	91	21
	miR-4687-3p	170	-110	91	21
	ID00223.5p-miR	1559	-119	89	23
<i>ANGPTL4</i>	ID01593.5p-miR	259	-134	100	23
	ID03320.3p-miR	567	-113	90	22
<i>ANKS1A</i>	miR-4687-3p	1853	-115	95	21
	ID01252.3p-miR	1937	-117	89	23
<i>APOA1</i>	ID00457.3p-miR	841	-123	91	22
<i>APOB</i>	ID00843.5p-miR	179	-119	90	23
	ID01613.5p-miR	2054	-93	92	20
<i>APOC2</i>	miR-623	173	-115	90	23
<i>APOE</i>	ID03402.5p-miR	643	-121	95	22
	ID03398.5p-miR	766	-115	93	20
	ID03261.5p-miR	768	-115	93	20
<i>C3</i>	ID02632.5p-miR	102	-106	91	21
	ID01190.5p-miR	2055	-136	89	24
<i>CCDC92</i>	miR-129-5p	974	-106	93	21
<i>CDKN2B</i>	ID02899.3p-miR	412	-132	89	24
<i>CELSR2</i>	miR-125a-3p	5801	-110	91	22
	ID01739.3p-miR	7753	-110	91	21
	ID00178.5p-miR	8114	-129	100	23
	ID02911.5p-miR	8691	-125	91	22
<i>CNDP1</i>	ID00564.5p-miR	285	-110	90	22
	ID00244.3p-miR	290	-117	89	23
	ID01183.3p-miR	526	-102	91	22
<i>COL4A2</i>	ID02462.5p-miR	717	-115	90	23
	miR-6885-3p	1399	-104	91	21
	ID02253.3p-miR	1680	-121	88	24
	miR-1204	2006	-102	91	21
	ID03016.3p-miR	2615	-121	89	23
	miR-6851-5p	3205	-117	90	23
	ID02381.3p-miR	4273	-127	90	24
<i>GPIBA</i>	ID00009.3p-miR	1325	-115	92	20
	ID02770.5p-miR	1325	-115	92	20
	ID00009.3p-miR	1364	-115	92	20
	ID02770.5p-miR	1364	-115	92	20
	ID00009.3p-miR	1403	-115	92	20
	ID02770.5p-miR	1403	-115	92	20
<i>CSMD1</i>	miR-6858-5p	8979	-117	92	22
<i>CTCF</i>	ID01624.5p-miR	2532	-123	91	24
	miR-1298-3p	2553	-104	92	21
<i>CXCR4</i>	miR-3119	736	-93	92	20
<i>CYBA</i>	ID01251.3p-miR	578	-119	92	22
<i>CYP3A5</i>	miR-6886-3p	582	-106	91	21
<i>DAB2IP</i>	ID00916.5p-miR	1049	-110	90	22

Продолжение таблицы Б.5

1	2	3	4	5	6
<i>DDAH2</i>	ID03484.3p-miR	281	-110	91	21
	miR-6812-3p	342	-110	91	21
<i>DNMT1</i>	ID00389.5p-miR	3797	-125	94	22
	ID03063.3p-miR	4833	-110	90	22
<i>EGFR</i>	ID02344.3p-miR	1779	-127	88	24
	miR-525-5p	1853	-102	91	21
<i>ENPP1</i>	ID03416.5p-miR	32	-119	93	20
<i>ESR1</i>	ID02606.5p-miR	409	-106	91	22
	ID02556.3p-miR	1852	-115	90	23
<i>F2</i>	ID00524.3p-miR	532	-119	100	21
<i>F7</i>	ID00290.5p-miR	215	-119	89	23
<i>FADS2</i>	ID01205.5p-miR	1447	-110	90	22
<i>FBXW7</i>	ID02514.3p-miR	1243	-108	93	22
<i>FGF2</i>	ID03153.3p-miR	344	-123	92	22
	ID02808.3p-miR	392	-125	91	23
<i>FOLH1</i>	miR-6809-3p	2529	-102	91	21
<i>GCKR</i>	ID00306.5p-miR	820	-119	92	22
<i>GPIBA</i>	ID01327.3p-miR	1532	-93	92	20
	miR-4632-3p	1812	-113	90	22
<i>GSTM1</i>	ID01955.3p-miR	462	-108	89	23
<i>HMGCR</i>	miR-3920	914	-98	90	22
<i>HNF1A</i>	ID01629.5p-miR	1139	-106	93	20
	ID02576.5p-miR	1463	-108	89	23
	ID03225.3p-miR	1825	-113	90	22
<i>HP</i>	ID00253.5p-miR	1178	-98	92	20
<i>ICAM1</i>	ID01656.3p-miR	323	-115	89	23
	miR-3621	325	-110	93	20
<i>IL1RL1</i>	miR-4275	936	-81	95	17
<i>IL6R</i>	ID01806.3p-miR	483	-125	89	23
<i>INSIG1</i>	ID03176.5p-miR	339	-117	95	21
	ID00951.5p-miR	414	-110	91	21
	ID00534.3p-miR	601	-117	89	23
<i>IRF8</i>	ID02728.5p-miR	786	-121	88	24
	miR-4725-3p	812	-113	90	22
<i>ITGB3</i>	ID02639.5p-miR	52	-115	89	23
<i>ITIH4</i>	ID00354.3p-miR	1682	-100	92	20
<i>KCNJ11</i>	miR-3676-3p	1430	-102	92	20
<i>KCNK5</i>	ID02928.3p-miR	1314	-123	89	24
	ID00984.5p-miR	1696	-125	91	24
<i>KIF6</i>	miR-6852-3p	1230	-87	95	17
<i>LCAT</i>	miR-1268a	107	-102	94	18
	miR-3666	627	-102	91	21
	miR-6792-5p	1305	-106	91	21
<i>LDLR</i>	miR-6751-5p	1437	-115	90	23
	ID00376.5p-miR	2452	-108	96	20
<i>LRP1</i>	ID01709.3p-miR	486	-117	93	22

Продолжение таблицы Б.5

1	2	3	4	5	6
	ID00159.5p-miR	2848	-110	91	22
	miR-1911-3p	4324	-102	92	20
	miR-6879-5p	8790	-113	90	22
	ID02754.5p-miR	12102	-108	91	21
	ID02173.3p-miR	13294	-106	91	21
<i>LTA</i>	miR-6831-5p	581	-117	90	24
<i>MADD</i>	ID02815.3p-miR	516	-115	95	21
<i>MEF2A</i>	ID02266.5p-miR	1831	-104	94	20
<i>MEFV</i>	miR-6813-5p	1132	-115	90	23
<i>MLXIPL</i>	miR-3130-3p	137	-106	91	21
	miR-4505	1428	-98	94	18
	miR-5196-5p	1439	-113	90	22
	miR-4505	2083	-98	94	18
	miR-3926	2466	-104	92	21
<i>MMP2</i>	ID02146.5p-miR	379	-125	91	23
	miR-1285-5p	1375	-104	92	21
	ID01636.5p-miR	1681	-108	91	21
	ID01456.3p-miR	1691	-113	90	22
<i>MMP3</i>	ID00314.3p-miR	132	-119	93	23
<i>MMP9</i>	ID01341.5p-miR	219	-113	90	22
	ID01104.5p-miR	698	-113	93	22
<i>MTRR</i>	ID00723.5p-miR	1751	-108	89	23
<i>NLRP3</i>	ID00662.3p-miR	3638	-102	92	20
<i>NOS1</i>	miR-512-3p	930	-106	91	22
<i>NOS3</i>	miR-6501-3p	982	-115	90	23
	ID01035.3p-miR	2946	-123	89	24
	ID03410.5p-miR	3073	-117	89	24
	ID01598.3p-miR	3599	-117	90	22
<i>NPC1</i>	miR-4459	1031	-119	93	22
<i>NPC1L1</i>	ID01052.3p-miR	807	-104	91	21
	miR-3129-5p	1491	-104	92	22
	ID01017.3p-miR	1793	-136	93	24
	ID01018.3p-miR	2221	-123	88	24
	miR-3130-5p	2223	-108	91	21
	ID01029.5p-miR	2937	-117	92	22
	miR-1273g-3p	3212	-108	93	21
	miR-1273f	3245	-98	94	19
	miR-4478	3473	-91	96	17
miR-7160-3p	4131	-106	91	21	
<i>PCSK9</i>	ID01810.3p-miR	1052	-115	89	23
<i>PON1</i>	miR-5003-3p	330	-100	92	21
<i>PPP1R3B</i>	miR-4740-5p	903	-110	90	22
<i>SELE</i>	ID03022.3p-miR	829	-100	90	22
<i>SERPINE1</i>	miR-4758-3p	276	-119	90	23
	ID01786.5p-miR	542	-125	88	24
<i>SH2B3</i>	ID01959.3p-miR	407	-117	92	21

Продолжение таблицы Б.5

1	2	3	4	5	6
	ID01662.3p-miR	515	-127	90	23
	ID00744.3p-miR	679	-127	91	23
<i>SIRT1</i>	miR-4767	235	-134	94	23
	ID03324.3p-miR	435	-115	90	22
<i>SMARCA4</i>	miR-4294	898	-91	96	17
	ID01211.3p-miR	656	-123	94	23
	ID01345.3p-miR	972	-127	90	23
	miR-762	1051	-123	91	22
<i>TG</i>	ID03324.3p-miR	5080	-119	93	22
	miR-6877-3p	4672	-110	91	21
<i>TGFBI</i>	ID01666.3p-miR	8231	-121	89	24
	miR-6742-5p	2046	-110	90	22
<i>TFR2</i>	ID02687.5p-miR	1093	-115	89	23
	miR-5571-3p	1181	-100	94	19
	ID02473.3p-miR	2054	-121	89	23
	ID02288.5p-miR	2305	-115	89	23
<i>THRA</i>	ID01676.3p-miR	1931	-108	91	22
<i>THSD7A</i>	ID02294.5p-miR	324, 330	-136	93	24
	miR-4670-5p	1790	-102	91	22
	miR-578	2809	-100	92	21
<i>TIMP2</i>	ID00098.5p-miR	901	-127	90	23
<i>TNF</i>	ID02050.3p-miR	230	-121	92	23
<i>TRIB1</i>	ID03208.5p-miR	756	-127	90	24
<i>VWF</i>	miR-202-3p	574	-98	92	20
	ID01238.5p-miR	5029	-127	90	24

Таблица Б.6 - Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов ИБС в 3'UTR

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA
1	2	3	4	5	6
<i>ABO</i>	ID01694.5p-miR	1094	-117	92	22
	ID01382.3p-miR	1125	-113	93	20
	miR-4455	1305	-83	95	17
	miR-4455	1379	-83	95	17
<i>ACE</i>	ID00850.3p-miR	4068	-117	90	22
	miR-4516	4114	-96	96	17
	ID00092.3p-miR	4657	-110	90	22
	ID03405.3p-miR	4792	-106	91	21
<i>ADIPOQ</i>	ID01360.3p-miR	1651	-104	91	21
	miR-1273f	1693	-98	94	19
	miR-5585-5p	1740	-106	91	22
<i>AGTR2</i>	ID01213.5p-miR	2307	-121	90	23
<i>ANGPT2</i>	ID03006.5p-miR	3064	-121	89	24

Продолжение таблицы Б.6

1	2	3	4	5	6
	ID02744.3p-miR	3071	-102	91	22
<i>APLNR</i>	ID00616.5p-miR	1981	-119	89	24
<i>AS3MT</i>	ID02744.3p-miR	1375	-102	91	22
	miR-619-5p	1382	-117	96	22
	ID00913.5p-miR	1403	-117	92	23
	miR-5096	1456	-106	94	21
	miR-1285-5p	1626	-104	92	21
	miR-1273g-3p	1801	-108	93	21
	miR-1273e	1844	-106	91	22
	ID02017.3p-miR	2038	-115	90	22
	miR-1972	2041	-115	93	22
	ID00112.5p-miR	10723	-102	91	21
	ID02744.3p-miR	10738	-104	92	22
	miR-619-5p	10745	-117	96	22
	miR-1285-5p	10820	-102	91	21
ID02199.5p-miR	10821	-113	90	23	
<i>CD36</i>	miR-619-5p	4041	-121	100	22
	miR-5096	4107	-104	92	21
<i>CDK18</i>	miR-4487	2501	-100	94	19
<i>CHI3L1</i>	ID01707.5p-miR	1497	-110	93	22
<i>CSMD1</i>	miR-1277-5p	13273	-100	92	24
	ID01182.5p-miR	13931	-119	90	24
<i>CTCF</i>	ID02282.5p-miR	3865	-108	91	22
<i>CTH</i>	miR-5095	1958	-108	93	21
	miR-5585-3p	2108	-106	91	22
<i>CXCL12</i>	ID00483.3p-miR	932	-119	90	23
<i>CXCL16</i>	miR-1273g-3p	1672	-108	93	21
	miR-1273g-3p	1673	-108	93	21
	miR-1273f	1706	-102	98	19
<i>CYP3A4</i>	miR-5095	2286	-106	91	21
	miR-619-5p	2292	-115	95	22
	miR-5096	2366	-106	94	21
	miR-6751-3p	2533	-104	91	21
<i>EBF1</i>	miR-10a-3p	4920	-100	90	22
<i>EDNI</i>	miR-548az-5p	1222	-100	90	22
<i>ENPP1</i>	ID01838.5p-miR	6751	-117	93	24
<i>ESR1</i>	ID03196.3p-miR	3339	-121	88	24
	miR-6879-5p	3592	-113	90	22
<i>F2RL3</i>	miR-619-5p	1531	-119	98	22
	miR-5096	1605	-102	91	21
	miR-619-5p	1666	-110	91	22
	miR-5585-3p	1673	-108	93	22
	miR-619-5p	1861	-110	91	22
	miR-1285-5p	1935	-102	91	21
	miR-5585-3p	2007	-106	91	22
	ID01836.5p-miR	2091	-117	93	23

Продолжение таблицы Б.6

1	2	3	4	5	6
	miR-1285-5p	2106	-102	91	21
	miR-619-5p	2187	-113	93	22
	miR-5096	2261	-102	91	21
	ID01836.5p-miR	2426	-115	92	23
<i>F7</i>	ID01352.3p-miR	1561	-115	90	23
	ID03324.3p-miR	1561	-115	90	22
	miR-1909-5p	2993	-110	91	21
<i>FADS2</i>	ID01604.3p-miR	2407	-117	89	23
	ID00204.5p-miR	2712	-117	90	22
	miR-1224-3p	2762	-115	96	21
	ID01330.3p-miR	2803	-119	89	23
<i>FADS3</i>	ID00022.3p-miR	1515	-108	91	21
<i>FCGR2A</i>	miR-1273g-3p	1509	-115	98	21
<i>FGB</i>	ID02068.5p-miR	2081	-121	89	24
	miR-5096	2170	-108	96	21
	ID01836.5p-miR	2291	-113	90	23
	miR-1285-5p	2305	-106	94	21
<i>FGF2</i>	ID00319.3p-miR	2289	-102	89	23
	ID01332.3p-miR	2845	-113	91	22
	ID03149.5p-miR	2848	-115	92	22
	miR-1285-5p	3097	-102	91	21
<i>FTO</i>	miR-1273g-3p	3671	-106	91	21
<i>GCKR</i>	ID02928.3p-miR	1956	-121	88	24
<i>GHR</i>	miR-1273c	3879	-113	93	22
	miR-1273f	3931	-98	94	19
	ID02880.3p-miR	4139	-108	91	22
<i>HFE</i>	miR-5095	2195	-110	95	21
<i>HMOX1</i>	miR-3155a	1227	-106	91	21
<i>HNF1A</i>	miR-3605-5p	2564	-110	90	23
	ID00935.5p-miR	2771	-102	92	20
<i>HTR2A</i>	miR-4452	3377	-104	91	23
	miR-1285-5p	3406	-106	94	21
	miR-1285-5p	3578	-108	96	21
<i>HTR2C</i>	miR-3942-3p	2281	-91	91	21
<i>ICAM1</i>	ID01030.3p-miR	2987	-108	89	23
	ID01360.3p-miR	3022	-104	91	21
	ID00367.5p-miR	3025	-110	90	22
<i>IGF1</i>	miR-1273g-3p	6008	-113	96	21
<i>IGFBP3</i>	ID01696.3p-miR	1753	-108	91	21
<i>IL6R</i>	ID00913.5p-miR	3063	-115	90	23
<i>IL10</i>	ID01332.3p-miR	1200	-110	90	22
	miR-5095	1209	-115	98	21
	miR-619-5p	1215	-119	98	22
	miR-5096	1289	-106	94	21
<i>IL6R</i>	miR-6809-3p	2603	-102	91	21
	miR-1273h-3p	3232	-117	93	22

Продолжение таблицы Б.6

1	2	3	4	5	6
	miR-5095	4089	-115	98	21
	miR-619-5p	4095	-115	95	22
	miR-3921	4983	-108	91	23
<i>ITGA2</i>	miR-5095	5924	-106	91	21
	miR-619-5p	5930	-110	91	22
	miR-5096	6002	-110	98	21
<i>ITGB3</i>	miR-7107-5p	2924	-117	92	22
	miR-3126-5p	3350	-113	95	22
<i>KCNJ11</i>	ID03288.5p-miR	2844	-115	89	23
	miR-4769-3p	2915	-110	90	22
	miR-3664-3p	3052	-102	91	22
<i>KCNK5</i>	ID01830.5p-miR	2671	-100	92	20
	ID01169.5p-miR	2841	-119	90	23
	ID02794.3p-miR	2973	-108	93	22
	ID02571.5p-miR	3427	-117	90	22
<i>KIF6</i>	ID00666.3p-miR	3234	-113	91	22
<i>LDLR</i>	ID01332.3p-miR	3887	-110	90	22
	ID03149.5p-miR	3890	-113	90	22
	miR-5095	3896	-110	95	21
	miR-619-5p	3902	-119	98	22
	ID00913.5p-miR	3923	-115	90	23
	ID03437.5p-miR	4004	-96	92	22
	miR-5585-3p	4042	-113	96	22
	miR-1285-5p	4148	-106	94	21
	miR-1303	4158	-106	91	22
	miR-1285-5p	4321	-102	91	21
	miR-619-5p	4377	-113	93	22
	miR-619-5p	4378	-113	93	22
	miR-1285-5p	4450	-106	94	21
	miR-619-5p	4516	-113	93	22
	ID02566.3p-miR	4560	-110	90	22
	ID01836.5p-miR	4608	-115	92	23
	ID02991.3p-miR	4974	-89	91	21
<i>LRP1</i>	miR-3926	14288	-102	91	21
<i>LTA</i>	ID01127.3p-miR	1258	-98	92	21
<i>MEF2A</i>	miR-1277-5p	2196	-98	90	24
<i>MEFV</i>	miR-1273g-3p	2876	-113	96	21
	miR-1273f	2909	-102	98	19
	miR-1273e	2919	-106	91	22
	ID02017.3p-miR	3117	-115	90	22
	miR-1972	3120	-113	91	22
	ID01360.3p-miR	3180	-106	93	21
	miR-1273g-3p	3188	-115	98	21
	miR-566	3275	-102	94	19
	miR-1972	3427	-113	91	22
<i>MLXIPL</i>	ID02868.3p-miR	3189	-115	92	23

Продолжение таблицы Б.6

1	2	3	4	5	6
	miR-6760-5p	2996	-113	90	23
<i>MTHFR</i>	ID03245.5p-miR	3350	-117	89	24
	ID00345.3p-miR	6281	-119	89	23
	miR-5585-3p	6299	-108	93	22
	ID03407.3p-miR	6342	-108	91	22
	miR-1285-5p	6398	-104	92	21
	ID01811.5p-miR	6844	-117	93	22
	miR-5095	6854	-110	95	21
	miR-619-5p	6860	-115	95	22
	miR-5585-3p	7002	-110	95	22
<i>MTR</i>	miR-1273a	4994	-119	90	25
	miR-1273g-3p	5016	-108	93	21
	miR-5585-3p	9583	-106	91	22
<i>NOS1</i>	miR-6811-3p	5464	-106	91	21
	miR-1236-5p	6999	-108	91	22
	miR-1273g-3p	8383	-106	91	21
	miR-619-5p	9182	-113	93	22
	ID01237.3p-miR	9425	-113	88	24
	miR-1303	10418	-113	96	22
	miR-5095	11411	-106	91	21
	ID02175.3p-miR	11608	-110	91	22
<i>NQO1</i>	miR-1273g-3p	1681	-115	98	21
	miR-2054	2560	-91	90	23
<i>PCSK9</i>	miR-6877-3p	2468	-110	91	21
<i>PPARA</i>	miR-5708	2259	-108	98	20
	ID00913.5p-miR	2293	-115	90	23
	miR-5096	2344	-104	92	21
	miR-1913	3949	-115	90	22
	ID01193.3p-miR	9118	-102	91	22
<i>PPP1R3B</i>	miR-5095	2123	-106	91	21
	miR-619-5p	2129	-117	96	22
	ID00913.5p-miR	2150	-117	92	23
	miR-5585-3p	2271	-106	91	22
	miR-1285-5p	2370	-106	94	21
	miR-619-5p	2760	-113	93	22
	miR-5096	2834	-110	98	21
<i>PRKAR2B</i>	miR-200b-3p	1105	-108	90	22
	ID02935.3p-miR	1849	-104	92	20
<i>NPC1L1</i>	ID01202.5p-miR	4192	-106	91	22
<i>NQO1</i>	ID01404.5p-miR	1719	-110	90	23
<i>SELPLG</i>	ID02248.5p-miR	1818	-106	94	20
<i>SH2B3</i>	miR-6812-3p	3015	-110	91	21
	miR-1273g-3p	3749	-106	91	21
	miR-1273f	3782	-102	98	19
	miR-4758-3p	4608	-121	92	23
<i>TFPI</i>	ID01360.3p-miR	2694	-104	91	21

Продолжение таблицы Б.6

1	2	3	4	5	6
	ID00367.5p-miR	2697	-110	90	22
	miR-1273g-3p	2703	-115	98	21
<i>THSD7A</i>	miR-574-5p	7941	-115	95	23
<i>TIMP2</i>	ID01941.5p-miR	1427	-117	89	24
	miR-1234-5p	1686	-123	92	21
	miR-1234-5p	1687	-123	92	21
<i>VKORC1</i>	miR-3679-5p	830	-115	92	23

Таблица Б.7 - Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов инфаркта миокарда в 5'UTR

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA , нт
1	2	3	4	5	6
<i>ABCA1</i>	miR-4435	331	-110	91	22
<i>ADRB1</i>	miR-1587	31	-106	93	20
<i>AGT</i>	miR-3126-5p	326	-108	91	22
<i>ALDH2</i>	ID02142.3p-miR	8	-123	92	21
<i>ALMS1</i>	ID00564.5p-miR	75	-110	90	22
	ID01749.3p-miR	76	-119	90	23
<i>ALOX5</i>	ID00909.3p-miR	68	-121	90	23
<i>AP3D1</i>	ID02115.5p-miR	128	-121	92	21
	miR-1910-5p	143	-110	91	21
	miR-1910	143	-110	91	21
<i>CD40</i>	ID00216.3p-miR	10	-123	91	23
<i>CHGA</i>	ID00073.3p-miR	150	-117	92	20
	ID01076.5p-miR	155	-117	93	21
	ID02931.3p-miR	247	-113	91	21
<i>CHN2</i>	ID00577.3p-miR	37	-104	92	20
	ID03332.3p-miR	371	-134	90	24
<i>CLEC16A</i>	miR-6743-3p	86	-119	92	23
	miR-3960	119	-115	92	20
<i>CYP2C8</i>	miR-4709-5p	49	-104	91	22
<i>DDAH2</i>	ID01272.3p-miR	185	-121	88	24
<i>DPP4</i>	ID02385.3p-miR	369	-108	93	20
<i>DNASE1</i>	miR-619-5p	500	-110	91	22
	ID01263.5p-miR	594	-113	90	22
	miR-5095	595	-106	91	21
	miR-619-5p	601	-119	98	22
	ID00913.5p-miR	622	-117	92	23
	miR-5096	673	-102	91	21
	ID00345.3p-miR	723	-119	89	23
	miR-619-5p	734	-110	91	22
	miR-5585-3p	741	-106	91	22
miR-5585-3p	741	-106	91	22	

Продолжение таблицы Б.7

1	2	3	4	5	6
	miR-1303	986	-108	93	22
<i>DRD1</i>	ID00955.3p-miR	50	-110	91	21
	ID03078.3p-miR	50	-115	89	23
	miR-6783-3p	595	-108	91	22
<i>F2R</i>	miR-4508	54	-102	96	17
	ID02822.5p-miR	56	-129	92	23
	ID02781.3p-miR	59	-119	95	20
<i>FADS3</i>	ID00743.5p-miR	139	-106	91	22
	ID03332.3p-miR	186	-134	90	24
	ID01336.3p-miR	193	-136	89	24
	ID01520.3p-miR	249	-123	92	21
<i>FNI</i>	miR-6892-3p	16	-110	93	21
	ID01723.5p-miR	109	-115	90	23
	miR-1914-3p	229	-117	90	22
<i>GAA</i>	ID02363.5p-miR	108	-123	88	24
	ID01889.3p-miR	173	-125	94	22
<i>GATA2</i>	ID00499.3p-miR	210	-115	90	22
	ID02935.3p-miR	314	-138	94	24
	ID02950.3p-miR	412	-125	89	23
	ID03221.5p-miR	413	-115	93	20
	ID00722.5p-miR	415	-115	95	20
	ID03305.5p-miR	415	-113	93	20
<i>GCLC</i>	ID02254.5p-miR	21	-119	92	21
	ID01098.3p-miR	296	-123	88	24
	ID01440.3p-miR	372	-132	90	23
	ID00149.3p-miR	451	-113	90	22
	ID01352.3p-miR	453	-115	90	23
	ID03324.3p-miR	455	-119	93	22
<i>GSTP1</i>	ID00267.3p-miR	77	-115	93	21
	ID03331.3p-miR	91	-129	90	23
<i>HMGA1</i>	ID02247.3p-miR	350	-117	92	21
<i>HMOX1</i>	ID01152.3p-miR	75	-113	95	20
<i>HSPA12B</i>	ID01651.5p-miR	36	-119	92	22
<i>ICAM1</i>	ID00195.3p-miR	106	-117	89	23
<i>IGFBP1</i>	miR-6869-5p	161	-119	92	22
	ID02057.3p-miR	230	-115	93	20
<i>IL6R</i>	ID01774.5p-miR	329	-129	90	23
<i>ILF3</i>	ID02648.5p-miR	167	-123	89	23
	ID02761.3p-miR	185	-134	90	24
<i>KCNMA1</i>	ID03120.3p-miR	36	-117	92	21
<i>KDR</i>	ID02534.5p-miR	143	-119	92	22
<i>KLF4</i>	ID01293.5p-miR	246	-123	91	22
<i>LAMA3</i>	ID03332.3p-miR	13	-138	93	24
<i>LRP8</i>	ID02833.5p-miR	16	-127	95	22
<i>LPL</i>	miR-4430	287	-96	94	18
<i>MEF2A</i>	miR-1273g-3p	271	-110	95	21

Продолжение таблицы Б.7

1	2	3	4	5	6
	miR-1273f	305	-100	96	19
<i>MMP2</i>	ID00278.3p-miR	110	-123	89	23
	ID01310.3p-miR	113	-121	92	22
	ID03037.3p-miR	115	-121	90	22
	ID03280.3p-miR	115	-121	90	22
	ID03345.5p-miR	124	-127	90	24
	ID03368.3p-miR	125	-117	89	23
	ID02014.5p-miR	264	-117	89	23
<i>MYBL2</i>	ID01476.3p-miR	107	-136	93	23
	miR-4673	147	-113	90	22
	ID02126.5p-miR	164	-125	92	22
<i>NAMPT</i>	ID01382.3p-miR	9	-117	96	20
	miR-6781-5p	284	-115	93	21
<i>NOS3</i>	ID02363.5p-miR	200	-123	88	24
<i>OPAI</i>	ID02800.3p-miR	161	-121	90	22
<i>P2RY2</i>	ID02502.3p-miR	47	-117	90	22
	ID02823.3p-miR	49	-119	92	22
	ID02254.5p-miR	73	-119	92	21
<i>PDE4D</i>	ID01310.3p-miR	66	-121	92	22
<i>PROCR</i>	miR-6779-5p	70	-110	91	21
<i>PTGS2</i>	ID03397.3p-miR	108	-123	92	21
<i>PTX3</i>	miR-6866-5p	36	-106	91	23
<i>SCAP</i>	ID00757.3p-miR	23	-108	91	21
<i>SCN5A</i>	miR-4447	99	-89	95	17
	ID00024.5p-miR	105	-119	93	21
<i>SELP</i>	ID03109.5p-miR	49	-106	94	21
<i>SERPINE1</i>	ID01098.3p-miR	30	-123	88	24
<i>SGP1</i>	ID01018.3p-miR	48	-123	88	24
<i>SH2B1</i>	ID01626.3p-miR	36	-134	89	24
	ID00467.5p-miR	225	-110	91	21
<i>SHH</i>	ID02430.3p-miR	12	-121	89	23
<i>SLC5A3</i>	ID00754.3p-miR	165	-102	91	21
<i>SOCS3</i>	ID02002.5p-miR	53	-110	96	18
	ID02770.5p-miR	58	-115	92	20
	ID02781.3p-miR	59	-115	92	20
	ID00704.5p-miR	62	-125	89	24
<i>SOD1</i>	miR-634	47	-108	91	22
<i>STAT3</i>	ID00570.3p-miR	28	-115	92	22
<i>TFAM</i>	ID01734.5p-miR	25	-113	90	22
	ID00611.5p-miR	221	-117	90	23
<i>TGFB1</i>	miR-6786-5p	87	-119	93	21
	ID00795.5p-miR	186	-117	92	22
	miR-6824-5p	707	-113	90	22
<i>TGFBRI</i>	ID01590.3p-miR	16	-117	92	22
	ID02174.5p-miR	38	-123	89	23
<i>THBS1</i>	ID01652.3p-miR	113	-129	92	23

Продолжение таблицы Б.7

1	2	3	4	5	6
<i>USP25</i>	ID00740.3p-miR	26	-113	91	21
<i>VAPA</i>	ID00457.3p-miR	219	-125	92	22
	ID02064.5p-miR	221	-129	90	23
	ID01157.5p-miR	223	-115	92	20
	ID01675.5p-miR	259	-123	94	21
<i>ZNF202</i>	ID01770.3p-miR	70	-123	94	22

Таблица Б.8 - Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов инфаркта миокарда в CDS

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA, нт
1	2	3	4	5	6
<i>ABCA1</i>	ID00653.3p-miR	6416	-110	90	23
<i>ABCC6</i>	miR-6851-3p	705	-108	93	21
	ID01769.5p-miR	967	-117	90	24
	ID01734.5p-miR	1795	-113	90	22
	ID01550.3p-miR	2113	-117	89	23
<i>ACE</i>	ID00403.3p-miR	60	-117	93	21
	ID00522.5p-miR	62	-125	89	23
	ID02294.5p-miR	64	-132	90	24
	ID01879.5p-miR	94	-123	91	22
<i>ADAM8</i>	ID01242.3p-miR	1365	-123	89	24
	miR-6742-5p	1981	-110	90	22
	miR-671-5p	2232	-119	90	23
	ID00355.5p-miR	2233	-119	89	24
<i>ADAMTS7</i>	ID02835.3p-miR	280	-117	92	22
	ID01310.3p-miR	877	-121	92	22
	miR-103a-3p	1459	-110	91	23
	ID01919.5p-miR	2570	-108	89	23
	ID02607.3p-miR	2856	-113	90	22
	miR-4489	3273	-106	91	21
	miR-3188	3537	-115	90	23
	ID03030.3p-miR	5030	-125	89	24
<i>ADRA2B</i>	ID01044.5p-miR	459	-115	92	21
	ID02233.3p-miR	465	-121	92	21
	ID00777.3p-miR	882	-115	92	23
	ID01768.3p-miR	889	-113	90	22
<i>ADRB1</i>	miR-3665	1401	-106	98	18
<i>AGTR1</i>	ID02795.5p-miR	102	-117	92	22
<i>AHSG</i>	miR-6794-5p	955	-108	93	20
<i>ALDH2</i>	ID03270.3p-miR	153	-108	91	21
	miR-4687-3p	170	-110	91	21
	ID00223.5p-miR	1559	-119	89	23

Продолжение таблицы Б.8

1	2	3	4	5	6
<i>ALMS1</i>	ID00797.3p-miR	12109	-110	90	22
<i>ALOX12</i>	miR-4506	1046	-98	92	20
<i>AP3D1</i>	ID02144.5p-miR	1836	-113	90	22
<i>APOA1</i>	ID00457.3p-miR	841	-123	91	22
<i>APOB</i>	ID00843.5p-miR	179	-119	90	23
	ID01613.5p-miR	2054	-93	92	20
<i>APOE</i>	ID03402.5p-miR	643	-121	95	22
	ID03398.5p-miR	766	-115	93	20
	ID03261.5p-miR	768	-115	93	20
<i>ARG1</i>	miR-6878-3p	760	-104	92	21
<i>BRAP</i>	miR-1908-5p	233	-113	91	21
	miR-1908	233	-113	91	21
<i>BTN2A1</i>	ID00425.5p-miR	280	-121	88	24
<i>C3</i>	ID02632.5p-miR	102	-106	91	21
	ID01190.5p-miR	2055	-136	89	24
<i>C4B</i>	miR-4257	4631	-98	96	18
	ID03420.3p-miR	5141	-123	91	24
<i>CASR</i>	ID01787.3p-miR	2421	-115	89	23
<i>CCL5</i>	ID01632.5p-miR	181	-121	89	23
<i>CDKN1C</i>	ID01313.3p-miR	360	-110	91	21
	miR-3714	560	-110	90	22
	ID00915.3p-miR	1026	-127	88	24
<i>CDKN2B</i>	ID02899.3p-miR	412	-132	89	24
<i>CHGA</i>	ID01531.3p-miR	766	-115	89	23
	ID01352.3p-miR	770	-119	93	23
	ID03324.3p-miR	774	-115	90	22
	ID01352.3p-miR	943	-115	90	23
	ID03324.3p-miR	945	-115	90	22
	ID03387.3p-miR	1331	-127	90	24
	ID03324.3p-miR	1335	-117	92	22
	miR-6886-3p	1337	-108	93	21
<i>CLEC16A</i>	ID01734.5p-miR	3005	-119	95	22
<i>COL4A2</i>	ID02462.5p-miR	717	-115	90	23
	miR-6885-3p	1399	-104	91	21
	ID02253.3p-miR	1680	-121	88	24
	miR-1204	2006	-102	91	21
	ID03016.3p-miR	2615	-121	89	23
	miR-6851-5p	3205	-117	90	23
	ID02381.3p-miR	4273	-127	90	24
<i>CRY2</i>	ID00978.5p-miR	879	-119	90	22
	miR-4282	1295	-85	95	18
<i>CXCR4</i>	miR-3119	736	-93	92	20
<i>CYP1A2</i>	miR-6894-5p	514	-123	92	24
<i>DDAH2</i>	ID03484.3p-miR	281	-110	91	21
	miR-6812-3p	342	-110	91	21
<i>DOT1L</i>	ID01086.3p-miR	1113	-121	89	23

Продолжение таблицы Б.8

1	2	3	4	5	6
	ID03311.5p-miR	1761	-106	91	21
	ID00757.5p-miR	2659	-113	90	23
	ID00207.5p-miR	2711	-121	92	23
	ID03330.3p-miR	2874	-119	90	22
	ID00485.5p-miR	3924	-108	93	20
	miR-6872-3p	4185	-113	91	21
	ID02933.5p-miR	4616	-110	90	22
<i>ENPP1</i>	ID03416.5p-miR	32	-119	93	20
<i>ESR1</i>	ID02606.5p-miR	409	-106	91	22
	ID02556.3p-miR	1852	-115	90	23
<i>FGF2</i>	ID03153.3p-miR	344	-123	92	22
	ID02808.3p-miR	392	-125	91	23
<i>FNI</i>	miR-6756-5p	1155	-123	92	23
	ID02776.5p-miR	1392	-110	90	22
	miR-3926	2595	-104	92	21
<i>FOXO3</i>	miR-935	557	-119	92	23
	ID01476.3p-miR	736	-134	91	23
<i>GAA</i>	ID00379.3p-miR	551	-110	90	22
	ID01097.3p-miR	2277	-110	91	21
	miR-6857-3p	2599	-104	91	21
	miR-3155b	2837	-96	94	18
<i>GATA2</i>	ID02697.3p-miR	859	-119	89	23
	ID02693.3p-miR	863	-115	92	21
	ID01170.3p-miR	877	-125	89	24
	ID00365.3p-miR	1111	-117	89	23
<i>GCLC</i>	miR-545-5p	1129	-93	90	22
<i>GHRL</i>	miR-4686	140	-110	91	23
<i>GJA4</i>	ID02047.5p-miR	401	-121	90	22
	miR-6894-3p	798	-108	93	21
<i>GNB3</i>	miR-6736-3p	1167	-104	91	21
<i>GP6</i>	miR-630	675	-108	94	22
	ID01653.5p-miR	964	-132	89	24
<i>GSTM1</i>	ID01955.3p-miR	462	-108	89	23
<i>HAND1</i>	ID00073.3p-miR	424	-117	92	20
	ID01017.3p-miR	424	-129	88	24
	miR-6729-5p	448	-119	90	22
<i>HMGAI</i>	ID01717.3p-miR	550	-115	90	23
	miR-4290	761	-98	94	19
	miR-4432	776	-96	92	20
<i>HNRNPUL1</i>	miR-6165	867	-104	96	19
<i>HSPA12B</i>	ID01610.5p-miR	1102	-110	91	21
	miR-662	1402	-110	93	21
	ID02300.3p-miR	2072	-129	90	24
	ID03092.3p-miR	2073	-127	88	24
<i>ICAM1</i>	ID01656.3p-miR	323	-115	89	23
	miR-3621	325	-110	93	20

Продолжение таблицы Б.8

1	2	3	4	5	6
<i>IL6R</i>	ID01806.3p-miR	483	-125	89	23
<i>IL12B</i>	miR-6893-3p	788	-113	90	22
<i>IL19</i>	miR-24-1-5p	980	-104	91	22
<i>ILF3</i>	ID00091.5p-miR	1325	-117	89	23
	ID00423.3p-miR	2272	-113	90	23
<i>ITGB3</i>	ID02639.5p-miR	52	-115	89	23
<i>ITIH4</i>	ID00354.3p-miR	1682	-100	92	20
<i>KCNJ11</i>	miR-3676-3p	1430	-102	92	20
<i>KCNMA1</i>	ID01310.3p-miR	203÷215 (4)	-119÷-125	90÷95	22
<i>KLF4</i>	ID00809.3p-miR	1003	-108	93	20
	ID02618.3p-miR	1237	-104	92	20
<i>LAMA3</i>	ID00586.3p-miR	96	-125	91	23
	ID02198.3p-miR	4532	-102	91	21
	miR-4300	6803	-93	96	18
<i>LDLR</i>	miR-6751-5p	1437	-115	90	23
	ID00376.5p-miR	2452	-108	96	20
<i>LRP1</i>	ID01709.3p-miR	486	-117	93	22
	ID00159.5p-miR	2848	-110	91	22
	miR-1911-3p	4324	-102	92	20
	miR-6879-5p	8790	-113	90	22
	ID02754.5p-miR	12102	-108	91	21
	ID02173.3p-miR	13294	-106	91	21
<i>LRP8</i>	ID01550.3p-miR	970	-117	89	23
	miR-3661	971	-110	90	22
	miR-3960	1002	-115	92	20
	miR-6838-3p	1187	-100	94	20
	ID02860.5p-miR	1317	-115	93	21
	miR-6813-5p	2969	-115	90	23
<i>LTA</i>	miR-6831-5p	581	-117	90	24
<i>MED23</i>	miR-4513	4238	-110	90	22
<i>MEF2A</i>	ID02266.5p-miR	1831	-104	94	20
<i>MMP2</i>	ID02146.5p-miR	379	-125	91	23
	miR-1285-5p	1375	-104	92	21
	ID01636.5p-miR	1681	-108	91	21
	ID01456.3p-miR	1691	-113	90	22
<i>MMP3</i>	ID00314.3p-miR	132	-119	93	23
<i>MMP9</i>	ID01341.5p-miR	219	-113	90	22
	ID01104.5p-miR	698	-113	93	22
<i>MYBL2</i>	ID00717.3p-miR	225	-110	90	22
	miR-4676-3p	554	-106	91	22
<i>NCF1</i>	ID02368.3p-miR	1075	-125	89	23
	ID00479.5p-miR	1156	-117	92	20
	ID00035.3p-miR	1165	-127	94	22
	ID01944.5p-miR	1212	-102	91	21
<i>NOS3</i>	miR-6501-3p	982	-115	90	23
	ID01035.3p-miR	2946	-123	89	24

Продолжение таблицы Б.8

1	2	3	4	5	6
	ID03410.5p-miR	3073	-117	89	24
	ID01598.3p-miR	3599	-117	90	22
<i>OPA1</i>	ID03159.3p-miR	1834	-98	92	21
	ID00394.3p-miR	1978	-100	89	23
<i>PCSK9</i>	ID01810.3p-miR	1052	-115	89	23
<i>PER2</i>	miR-659-5p	828	-108	91	22
	ID03334.5p-miR	2190	-113	91	21
<i>PON1</i>	miR-5003-3p	330	-100	92	21
<i>PLAUR</i>	ID01403.5p-miR	233	-123	91	23
<i>PROCR</i>	miR-4783-5p	407	-117	92	21
<i>PTX3</i>	ID00498.5p-miR	573	-117	93	21
	ID02001.5p-miR	641	-110	90	22
<i>SI00A1</i>	ID00654.3p-miR	221	-110	93	21
<i>SCAP</i>	ID00235.5p-miR	1438	-108	94	21
	ID00792.3p-miR	2486	-125	91	22
<i>SCN5A</i>	miR-3677-5p	1873	-115	92	22
<i>SELE</i>	ID03022.3p-miR	829	-100	90	22
<i>SEMA3F</i>	ID02950.3p-miR	2519	-125	89	23
<i>SERPINE1</i>	miR-4758-3p	276	-119	90	23
	ID01786.5p-miR	542	-125	88	24
<i>SGPP1</i>	ID03332.3p-miR	325	-132	89	24
<i>SH2B1</i>	ID02661.5p-miR	2148	-119	89	23
	ID02498.5p-miR	2834	-106	91	22
	ID00195.3p-miR	2898	-117	89	23
<i>SHBG</i>	miR-6746-5p	821	-115	90	22
<i>SHH</i>	ID01392.3p-miR	1000	-119	93	22
	ID00915.3p-miR	1112	-127	88	24
	ID01526.3p-miR	1341	-119	90	22
	ID01868.3p-miR	1356	-129	88	24
<i>SIRT1</i>	miR-4767	235	-134	94	23
	ID03324.3p-miR	435	-115	90	22
	miR-4294	898	-91	96	17
<i>SIRT6</i>	ID02062.3p-miR	919	-123	92	22
<i>SMTN</i>	miR-3940-5p	945	-108	93	20
	miR-4687-3p	1836	-110	91	21
	ID03415.5p-miR	1920	-104	92	21
	ID00564.5p-miR	2371	-113	91	22
	ID00956.5p-miR	2990	-121	90	23
<i>SOD3</i>	ID01240.5p-miR	259	-123	89	23
	ID01955.3p-miR	502	-108	89	23
<i>SORBS2</i>	miR-761	1477	-108	91	22
<i>STAT3</i>	ID00857.5p-miR	1116	-119	90	23
<i>TGFB1</i>	miR-6742-5p	2046	-110	90	22
<i>TGFBRI</i>	miR-6887-3p	732	-104	91	21
<i>TIMP1</i>	ID03340.5p-miR	207	-115	89	23
<i>TNF</i>	ID02050.3p-miR	230	-121	92	23

Продолжение таблицы Б.8

1	2	3	4	5	6
<i>TNNI3</i>	ID01282.3p-miR	322	-119	90	23
<i>UCP2</i>	miR-6878-3p	509	-102	91	21
<i>UCP3</i>	ID01606.3p-miR	406	-115	89	23
<i>UGT1A1</i>	ID00091.5p-miR	465	-117	89	23
<i>VEGFA</i>	ID00678.3p-miR	627	-113	91	21
	ID03097.3p-miR	888	-121	89	23
<i>XBPI</i>	ID01804.3p-miR	110	-134	91	23
<i>ZNF202</i>	ID00182.5p-miR	935	-125	97	23

Таблица Б.9 -Характеристики взаимодействия miRNA и mRNA кандидатных генов инфаркта миокарда в 3'UTR

Ген	miRNA	Начало сайта связывания, нт	$\Delta G$ , кДж/моль	$\Delta G/\Delta G_m$ , %	Длина miRNA , нт
1	2	3	4	5	6
<i>ABCC9</i>	ID02637.3p-miR	6665	-104	89	23
<i>ABO</i>	ID01694.5p-miR	1094	-117	92	22
	ID01382.3p-miR	1125	-113	93	20
	miR-4455	1305	-83	95	17
	miR-4455	1379	-83	95	17
<i>ACE</i>	ID00850.3p-miR	4068	-117	90	22
	miR-4516	4114	-96	96	17
	ID00092.3p-miR	4657	-110	90	22
	ID03405.3p-miR	4792	-106	91	21
<i>ADAM8</i>	miR-7162-3p	2678	-98	94	19
	miR-1207-5p	2890	-115	93	21
<i>ADIPOQ</i>	ID01360.3p-miR	1651	-104	91	21
	miR-1273f	1693	-98	94	19
	miR-5585-5p	1740	-106	91	22
<i>ALPK1</i>	ID03324.3p-miR	5268	-115	90	22
<i>ANGPT2</i>	ID03006.5p-miR	3064	-121	89	24
	ID02744.3p-miR	3071	-102	91	22
<i>AP3D1</i>	ID01954.3p-miR	4735	-110	91	22
<i>ATP10D</i>	miR-4307	4877	-89	95	19
<i>CASR</i>	ID01309.3p-miR	4776	-113	90	23
<i>CCL5</i>	miR-5095	505	-110	95	21
	miR-619-5p	511	-119	98	22
	miR-5096	585	-106	94	21
	ID03437.5p-miR	616	-96	92	22
	miR-5585-3p	654	-110	95	22
	ID01836.5p-miR	739	-113	90	23
	miR-1285-5p	753	-106	94	21
	miR-1303	763	-106	91	22
	ID00345.3p-miR	816	-121	90	23
	miR-5095	821	-108	93	21

Продолжение таблицы Б.9

1	2	3	4	5	6
	miR-619-5p	827	-117	96	22
	miR-5585-3p	834	-106	91	22
	miR-1285-5p	933	-106	94	21
<i>CD40LG</i>	ID02592.5p-miR	1365	-123	89	23
<i>COL5A2</i>	ID02790.5p-miR	5721	-96	92	20
<i>CRY2</i>	ID02513.5p-miR	1970	-102	91	22
	ID01030.3p-miR	1975	-110	91	23
	ID02794.3p-miR	1980	-104	89	22
	ID00436.3p-miR	3224÷3240(2)	-104	89	23
	ID03385.3p-miR	3633	-117	90	23
<i>CXCL12</i>	ID00483.3p-miR	932	-119	90	23
<i>CXCR2</i>	ID02175.3p-miR	1972	-113	93	22
	ID01545.3p-miR	2547	-110	91	21
<i>CYP1A2</i>	miR-5096	1796	-102	91	21
	ID01237.3p-miR	1850	-113	88	24
	miR-1303	1859	-108	93	22
	ID00367.5p-miR	2008	-113	91	22
	miR-1273g-3p	2014	-108	93	21
	ID00075.5p-miR	2204	-102	91	21
	miR-1273g-3p	2383	-106	91	21
	ID01404.5p-miR	2722	-110	90	23
	miR-7851-3p	2752	-110	93	22
ID02880.3p-miR	2925	-108	91	22	
<i>CYP4F3</i>	ID01838.5p-miR	2964	-113	90	24
<i>DIO2</i>	ID00691.5p-miR	1662	-98	92	21
	miR-4753-3p	2009	-102	92	22
	ID00608.3p-miR	6187	-96	90	22
<i>DKK1</i>	ID00436.3p-miR	1580	-106	91	23
<i>DOT1L</i>	ID01023.5p-miR	5970	-106	91	21
	ID01177.5p-miR	6992	-115	90	23
	miR-4319	7044	-89	95	17
<i>EDN1</i>	miR-548az-5p	1222	-100	90	22
<i>ENPP1</i>	ID00367.5p-miR	6274	-110	90	22
	miR-1273g-3p	6280	-113	96	21
	miR-1273f	6645	-102	98	19
	miR-1273e	6655	-106	91	22
	ID01838.5p-miR	6751	-117	93	24
<i>ESR1</i>	ID03196.3p-miR	3339	-121	88	24
	miR-6879-5p	3592	-113	90	22
<i>F2R</i>	miR-5095	3238	-115	98	21
	miR-619-5p	3244	-119	98	22
	miR-5585-3p	3386	-113	96	22
	miR-1285-5p	3485	-104	92	21
<i>FADS3</i>	ID00022.3p-miR	1515	-108	91	21
<i>FAIM2</i>	ID02459.5p-miR	1817	-110	91	21
	ID01510.3p-miR	2464	-113	91	21

Продолжение таблицы Б.9

1	2	3	4	5	6
	miR-3162-5p	2691	-115	92	23
	ID01739.3p-miR	3392	-113	93	21
	ID01921.5p-miR	3393	-106	93	21
	ID00979.5p-miR	3952	-119	90	23
	ID02203.5p-miR	4522	-121	89	24
<i>FGB</i>	ID02068.5p-miR	2081	-121	89	24
	miR-5096	2170	-108	96	21
	ID01836.5p-miR	2291	-113	90	23
	miR-1285-5p	2305	-106	94	21
<i>FGF2</i>	ID00319.3p-miR	2289	-102	89	23
	ID01332.3p-miR	2845	-113	91	22
	ID03149.5p-miR	2848	-115	92	22
	miR-1285-5p	3097	-102	91	21
<i>FOXO3</i>	miR-5096	6037	-108	96	21
	miR-619-5p	6097	-117	96	22
	miR-5585-3p	6104	-106	91	22
<i>FTO</i>	miR-1273g-3p	3671	-106	91	21
	ID01404.5p-miR	3710	-110	90	23
	ID01334.3p-miR	3905	-117	93	22
	ID02017.3p-miR	3906	-115	90	22
<i>GAA</i>	ID02018.3p-miR	3637	-113	91	21
<i>GATA2</i>	ID01837.3p-miR	2340	-119	97	22
<i>GBGT1</i>	miR-6886-3p	1532	-106	91	21
	ID01776.3p-miR	1538	-117	89	23
<i>GCLC</i>	ID02601.5p-miR	3162	-117	92	21
<i>GJA4</i>	miR-642a-3p	1279	-106	91	22
<i>GP6</i>	miR-5096	1646	-102	91	21
	ID03437.5p-miR	1686	-96	92	22
	miR-1285-5p	2205	-106	94	21
	ID02199.5p-miR	2206	-113	90	23
<i>GSTCD</i>	miR-619-5p	2546	-117	96	22
	ID03224.5p-miR	3096	-119	90	23
<i>HFE</i>	miR-5095	2195	-110	95	21
<i>HHIPL1</i>	ID00553.3p-miR	2443	-117	89	23
	ID02800.3p-miR	2452	-127	95	22
	ID00423.3p-miR	2980	-115	92	23
	ID00418.5p-miR	2986	-106	93	21
<i>HMGA1</i>	ID00978.5p-miR	877	-119	90	22
	miR-6086	1695	-106	94	20
	miR-3154	1700	-113	93	22
	ID03288.5p-miR	1909	-115	89	23
<i>HMOX1</i>	miR-3155a	1227	-106	91	21
<i>HNRNPUL1</i>	ID01860.3p-miR	2904	-115	89	23
	ID01321.5p-miR	2918	-113	91	21
<i>HSPA12B</i>	miR-4701-5p	2709	-110	91	22
<i>ICAM1</i>	ID01030.3p-miR	2987	-108	89	23

Продолжение таблицы Б.9

1	2	3	4	5	6
	miR-466	2988	-106	91	23
	ID01360.3p-miR	3022	-104	91	21
	ID00367.5p-miR	3025	-110	90	22
	miR-1273g-3p	3031	-115	98	21
<i>IGF1</i>	miR-1273g-3p	6008	-113	96	21
<i>IL6R</i>	ID00913.5p-miR	3063	-115	90	23
<i>IL12B</i>	miR-1303	1734	-106	91	22
	miR-619-5p	1785	-113	93	22
	miR-5585-3p	1792	-106	91	22
<i>IL19</i>	ID01545.3p-miR	1547	-113	93	21
<i>IL23R</i>	miR-619-5p	2541	-117	96	22
	ID01836.5p-miR	2767	-117	93	23
<i>KCNJ11</i>	ID03288.5p-miR	2844	-115	89	23
	miR-4769-3p	2915	-110	90	22
	miR-3664-3p	3052	-102	91	22
<i>LDLR</i>	ID01332.3p-miR	3887	-110	90	22
	ID03149.5p-miR	3890	-113	90	22
	miR-5095	3896	-110	95	21
	miR-619-5p	3902	-119	98	22
	ID00913.5p-miR	3923	-115	90	23
	ID03437.5p-miR	4004	-96	92	22
	miR-5585-3p	4042	-113	96	22
	miR-1285-5p	4148	-106	94	21
	miR-1303	4158	-106	91	22
	miR-1285-5p	4321	-102	91	21
	miR-619-5p	4378	-113	93	22
	miR-1285-5p	4450	-106	94	21
	miR-619-5p	4516	-113	93	22
	ID02566.3p-miR	4560	-110	90	22
	ID01836.5p-miR	4608	-115	92	23
ID02991.3p-miR	4974	-89	91	21	
<i>LRP1</i>	miR-3926	14288	-102	91	21
<i>LTA</i>	ID01127.3p-miR	1258	-98	92	21
<i>MEF2A</i>	miR-1277-5p	2196	-98	90	24
<i>MTAP</i>	miR-5708	2276	-102	92	20
	miR-5585-3p	2430	-115	98	22
	ID01836.5p-miR	2530	-117	93	23
	miR-1285-5p	2545	-106	94	21
	ID02799.5p-miR	3532	-117	89	23
<i>MTHFR</i>	ID03245.5p-miR	3350	-117	89	24
	ID00345.3p-miR	6281	-119	89	23
	miR-5585-3p	6299	-108	93	22
	ID03407.3p-miR	6342	-108	91	22
	miR-1285-5p	6398	-104	92	21
	ID01811.5p-miR	6844	-117	93	22
	miR-5095	6854	-110	95	21

Продолжение таблицы Б.9

1	2	3	4	5	6
	miR-619-5p	6860	-115	95	22
	miR-5585-3p	7002	-110	95	22
	ID02175.3p-miR	7051	-113	93	22
<i>OLR1</i>	miR-574-5p	1503÷1505(2)	-113	93	23
	ID00470.5p-miR	1504÷1506(2)	-108	89	23
<i>PCSK2</i>	miR-3907	3744	-110	90	22
<i>PCSK9</i>	miR-6877-3p	2468	-110	91	21
<i>PDE4D</i>	ID02141.5p-miR	7731	-100	90	22
<i>PER2</i>	miR-1273g-3p	5355	-113	96	21
	ID01404.5p-miR	5393	-110	90	23
<i>PPIA</i>	miR-1273f	1380	-98	94	19
	miR-1273d	1381	-125	92	25
	miR-1273e	1390	-106	91	22
<i>PLAUR</i>	ID01251.3p-miR	1417	-119	92	22
<i>PPIA</i>	miR-1285-5p	1036	-104	92	21
<i>PSMA6</i>	ID02529.5p-miR	954	-106	93	20
<i>SEMA3F</i>	ID01386.5p-miR	3293	-119	92	22
<i>SF3A2</i>	ID03095.3p-miR	1518	-108	93	22
<i>SH2B1</i>	ID01213.5p-miR	4530	-119	89	23
<i>SMTN</i>	ID01293.5p-miR	3166	-125	92	22
<i>SOCS3</i>	miR-1237-3p	1854	-110	93	21
	ID00291.3p-miR	2034	-108	91	21
<i>SOD3</i>	ID01314.5p-miR	929	-115	92	20
	miR-3127-5p	1234	-110	90	23
<i>SP1</i>	miR-6891-5p	7438	-100	94	19
<i>SPTLC3</i>	miR-574-5p	2182	-113	93	23
<i>STAT3</i>	miR-5095	3124	-106	91	21
	miR-619-5p	3130	-119	98	22
	ID00345.3p-miR	3249	-119	89	23
	miR-5585-3p	3267	-110	95	22
	ID01836.5p-miR	3359	-117	93	23
	ID01774.5p-miR	3782	-129	90	23
<i>TFAM</i>	ID00436.3p-miR	3823÷3837(2)	-104	89	23
	ID01727.5p-miR	3824	-106	91	23
	miR-1273d	3909	-123	91	25
	miR-1273h-5p	3909	-110	95	21
<i>TGFBR1</i>	miR-938	1900	-106	91	22
<i>THBS1</i>	miR-3121-5p	4305	-98	90	22
	miR-1183	4360	-132	90	27
<i>TNFSF4</i>	ID01727.5p-miR	2489÷2493(2)	-106	91	23
	miR-466	2491÷2499(2)	-106	91	23
<i>TNNI3</i>	ID01882.5p-miR	792	-123	88	24
<i>TRAF3IP2</i>	miR-619-5p	2888	-110	91	22
	miR-5096	2962	-110	98	21
	miR-5585-3p	3032	-108	93	22
	ID02175.3p-miR	3081	-113	93	22

Продолжение таблицы Б.9

1	2	3	4	5	6
	miR-1303	3141	-106	91	22
	miR-1273c	3592	-113	93	22
	ID01836.5p-miR	4120	-115	92	23
	miR-1285-5p	4134	-106	94	21
	miR-3149	4266	-102	91	23
	miR-1273h-5p	4538	-106	91	21
	miR-574-5p	5380	-110	91	23
	ID00470.5p-miR	5385÷5393(3)	-108	89	23
	miR-1273g-3p	5529	-110	95	21
	miR-1273f	5562	-102	98	19
	ID01404.5p-miR	5567	-113	91	23
	miR-1273e	5572	-110	95	22
<i>USP25</i>	miR-1277-5p	4247	-98	90	24
<i>VAPA</i>	miR-1273a	4022	-121	92	25
	miR-1273g-3p	4044	-110	95	21
	miR-1273e	4087	-106	91	22