

ISSN 2518-1629 (Online),
ISSN 2224-5308 (Print)

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
Өсімдіктердің биологиясы және биотехнологиясы институтының

Х А Б А Р Л А Р Ы

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
Института биологии и биотехнологии растений

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
of the Institute of Plant Biology and Biotechnology

**БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ МЕДИЦИНА
СЕРИЯСЫ**



**СЕРИЯ
БИОЛОГИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ**



**SERIES
OF BIOLOGICAL AND MEDICAL**

5 (323)

**ҚЫРҚҮЙЕК – ҚАЗАН 2017 ж.
СЕНТЯБРЬ – ОКТЯБРЬ 2017 г.
SEPTEMBER – OCTOBER 2017**

1963 ЖЫЛДЫҢ ҚАҢТАР АЙЫНАН ШЫҒА БАСТАҒАН
ИЗДАЕТСЯ С ЯНВАРЯ 1963 ГОДА
PUBLISHED SINCE JANUARY 1963

ЖЫЛЫНА 6 РЕТ ШЫҒАДЫ
ВЫХОДИТ 6 РАЗ В ГОД
PUBLISHED 6 TIMES A YEAR

АЛМАТЫ, ҚР ҰҒА
АЛМАТЫ, НАН РК
ALMATY, NAS RK

Б а с р е д а к т о р

ҚР ҰҒА академигі, м. ғ. д., проф. **Ж. А. Арзықұлов**

Абжанов Архат проф. (Бостон, АҚШ),
Абелев С.К., проф. (Мәскеу, Ресей),
Айтқожина Н.А., проф., академик (Қазақстан)
Ақшулаков С.К., проф., академик (Қазақстан)
Алшынбаев М.К., проф., академик (Қазақстан)
Бәтпенев Н.Д., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Березин В.Э., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Берсімбаев Р.И., проф., академик (Қазақстан)
Беркінбаев С.Ф., проф., (Қазақстан)
Бисенбаев А.К., проф., академик (Қазақстан)
Бишимбаева Н.Қ., проф., академик (Қазақстан)
Ботабекова Т.К., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Bosch Ernesto prof. (Spain)
Жансүгірова Л.Б., б.ғ.к., проф. (Қазақстан)
Ellenbogen Adrian prof. (Tel-Aviv, Israel),
Жамбакин Қ.Ж., проф., академик (Қазақстан), бас ред. орынбасары
Заядан Б.К., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Ishchenko Alexander prof. (Villejuif, France)
Исаева Р.Б., проф., (Қазақстан)
Қайдарова Д.Р., проф., академик (Қазақстан)
Кохметова А.М., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Күзденбаева Р.С., проф., академик (Қазақстан)
Лось Д.А., prof. (Мәскеу, Ресей)
Lunenfeld Bruno prof. (Израиль)
Макашев Е.К., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Муминов Т.А., проф., академик (Қазақстан)
Огарь Н.П., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Омаров Р.Т., б.ғ.к., проф., (Қазақстан)
Продеус А.П. проф. (Ресей)
Purton Saul prof. (London, UK)
Рахыпбеков Т.К., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Сапарбаев Мұрат проф. (Париж, Франция)
Сарбасов Дос проф. (Хьюстон, АҚШ)
Тұрысбеков Е.К., б.ғ.к., асс.проф. (Қазақстан)
Шарманов А.Т., проф. (АҚШ)

«ҚР ҰҒА Хабарлары. Биология және медициналық сериясы».

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

Меншіктенуші: «Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы» РҚБ (Алматы қ.)

Қазақстан республикасының Мәдениет пен ақпарат министрлігінің Ақпарат және мұрағат комитетінде
01.06.2006 ж. берілген **№5546-Ж** мерзімдік басылым тіркеуіне қойылу туралы куәлік

Мерзімділігі: жылына 6 рет.

Тиражы: 300 дана.

Редакцияның мекенжайы: 050010, Алматы қ., Шевченко көш., 28, 219 бөл., 220, тел.: 272-13-19, 272-13-18,
www.nauka-nanrk.kz/biological-medical.kz

© Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы, 2017

Типографияның мекенжайы: «Аруна» ЖК, Алматы қ., Муратбаева көш., 75.

Г л а в н ы й р е д а к т о р

академик НАН РК, д.м.н., проф. **Ж. А. Арзыкулов**

Абжанов Архат проф. (Бостон, США),
Абелев С.К. проф. (Москва, Россия),
Айтхожина Н.А. проф., академик (Казахстан)
Акшулаков С.К. проф., академик (Казахстан)
Алчинбаев М.К. проф., академик (Казахстан)
Батпенов Н.Д. проф. член-корр.НАН РК (Казахстан)
Березин В.Э., проф., чл.-корр. (Казахстан)
Берсимбаев Р.И., проф., академик (Казахстан)
Беркинбаев С.Ф. проф. (Казахстан)
Бисенбаев А.К. проф., академик (Казахстан)
Бишимбаева Н.К. проф., академик (Казахстан)
Ботабекова Т.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Bosch Ernesto prof. (Spain)
Джансугурова Л. Б. к.б.н., проф. (Казахстан)
Ellenbogen Adrian prof. (Tel-Aviv, Israel),
Жамбакин К.Ж. проф., академик (Казахстан), зам. гл. ред.
Заядан Б.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Ishchenko Alexander, prof. (Villejuif, France)
Исаева Р.Б. проф. (Казахстан)
Кайдарова Д.Р. проф., академик (Казахстан)
Кохметова А.М. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Кузденбаева Р.С. проф., академик (Казахстан)
Лось Д.А. prof. (Москва, Россия)
Lunenfeld Bruno prof. (Израиль)
Макашев Е.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Муминов Т.А. проф., академик (Казахстан)
Огарь Н.П. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Омаров Р.Т. к.б.н., проф. (Казахстан)
Продеус А.П. проф. (Россия)
Purton Saul prof. (London, UK)
Рахыпбеков Т.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Сапарбаев Мурат проф. (Париж, Франция)
Сарбасов Дос проф. (Хьюстон, США)
Турысбеков Е. К., к.б.н., асс.проф. (Казахстан)
Шарманов А.Т. проф. (США)

«Известия НАН РК. Серия биологическая и медицинская».

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

Собственник: РОО «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов
Министерства культуры и информации Республики Казахстан **№5546-Ж**, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год

Тираж: 300 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г. Алматы, ул. Шевченко, 28, ком. 219, 220, тел. 272-13-19, 272-13-18,
www.nauka-nanrk.kz/biological-medical.kz

© Национальная академия наук Республики Казахстан, 2017

Адрес типографии: ИП «Аруна», г. Алматы, ул. Муратбаева, 75

Editor in chief

Zh.A. Arzykulov, academician of NAS RK, Dr. med., prof.

Abzhanov Arkhat, prof. (Boston, USA),
Abelev S.K., prof. (Moscow, Russia),
Aitkhozhina N.A., prof., academician (Kazakhstan)
Akshulakov S.K., prof., academician (Kazakhstan)
Alchinbayev M.K., prof., academician (Kazakhstan)
Batpenov N.D., prof., corr. member (Kazakhstan)
Berezin V.Ye., prof., corr. member. (Kazakhstan)
Bersimbayev R.I., prof., academician (Kazakhstan)
Berkinbaev S.F., prof. (Kazakhstan)
Bisenbayev A.K., prof., academician (Kazakhstan)
Bishimbayeva N.K., prof., academician (Kazakhstan)
Botabekova T.K., prof., corr. member. (Kazakhstan)
Bosch Ernesto, prof. (Spain)
Dzhansugurova L.B., Cand. biol., prof. (Kazakhstan)
Ellenbogen Adrian, prof. (Tel-Aviv, Israel),
Zhambakin K.Zh., prof., academician (Kazakhstan), deputy editor-in-chief
Ishchenko Alexander, prof. (Villejuif, France)
Isayeva R.B., prof. (Kazakhstan)
Kaydarova D.R., prof., academician (Kazakhstan)
Kokhmetova A., prof., corr. member (Kazakhstan)
Kuzdenbayeva R.S., prof., academician (Kazakhstan)
Los D.A., prof. (Moscow, Russia)
Lunenfeld Bruno, prof. (Israel)
Makashev E.K., prof., corr. member (Kazakhstan)
Muminov T.A., prof., academician (Kazakhstan)
Ogar N.P., prof., corr. member (Kazakhstan)
Omarov R.T., Cand. biol., prof. (Kazakhstan)
Prodeus A.P., prof. (Russia)
Purton Saul, prof. (London, UK)
Rakhypbekov T.K., prof., corr. member. (Kazakhstan)
Saparbayev Murat, prof. (Paris, France)
Sarbassov Dos, prof. (Houston, USA)
Turysbekov E.K., cand. biol., assoc. prof. (Kazakhstan)
Sharmanov A.T., prof. (USA)

News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biology and medicine.

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of information and archives of the Ministry of culture and information of the Republic of Kazakhstan N 5546-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 300 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of. 219, 220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,
<http://nauka-nanrk.kz / biological-medical.kz>

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2017

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 323 (2017), 39 – 48

A. T. Ivashchenko¹, R. Ye. Niyazova¹, Sh. A. Atambayeva¹,
A. Y. Pyrkova¹, S. Labeit², D. E. Aisina¹,
O. Yu. Yurikova¹, I. V. Pinsky¹, A. N. Akimniyazova¹,
D. Bayzhigitova¹, A. A. Mamirova¹

¹Research Institute of Problems of Biology and Biotechnology, Al-Farabi Kazakh National University,
Almaty, Kazakhstan,

²Institute of Integrative Patophysiology, University of Heidelberg, Mannheim, Germany.

E-mail: a.iavashchenko@gmail.com, raiguln@mail.ru, atambayevashara@gmail.com,
anna.pyrkova@kaznu.kz, labeit@medma.de, dana.aisina03@gmail.com, oksanayurikova@mail.ru,
ilya.pinskyi@mail.ru, 401052@mail.ru, dianabay@mail.ru, a.mamirova950@gmail.com

DETECTION OF THE ASSOCIATIONS OF miRNAs WITH TARGET GENES PARTICIPATING IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Abstract. Results presented in the article describe the characteristics of the interaction between miRNAs and mRNAs of genes which involved in the development of myocardial infarction (MI), ischemic heart disease (ISHD), arterial hypertension (AH), metabolic syndrome (MS) and atherosclerosis (ATH). Out of the 185 genes involved in the development of MI, out of the 174 genes involved in the development of ISHD, out of the 128 genes involved in the development of AH, out of the 181 genes involved in the development of MS and out of the 213 genes involved in the development of the AS, 21, 15, 18, 17 and 15 genes, respectively, have been identified as targets for four or more miRNAs. Associations of *TGFB1* with miR-6089 and *CD36* with miR-619-5p can serve as markers for ISHD and MS. The association of *IL18* with miR-5096 can serve as a marker for ISHD, MS and ATH. The association of *SIRT1* with miR-4767 can serve as a marker for MI, MS, and ATH. The association of *CDKN1C* with miR-762 can serve as a marker for MI and ATH. The association of *ALDH2* with miR-1226-5p can serve as a marker for ISHD and AH. The associations of *TFAM* with miR-6089 and *TNBS1* with miR-1183 are specific for MI. The associations of *FADS3* with miR-6789-5p, *HIF1A* with miR-6789-5p, *MLXIPL* with miR-4685-5p and *SMARCA4* with miR-762 are specific for ISHD. The associations of *ADRB1* with miR-3960, *CACNB2* with miR-619-5p, *CASZ1* with miR-1226-5p and *STR39* with miR-762 are specific for AH. Associations of *AHI1* with miR-5096, *H6PD* with miR-619-5p, *LMNA* with miR-6756-5p and *SREBF2* with miR-6756-5p are specific for MS. Associations *APH1B* with miR-4707-5p, *F11R* with miR-1273d, *IRS2* with miR-6806-5p and *IRS2* with miR-4767, *PLTP* with miR-4767 and *UTS2R* with miR-6089 are specific for ATH.

Keywords: miRNA, mRNA, genes, myocardial infarction, ischemic heart disease, arterial hypertension, metabolic syndrome, atherosclerosis.

А. Т. Иващенко¹, Р. Е. Ниязова¹, Ш. А. Атамбаева¹,
А. Ю. Пыркова¹, С. Лабейт², Д. Е. Айсина¹, О. Ю. Юрикова¹,
И. В. Пинский¹, А. Н. Акимниязова¹, Д. Байжигитова¹, А. А. Мамирова¹

¹НИИ Проблем биологии и биотехнологии Казахского национального университета им. аль-Фараби,
Алматы, Казахстан,

²Институт Интегративной патофизиологии Университета Гейдельберга, Маннгейм, Германия

ВЫЯВЛЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ miRNA С ГЕНАМИ-МИШЕНЯМИ УЧАСТВУЮЩИМИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аннотация. В работе представлены результаты изучения характеристик взаимодействия miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии инфаркта миокарда (ИМ), ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), метаболического синдрома (МС) и атеросклероза (АС). Из 185 генов, участвующих в развитии ИМ, из 174 генов, участвующих в развитии ИБС, из 128 генов участвующих в развитии АГ, из 181 генов, участвующих в развитии МС, из 213 генов, участвующих в развитии АС, выявлены соответственно 21, 15, 18, 17 и 15 генов, которые являются мишенями четырех и более miRNA. Ассоциации гена *TGFB1* с miR-6089 и гена *CD36* с miR-619-5p могут служить маркерами при ИБС и МС. Ассоциация гена *IL18* с miR-5096 может служить маркером при ИБС, МС и АС. Ассоциация гена *SIRT1* с miR-4767 может служить маркером при ИМ, МС и АС. Ассоциация гена *CDKN1C* с miR-762 может служить маркером при ИМ и АС. Ассоциация гена *ALDH2* с miR-1226-5p может служить маркером при ИБС и АГ. Ассоциации *TFAM* с miR-6089 и *THBS1* с miR-1183 являются специфическими для ИМ. Ассоциации *FADS3* с miR-6789-5p, *HIF1A* с miR-6789-5p, *MLXIP1* с miR-4685-5p и *SMARCA4* с miR-762 являются специфическими для ИБС. Ассоциации *ADRB1* с miR-3960, *CACNB2* с miR-619-5p, *CASZ1* с miR-1226-5p и *STR39* с miR-762 являются специфическими для АГ. Ассоциации *AHI1* с miR-5096, *H6PD* с miR-619-5p, *LMNA* с miR-6756-5p и *SREBF2* с miR-6756-5p являются специфическими для МС. Ассоциации *APH1B* с miR-4707-5p, *F11R* с miR-1273d, *IRS2* с miR-6806-5p и *IRS2* с miR-4767, *PLTP* с miR-4767, *UTS2R* с miR-6089, являются специфическими для АС.

Ключевые слова: miRNA, mRNA, гены, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, метаболический синдром, атеросклероз.

Введение. В последние годы активно разрабатываются молекулярные тест-системы для ранней не инвазивной диагностики заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-7]. Во многих работах установлено участие miRNA в регуляции экспрессии генов, участвующих в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [8-21]. Проблема выявления специфичных ассоциаций miRNA с mRNA генов-мишеней является сложной, поскольку существует несколько типов сердечно-сосудистых заболеваний, каждое из которых зависит от десятков и даже сотен генов и miRNA. Многие гены являются общими при развитии разных типов ССЗ, поэтому стоит крайне сложная задача разработать тест-системы диагностики на ранних стадиях каждого из типов сердечно-сосудистых заболеваний и выявлять общую предрасположенность к ССЗ. Раздельный контроль экспрессии miRNA и генов не дает ясного представления о вкладе каждого из этих факторов [22]. Как правило, для каждой miRNA имеются один или несколько генов-мишеней, и, наоборот, один ген может быть мишенью для одной или нескольких miRNA. Предлагаемый нами метод выявления ассоциаций miRNA и генов-мишеней позволяет однозначно определять вклад miRNA и их генов мишеней в развитие заболеваний. В настоящей работе с использованием эффективной программы предсказания количественных характеристик взаимодействия miRNA с mRNA генов нами проведен поиск ассоциаций miRNA и генов, участвующих в развитии разных типов сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Нуклеотидные последовательности mRNA генов человека получены из GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) [23]. miRNA взяты из miRBase (<http://mirbase.org>) [24]. Поиск генов-

мишеней для miRNA проводили, используя программу MirTarget, написанную в нашей лаборатории [25]. Программа определяет: начало сайтов связывания miRNA с mRNA; расположение сайтов в 5'UTR, в CDS и в 3'UTR mRNA; свободную энергию гибридизации (ΔG , kJ/mole) и схемы взаимодействия нуклеотидов miRNA с mRNA. Для каждого сайта рассчитывали отношение $\Delta G/\Delta G_m$ (%), где ΔG_m равна свободной энергии связывания miRNA с полностью комплементарной нуклеотидной последовательностью. Сайты связывания miRNA с mRNA отбирали с отношением $\Delta G/\Delta G_m$ равным 90% и более. Начало сайтов связывания указано от первого нуклеотида 5'UTR mRNA.

Результаты и их обсуждение

Гены и miRNA, участвующие в развитии инфаркта миокарда. Из 185 генов, участвующих в развитии инфаркта миокарда, нами выбраны гены, которые более, чем другие подвержены регуляции их экспрессии посредством miRNA и могут быть использованы в качестве ассоциаций с соответствующими miRNA для разработки диагностических тест-систем. Перечень 21 генов являющихся мишенями четырех и более miRNA: **ADAM8** (miR-1207-5p, miR-6089, miR-671-5p, miR-6742-5p, miR-7162-3p); **ADRB1** (miR-1587, miR-3665, miR-3960, miR-6799-5p); **ANGPT2** (miR-4452, miR-5096, miR-5585-3p, miR-7110-3p); **AP3D1** (miR-1228-5p, miR-1910-5p, miR-3960, miR-6893-3p); **CCL5** (miR-1285-5p, miR-1303, miR-4452, miR-4728-3p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p, miR-7158-5p); **CYP1A2** (miR-1273d, miR-1273g-3p, miR-1303, miR-5096, miR-6894-5p, miR-7851-3p); **DNASE1** (miR-1303, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p); **ENPP1** (miR-1273a, miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p); **F2R** (miR-1285-5p, miR-5095, miR-5585-3p, miR-619-5p); **GP6** (miR-1285-5p, miR-5096, miR-630, miR-6798-5p); **IGF1** (miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-574-5p); **IL12B** (miR-1303, miR-5585-3p, miR-619-5p, miR-6893-3p); **IL6R** (miR-1273h-3p, miR-3921, miR-5095, miR-6089, miR-619-5p, miR-6809-3p); **KCNJ11** (miR-1273a, miR-1273c, miR-1273d, miR-1273g-3p, miR-1972, miR-3664-3p, miR-4769-3p); **LDLR** (miR-1285-5p, miR-1303, miR-5095, miR-5585-3p, miR-619-5p, miR-6751-5p); **LRP1** (miR-1911-3p, miR-301a-3p, miR-301b, miR-3926, miR-6879-5p); **LRP8** (miR-1277-5p, miR-3661, miR-3960, miR-6813-5p, miR-6838-3p); **MTHFR** (miR-1285-5p, miR-5095, miR-5585-3p, miR-619-5p, miR-8089); **PPIA** (miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1285-5p); **TFAM** (miR-1273d, miR-1273h-5p, miR-466, miR-6089, miR-6787-3p); **THBS1** (miR-1183, miR-3121-5p, miR-328-5p, miR-6786-5p).

Анализ приведенных выше данных показывает, что гены *CYP1A2*, *ENPP1*, *IGF1*, *KCNJ11*, *PPIA* являются мишенями преимущественно для семейства miR-1273, а гены *CCL5*, *DNASE1*, *F2R*, *MTHFR* являются мишенями для группы miR-1285-5p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p. Следовательно, почти половина генов, участвующих в развитии инфаркта миокарда, являются мишенями для двух групп уникальных miRNA [26].

Среди miRNA, связывающихся с высокой энергией с генами, участвующими в развитии инфаркта миокарда, нами выбраны 12 miRNA, которые имеют сайты связывания с пятью и более генами, некоторые из miRNA имеют множественные сайты (*): **miR-1273d** (*CYP1A2*, *ENPP1*, *IGF1*, *KCNJ11*, *PPIA*, *TFAM*); **miR-1273f** (*ADIPOQ*, *ENPP1*, *IGF1*, *MEF2A*, *PPIA*); **miR-1273g-3p** (*CYP1A2*, *ENPP1*, *FTO*, *ICAM1*, *IGF1*, *KCNJ11*, *MEF2A*); **miR-1285-5p** (*CCL5*, *F2R*, *FGB*, *FGF2*, *GP6*, *LDLR*, *MTAP*, *MTHFR*, *PPIA*); **miR-1303** (*CCL5*, *CYP1A2*, *DNASE1*, *IL12B*, *LDLR*); **miR-3960*** (*ADRB1*, *AP3D1*, *CLEC16A*, *LRP8*, *PDE4D*, *SCAP*); **miR-466*** (*GSN*, *ICAM1*, *NAMPT*, *SPI1*, *TFAM*, *TNFSF4*); **miR-5095** (*CCL5*, *DNASE1*, *F2R*, *HFE*, *IL6R*, *LDLR*, *MTHFR*, *STAT3*); **miR-5096** (*ANGPT2*, *CCL5*, *CYP1A2*, *DNASE1*, *FGB*, *GP6*); **miR-5585-3p** (*ANGPT2*, *CCL5*, *DNASE1*, *F2R*, *IL12B*, *LDLR*, *MTAP*, *MTHFR*, *STAT3*); **miR-574-5p*** (*CD40LG*, *CDKN2B*, *IGF1*, *OLR1*); **miR-619-5p** (*CCL5*, *DNASE1*, *F2R*, *GSTCD*, *IL12B*, *IL23R*, *IL6R*, *LDLR*, *MTHFR*, *STAT3*). Анализ этих данных показывает, что miRNA семейства miR-1273 и группы miR-1285-5p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p имеют сайты связывания в подавляющем числе генов, участвующих в развитии инфаркта миокарда.

По характеристикам взаимодействия miRNA с mRNA генов-мишеней выявлены наиболее эффективные ассоциации miRNA и их генов-мишеней, которые можно использовать в качестве тест-систем для ранней диагностики инфаркта миокарда (таблица). Выбранные ассоциации обладают одновременно повышенной энергией взаимодействия (ΔG) и высокой комплементарностью

Характеристики ассоциаций miRNA с mRNA генов-мишеней,
предлагаемые в качестве тест-систем для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

Ген	miRNA	Начало сайта, н.	Участок mRNA	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_m$, %	Длина miRNA
Инфаркт миокарда						
<i>ADAM8</i>	miR-6089	2285	CDS	-132	89	24
<i>CDKN1C</i>	miR-762	876	CDS	-132	97	22
<i>IL6R</i>	miR-6089	346	5'UTR	-138	93	24
<i>SIRT1</i>	miR-4767	236	CDS	-134	94	23
<i>TFAM</i>	miR-6089	220	5'UTR	-132	89	24
<i>THBS1</i>	miR-1183	4361	3'UTR	-132	90	27
Ишемическая болезнь сердца						
<i>ALDH2</i>	miR-1226-5p	156	CDS	-127	86	26
<i>CD36</i>	miR-619-5p	4042	3'UTR	-121	100	22
<i>FADS3</i>	miR-6789-5p	190	CDS	-129	88	24
<i>HIF1A</i>	miR-6789-5p	54	5'UTR	-132	90	24
<i>IL18</i>	miR-5096	904	3'UTR	-113	100	21
<i>MLXIPL</i>	miR-4685-5p	1894	CDS	-127	87	26
<i>SMARCA4</i>	miR-762	1052	CDS	-123	91	22
<i>TGFB1</i>	miR-6089	2060-2065	3'UTR	-132	89	24
Артериальная гипертензия						
<i>ADRB1</i>	miR-3960	951	CDS	-123	98	20
<i>CACNB2</i>	miR-619-5p	4301	3'UTR	-121	100	22
<i>CASZ1</i>	miR-1226-5p	3658	CDS	-127	86	26
<i>STK39</i>	miR-762	284	CDS	-132	97	22
Метаболический синдром						
<i>CD36</i>	miR-619-5p	4042	3'UTR	-121	100	22
<i>H6PD</i>	miR-619-5p	5754	3'UTR	-121	100	22
<i>AHI1</i>	miR-5096	4539	3'UTR	-113	100	21
<i>IL18</i>	miR-5096	904	3'UTR	-113	100	21
<i>SIRT1</i>	miR-4767	236	CDS	-134	94	23
<i>SREBF2</i>	miR-6756-5p	564	CDS	-123	92	23
<i>INPPL1</i>	miR-6862-3p	3718	CDS	-123	91	24
<i>TGFB1</i>	miR-6089	2060	3'UTR	-132	89	24
Атеросклероз						
<i>IL18-γ-1</i>	miR-5096	904	3'UTR	-113	100	21
<i>CDKN1C</i>	miR-762	877	CDS	-132	97	22
<i>SIRT1</i>	miR-4767	236	CDS	-134	94	23
<i>APH1B</i>	miR-4707-5p	6	5'UTR	-129	92	23
<i>F11R</i>	miR-1273d	4346	3'UTR	-123	91	25
<i>IRS2</i>	miR-6806-5p	4445	CDS	-123	91	24
<i>IRS2</i>	miR-4767	491	5'UTR	-127	90	23
<i>UTS2R</i>	miR-4767	745	CDS	-125	88	23
<i>PLTP-γ-3</i>	miR-6089	106	5'UTR	-129	87	24

нуклеотидов в сайтах связывания (ΔG). Все выбранные ассоциации miRNA и их генов-мишеней сохраняются в ортологичных генах приматов.

Гены и miRNA, участвующие в развитии ишемического заболевания сердца. Из 174 генов, участвующих в развитии ишемического заболевания сердца, нами были выбраны 15 генов, которые являются мишенями для четырех и более miRNA. Такие гены более, чем другие подвержены регуляции их экспрессии посредством miRNA и могут быть использованы в качестве ассоциаций с соответствующими miRNA для разработки диагностических тест-систем. Перечень генов являющихся мишенями четырех и более miRNA: **ANGPT2** (miR-4452, miR-5096, miR-5585-3p, miR-7110-3p), **AS3MT** (miR-1273e, miR-1273g-3p, miR-1285-5p, miR-1972, miR-5096, miR-619-5p), **CD36** (miR-466, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p), **CYP3A4** (miR-5095, miR-5096, miR-619-5p, miR-6751-3p, miR-6835-3p), **ENPP1** (miR-1273a, miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p), **F2RL3** (miR-1285-5p, miR-4452, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p), **IGF1** (miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-574-5p), **IL6R** (miR-1273h-3p, miR-3921, miR-5095, miR-6089, miR-619-5p, miR-6809-3p), **LDLR** (miR-1285-5p, miR-1303, miR-5095, miR-5585-3p, miR-619-5p, miR-6751-5p), **MLXIPL** (miR-3130-3p, miR-3926, miR-466, miR-4685-5p, miR-5196-5p, miR-6760-5p), **NOS1** (miR-1236-5p, miR-1273g-3p, miR-1303, miR-466, miR-5095, miR-512-3p, miR-574-5p, miR-6811-3p), **NPC1L1** (miR-1273d, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-3129-5p, miR-3130-5p, miR-7107-3p, miR-7160-3p), **PPARA** (miR-1913, miR-5096, miR-5585-3p, miR-5708, miR-574-5p, miR-619-5p), **PPP1R3B** (miR-1285-5p, miR-4740-5p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p), **TGFB1** (miR-4651, miR-6089, miR-6742-5p, miR-6824-5p, miR-6877-5p, miR-877-3p). Приведенные данные свидетельствуют, что гены *AS3MT*, *ENPP1*, *IGF1*, *NPC1L1* являются мишенями для семейства miR-1273. Однако значительная часть генов (*CD36*, *CYP3A4*, *F2RL3*, *LDLR*, *PPARA*, *PPP1R3B*) являются мишенями для группы уникальных miRNA в которую входят miR-1285-5p, miR-4740-5p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p.

Среди miRNA, связывающихся с высокой энергией с генами, участвующими в развитии ишемического заболевания нами были выбраны девять miRNA, которые имеют сайты связывания с пятью и более генами, некоторые из них имеют множественные сайты: **miR-1273f** (*ADIPOQ*, *CXCL16*, *ENPP1*, *GHR*, *IGF1*, *MEF2A*, *NPC1L1*), **miR-1273g-3p** (*AS3MT*, *CXCL16*, *ENPP1*, *FCGR2A*, *ICAM1*, *IGF1*, *MEF2A*, *MTR*, *NQO1*, *NOS1*, *NPC1L1*, *SMARCA4*), **miR-1285-5p** (*AS3MT*, *FGB*, *FGF2*, *F2RL3*, *HTR2A*, *LDLR*, *MMP2*, *MTHFR*, *PPP1R3B*), **miR-466*** (*CD36*, *ICAM1*, *MLXIPL*, *NOS1*, *PLA2G7*, *TNFSF4*), **miR-5095** (*CYP3A4*, *HFE*, *IL10*, *IL18*, *IL6R*, *ITGA2*, *LDLR*, *MTHFR*, *NOS1*, *PPP1R3B*), **miR-5096** (*ANGPT2*, *AS3MT*, *CD36*, *CYP3A4*, *F2RL3*, *FGB*, *IL10*, *IL18*, *ITGA2*, *PPARA*, *PPP1R3B*), **miR-5585-3p** (*ADIPOQ*, *ANGPT2*, *CD36*, *F2RL3*, *MTHFR*, *MTR*, *LDLR*, *PPARA*, *PPP1R3B*), **miR-574-5p*** (*IGF1*, *NOS1*, *PPARA*), **miR-619-5p** (*AS3MT*, *CD36*, *CYP3A4*, *F2RL3*, *IL6R*, *IL10*, *IL18*, *ITGA2*, *LDLR*, *MTHFR*, *NOS1*, *PPARA*, *PPP1R3B*). Выбранные девять miRNA входят в число 12 miRNA, участвующих в развитии инфаркта миокарда.

В качестве ассоциаций miRNA и их генов-мишеней для диагностики ишемического заболевания сердца были рекомендованы ассоциации, приведенные в таблице. Критерии отбора: ассоциации должны обладать одновременно повышенной энергией взаимодействия (ΔG) и высокой комплементарностью нуклеотидов в сайтах связывания (ΔG). Все выбранные ассоциации miRNA и их генов-мишеней для диагностики ишемического заболевания сердца сохраняются в ортологичных генах приматов.

Гены и miRNA, участвующие в развитии артериальной гипертензии. Из 128 генов участвующих в развитии артериальной гипертензии нами были выбраны 18 генов, которые являются мишенями для четырех и более miRNA. Такие гены более, чем другие гены подвержены регуляции их экспрессии посредством miRNA и могут быть использованы в качестве ассоциаций с соответствующими miRNA для разработки диагностических тест-систем. Перечень генов являющихся мишенями четырех и более miRNA: **ADD2** (miR-328-5p, miR-3187-5p, miR-4644, miR-6124); **AQP2** (miR-4739, miR-708-5p, miR-1237-3p, miR-708-5p, miR-5190, miR-1224-3p, miR-4484, miR-1251-3p); **BMPR2** (miR-1285-5p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p, miR-6747-5p); **CACNB2** (miR-619-5p, miR-5096, miR-5095, miR-4452, miR-4748); **CASZ1** (miR-1226-5p, miR-3158-5p, miR-4505, miR-4732-5p, miR-5001-5p, miR-5571-3p); **CD36** (miR-619-5p, miR-466, miR-5585-3p, miR-5096); **ELN** (miR-6734-3p, miR-331-5p, miR-4800-5p, miR-877-3p, miR-6809-3p); **FIIR**

(miR-1273a, miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-1972, miR-4452, miR-466, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p); **FNI** (miR-6756-5p, miR-1914-3p, miR-6892-3p, miR-3926); **GSTM3** (miR-619-5p, miR-1303, miR-5585-3p, miR-1285-5p); **ICAM1** (miR-1273g-3p, miR-3621, miR-1273g-3p, miR-466); **IGF1** (miR-1273d, miR-574-5p, miR-1273g-3p, miR-1273e, miR-1273f); **LEP** (miR-619-5p, miR-5095, miR-5585-3p, miR-5096); **MTHFR** (miR-8089, miR-619-5p, miR-5585-3p, miR-5095, miR-1285-5p); **MYADM** (miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-3120-3p, miR-466, miR-5095, miR-5096, miR-619-5p); **ROCK2** (miR-619-5p, miR-1237-3p, miR-5096, miR-1277-5p); **TBXA2R** (miR-1273d, miR-1273g-3p, miR-1273e, miR-1972, miR-1273f); **TGFB1** (miR-6089, miR-6824-5p, miR-6877-5p, miR-4651, miR-6742-5p, miR-877-3p).

miRNA семейства miR-1273 имели сайты связывания в mRNA генов *IGF1* и *TBXA2R*. miR-1285-5p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p связывались с mRNA генов *BMPR2*, *CACNB2*, *CD36*, *LEP*, *MTHFR*, *ROCK2*. Гены *F11R* и *MYADM* одновременно служили мишенями для miRNA семейства miR-1273 и группы miR-1285-5p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p. Ассоциации этих генов и miRNA характерны только для артериальной гипертензии. mRNA генов *ADD2*, *CASZ1*, *ELN*, *FNI*, *TGFB1* не имели сайтов связывания ни с одной уникальной miRNA, что выделяет эти гены и соответствующие miRNA в качестве маркерных ассоциаций.

Среди miRNA, связывающихся с высокой энергией с генами, участвующими в развитии артериальной гипертензии нами были выбраны 9 miRNA, которые имеют сайты связывания с пятью и более генами, некоторые из них имеют множественные сайты: **miR-1273d** (*F11R*, *TBXA2R*, *IGF1*, *MYADM*, *KLK1*); **miR-1273f** (*F11R*, *FGF5*, *IGF1*, *MYADM*, *TBXA2R*); **miR-1273g-3p** (*F11R*, *FGF5*, *ICAM1*, *IGF1*, *MYADM*, *NEDD4L*, *TBXA2R*); **miR-3960** (*ADRB1*, *PDE4D*, *ADRA2A*, *ADRB1*, *PDE4D*); **miR-466*** (*CD36*, *F11R*, *GPX3*, *ICAM1*, *MYADM*, *PPARGC1A*); **miR-5095** (*BMPR2*, *HFE*, *LEP*, *MTHFR*, *MYADM*, *CACNB2*, *F11R*); **miR-5096** (*BMPR2*, *CACNB2*, *CD36*, *ECE1*, *F11R*, *LEP*, *MYADM*, *ROCK2*); **miR-5585-3p** (*BMPR2*, *CD36*, *F11R*, *GSTM3*, *LEP*, *MTHFR*); **miR-619-5p** (*BMPR2*, *CACNB2*, *CD36*, *ECE1*, *F11R*, *GSTM3*, *LEP*, *MTHFR*, *MYADM*, *ROCK2*). Выбранные девять miRNA входят в число 12 miRNA участвующих в развитии инфаркта миокарда.

При артериальной гипертензии нами выявлено несколько ассоциаций miRNA и их генов-мишеней, характеристики которых дают основание использовать их в качестве маркеров при данном заболевании (таблица).

Гены и miRNA, участвующие в развитии метаболического синдрома. Из 181 генов, участвующих в развитии метаболического синдрома, нами были выбраны 17 генов, которые являются мишенями четырех и более miRNA. Такие гены более, чем другие гены, подвержены регуляции их экспрессии посредством miRNA и могут быть использованы в качестве ассоциаций с соответствующими miRNA для разработки диагностических тест-систем. Перечень генов, являющихся мишенями четырех и более miRNA: **ADRA1A** (miR-1273d, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-1972); **ANGPT2** (miR-4452, miR-5096, miR-5585-3p, miR-7110-3p); **CD36** (miR-466, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p); **CYP3A4** (miR-5095, miR-5096, miR-619-5p, miR-6751-3p, miR-6835-3p); **ENPPI1** (miR-1273a, miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g); **H6PD** (miR-1273a, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g, miR-1285-5p, miR-5585-3p, miR-619-5p); **HMGAI** (miR-3154, miR-4290, miR-4432, miR-6086); **IGF1** (miR-1273d, miR-1273e, miR-1273f, miR-1273g, miR-574-5p); **IL6R** (hsa-mir-210-5p, miR-1273h-3p, miR-3921, miR-5095, miR-6089, miR-619-5p, miR-6809-3p); **INPPL1** (miR-6777-5p, miR-6810-3p, miR-6862-3p, miR-762); **LDLR** (miR-1285-5p, miR-1303, miR-5095, miR-5585-3p, miR-619-5p, miR-6751-5p); **LEP** (miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p); **LMNA** (miR-3155a, miR-4433b-5p, miR-520g-5p, miR-6124, miR-6756-5p, miR-7111-3p, miR-877-3p); **MTHFR** (miR-1285-5p, miR-5095, miR-5585-3p, miR-619-5p, miR-8089); **MTMR9** (miR-1273h-3p, miR-1285-5p, miR-4763-3p, miR-5585-3p, miR-619-5p); **PNPLA3** (miR-3960, miR-4452, miR-5585-3p, miR-619-5p); **TGFB1** (miR-4651, miR-6089, miR-6742-5p, miR-6824-5p, miR-6877-5p, miR-877-3p).

Приведенные данные свидетельствуют, что гены *ADRA1A*, *ENPPI1*, *IGF1* являются мишенями для семейства miR-1273. Гены *CD36*, *CYP3A4*, *IL6R*, *LDLR*, *MTHFR* являются мишенями группы уникальных miRNA, в которую входят miR-1285-5p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p. Гены *H6PD* и *MTMR9* одновременно служили мишенями для miRNA семейства miR-1273 и группы miR-1285-5p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p. Ассоциации этих генов и miRNA характерны только для метаболического синдрома. mRNA генов *HMGAI*, *INPPL1*, *LMNA*,

TGFB1 не имели сайтов связывания ни с одной уникальной miRNA, что выделяет эти гены и соответствующие miRNA в качестве маркерных ассоциаций.

Среди miRNA, связывающихся с высокой энергией с mRNA генов, участвующих в развитии метаболического синдрома нами были выбраны восемь miRNA, которые имеют сайты связывания с пятью и более генами, некоторые из них имеют множественные сайты связывания: **miR-1273f** (*ADIPOQ*, *ADRA1A*, *CXCL16*, *ENPP1*, *H6PD*, *IGF1*, *STEAP4*); **miR-1273g-3p** (*ADRA1A*, *CXCL16*, *ENPP1*, *FTO*, *H6PD*, *ICAM1*, *IGF1*, *NEDD4L*, *STEAP4*); **miR-1285-5p** (*H6PD*, *HTR2A*, *LDLR*, *MMP2*, *MTHFR*, *MTMR9*); **miR-466*** (*ADRB3*, *CD36*, *GPX3*, *ICAM1*, *INSR*, *IRS1*, *JAK2*); **miR-5095** (*CYP3A4*, *IL10*, *IL18*, *IL6R*, *LDLR*, *LEP*, *MTHFR*); **miR-5096** (*AH1I*, *ANGPT2*, *CD36*, *CYP3A4*, *IL10*, *IL18*, *LEP*); **miR-5585-3p** (*ANGPT2*, *CD36*, *H6PD*, *LDLR*, *LEP*, *MTHFR*, *MTMR9*, *PNPLA3*, *ADIPOQ*, *STEAP4*); **miR-619-5p** (*AH1I*, *CD36*, *CYP3A4*, *H6PD*, *IL10*, *IL18*, *IL6R*, *LDLR*, *LEP*, *MTHFR*, *MTMR9*, *PNPLA3*). Выбранные восемь miRNA входят в число 12 miRNA, участвующих в развитии инфаркта миокарда.

При метаболическом синдроме нами выявлено несколько ассоциаций miRNA и их генов-мишеней, характеристики которых дают основание использовать их в качестве маркеров при метаболическом синдроме (таблица).

Гены и miRNA, участвующие в развитии атеросклероза. Из 213 генов, участвующих в развитии атеросклероза нами были выбраны гены, которые являются мишенями четырех и более miRNA. Такие гены более, чем другие гены, подвержены регуляции их экспрессии посредством miRNA и могут быть использованы в качестве ассоциаций с соответствующими miRNA для разработки диагностических тест-систем. Перечень 15 генов, являющихся мишенями четырех и более miRNA: **ADAMTS13** (miR-4728-3p, miR-4763-3p, miR-6132, miR-6799-5p, miR-6861-5p); **ANGPT2** (miR-4452, miR-5096, miR-5585-3p, miR-7110-3p); **BRCA1** (miR-5095, miR-548n, miR-5585-3p, miR-619-5p); **CD36** (miR-466, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p); **F11R** (miR-1273a, miR-1273d, miR-1273g-3p, miR-4452, miR-466, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p); **IGF1** (miR-1273d, miR-1273f, miR-1273g-3p, miR-574-5p); **IRS2** (miR-1181, miR-1268b, miR-3960, miR-4767, miR-6789-5p, miR-6806-5p); **LDLR** (miR-1285-5p, miR-5095, miR-5585-3p, miR-619-5p, miR-6751-5p); **LMNA** (miR-3155a, miR-4433b-5p, miR-520g-5p, miR-6124, miR-6756-5p, miR-7111-3p, miR-877-3p); **MTHFR** (miR-1285-5p, miR-5095, miR-5585-3p, miR-619-5p, miR-8089); **NLRP3** (miR-1273a, miR-1273d, miR-1273g-3p, miR-566); **PNPLA3** (miR-3960, miR-4452, miR-5585-3p, miR-619-5p); **PPARA** (miR-5096, miR-5585-3p, miR-5708, miR-574-5p, miR-619-5p); **TGFB1** (miR-4651, miR-6089, miR-6742-5p, miR-6824-5p, miR-6877-5p, miR-877-3p); **TNC** (miR-1285-5p, miR-4723-5p, miR-5096, miR-5585-3p);

Анализ приведенных выше данных показывает, что гены *IGF1*, *NLRP3* являются мишенями преимущественно для семейства miR-1273, а гены *ANGPT2*, *CD36*, *LDLR*, *MTHFR*, *PPARA*, *TNC* являются мишенями для группы miR-1285-5p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p. Ген *F11R* подвержен влиянию семейства miR-1273 и miR-1285-5p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-3p, miR-619-5p. Гены *IRS2*, *LMNA*, *TGFB1* взаимодействуют со специфическими miRNA, отличающимися от уникальных miRNA.

Среди miRNA, связывающихся с высокой энергией с mRNA генов, участвующих в развитии атеросклероза, нами были выбраны десять miRNA, которые имеют сайты связывания с пятью и более генами, и некоторые из них имеют множественные сайты связывания: **miR-1273d** (*ADIPOQ*, *ALOX15*, *CD59*, *F11R*, *IGF1*, *NLRP3*); **miR-1273f** (*ADIPOQ*, *CD59*, *CXCL16*, *F11R*, *IGF1*); **miR-1273g-3p** (*ALOX15*, *CD59*, *CDC42*, *CXCL16*, *F11R*, *ICAM1*, *IGF1*, *NLRP3*, *TFPI*); **miR-1285-5p** (*ADAM17*, *LDLR*, *MMP2*, *MTHFR*, *TNC*); **miR-3960*** (*GAS6*, *IRS2*, *NFE2L2*, *PDE4D*, *PNPLA3*); **miR-466*** (*ADRB3*, *CD36*, *F11R*, *FASLG*, *FLT1*, *ICAM1*, *NCEH1*, *NOS1AP*, *PLA2G7*, *PPARGC1A*, *TNFSF4*); **miR-5095** (*BRCA1*, *F11R*, *IL10*, *IL18*, *ITGA2*, *LDLR*, *MTHFR*); **miR-5096** (*ANGPT2*, *BRCA1*, *CD36*, *F11R*, *IL10*, *IL18*, *ITGA2*, *PPARA*, *TNC*); **miR-5585-3p** (*ANGPT2*, *BRCA1*, *CD36*, *F11R*, *LDLR*, *MTHFR*, *PNPLA3*, *PPARA*, *TNC*, *TNFSF10*, *ADIPOQ*); **miR-619-5** (*ADAM33*, *BRCA1*, *CD36*, *F11R*, *IL10*, *IL18*, *ITGA2*, *LDLR*, *MTHFR*, *PNPLA3*, *PPARA*, *TNFSF10*). Выбранные восемь miRNA входят в число 12 miRNA, участвующих в развитии инфаркта миокарда.

Нами выявлено несколько ассоциаций miRNA и их генов-мишеней, характеристики которых дают основание использовать их в качестве маркеров для ранней диагностики атеросклероза (таблица).

Сравнение выборок ассоциаций miRNA и их генов-мишеней, участвующих в развитии инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, метаболического синдрома и атеросклероза позволяет выявить ассоциации miRNA и их генов-мишеней, как общие для некоторых типов ССЗ, так и специфические, относящиеся только к одному из типов ССЗ (таблица). Из приведенных данных видно, что ассоциация гена *TGFB1* с miR-6089 и ассоциация гена *CD36* с miR-619-5p могут служить маркерами ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и метаболического синдрома. Ассоциация гена *IL18* с miR-5096 может служить маркером ишемической болезни сердца, метаболического синдрома и атеросклероза. Ассоциация гена *SIRT1* с miR-4767 может служить маркером инфаркта миокарда, метаболического синдрома и атеросклероза. Ассоциация гена *CDKN1C* с miR-762 может служить маркером инфаркта миокарда и атеросклероза. Ассоциация гена *ALDH2* с miR-1226-5p может служить маркером ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

miR-6089 влияет на экспрессию генов *ADAM8*, *IL6R*, *PLTP*, *TFAM*, *TGFB1* и составляет с ними ассоциации, что обуславливает необходимость контроля ее концентрации при ССЗ. miR-4767 влияет на экспрессию генов *IRS2*, *SIRT1*, *UTS2R* и составляет с ними ассоциации, что тоже обуславливает необходимость контроля ее экспрессии. miR-619-5p могут сильно влиять на экспрессию генов *CD36*, *CACNB2*, *H6PD*, а miR-5096 на экспрессию генов *IL18*, *AH11*. Эти miRNA имеют полностью комплементарные сайты связывания в mRNA соответствующих генов, поэтому необходимо контролировать их экспрессию.

Ассоциации *TFAM* с miR-6089 и *THBS1* с miR-1183 являются специфическими для инфаркта миокарда. Ассоциации *FADS3* с miR-6789-5p, *HIF1A* с miR-6789-5p, *MLXIPL* с miR-4685-5p и *SMARCA4* с miR-762 являются специфическими для ишемической болезни сердца. Ассоциации *ADRB1* с miR-3960, *CACNB2* с miR-619-5p, *CASZ1* с miR-1226-5p и *STR39* с miR-762 являются специфическими для артериальной гипертензии. Ассоциации *AH11* с miR-5096, *H6PD* с miR-619-5p, *LMNA* с miR-6756-5p и *SREBF2* с miR-6756-5p являются специфическими для метаболического синдрома. Ассоциации *APH1B* с miR-4707-5p, *F11R* с miR-1273d, *IRS2* с miR-6806-5p и *IRS2* с miR-4767, *PLTP* с miR-4767, *UTS2R* с miR-6089, являются специфическими для атеросклероза.

Предлагаемые нами ассоциации miRNA с генами мишенями позволят на ранних стадиях различных типов сердечно-сосудистых заболеваний диагностировать как разные их типы, так и общую предрасположенность к ССЗ.

REFERENCES

- [1] Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R, Atambayeva S (2014) MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes, *Bioinformation*, 10(7):423-427. DOI:10.6026/97320630010423
- [2] Araldi E, Suárez Y (2016) MicroRNAs as regulators of endothelial cell functions in cardiometabolic diseases, *Biochim Biophys Acta*, 1861(12):2094-2103. DOI: 10.1016/j.bbali.2016.01.013
- [3] Luck ME, Muljo SA, Collins CB (2015) Prospects for Therapeutic Targeting of microRNAs in human immunological diseases, *J. Immunol*, 194(11): 5047-5052. DOI: 10.4049/jimmunol.1403146.
- [4] Samanta S, Balasubramanian S, Rajasingh S, Patel U, Dhanasekaran A, Dawn B, Rajasingh J (2016) MicroRNA: A new therapeutic strategy for cardiovascular diseases, *Trends Cardiovas Med*, 26(5):407-19. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.02.004
- [5] Xue Y, Wei Z, Ding H, Wang Q, Zhou Z, Zheng S, Zhang Y, Hou D, Liu Y, Zen K, Zhang CY, Li J, Wang D, Jiang X (2015) MicroRNA-19b/221/222 induces endothelial cell dysfunction via suppression of PGC-1 α in the progression of atherosclerosis, *Atherosclerosis*, 241(2):671-681. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.031
- [6] Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. (2016) MicroRNA regulation of macrophages in human pathologies, *J Mol Cell Cardiol*, 94:107-121. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.015
- [7] Maimaiti A, Maimaiti A, Yang Y., Ma Y. (2016) MiR-106b exhibits an anti-angiogenic function by inhibiting STAT3 expression in endothelial cells, *Lipids Health Dis*, 15:51. DOI: 10.1186/s12944-016-0216-5
- [8] Reddy MA, Das S, Zhuo C, Jin W, Wang M, Lanting L, Natarajan R (2016) Regulation of vascular smooth muscle cell dysfunction under diabetic conditions by miR-504, *Arterioscl Throm Vas*, 36(5):864-873. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306770
- [9] Hulsmans M, Holvoet P (2013) MicroRNAs as early biomarkers in obesity and related metabolic and cardiovascular diseases, 19(32):5704-5717. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/13816128113199990364>
- [10] Welten SM, Goossens EA, Quax PH, Nossent AY (2016) The multifactorial nature of microRNAs in vascular remodeling, *Cardiovasc Res*, 110(1):6-22. DOI: 10.1093/cvr/cvw039
- [11] Thum T, Mayr M (2012) Review focus on the role of microRNA in cardiovascular biology and disease, *Cardiovasc Res*, 93(4):543-544. DOI: 10.1093/cvr/cvs085
- [12] Ouimet M, Ediriweera HN, Gundra UM, Sheedy FJ, Ramkhalawon B, Hutchison SB, Rinehold K, Solingen C, Fullerton MD, Cecchini K, Rayner KJ, Steinberg GR, Zamore PD, Fisher EA, Loke P, Moore KJ (2015) MicroRNA-33-

dependent regulation of macrophage metabolism directs immune cell polarization in atherosclerosis, *J Clin Invest*, 125(12):4334-4348. DOI: 10.1172/JCI181676

[13] Daimiel-Ruiz L, Klett-Mingo M, Konstantinidou V, Mico V, Aranda JF, Garcia B, Martínez-Botas J, Davalos A, Fernandez-Hernando C, Ordoñas JM (2015) Dietary lipids modulate the expression of miR-107, a miRNA that regulates the circadian system, *Mol Nutr Food Res*, 59(9):1865-1878. DOI: 10.1002/mnfr.201570094

[14] Carlos Fernández-Hernando, Ángel Baldán (2013) MicroRNAs and Cardiovascular disease, *Curr Genet Med Rep*, 1(1): 30–38. DOI: 10.1007/s40142-013-0008-4

[15] Madrigal-Matute J, Rotllan N, Aranda JF, Fernández-Hernando C (2013) MicroRNAs and atherosclerosis, *Curr Atheroscler Rep*, 15(5):322. DOI: 10.1007/s11883-013-0322-z.

[16] Liu X, You L, Zhou R, Zhang J (2017) Significant association between functional microRNA polymorphisms and coronary heart disease susceptibility: a comprehensive meta-analysis involving 16484 subjects, *Oncotarget*, 8(4):5692-5702. DOI: 10.18632/oncotarget.14249

[17] Tsuyoshi Nishiguchi, Toshio Imanishi, Takashi Akasaka (2015) MicroRNAs and Cardiovascular Diseases, *BioMed Res. Int.*, 2015: 682857. DOI: 10.1155/2015/682857

[18] Claudio I, Sabato S, Salvatore DR, Ciro I (2015) Exosomal miRNAs in Heart Disease, *Physiology*, 31(1): 16-24. DOI: 10.1152/physiol.00029.2015

[19] Wang Zh, Shui-Ping Zh, Yu-Hong Zh (2015) MicroRNA-143/-145 in Cardiovascular Diseases, *BioMed Res. Int.*, 2015:531740, DOI: 10.1155/2015/531740

[20] A Puzio, B Janusz, M Repa, M Mielnik, E Orłowska, T Powrózek, M Dziedzic, J Solski (2016) The role of microRNA in development of cardiovascular diseases among haemodialysed patients with chronic renal failure, *Diagn Lab*, 52(4): 267-270

[21] J Zhou, G Shao, X Chen, X Yang, X Huang, P Peng, Y Ba, L Zhang, T Jehangir, Sh Bu, N Liu, J Lian (2016) miRNA 206 and miRNA 574-5p are highly expression in coronary artery disease, *Biosci. Rep.* DOI: 10.1042/BSR20150206

[22] Vacca M, Eusanio DM, Cariello M, Graziano G, Amore S, Petridis FD, Orazio A, Salvatore L, Tamburro A, Folesani G, Rutigliano D, Pellegrini F, Sabba C, Palasciano G, Bartolomeo DR, Moschetta A (2016) Integrative miRNA and whole-genome analyses of epicardial adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis, *Cardiovasc Res*, 109(2):228-239. DOI: 10.1093/cvr/cvv266

[23] National Center for Biotechnology Information. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

[24] Griffiths-Jones S, Grocock R, van Dongen S, Bateman A, Enright A (2006) miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Research*. 34:140-144. DOI: 10.1093/nar/gkj112

[25] Ivashchenko AT, Pyrkova AY, Niyazova RY, Alybayeva A, Baskakov K (2016) Prediction of miRNA binding sites in mRNA, *Bioinformatics*, 12(4): 237-240.

[26] Atambayeva Sh, Niyazova R, Ivashchenko A, Pyrkova A, Pinsky I, Akimniyazova A, Labeit S (2017) The binding sites of miR-619-5p in the mRNAs of human and orthologous genes, *BMC Genomics*, 18:428. DOI: 10.1186/s12864-017-3811-6

А. Т. Иващенко¹, Р. Е. Ниязова¹, Ш. А. Атамбаева¹,
А. Ю. Пыrkova¹, С. Лабейт², Д. Е. Айсина¹, О. Ю. Юрикова¹,
И. В. Пинский¹, А. Н. Акимниязова¹, Д. Байжигитова¹, А. А. Мамирова¹

¹Эл-Фараби атындағы ҚазҰУ биология және биотехнология проблемаларының институты,
Алматы, Қазақстан,

²Гейдельберг университетінің интегративті патофизиологияның институты, Мангейм, Германия

miRNA-ДЫҢ ЖҮРЕК-ҚАН ТАМЫРЛАР АУРУЛАРДЫҢ ДАМУЫНА ҚАТЫСАТЫН НЫСАНА ГЕНДЕРМЕН АССОЦИАЦИЯЛАРЫН АНЫҚТАУ

Аннотация. Жұмыста миокард инфаркті (ИМ), жүректің ишемиялық ауруы (ИА), артериалды гипертензия (АГ), метаболиттік синдром (МС) және атеросклероз (АС) дамуына қатысатын гендердің mRNA мен miRNA әсерлесуінің сипаттамаларын зерттеу нәтижелері көрсетілген. ИМ дамуына қатысатын 185 гендерден, ИА дамуына қатысатын 174 гендерден, АГ дамуына қатысатын 128 гендерден, МС дамуына қатысатын 181 гендерден, АС дамуына қатысатын 213 гендерден, төрт және одан да көп miRNAға нысана болатын 21, 15, 18, 17 және 15 сәйкес гендер анықталды. *TGFB1* геннің miR-6089-мен және *CD36* геннің miR-619-5p-мен ассоциациялары ИА және МС аурулардың маркерлары бола алады. гена *IL18* геннің miR-5096-мен ассоциациясы ИА, МС және АС кезінде маркер бола алады. *SIRT1* геннің miR-4767-мен ассоциациясы ИМ, МС және АС кезінде маркер бола алады. *CDKN1C* геннің miR-762-мен ассоциациясы ИМ және АС кезінде маркер бола алады. *ALDH2* геннің miR-1226-5p-мен ассоциациясы ИА және АГ кезінде маркер бола алады. *TFAM* геннің miR-6089-мен және *THBS1* геннің miR-1183 мен ассоциациялары ИМ үшін спецификалық. *FADS3* және miR-6789-5p, *HIF1A* және miR-6789-5p, *MLXIPL* және miR-4685-5p, *SMARCA4* және miR-762 ассоциациялары ИА үшін спецификалық. *ADRB1* және miR-3960, *CACNB2* және miR-619-5p, *CASZ1* және miR-1226-5p, *STR39* және miR-762 ассоциациялары АГ үшін спецификалық. *AHI1* және miR-5096, *H6PD* және miR-619-5p, *LMNA* және miR-6756-5p, *SREBF2* және miR-6756-5p ассоциациялары МС үшін специ-

фикалық. *APH1B* және *miR-4707-5p*, *F11R* және *miR-1273d*, *IRS2* және *miR-6806-5p*, *IRS2* және *miR-4767*, *PLTP* және *miR-4767*, *UTS2R* және *miR-6089* ассоциациялары АС үшін спецификалық.

Түйін сөздер: *miRNA*, *mRNA*, гендер, миокард инфарктісі, жүректің ишемиялық ауруы, артериалды гипертензия, метаболиттік синдром, атеросклероз.

Сведения об авторах:

Иващенко Анатолий Тимофеевич – д.б.н., профессор, КазНУ им. аль-Фараби (факультет биологии и биотехнологии), НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ им. аль-Фараби, a.iavashchenko@gmail.com

Ниязова Райгуль Есенгельдиевна – к.б.н., доцент, КазНУ им. аль-Фараби (факультет биологии и биотехнологии), НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ им. аль-Фараби, raiguln@mail.ru

Атамбаева Шара Алпысбаевна – к.б.н., доцент, КазНУ им. аль-Фараби (факультет биологии и биотехнологии), НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ им. аль-Фараби, atambayevashara@gmail.com

Пыркова Анна Юрьевна – к.ф.-м.н., доцент, КазНУ им. аль-Фараби (механико-математический факультет), НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ им. аль-Фараби, anna.pyrkova@kaznu.kz

Siegfried Labeit – PhD, профессор, Университет Гейдельберга (Медицинского факультет), Институт Интегративной патофизиологии Университета Гейдельберга, Мангейм, Германия, labeit@medma.de

Айсина Дана Евгеньевна – PhD докторант, КазНУ им. аль-Фараби (факультет биологии и биотехнологии), НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ им. аль-Фараби, dana.aisina03@gmail.com

Юрикова Оксана Юрьевна – PhD докторант, КазНУ им. аль-Фараби (факультет биологии и биотехнологии), НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ им. аль-Фараби, oksana.yurikova@mail.ru

Пинский Илья Владимирович – PhD докторант, КазНУ им. аль-Фараби (факультет биологии и биотехнологии), НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ им. аль-Фараби, ilya.pinskyi@mail.ru

Акимниязова Айгуль – магистрант, КазНУ им. аль-Фараби (факультет биологии и биотехнологии), НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ им. аль-Фараби, 401052@mail.ru

Байжигитова Диана – магистрант, КазНУ им. аль-Фараби (факультет биологии и биотехнологии), НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ им. аль-Фараби, dianabay@mail.ru

Мамирова Айгерим – магистрант, КазНУ им. аль-Фараби (факультет биологии и биотехнологии), НИИ проблем биологии и биотехнологии КазНУ им. аль-Фараби, a.mamirova950@gmail.com

Publication Ethics and Publication Malpractice in the journals of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the described work has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). To verify originality, your article may be checked by the Cross Check originality detection service <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

www.nauka-nanrk.kz

ISSN 2518-1629 (Online), ISSN 2224-5308 (Print)

<http://www.biological-medical.kz/index.php/ru/>

Редактор М. С. Ахметова, Д. С. Аленов, Т. М. Апендиев
Верстка на компьютере Д. Н. Калкабековой

Подписано в печать 13.09.2017.
Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.
15,5 п.л. Тираж 300. Заказ 5.