

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ микроРНК ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

А. А. Шабалина, А. Г. Бурмак, А.А. Раскуражев, П. И. Кузнецова, М. М. Танашян

ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия

Резюме

Статья посвящена исследованию роли микроРНК в прогрессировании атеросклеротической цереброваскулярной патологии. В работу включены результаты клинического и лабораторного обследования 80 человек с цереброваскулярной патологией и атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, которые были разделены на две группы по степени стеноза внутренней сонной артерии: менее 50% (n=36) и более 50% (n=44). Методом real-time PCR всем пациентам было проведено количественное определение выбранной панели микроРНК (hsa-miR-126-5p, hsa-miR-126-3p, hsa-miR-29-5p, hsa-miR-29-3p, hsa-miR-33a-5p, hsa-miR-33a-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-21-3p). Биоинформатические инструменты использованы как для подбора (с помощью баз данных по предсказыванию потенциально значимых микроРНК), так и для оценки ассоциации выбранных микроРНК с клиническими данными о прогрессировании атеросклероза (биоинформатический анализ и визуализация результатов производились при помощи языка программирования R версии 4.0.5 (2021-03-31).

На основе биоинформатического исследования по предсказанию микроРНК выбраны 8 потенциально значимых микроРНК, ассоциированных с прогрессированием атеросклероза, уровень экспрессии которых возможно и доступно определить в условиях клинической лаборатории. Результатом проведенного исследования пациентов с различной степенью атеросклероза брахиоцефальных артерий стало описание паттерна экспрессии ряда микроРНК, ассоциированных с различными патогенетическими этапами атерогенеза. Продемонстрированные закономерности определяют необходимость дальнейшего исследования роли микроРНК в прогрессировании атеросклеротической цереброваскулярной патологии, расширения когорты пациентов и усиление использования биоинформатических методов.

Ключевые слова: биоинформатические инструменты, прогрессирующий атеросклероз, проатерогенные и атеропротективные микроРНК.

DOI: 10.58953/15621790_2024_15_1-2_57

EVALUATION OF microRNA EXPRESSION IN PROGRESSIVE ATHEROSCLEROSIS

A. A. Shabalina, A. G. Burmak, A. A. Raskurazhev, P. I. Kuznetsova, M. M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Summary

The article is devoted to the study of the role of microRNAs in the progression of atherosclerotic cerebrovascular pathology. The work includes the results of a clinical and laboratory examination of 80 people with cerebrovascular pathology and atherosclerotic lesions of the brachiocephalic arteries, who were divided into two groups according to the degree of stenosis of the internal carotid artery: less than 50% (n=36) and more than 50% (n=44). Real-time PCR was used to quantify the selected panel of microRNA in all patients (hsa-miR-126-5p, hsa-miR-126-3p, hsa-miR-29-5p, hsa-miR-29-3p, hsa-miR-33a-5p, hsa-miR-33a-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-21-3p).

Bioinformatic tools were used both for selection (using databases for predicting potentially significant microRNAs) and for evaluating the association of selected microRNAs with clinical data on the progression of atherosclerosis (bioinformatic analysis and visualization of the results were performed using the R programming language version 4.0.5 (2021-03-31).

Based on a bioinformatic study on the prediction of microRNAs, 8 potentially significant microRNAs associated with the progression of atherosclerosis were selected, the expression level of which can and is available to determine in a clinical laboratory. The result of the study of patients with varying degrees of cerebral atherosclerosis was the description of the expression microRNAs pattern associated with various pathogenetic stages of atherogenesis. The demonstrated patterns determine the need for further investigation of the role of microRNAs in the progression of atherosclerotic cerebrovascular pathology, the expansion of the cohort of patients and the increased use of bioinformatic methods.

Keywords: bioinformatic tools, progressive atherosclerosis, proatherogenic and atheroprotective microRNAs.

Введение

Согласно современным представлениям, атеросклероз — сложная, многокомпонентная патология, системный характер которой обуславливает чрезвычайную вариабельность клинической картины заболевания [1,2]. Социальная значимость инвалидизирующих осложнений этого состояния (в т.ч. ишемического инсульта и инфаркта миокарда) определяет необходимость поиска путей раннего выявления пациентов группы высокого риска развития острых сосудистых событий [1]. Наиболее выигрышным представляется определение биомаркёров, характеризующих течение атеросклеротического процесса. Генерализованный и прогрессирующий процесс атеросклероза (АС) и атеротромбоза (АТ) являются основной причиной манифестации большинства цереброваскулярных и сердечно-сосудистых катастроф [1–3]. Многогранность патогенетических механизмов развития и прогрессирования церебрального атеросклероза как основных и ведущих в возникновении ишемических поражений мозга диктует необходимость изучения различных аспектов этой проблемы — от структурных и молекулярно-генетических изменений ткани сосудов и вещества мозга до различных характеристик свойств крови (реологических, гемостазиологических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических, эпигенетических и др.) [2,4].

С более широким внедрением в рутинную клиническую практику новейших методик лабораторной диагностики одним из таких потенциальных маркёров стали микроРНК, представляющие собой особую регуляторную систему, которая контролирует экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и, по всей видимости, влияет на большинство (если не все) биологические процессы [5]. Доказана их важная роль в становлении и поддержании гомеостаза биологических систем в норме, а также в формировании патологических изменений в случае заболевания. К настоящему времени описаны около 5 тысяч микроРНК у животных и растений, из них более 1000 — у человека [6]. Также достижения в области лабораторной диагностики показали, что генетические нарушения значительно влияют на развитие атеросклероза. В последние годы выявлено большое количество генов и микроРНК, связанных с атеросклерозом, экспрессия которых приводит к прогрессированию атеросклеротического процесса [4,7,8].

Несмотря на наличие ряда биоинформатических платформ, с помощью которых можно оценить различные молекулярные механизмы, сложность регуляторных взаимодействий между молекулой микроРНК и ее прямыми/непрямыми мишенями, описанная различными авторами, не всегда позволяет однозначно прогнозировать функциональный эффект определенной

микроРНК на прогрессирование атеросклеротического процесса [9,10].

В данном исследовании предпринята попытка на основе биоинформатических методов выделить наиболее значимые микроРНК, связанные с атерогенезом, определить уровень экспрессии ряда из них и оценить их вклад в прогрессирование атеросклероза брахиоцефальных артерий.

Материалы и методы

Клинико-лабораторное исследование

В работу включены результаты клинического и лабораторного обследования 80 человек в возрасте 45–80 лет с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий (БЦА) преимущественно системы внутренней сонной артерии (ВСА), как наиболее модельной в плане изучения церебрального атеросклероза. Наличие церебрального атеросклероза (степень стеноза, наличие бляшки, экзогенность бляшки и пр.) определяли общепринятым методом ультразвуковой диагностики [11].

Отбор пациентов по критериям включения/исключения, а также детальное клинико-неврологическое обследование проведено неврологами ФГБНУ НЦН. Молекулярно-генетическое тестирование образцов крови выполнено в отделе лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН.

Взятие крови проводили в утренние часы, натощак в пробирки-вакутейнеры с ЭДТА К₃.

Выделение микроРНК из образцов плазмы крови выполняли с использованием набора miRNA Kit (Norgen Biotek Corp, Канада) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию РНК оценивали на флуориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Для проведения обратной транскрипции были использованы праймеры и наборы Thermo Fisher Scientific (США).

Количественное определение транскриптов выбранной панели микроРНК (hsa-miR-126-5p, hsa-miR-126-3p, hsa-miR-29-5p, hsa-miR-29-3p, hsa-miR-33a-5p, hsa-miR-33a-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-21-3p) проводили методом real-time ПЦР с использованием амплификатора CFX96 Touch (BioRad, США) с последующим расчётом относительного уровня микроРНК 2-ΔΔCt методом. Для нормализации уровней микроРНК использовали cel-miR-39-3p, добавляемую на этапе выделения микроРНК, а miR-16-5p была выбрана как нормализатор из известного списка стабильно экспрессируемых микроРНК в сыворотке и плазме крови.

Биоинформатическое исследование

Подбор биоинформатических сервисов по предсказыванию потенциально значимых микроРНК для дальнейшего поиска ассоциации с клиническими данными о прогрессировании атеросклероза брахиоцефальных артерий

проводили на платформе Tools4miRs.org с использованием баз данных по предсказыванию микроРНК: DIANA Tools, miRWalk, miRSystem, miRNet [12–16].

Описательная статистика для категориальных и порядковых переменных представлена как частота и доля (%) встречаемости данных категорий. Анализ нормальности распределения данных проводился по критерию Шапиро-Уилка (базовая функция shapiro.test) при уровне значимости 0,05. Непрерывные случайные величины представлены в виде «медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]», категориальные – в виде абсолютной частоты (%). Сравнение числовой величины в двух независимых группах проводилось с использованием критерия Уилкоксона (Манна-Уитни), сравнение пропорций в двух выборках – с помощью z-статистики Пирсона. Корреляционный анализ проводили непараметрическим методом с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (ρ). В таблицах 1 и 2 группа I соответствует наличию у пациента стеноза БЦА менее 50%, группа II – стенозу БЦА более 50%. В качестве порога статистической значимости был принят уровень $p = 0,05$. Уровень экспрессии микроРНК визуализирован в виде скрипичных диаграмм.

Этапы биоинформатического анализа и визуализация результатов производились при помощи языка программирования R версии 4.0.5 (2021–03–31) с применением среды разработки RStudio версии 4.1.2 (2021–11–01).

Характеристика обследованных пациентов с цереброваскулярной патологией

(Данные описательной статистики для количественных показателей представлены в виде медианы [нижнего и верхнего квартиля])

Показатель	Группа I (n = 36)	Группа II (n = 44)	Достоверность отличия, p
Мужской пол, %	20 (55,5%)	26 (59,0%)	0,204
Возраст, лет	64,4 [61; 70]	66,6 [61; 71]	0,132
ИМТ, кг/м ²	27,4 [25,1; 29,6]	27,6 [26,3; 29,6]	0,628
СД2, %	19 (51,2%)	29 (66,7%)	0,010*
Курение, %	15 (41,0%)	19 (44,0%)	0,168
Головные боли, %	14 (42,0%)	19 (44,0%)	0,643
Инсульт в анамнезе, %	4 (11,1%)	7 (14,9%)	0,525
ИБС, %	7 (19,4%)	21 (47,7%)	0,030*
ИМ в анамнезе, %	5 (13,8%)	10 (22,7%)	0,498
ФП, %	3 (8,3%)	5 (11,3%)	0,816
Прием АСК, %	29 (80,5%)	43 (97,7%)	0,000*
Прием статинов, %	27 (75%)	40 (90,9%)	0,001*
Прием антикоагулянтов, %	7 (16,8%)	11 (25%)	0,070
АС правой сонной артерии, %	18(50%)	20 (45,4%)	0,440
АС левой сонной артерии, %	17 (47,2%)	20 (45,4%)	0,348
АС правой позвоночной артерии, %	28 (77,7%)	23 (52,2%)	0,021*
АС бифуркации общей сонной артерии, %	24 (66,7%)	10 (22,7%)	0,022*

* статистически значимые различия при $p < 0,05$

Результаты исследования

Биоинформатическое исследование включало в себя несколько этапов: поиск подходящих для исследования микроРНК, обработка и статистический анализ данных, определение наиболее значимых признаков при прогрессирующем атеросклерозе на основе полученной информации.

Формирование базы данных

Для оценки особенностей атеросклеротического поражения 80 пациентов с цереброваскулярной патологией были разделены на две группы: 36 пациентов с атеросклеротическим стенозом ВСА менее 50% (группа I) и 44 пациента со стенозом 50% и более (группа II).

На основании сбора жалоб, анамнестических данных, физикального и инструментального обследования была сформирована клиничко–инструментальная база. После проведения молекулярно–генетических исследований, которые были проведены в разный временной интервал, соответствующий дизайну научно-исследовательской темы ФГБНУ НЦН, все результаты были объединены в единую базу персональных данных. Проведена обработка данных в виде удаления повторов и недостающих значений. Для структурирования информации было предпринято разделение некоторых признаков на классы с качественной характеристикой.

Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Между сформированными группами не было выявлено статистически значимых

Таблица 1.

отличий по следующим признакам: возрасту, индексу массы тела (ИМТ), курению, наличию головных болей, инсульта, ишемии миокарда (ИМ) и фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе. Частота встречаемости сахарного диабета 2 типа (СД2) и ишемической болезни сердца (ИБС) была выше в группе II со стенозом от 50% и более. Прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), статинов и антикоагулянтов чаще встречался в группе II. Частота встречаемости поражения правой и левой сонной артерии была примерно одинакова, поэтому группы статистически не различались по этим признакам. Атеросклеротическое поражение

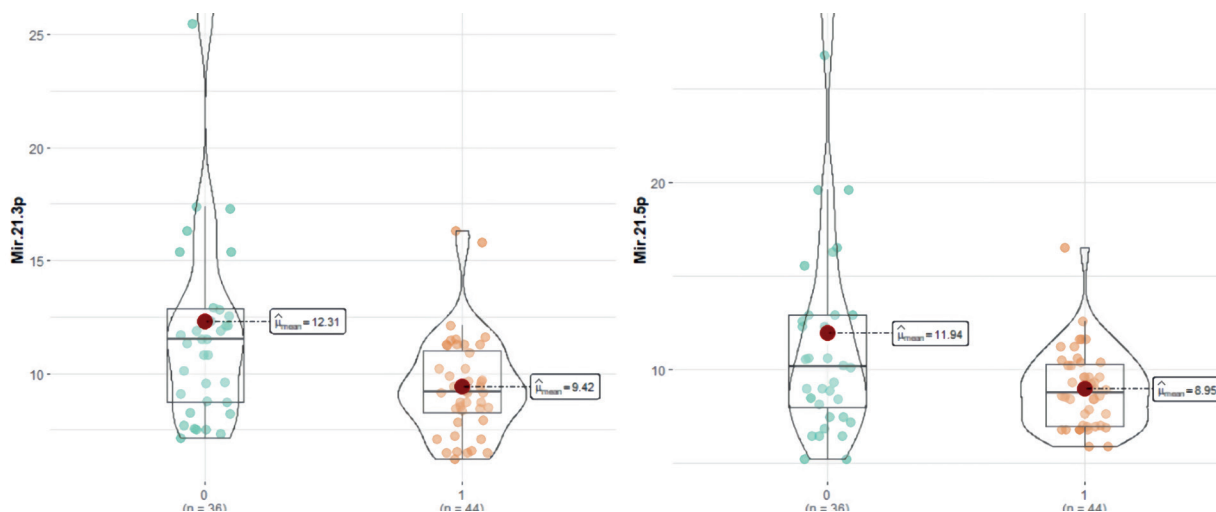
правой позвоночной артерии и бифуркации общей сонной артерии чаще встречались в группе I.

Поиск потенциально значимых микроРНК.

Для поиска микроРНК, потенциально участвующих в процессе развития атеросклероза, были использованы следующие веб-инструменты: DIANA Tools, miRbase, TargetScan, PicTar, miRWalk, miRSystem, miRDB, miRNet. Дополнительно для описания функций белков были использованы базы данных: GeneCards, UniProt [9,17]. С их помощью были отобраны 8 последовательностей микроРНК (miR-126-5p, miR-126-3p, miR-29-5p, miR-29-3p, miR-33a-5p,

Рисунок 1.

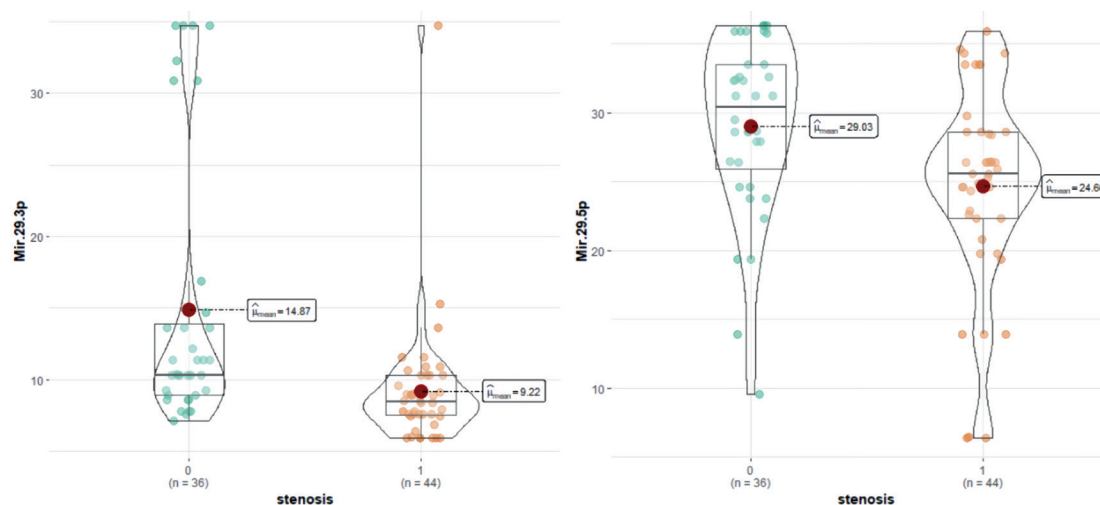
Уровень экспрессии miR 21-3p и miR 21-5p у пациентов в зависимости от степени каротидного стеноза



Представлен в виде совмещенного violin plot [распределение данных и плотность вероятности] и box-plot [прямоугольник – межквартильный размах, горизонтальная линия – медиана, вертикальные линии – разброс].

Рисунок 2.

Уровень miR 29-3p и miR 29-5p у пациентов в зависимости от степени каротидного стеноза



Представлен в виде совмещенного violin plot [распределение данных и плотность вероятности] и box-plot [прямоугольник – межквартильный размах, горизонтальная линия – медиана, вертикальные линии – разброс].

miR-33a-3p, miR-21-5p и miR-21-3p), уровень экспрессии которых возможно и доступно определить в условиях клинической лаборатории.

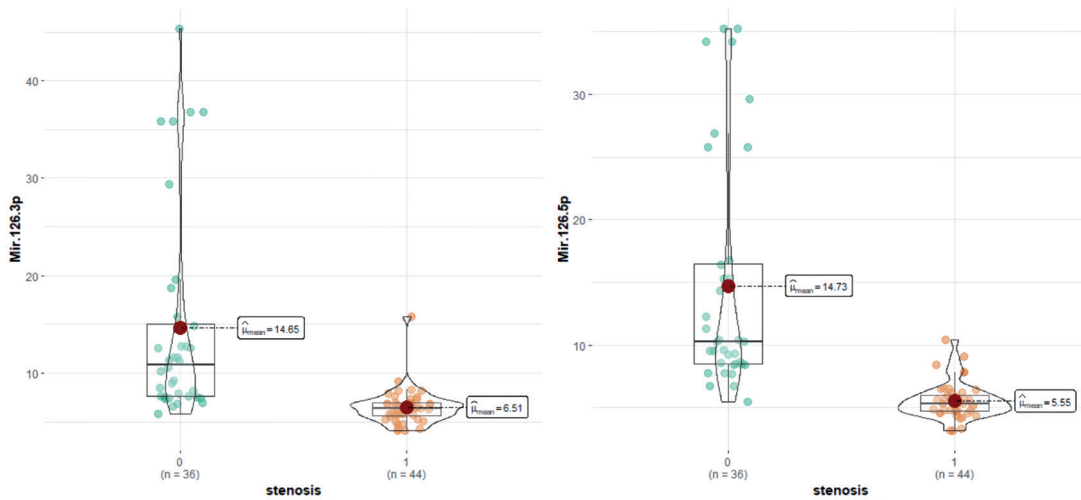
Наиболее выраженные статистически значимые различия продемонстрировали miR-126-5p, 126-3p и miR-29-3p. Так, показано, что экспрессия этих микроРНК снижена в группе с наиболее выраженной степенью стеноза. Можно предположить, что последовательности miR-126-5p и 126-3p, miR-29-3p обладают атеропротективным эффектом. Уровни исследованных микроРНК представлены на рисунках 1-4, детали приведены в таблице 2.

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал прямые корреляции между уровнями экспрессии пар микроРНК (между miR-21-3p и miR-21-5p, $\rho = 0,71$, $p < 0,05$), а также отсутствие таковой для miR-29-3p/-5p ($\rho = 0,2$, $p > 0,05$). Выделяются на этом фоне значимые отрицательные корреляции между степенью стеноза и экспрессией miR-126-5p ($\rho = -0,83$, $p < 0,05$), miR-126-3p ($\rho = -0,64$, $p < 0,05$) и miR-29-3p ($\rho = -0,62$, $p < 0,05$).

В результате ROC-анализа между уровнем микроРНК и степенью стеноза наибольшие значения площади под ROC кривой (AUC) выявлены для

Рисунок 3.

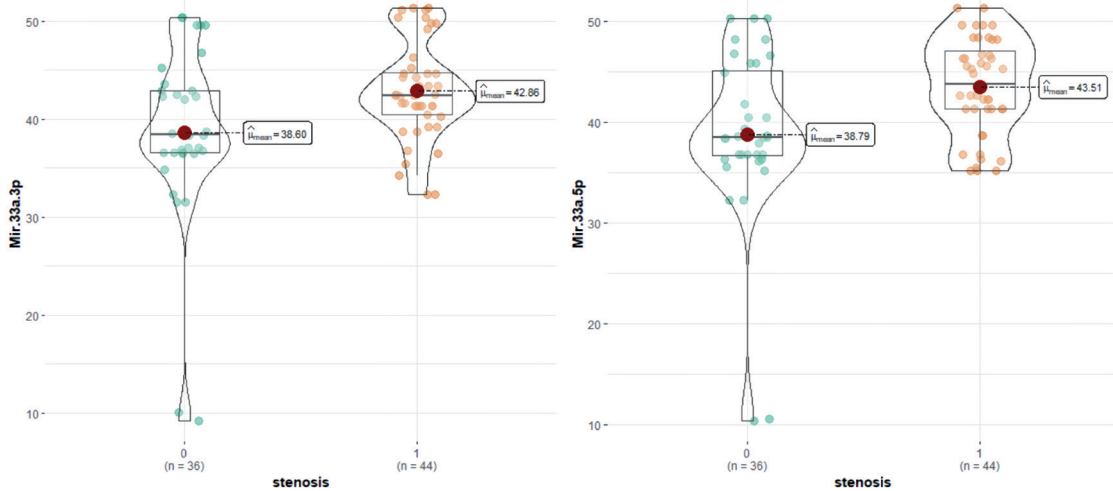
Уровень экспрессии miR 126-3p и miR 126-5p у пациентов в зависимости от степени каротидного стеноза



Представлен в виде совмещенного violin plot [распределение данных и плотность вероятности] и box-plot [прямоугольник – межквартильный размах, горизонтальная линия – медиана, вертикальные линии – разброс].

Рисунок 4.

Уровень экспрессии miR 33a-3p и miR 33a-5p у пациентов в зависимости от степени каротидного стеноза



Представлен в виде совмещенного violin plot [распределение данных и плотность вероятности] и box-plot [прямоугольник – межквартильный размах, горизонтальная линия – медиана, вертикальные линии – разброс].

Таблица 2.

Уровень экспрессии микроРНК у обследованных лиц

микроРНК (*10 ⁶ копий)	Группа I (n = 36)	Группа II (n = 44)	Достоверность различия, p
miR-126-5p*	14,7 [8,5; 16,6]	5,5 [4,7; 6,0]	<0,001
miR-126-3p*	14,6 [7,5; 15,3]	6,5 [5,6; 6,9]	<0,001
miR-29-5p*	29,0 [25,5; 33,5]	24,6 [22,3; 28,6]	0,002
miR-29-3p*	14,9 [9,0; 14,1]	9,2 [7,5; 10,3]	<0,001
miR-33a-5p	38,7 [36,5; 45,4]	43,5 [41,3; 47,4]	0,005
miR-33a-3p	38,5 [36,6; 49,2]	42,8 [40,4; 44,9]	0,006
miR-21-5p	12,0 [7,8; 13,0]	8,9 [6,9; 10,3]	0,055
miR-21-3p	12,3 [8,7; 12,8]	9,4 [8,1; 11,0]	0,046

* статистически значимые различия при $p < 0,005$

miR-126-5p (AUC= 0,958), miR-126-3p (AUC= 0,900), miR-29-3p (AUC= 0,764). На рисунках 5 и 6 представлены результаты ROC-анализа экспрессии микроРНК в прогнозе прогрессирования АС.

Проведенный ROC анализ позволил выявить важные лабораторные показатели на основании AUC. Так

как площадь под кривой является мерой способности классификатора различать классы (в нашем случае по степени стеноза) то, чем выше значение AUC для лабораторного показателя, тем больший вклад он вносит в возможность риска прогрессирования АС БЦА. Показатели AUC для микроРНК статистически зна-

Рисунок 5.

ROC-кривая для микроРНК 126-5p в прогнозе степени стеноза

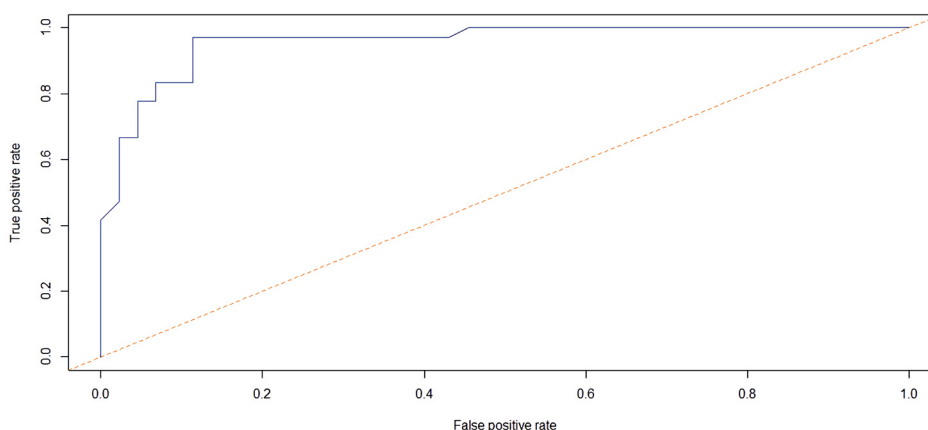


Рисунок 6.

ROC-кривая для микроРНК 126-3p в прогнозе степени стеноза

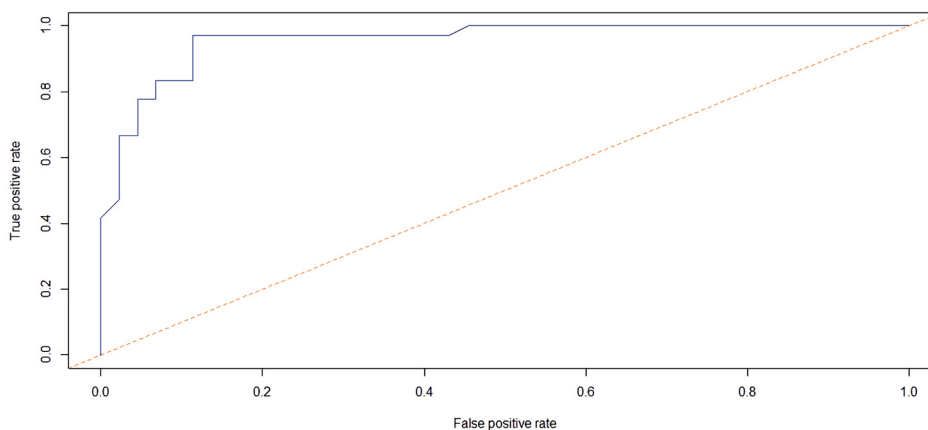


Таблица 3.

Результаты ROC анализа наиболее значимых микроРНК

№	Признаки	AUC
1	miR-126-5p	0.958*
2	miR-126-3p	0.900*
3	miR-29-3p	0.764*

* наиболее значимыми считались признаки при $AUC > 0.700$.

чимо ассоциированных со степенью стеноза, представлены в таблице 3.

Таким образом, в результате статистического анализа с помощью языка программирования R были определены микроРНК, ассоциированные с прогрессированием атеросклероза.

Обсуждение результатов

В многочисленных исследованиях идентифицированы различные звенья атерогенеза, однако основные молекулярные механизмы и возможности прецизионной биомаркерной диагностики до сих пор не реализованы на практике в полной мере [5]. Несмотря на активные разработки программ анализа медицинских данных при помощи различных биоинформатических инструментов, проблема атеросклероза — основной причины развития цереброваскулярной патологии и поиску предикторов его прогрессирования посвящено не так много исследовательских работ. Поэтому построение моделей для создания диагностических и прогностических панелей лабораторных показателей с применением биоинформатических инструментов по поиску и выявлению маркеров риска прогрессирования АС БЦА имеет большое значение с точки зрения развития персонализированной медицины [18].

В нашем исследовании была предпринята попытка объединения имеющихся подходов, прежде всего с подключением биоинформатических инструментов, идентифицировать наиболее подходящие микроРНК при прогрессирующем атеросклерозе, что, возможно, позволит рассмотреть данные биомаркеры в качестве новых потенциальных мишеней в диагностических и терапевтических подходах.

В результате проведенной работы на основе биоинформатического исследования были выбраны 8 потенциально значимых микроРНК, ассоциированных с прогрессированием атеросклероза и на относительно небольшой когорте пациентов показан дифференцированный паттерн экспрессии ряда микроРНК, ассоциированных с атеросклерозом БЦА в зависимости от степени стеноза. В качестве основного раз-

деления на группы нами был выбран уровень 50%, поскольку когорта пациентов с выраженным каротидным стенозом является более угрожаемой по развитию инсульта, чем пациенты со стенозом в диапазоне меньше 50% [19]. Примененные в работе методики биоинформатической обработки и визуализации данных позволили условно выделить две группы микроРНК: экспрессия которых повышается в группе выраженного стеноза «проатерогенные» (miR-33a-3p/-5p, и «атеропротективные» (miR-126-5p/-3p, miR-29-3p и miR-21-5p/-3p).

К ограничениям данного исследования следует отнести относительно малый объем выборки, потенциально недостаточная ее репрезентативность, возможное влияние не учтенных нами факторов на уровень экспрессии микроРНК.

Заключение

На основе биоинформатического исследования выбраны 8 потенциально значимых микроРНК, ассоциированных с прогрессированием атеросклероза, уровень экспрессии которых возможно и доступно определить в условиях клинической лаборатории.

Результатом проведенного исследования пациентов с различной степенью атеросклероза БЦА (разделение групп по стенозу внутренней сонной артерии 50%) стало описание паттерна экспрессии ряда микроРНК, ассоциированных с различными патогенетическими этапами атерогенеза. На основании полученных данных представляется возможным разделить исследованные микроРНК на условно проатерогенные (miR-33a-5p/-3p) и атеропротективные (miR-126-5p/-3p, miR-29-3p, miR-21-5p/-3p) в развитии острых нарушений мозгового кровообращения.

Выявленные закономерности определяют необходимость дальнейшего исследования роли микроРНК в прогрессировании атеросклеротической цереброваскулярной патологии, расширения когорты пациентов, а также усиление биоинформатических методов применением машинного обучения для построения классификационных предсказательных моделей биомаркеров, ассоциированных с прогрессированием атеросклероза БЦА.

Список литературы

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. *Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 288 с.*
2. Танащян М.М., Лагода О.В., Евдокименко А.Н., Шабалина А.А., Раскуражев А.А. *Церебральный атеросклероз: биомаркерный профиль // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2018. — №5. — С.23-29.*

3. Song P., Fang Z., Wang H. et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study// *Lancet Glob Health*. 2020 May;8(5):e721-e729. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0.
4. Раскуражев А.А.Танашян М.М. Роль микроРНК в цереброваскулярной патологии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2019. – № 3. – С. 41-46.
5. Кребс Д., Голдштейн Э., Килпатрик С. Гены по Льюису/ 5-е издание. Лаборатория знания, 2022. – 919 с.
6. Raal F., Santos R., Blom D. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial//*Lancet*. – 2010. – Vol.375. – P.998-1006.
7. Рожков А.Н., Щекочихин Д.Ю., Баулина Н.М. и соавт. Анализ уровней циркулирующих микроРНК у пациентов с коронарной болезнью сердца при различной степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений. корреляция с данными МСКТ-КА // *Вестник РАМН*. – 2020.- №4 – С.283-291.
8. Zhou S., Jin J., Wang J. et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges// *Acta Pharmacol Sin*.- 2018. – Vol.39. – P. 1073-1084.
9. GeneCards <https://www.genecards.org/>. (дата обращения 05.06.2024)
10. Raskurazhev A., Tanashyan M., Shabalina A. et al. Micro-RNA in Patients with Carotid Atherosclerosis// *Hum Physiol*. – 2020. – Vol. 46. – P. 880-885.
11. Чечеткин А.О. Комплексная оценка атеросклеротического поражения ветвей дуги аорты на этапах рентгенэндоваскулярных вмешательств: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11, 14.01.13 / – М., 2012. – 48 с.
12. DIANA Tools <https://dianalab.e-ce.uth.gr/home> (дата обращения 05.06.2024)].
13. miRNet <https://www.mirnet.ca/miRNet/home.xhtml> (дата обращения 05.06.2024).
14. miRSystem <http://mirsystem.cgm.ntu.edu.tw/index.php> (дата обращения 05.06.2024).
15. miRWalk <http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de/> (дата обращения 05.06.2024)
16. Tools4miRs.org https://tools4mirs.org/software/mirna_databases/ (дата обращения 05.06.2024).
17. UniProt <https://www.uniprot.org/> (дата обращения 05.06.2024).
18. Kariuki D., Asam K., Aouizerat B. et al. Review of databases for experimentally validated human microRNA-mRNA interactions// *Database (Oxford)*. 2023 Apr 25;2023:baad014. doi: 10.1093/database/baad014.
19. Raskurazhev A., Tanashyan M., Shabalina A. et al. MicroRNA expression in patients with advanced carotid atherosclerosis//*International journal of medical research & health sciences*. – 2021. – № 3. – P. 70-77.