

## МИКРОРНК И СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ГЛАЗА

Л. К. Мошетьова, С. А. Ушарова <sup>✉</sup>, К. И. Туркина, Д. А. Сычев, И. Н. Сабурина

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

С момента открытия первой микроРНК несколько десятилетий назад представления о данных молекулах как о биомаркерах и потенциальных терапевтических мишенях различных заболеваний значительно расширились. В современном научном обществе активно обсуждают возможность применения микроРНК для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, ряд недавно проведенных исследований доказывает, что уровни определенных микроРНК варьируют и при сосудистых заболеваниях глаза, включающих возрастную макулярную дегенерацию и диабетическую ретинопатию. Однако, несмотря на прогресс в исследовании роли некоторых микроРНК в диагностике ряда офтальмологических патологий, информации о возможности использования микроРНК в качестве биомаркеров окклюзии центральной вены сетчатки на сегодняшний день нет. Возможно, что поиск и идентификация данных молекул смогут облегчить постановку диагноза и улучшить качество оказываемой медицинской помощи.

**Ключевые слова:** окклюзия сосудов сетчатки, микроРНК, биомаркеры, сосудистая патология, ретинальные сосуды

**Вклад авторов:** Л. К. Мошетьова — определение концепции рукописи и ее редактирование; С. А. Ушарова, К. И. Туркина — подбор и анализ литературы, подготовка рукописи; Д. А. Сычев, И. Н. Сабурина — редактирование рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Светлана Александровна Ушарова  
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993; svetlalexar@gmail.com

**Статья получена:** 26.06.2020 **Статья принята к печати:** 09.07.2020 **Опубликована онлайн:** 15.07.2020

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2020.042

## MICRORNA AND VASCULAR PATHOLOGY OF THE EYE

Moshetova LK, Usharova SA <sup>✉</sup>, Turkina KI, Sychev DA, Saburina IN

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Since the discovery of microRNAs just a few decades ago, our knowledge of these molecules and their potential as diagnostic biomarkers and therapeutic targets has significantly expanded. There is an ongoing discussion in the scientific community about the possibility of using microRNA for the diagnosis of cardiovascular diseases. It has been shown recently that levels of some microRNAs vary in vascular eye disorders, such as age-related macular degeneration and diabetic retinopathy. However, despite serious advances in our understanding of microRNA's role in eye pathology, we still do not know whether it is possible to use microRNA as a biomarker for central retinal vein occlusion. Perhaps, the discovery of such candidate microRNAs will help in making the timely diagnosis and improve the quality of medical care in patients with retinal vein occlusion.

**Keywords:** retinal vessel occlusion, microRNA, biomarkers, vascular pathology, retinal vessels

**Author contribution:** Moshetova LK — concept and manuscript preparation; Usharova SA, Turkina KI — literature analysis and manuscript preparation; Sychev DA, Saburina IN — manuscript preparation.

✉ **Correspondence should be addressed:** Svetlana A. Usharova  
Barrikadnaya, 2/1, str. 1, Moscow, 125993, svetlalexar@gmail.com

**Received:** 26.06.2020 **Accepted:** 09.07.2020 **Published online:** 15.07.2020

**DOI:** 10.24075/brsmu.2020.042

Быстрая и точная диагностика заболеваний, особенно сосудистого генеза, — необходимый компонент оказания медицинской помощи для развития благополучного исхода заболевания. МикроРНК (miR) были открыты в 1993 г. [1]. Это одноцепочечные некодирующие РНК длиной 16–27 (чаще всего 22) нуклеотидов [2]. Транскрипция генов, кодирующих предшественники микроРНК, зависит от профилей метилирования геномной ДНК и модификаций гистонов, которые, в свою очередь, могут изменяться при различных заболеваниях [3]. В настоящее время научные коллективы из разных стран активно исследуют возможность использования микроРНК в качестве биомаркеров при диагностике широкого спектра патологий. Использование микроРНК как биомаркеров заболеваний органов зрения, в частности окклюзий ретинальных сосудов, на данный момент еще не получило широкой распространенности, однако в связи с активным изучением роли микроРНК при системных сосудистых патологических изменениях можно сделать вывод о чрезвычайной перспективности данного направления.

### МикроРНК при системных сосудистых патологиях

Многочисленные данные свидетельствуют о значительном изменении экспрессии микроРНК при различных системных и локальных сосудистых патологиях, а также указывают на огромный диагностический потенциал изменений микроРНК, в частности так называемых «циркулирующих» микроРНК, как биомаркеров [4]. Циркулирующие микроРНК выступают в качестве динамических показателей, изменяющихся как при физиологических состояниях, так и при различного рода патологических процессах, в том числе сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. К примеру, miR-1, miR-133b, miR-145, miR-208b и miR-499, miR-133a, miR-208a вовлечены в диагностику ишемической болезни сердца [5].

Было установлено, что при атеросклерозе в крови пациентов значительно изменен уровень ряда микроРНК (повышено содержание miR-122, miR-21, miR-130a и miR-211c и снижено количество miR-92a, miR-222, и miR-126) [6]. Более того, помимо важного диагностического значения,

установлена возможность применения вышеупомянутых микроРНК или их ингибиторов в качестве терапевтических агентов при атеросклерозе [7].

Известно, что наиболее тяжелые осложнения атеросклеротического поражения сосудов — ишемический инсульт и инфаркт миокарда. Многочисленные наблюдения, проводимые как на животных моделях, так и на пациентах, указывают на связь содержания некоторых циркулирующих и тканевых микроРНК с ишемическим инсультом, а также с развитием патологических изменений в постинсультном периоде. Так, в острой фазе ишемического инсульта возрастает концентрация miR-124, miR-21 и снижается концентрация miR-221, а повышение уровней miR-145 и miR-210 является предиктором лучшего исхода патологического процесса [8]. Инфаркт миокарда тоже сопровождается рядом специфических изменений микроРНК. В частности, отмечается, что при ишемическом инфаркте миокарда резко снижается уровень miR-375 [9].

Гипертоническая болезнь представляет собой наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы и выступает в качестве провоцирующего фактора у множества сосудистых нарушений, в том числе и со стороны органов зрения. Отечественными учеными была проведена работа, в рамках которой обследовали пациентов с гипертонической болезнью и без нее для изучения характеристик определенных микроРНК: miR-126, miR-155, miR-221, miR-222. В результате было выявлено увеличение дисперсии всех рассматриваемых биомаркеров у пациентов с гипертонией по сравнению со здоровой группой. При этом у лиц с повышенным уровнем артериального давления преобладает miR-221, а у здоровых обследуемых — miR-126 [10].

Таким образом, при системных сосудистых заболеваниях происходят изменения уровня определенных циркулирующих микроРНК. Данные микроРНК могут выступать как потенциальные биомаркеры патологических состояний. В связи с общностью патогенеза системных сосудистых заболеваний и сосудистых заболеваний органов зрения можно предположить, что существуют микроРНК, которые способны выступать в качестве биомаркеров состояний, связанных с нарушением кровообращения по сосудам сетчатки. Качественный и количественный составы микроРНК при окклюзии ретинальных сосудов сетчатки до настоящего времени не подвергали изучению, однако имеющиеся положительные данные об изменении профилей микроРНК при офтальмологических заболеваниях, в основе которых лежит сосудистая патология, подтверждают перспективность проведения исследований в данном направлении.

**Таблица.** Экспрессия микроРНК-кандидатов при различных патологических состояниях

	miR-126	miR-155	miR-21
Сосудистая патология			
Атеросклероз	Экспрессия снижается [6]	[6]*	Экспрессия возрастает [6]
Ишемический инсульт	Экспрессия снижается [36]	[36]*	Экспрессия возрастает [36]
Гипертоническая болезнь	Экспрессия возрастает [10]	[10]*	Экспрессия возрастает [38]
Ишемическая болезнь сердца	Экспрессия возрастает [10, 24]	[10, 39]*	Экспрессия возрастает [38]
Офтальмологическая патология			
Диабетическая ретинопатия	Экспрессия снижается [17–19, 22]	Экспрессия возрастает [31]	Экспрессия возрастает [40]
Возрастная макулярная дегенерация	Экспрессия снижается [23–25]	Экспрессия возрастает [13]	Экспрессия возрастает [35]

**Примечание:** \* — характер изменений обусловлен особенностями патологического процесса.

## МикроРНК при возрастной макулярной дегенерации

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — основная причина необратимой потери центрального зрения у пожилых людей. Снижение зрения развивается в результате хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) с последующим повышением проницаемости сосудистой стенки, экссудацией и, как следствие, необратимым повреждением фоторецепторов. Будучи сложным и прогрессирующим заболеванием, ВМД связана как с генетическими (в том числе комплементарными) факторами, так и с факторами окружающей среды [11]. Определенные микроРНК, связанные с комплементарными факторами, изменяют свою регуляцию в циркулирующей крови и тканях глаза, взятых у больных с ВМД. Так, при исследовании 384 микроРНК в плазме крови пациентов с влажной формой ВМД с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) характеристики 16 микроРНК были существенно изменены, а 10 микроРНК были экспрессированы исключительно у пациентов с экссудативной формой ВМД [12]. Группа ученых из Италии оценили профиль экспрессии различных микроРНК у пациентов с ВМД, без данного заболевания, а также на животной модели (использовали сетчатку крыс с индуцированными изменениями). Анализ показал, что у пациентов с ВМД в плазме крови изменены уровни miR-9, miR-23a, miR-27a, miR-34a, miR-146a, miR-155. Наиболее существенно искажены показатели miR-27a, miR-146a и miR-155, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биомаркеров и фармакологических мишеней для лечения ВМД [13].

## Роль микроРНК при диабетической ретинопатии

Возможность использования микроРНК в качестве биомаркеров рассматривают также еще при одной серьезной офтальмологической патологии, в основе которой лежат сосудистые нарушения, — диабетической ретинопатии (ДР). ДР является одним из наиболее часто встречающихся микрососудистых осложнений сахарного диабета (СД), признанным в настоящее время глобальной эпидемией. В основе патогенеза ДР лежит повреждение микрососудов в результате длительного воздействия гипергликемии. Прогрессирующая ишемия сетчатки в итоге стимулирует экспрессию индуцируемых гипоксией факторов роста, таких как VEGF, которые стимулируют неоваскуляризацию сетчатки [14]. При этом происходит разрушение гематоретинального барьера и, как следствие, просачивание сосудов и развитие отека сетчатки [15]. Анализ циркулирующих микроРНК из образцов сыворотки

или плазмы пациентов с наличием или отсутствием ДР показал изменение уровней экспрессии многих микроРНК в популяциях пациентов, различающихся по возрасту, типу СД, сроку от начала заболевания и т. д. [16]. По результатам исследования качественных и количественных характеристик miR-126 [17–19], miR-150 [20], miR-155 [21] и miR-200b. Наибольшей клинической значимостью обладают miR-155 и miR-126 [22]. Группа ученых из Китая изучала уровень miR-126 в сыворотке крови пациентов с ДР и у здоровых добровольцев с помощью ПЦР в реальном времени. Уровень экспрессии miR-126 у здоровых добровольцев достоверно отличался от уровня лиц с ДР. Анализ сыворотки крови пациентов, страдающих как пролиферативной (ПДР), так и непролиферативной диабетической ретинопатией (НПДР), показал, что содержание miR-126 различалось у пациентов с разной степенью патологических изменений сетчатки. При этом содержание miR-126 уменьшалось по мере развития пролиферативных патологических изменений сетчатки. Были обнаружены диагностические пороговые значения уровня miR-126, используя которые можно достоверно прогнозировать риск развития ПДР или НПДР, а также определить пограничные состояния с риском перехода в ПДР. Авторы предполагают, что miR-126 можно использовать в качестве биомаркера для скрининга эндотелиального повреждения сетчатки и ранней диагностики ПДР [17].

На основании вышеизложенного было определено несколько микроРНК-кандидатов, которые, на наш взгляд, могут представлять наибольшую ценность и обладать высокой информативностью в качестве потенциальных биомаркеров окклюзии ретинальных вен (таблица).

#### *miR-126*

MiR-126 является одной из ключевых проангиогенных микроРНК, участвующих в регуляции экспрессии факторов роста, таких как VEGF и FGF [23, 24]. Профили экспрессии микроРНК были исследованы на нескольких животных моделях, имитирующих патологические особенности сосудистых заболеваний глаз человека. Среди таких моделей кислород-индуцированная модель ретинопатии, включающая неоваскуляризацию по типу ДР, а также лазер-индуцированная ХНВ-модель, имитирующая влажную форму ВМД. Концентрация miR-126 понижается в хориоидеи мышей с лазер-индуцированной ХНВ [25], так же как в сетчатке и хориоидеи грызунов при кислород-индуцированной модели ретинопатии [26]. Кроме того, у мышей со сниженной концентрацией miR-126 наблюдали поражения периферических участков хориоидеи [27], а при кислород-индуцированной модели ретинопатии искусственное увеличение содержания miR-126 тормозит неоваскуляризацию сетчатки и разрушение гематоретинального барьера [28]. Эти данные свидетельствуют о том, что miR-126 является важным биомаркером, отражающим состояние сосудистой оболочки глаза при различных патологических процессах, а также может быть рассмотрена в качестве перспективной фармакологической мишени для разработки новых подходов к терапии сосудистых заболеваний глаз.

#### *miR-155*

MiR-155 является провоспалительной микроРНК, которая специфически экспрессируется в атеросклеротических

бляшках и провоспалительных макрофагах (M1-фенотип) [6]. При влажной форме ВМД, а также при нескольких экспериментальных моделях (кислород-индуцированной ретинопатии [29], светоиндуцированной дегенерации сетчатки [30] и ДР, индуцированной стрептозоцином [31]) в сетчатке можно наблюдать значительное изменение экспрессии miR-155. Отмечается, что дефицит этой микроРНК приводит к уменьшению площади сосудов и неоваскуляризации в кислород-индуцированной модели ретинопатии на грызунах [29]. Кроме того, доказано, что miR-155 регулирует комплементарный фактор H при ВМД [32], поддерживая его роль в ангиогенезе и воспалении при различных офтальмологических патологиях. MiR-155 можно рассматривать в качестве значимого биомаркера, отражающего провоспалительные каскады, сопровождающие развитие сосудистых заболеваний. Особый интерес представляют также исследования, направленные на оценку miR-155 как терапевтической мишени для лечения данных патологий.

#### *miR-21*

Доказано, что данная микроРНК тесно связана с процессом образования опухолей и неоваскуляризацией [33]. Известно также, что экспрессия miR-21 меняется при кардиологических патологиях [34]. Как показывают исследования, miR-21 играет важную роль в патогенезе ВМД. Она участвует в регуляции роста ретинальных сосудов, о чем свидетельствует ее высокая экспрессия в эндотелиальных клетках сетчатки. Повышение экспрессии miR-21 было обнаружено в экспериментальной модели при лазер-индуцированной ХНВ у мышей. Кроме того, искусственная стимуляция экспрессии miR-21 ингибирует пролиферацию и миграцию культивируемых эндотелиальных клеток путем целенаправленного ингибирования определенных белков, влияющих на динамику актиновых филаментов [35]. Эти данные указывают на диагностический и болезнь-модулирующий потенциалы miR-21.

#### ВЫВОДЫ

Исследования, в которых проанализированы изменения в профилях экспрессии различных генов микроРНК при сосудистых патологиях органов зрения, немногочисленны. Однако имеющиеся данные позволяют рассматривать микроРНК в качестве перспективных диагностических маркеров, в том числе и при такой серьезной сосудистой патологии глаза, как окклюзия ретинальных венозных сосудов. Комплексная оценка экспрессии определенных биомаркеров позволит проводить малоинвазивный скрининг, своевременное лечение и профилактику заболевания. Кроме того, важны разработка панелей микроРНК и поиск их пороговых показателей, выход за границы которых может потенцировать развитие осложнений у пациентов как до, так и после успешно проведенного лечения.

Для более полного и конкретного понимания роли отдельных микроРНК и их кластеров, а также оценки диагностического и терапевтического потенциала при нарушениях кровообращения по венозным сосудам сетчатки необходимо дальнейшее проведение фундаментальных и клинических исследований, включающих моделирование на основе сложных трехмерных клеточных органоидов и сфероидов.

## Литература

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993; 75 (5): 843–54. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-y.
- Fang Z, Du R, Edwards A, Flemington EK, Zhang K. The Sequence Structures of Human MicroRNA Molecules and Their Implications. *PLoS ONE*. 2013; 8 (1): e54215. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054215>.
- Кучер А. Н., Бабушкина Н. П. Роль микро-РНК, генов, их биогенеза и функционирования в развитии патологических состояний у человека. *Медицинская генетика*. 2011; 1: 3–13.
- Pogribny IP. MicroRNAs as biomarkers for clinical studies. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018; 243 (3): 283–90. DOI: 10.1177/1535370217731291.
- Navickas R, Gal D, Laucavičius A, Taparauskaitė A, Zdanytė M, Holvoet P. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review. *Cardiovasc Res*. 2016; 111 (4): 322–37. DOI: 10.1093/cvr/cvw174.
- Кучер А. Н., Назаренко М. С. Роль микро-РНК при атерогенезе. *Кардиология*. 2017; 57 (9): 65–76. Available from: <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.9.10022>.
- Королева Ю. А., Назаренко М. С., Кучер А. Н. Роль микроРНК в формировании нестабильных атеросклеротических бляшек. *Биохимия*. 2018; 83 (1): 34–46.
- Гареев И. Ф., Бейлерли О. А. Роль микро-РНК в ишемическом инсульте. *Неврологический журнал*. 2018; 23 (4), 166–75.
- Baulina N, Osmak G, Kiselev I, et al. NGS-identified circulating miR-375 as a potential regulating component of myocardial infarction associated network. *J Mol Cell Cardiol*. 2018; 121: 173–9. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.07.129.
- Щеглова Н. Е., Калинин М. Н. Качественные характеристики miR-126, miR-155, miR-221, miR-222 у больных гипертонической болезнью и постинфарктным кардиосклерозом [диссертация]. К., 2015.
- Coleman HR, Chan CC, Ferris FL 3rd, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2008; 372 (9652): 1835–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61759-6.
- Ertekin S, Yıldırım O, Dinç E, et al. Evaluation of circulating miRNAs in wet age-related macular degeneration. *Molecular Vision*. 2014; 20: 1057–66.
- Romano GL, Platania CBM, Drago F, et al. Retinal and circulating miRNAs in age-related macular degeneration: an in vivo animal and human study. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 168. DOI: 10.3389/fphar.2017.00168.
- Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004 Oct; 27 (10): 2540–53. Available from: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2540>.
- Qazi Y, Maddala S, Ambati BK. Mediators of ocular angiogenesis. *J Genet*. 2009; 88 (4): 495–515. DOI: 10.1007/s12041-009-0068-0.
- Qing S, Yuan S, Yun C, et al. Serum miRNA biomarkers serve as a fingerprint for proliferative diabetic retinopathy. *Cell Physiol Biochem*. 2014; 34 (5): 1733–40. DOI: 10.1159/000366374.
- Qin LL, An MX, Liu YL, Xu HC, Lu ZQ. MicroRNA-126: a promising novel biomarker in peripheral blood for diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2017; 10 (4): 530–4. DOI: 10.18240/ijo.2017.04.05.
- Barutta F, Bruno G, Matullo G, et al. MicroRNA-126 and micro-/macrovascular complications of type 1 diabetes in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Acta Diabetol*. 2017; 54 (2): 133–9. DOI: 10.1007/s00592-016-0915-4.
- Rezk NA, Sabbah NA, Saad MS. Role of MicroRNA 126 in screening, diagnosis, and prognosis of diabetic patients in Egypt. *IUBMB Life*. 2016; 68 (6): 452–8. DOI: 10.1002/iub.1502.
- Mazzeo A, Beltramo E, Lopatina T, Gai C, Trento M, Porta M. Molecular and functional characterization of circulating extracellular vesicles from diabetic patients with and without retinopathy and healthy subjects. *Exp Eye Res*. 2018; 176: 69–77. DOI: 10.1016/j.exer.2018.07.003.
- Yang TT, Song SJ, Xue HB, Shi DF, Liu CM, Liu H. Regulatory T cells in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus retinopathy by miR-155. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19 (11): 2010–5.
- Li EH, Huang QZ, Li GC, Xiang ZY, Zhang X. Effects of miRNA-200b on the development of diabetic retinopathy by targeting VEGFA gene. *Biosci Rep*. 2017; 37 (2): BSR20160572. DOI: 10.1042/BSR20160572.
- Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Dev Cell*. 2008; 15 (2): 261–71. DOI: 10.1016/j.devcel.2008.07.002.
- Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell*. 2008; 15 (2): 272–84. DOI: 10.1016/j.devcel.2008.07.008.
- Wang L, Lee AY, Wigg JP, Peshavariya H, Liu P, Zhang H. miR-126 Regulation of Angiogenesis in Age-Related Macular Degeneration in CNV Mouse Model. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (6): 895. DOI: 10.3390/ijms17060895.
- Desjarlais M, Rivera JC, Lahaie I, Cagnone G, Wirt M, Omri S, et al. MicroRNA expression profile in retina and choroid in oxygen-induced retinopathy model. *PLoS ONE*. 2019; 14 (6): e0218282. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218282>
- Zhao F, Anderson C, Karnes S, et al. Expression, regulation and function of miR-126 in the mouse choroid vasculature. *Exp Eye Res*. 2018; 170: 169–76. DOI: 10.1016/j.exer.2018.02.026
- Bai X, Luo J, Zhang X, et al. MicroRNA-126 Reduces Blood-Retina Barrier Breakdown via the Regulation of VCAM-1 and BCL2L1 in Ischemic Retinopathy. *Ophthalmic Research*. 2017; 57 (3): 173–85. DOI: 10.1159/000454716.
- Yan L, Lee S, Lazzaro DR, Aranda J, Grant MB, Chaqour B. Single and Compound Knock-outs of MicroRNA (miRNA)-155 and Its Angiogenic Gene Target CCN1 in Mice Alter Vascular and Neovascular Growth in the Retina via Resident Microglia. *J Biol Chem*. 2015; 290 (38): 23264–81. DOI: 10.1074/jbc.M115.646950.
- Pilakka-Kanthikeel S, Raymond A, Atluri VS, et al. Sterile alpha motif and histidine/aspartic acid domain-containing protein 1 (SAMHD1)-facilitated HIV restriction in astrocytes is regulated by miRNA-181a. *J Neuroinflammation*. 2015; 12: 66. DOI: 10.1186/s12974-015-0285-9.
- Kovacs B, Lumayag S, Cowan C, Xu S. MicroRNAs in early diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52 (7): 4402–9. DOI: 10.1167/iov.10-6879.
- Lukiw WJ, Surjadypta B, Dua P, Alexandrov PN. Common micro RNAs (miRNAs) target complement factor H (CFH) regulation in Alzheimer's disease (AD) and in age-related macular degeneration (AMD). *Int J Biochem Mol Biol*. 2012; 3 (1): 105–16.
- Liu HY, Zhang YY, Zhu BL, et al. miR-21 regulates the proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells through PTEN/PI3K/AKT. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23 (10): 4149–55. DOI: 10.26355/eurrev\_201905\_17917.
- Yuan J, Chen H, Ge D, et al. Mir-21 Promotes Cardiac Fibrosis After Myocardial Infarction Via Targeting Smad7. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 42 (6): 2207–19. DOI: 10.1159/000479995.
- Sabatel C, Malvaux L, Bovy N, et al. MicroRNA-21 exhibits antiangiogenic function by targeting RhoB expression in endothelial cells. *PLoS One*. 2011; 6 (2): e16979. DOI: 10.1371/journal.pone.0016979.
- Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Юсупов Ф. А. МикроРНК при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018; 118 (3): 48–56. Available from: <https://doi.org/10.17116/jnevro20181183248-56>.
- Li X, Wei Y, Wang Z. microRNA-21 and hypertension. *Hypertens Res*. 2018; 41: 649–61. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0071-z>.
- Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature*. 2008; 456 (7224): 980–4. DOI: 10.1038/nature07511.
- Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res*. 2010; 107 (5): 677–84. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215566.
- Chen Q, Qiu F, Zhou K, et al. Pathogenic Role of microRNA-21 in Diabetic Retinopathy Through Downregulation of PPAR $\alpha$ . *Diabetes*. 2017; 66 (6): 1671–82. DOI: 10.2337/db16-1246.

## References

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993; 75 (5): 843–54. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-y.
- Fang Z, Du R, Edwards A, Flemington EK, Zhang K. The Sequence Structures of Human MicroRNA Molecules and Their Implications. *PLoS ONE*. 2013; 8 (1): e54215. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054215>.
- Kucher AN, Babushkina NP. Role of microRNA, genes involved in their biogenesis and functioning in the development of human disorders. *Medical Genetics*. 2011; 1: 3–13. Russian.
- Pogribny IP. MicroRNAs as biomarkers for clinical studies. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018; 243 (3): 283–90. DOI: 10.1177/1535370217731291.
- Navickas R, Gal D, Laucevičius A, Tapauskaitė A, Zdarytė M, Holvoet P. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review. *Cardiovasc Res*. 2016; 111 (4): 322–37. DOI: 10.1093/cvr/cvw174.
- Kucher AN, Nazarenko MS. The role of microRNA in atherogenesis. *Kardiologija*. 2017; 57 (9): 65–76. Available from: <https://doi.org/10.18087/kardio.2017.9.10022>. Russian.
- Koroleva IA, Nazarenko MS, Kucher AN. Role of microRNA in development of instability of atherosclerotic plaque. *Biochemistry*. 2018; 83 (1): 34–46. Russian.
- Gareev IF, Beilerly OA. Role of microRNA in ischemic stroke. *Neurologic magazine*. 2018; 23 (4): 166–75. Russian.
- Baulina N, Osmak G, Kiselev I, et al. NGS-identified circulating miR-375 as a potential regulating component of myocardial infarction associated network. *J Mol Cell Cardiol*. 2018; 121: 173–9. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.07.129.
- Shheglova NE, Kalinkin MN. Kachestvennyye harakteristiki miR-126, miR-155, miR-221, miR-222 u bol'nyh gipertonicheskoy bolezn'ju i postinfarktym kardiosklerozom [dissertacija]. K., 2015. Russian.
- Coleman HR, Chan CC, Ferris FL 3rd, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2008; 372 (9652): 1835–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61759-6.
- Ertekin S, Yıldırım O, Dinç E, et al. Evaluation of circulating miRNAs in wet age-related macular degeneration. *Molecular Vision*. 2014; 20: 1057–66.
- Romano GL, Platania CBM, Drago F, et al. Retinal and circulating miRNAs in age-related macular degeneration: an in vivo animal and human study. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 168. DOI: 10.3389/fphar.2017.00168.
- Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004 Oct; 27 (10): 2540–53. Available from: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2540>.
- Qazi Y, Maddula S, Ambati BK. Mediators of ocular angiogenesis. *J Genet*. 2009; 88 (4): 495–515. DOI: 10.1007/s12041-009-0068-0.
- Qing S, Yuan S, Yun C, et al. Serum miRNA biomarkers serve as a fingerprint for proliferative diabetic retinopathy. *Cell Physiol Biochem*. 2014; 34 (5): 1733–40. DOI: 10.1159/000366374.
- Qin LL, An MX, Liu YL, Xu HC, Lu ZQ. MicroRNA-126: a promising novel biomarker in peripheral blood for diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2017; 10 (4): 530–4. DOI: 10.18240/ijo.2017.04.05.
- Barutta F, Bruno G, Matullo G, et al. MicroRNA-126 and micro-/macrovascular complications of type 1 diabetes in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Acta Diabetol*. 2017; 54 (2): 133–9. DOI: 10.1007/s00592-016-0915-4.
- Rezk NA, Sabbah NA, Saad MS. Role of MicroRNA 126 in screening, diagnosis, and prognosis of diabetic patients in Egypt. *IUBMB Life*. 2016; 68 (6): 452–8. DOI: 10.1002/iub.1502.
- Mazzeo A, Beltramo E, Lopatina T, Gai C, Trento M, Porta M. Molecular and functional characterization of circulating extracellular vesicles from diabetic patients with and without retinopathy and healthy subjects. *Exp Eye Res*. 2018; 176: 69–77. DOI: 10.1016/j.exer.2018.07.003.
- Yang TT, Song SJ, Xue HB, Shi DF, Liu CM, Liu H. Regulatory T cells in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus retinopathy by miR-155. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19 (11): 2010–5.
- Li EH, Huang QZ, Li GC, Xiang ZY, Zhang X. Effects of miRNA-200b on the development of diabetic retinopathy by targeting VEGFA gene. *Biosci Rep*. 2017; 37 (2): BSR20160572. DOI: 10.1042/BSR20160572.
- Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Dev Cell*. 2008; 15 (2): 261–71. DOI: 10.1016/j.devcel.2008.07.002.
- Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell*. 2008; 15 (2): 272–84. DOI: 10.1016/j.devcel.2008.07.008.
- Wang L, Lee AY, Wigg JP, Peshavariya H, Liu P, Zhang H. miR-126 Regulation of Angiogenesis in Age-Related Macular Degeneration in CNV Mouse Model. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (6): 895. DOI: 10.3390/ijms17060895.
- Desjarlais M, Rivera JC, Lahaie I, Cagnone G, Wirt M, Omri S, et al. MicroRNA expression profile in retina and choroid in oxygen-induced retinopathy model. *PLoS ONE*. 2019; 14 (6): e0218282. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218282>
- Zhao F, Anderson C, Karnes S, et al. Expression, regulation and function of miR-126 in the mouse choroid vasculature. *Exp Eye Res*. 2018; 170: 169–76. DOI: 10.1016/j.exer.2018.02.026
- Bai X, Luo J, Zhang X, et al. MicroRNA-126 Reduces Blood-Retina Barrier Breakdown via the Regulation of VCAM-1 and BCL2L1 in Ischemic Retinopathy. *Ophthalmic Research*. 2017; 57 (3): 173–85. DOI: 10.1159/000454716.
- Yan L, Lee S, Lazzaro DR, Aranda J, Grant MB, Chaqour B. Single and Compound Knock-outs of MicroRNA (miRNA)-155 and Its Angiogenic Gene Target CCN1 in Mice Alter Vascular and Neovascular Growth in the Retina via Resident Microglia. *J Biol Chem*. 2015; 290 (38): 23264–81. DOI: 10.1074/jbc.M115.646950.
- Pilakka-Kanthikeel S, Raymond A, Atluri VS, et al. Sterile alpha motif and histidine/aspartic acid domain-containing protein 1 (SAMHD1)-facilitated HIV restriction in astrocytes is regulated by miRNA-181a. *J Neuroinflammation*. 2015; 12: 66. DOI: 10.1186/s12974-015-0285-9.
- Kovacs B, Lumayag S, Cowan C, Xu S. MicroRNAs in early diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52 (7): 4402–9. DOI: 10.1167/iov.10-6879.
- Lukiw WJ, Surjyadipta B, Dua P, Alexandrov PN. Common micro RNAs (miRNAs) target complement factor H (CFH) regulation in Alzheimer's disease (AD) and in age-related macular degeneration (AMD). *Int J Biochem Mol Biol*. 2012; 3 (1): 105–16.
- Liu HY, Zhang YY, Zhu BL, et al. miR-21 regulates the proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells through PTEN/PI3K/AKT. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23 (10): 4149–55. DOI: 10.26355/eurrev\_201905\_17917.
- Yuan J, Chen H, Ge D, et al. Mir-21 Promotes Cardiac Fibrosis After Myocardial Infarction Via Targeting Smad7. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 42 (6): 2207–19. DOI: 10.1159/000479995.
- Sabatel C, Malvaux L, Bovy N, et al. MicroRNA-21 exhibits antiangiogenic function by targeting RhoB expression in endothelial cells. *PLoS One*. 2011; 6 (2): e16979. DOI: 10.1371/journal.pone.0016979.
- Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV, Murkamilova JA, Yusupov FA. MicroRNA in ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special Issues*. 2018; 118 (3): 48–56. Available from: <https://doi.org/10.17116/jneuro20181183248-56>. Russian.
- Li X, Wei Y, Wang Z. microRNA-21 and hypertension. *Hypertens Res*. 2018; 41: 649–61. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0071-z>.
- Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature*. 2008; 456 (7224): 980–4. DOI: 10.1038/nature07511.
- Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res*. 2010; 107 (5): 677–84. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215566.
- Chen Q, Qiu F, Zhou K, et al. Pathogenic Role of microRNA-21 in Diabetic Retinopathy Through Downregulation of PPARα. *Diabetes*. 2017; 66 (6): 1671–82. DOI: 10.2337/db16-1246.