

Ивашенко А.Т., Ниязова Р.Е.,
Атамбаева Ш.А., Пинский И.В.,
Пыркова А.Ю., Алыбаева А.Ж.,
Акимниязова А.Н.,
Мамирова А.А.

Казахский национальный
университет имени аль-Фараби,
Казахстан, г. Алматы

МикроРНК и гены, связанные с развитием ишемической болезни сердца

Ivashchenko A.T., Niyazova R.Y.,
Atambayeva S.A., Pyrkova A.Y.,
Pinsky I.V., Alybayeva A.Z.,
Akimniyazova A.N.,
Mamirova A.A.

Al-Farabi Kazakh National University,
Kazakhstan, Almaty

microRNAs and mRNAs genes associated with the development of ischemic heart disease

Ивашенко А.Т., Ниязова Р.Е.,
Атамбаева Ш.А., Пыркова А.Ю.,
Пинский И.В., Алыбаева А.Ж.,
Акимниязова А.Н.,
Мамирова А.А.

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық
университеті, Қазақстан, Алматы қ.

Жүректің ишемиялық ауруының дамуымен байланысты микроРНКдар мен гендер

Изучены характеристики взаимодействия miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии ишемической болезни сердца (ИБС). В mRNA генов, участвующих в развитии ИБС, для 2564 miRNA найдены 268 сайтов связывания miRNA в 5'UTR, CDS и 3'UTR. Для диагностики ИБС рекомендуются: ассоциации miR-1272 с генами ANGPTL2, C3 и IGFBP3; ассоциации miR-1285-5p с генами FGF2 и MMP2; ассоциации miR-3960 с геном DAB2IP. По шесть miRNA связываются с mRNA AS3MT, F2RL3, IL6R, MLXIPL, PPP1R3B и TGFB1. По семь miRNA связываются с mRNA LDLR и NPC1L1. С mRNA IL6R связываются девять miRNA. Экспрессия многих генов зависит от уникальных miRNA: miR-619-5p имеет 14 генов-мишеней, miR-5095 и miR-5096 имеют по 10 генов. Семейство miR-1273a,c,d,e,f,g,h имеет 38 сайтов связывания. mRNA IL10, IL18, IL6R сильно связываются с miR-619-5p, miR-5095 и miR-5096. В mRNA нескольких генов имеются сайты связывания miR-619-5p с miR-5585-3p. mRNA NOS1 содержит сайты связывания miR-619-5p, miR-5095, miR-1273g-3p, miR-574-5p и miR-466. miR-466 имеет множественные сайты в mRNA ICAM1, TNFSF4, MLXIPL и PLA2G7. miR-574-5p имеет множественные сайты в mRNA IGF1 и PPARA.

Ключевые слова: miRNA, mRNA, сайты связывания, гены-мишени, ишемическая болезнь сердца.

There was identified 268 binding sites for 2564 miRNAs in 5'UTR, CDS and 3'UTR of mRNA of genes, participating in the development of IHD. It is recommended to use in diagnosis of IHD: associations of miR-1272 with ANGPTL2, C3 and IGFBP3 genes; miR-1285-5p with FGF2 and MMP2 genes; miR-3960 with DAB2IP gene. Over six miRNA bind with mRNA of AS3MT, F2RL3, IL6R, MLXIPL, PPP1R3B and TGFB1 genes. The nine miRNA bind with mRNA of IL6R gene. The expression of many genes is dependent on the unique miRNAs: miR-619-5p has 14 target genes, miR-5095 and miR-5096 have 10 target genes. The family of miR-1273a,c,d,e,f,g,h have 38 binding sites. mRNA of IL10, IL18, IL6R genes with high degree binds with miR-619-5p, miR-5095 and miR-5096. In mRNA of several genes presented binding sites with miR-619-5p, miR-5585-3p. mRNA of NOS1 gene contains binding sites for miR-619-5p, miR-5095, miR-1273g-3p, miR-574-5p and miR-466. miR-466 has multiple binding sites in mRNA of ICAM1, TNFSF4, MLXIPL and PLA2G7. miR-574-5p has multiple binding sites in IGF1 and PPARA genes.

Key words: miRNA, mRNA, binding sites, target genes, ischemic heart disease.

Жүректің ишемиялық ауруының (ЖИА) дамуына қатысатын miRNA мен гендер mRNA-дың байланысу сайттарының сипаттамалары зерттелген. 2564 miRNA үшін ЖИА дамуына қатысатын гендер mRNA-нда 5'UTR, CDS және 3'UTR 268 сайттар табылған. ЖИА диагностикалау үшін келесі ассоциациялар ұсынылады: miR-1272 мен ANGPTL2, C3, IGFBP3 гендер; miR-1285-5p мен FGF2, MMP2 гендер; miR-3960 мен ген DAB2IP. Алты miRNA мен AS3MT, F2RL3, IL6R, MLXIPL, PPP1R3B және TGFB1 гендердің mRNA-лары байланысады. Жеті miRNA мен LDLR және NPC1L1 гендердің mRNA-лары байланысады. IL6R геннің mRNA-мен тоғыз miRNA байланысады. Көп гендердің экспрессиясы уникалды miRNA-ға тәуелді: miR-619-5p үшін 14 нысана гендер, miR-5095 және miR-5096 – 10 нысана гендер бар. miR-1273a,c,d,e,f,g,h отбасы өкілдерінің 38 байланысу сайттар анықталды. IL10, IL18, IL6R гендердің mRNA-лары miR-619-5p, miR-5095 және miR-5096 күшті байланысады. Кейбір гендердің mRNA-да miR-619-5p және miR-5585-3p байланысу сайттары бар. NOS1 геннің mRNA-да miR-619-5p, miR-5095, miR-1273g-3p, miR-574-5p және miR-466 байланысу сайттары бар. miR-466 үшін ICAM1, TNFSF4, MLXIPL және PLA2G7 mRNA-нда көп байланысу сайттар табылды. miR-574-5p үшін IGF1 және PPARA гендер mRNA көп сайттар бар.

Түйін сөздер: miRNA, mRNA, байланысу сайттар, нысана гендер, жүректің ишемиялық ауруы.

***Иващенко А.Т., Ниязова Р.Е., Атамбаева Ш.А.,
Пинский И.В., Пыrkова А.Ю., Алыбаева А.Ж.,
Акимниязова А.Н., Мамирова А.А.**

Казахский национальный университет имени аль-Фараби,
Республика Казахстан, г. Алматы
*E-mail: a_ivashchenko@mail.ru

МикроРНК И ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) относятся к социально значимым заболеваниям в Казахстане и во всем мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой обусловленное расстройством коронарного кровообращения поражение миокарда, возникающее в результате нарушения равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы. Иными словами, миокард нуждается в большем количестве кислорода, чем его поступление с кровью. ИБС может протекать остро (в виде инфаркта миокарда), а также хронически (периодические приступы стенокардии).

Ишемическая болезнь сердца – очень распространенное заболевание, одна из основных причин смертности, а также временной и стойкой утраты трудоспособности населения в развитых странах мира. В связи с этим проблема ИБС занимает одно из ведущих мест среди важнейших медицинских проблем XXI века. Сердечно-сосудистые патологии – многофакторные заболевания с многочисленными звеньями патогенеза. Например, дисфункция эндотелия сосудов является одним из важнейших компонентов патогенеза практически всех ССЗ, включая атеросклероз, артериальную гипертонию, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, эндокардит. Для таких заболеваний характерен сложный механизм формирования фенотипа, в основе которого лежит взаимодействие генетических факторов с факторами внешней среды. В последние годы большое количество экспериментальных работ посвящено поиску генетических факторов, приводящие к развитию ИБС, так называемых генов-кандидатов [1-14]. При этом для каждого конкретного заболевания необходимо выделить группу генов-кандидатов, продукты которых могут прямо или косвенно участвовать в развитии патологии. Исследуется генетическая основа ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий, проводится поиск механизмов болезни и терапевтических мишеней [15]. Изучена возможная связь между множеством генетических вариантов с повышенным риском развития ишемической болезни сердца и риском внезапной сердечной смерти [16]. Показана связь между полиморфизмом альфа-фактора некроза опухоли и риском возникновения ишемической болезни

сердца [17]. Установлена связь между генетическим полиморфизмом аполипопротеина А1, С3 и риском ишемической болезни сердца [18, 19]. Несмотря на множество исследований в области генетики ИБС [20-23], до сих пор нет единой базы установленных генов, участвующих в развитии ишемической болезни сердца.

Недавно было выявлено, что на экспрессию генов-кандидатов могут влиять эффективные регуляторы, так называемые микроРНК, которые играют большую роль во всех ключевых биологических процессах, в том числе и при различных патологиях сердечно-сосудистой системы [24-32]. Эти наноразмерные молекулы вызывают развитие многих заболеваний, в том числе ССЗ. Установление белок-кодирующих генов, связанных с ишемическим заболеванием сердца, имеет большое значение для диагностики и лечения данного заболевания.

Недавно изучены ключевые гены и микроРНК, связанные с развитием ишемической болезни сердца [33]. Была построена регуляторная сеть микроРНК и отобранных генов, ассоциированных с ИБС. В общей сложности были исследованы 270 дифференциально экспрессируемых генов (167 активированных и 103 репрессированных) на основе базы GSE20680 и 2268 генов (534 активированных и 1734 репрессированных) на основе базы GSE12288 [34]. 214 дифференциально экспрессированных микроРНК в образцах ИБС были идентифицированы и подвергнуты скринингу (102 активированные и 112 репрессированных) [35]. Интерферон-регулирующий фактор 2 (*IRF2*) и индуцирующий клеточную смерть DFFA-подобный эффектор b (*CIDEB*), которые регулируются с помощью передатчика сигнала и активатора транскрипции 3 (*STAT3*) и Мус-ассоциированного фактора X (*Max*), были идентифицированы как обыкновенные гены для ишемической болезни сердца [36].

Во время этого исследования были выявлены *IRF2* и *CIDEB* в качестве ключевых генов и miR-455-5p, miR-455-3p и miR-1257 вместе с их генами-мишенями *POMC*, *TLR4* и *CALR* в качестве микроРНК, участвующих в развитии ИБС [37]. Таким образом, данное исследование может послужить основой для дальнейшего изучения механизма прогрессирования ишемической болезни сердца.

На основе последних данных научной литературы и других информационных ресурсов нами была создана единая база генов, отвечающих за развитие ИБС [38]. В результате работы было установлено, что 174 гена связаны

с развитием ишемического заболевания сердца. Выявленные гены участвуют во множестве биологических процессов и это усложняет установление их вклада в развитие различных патологий.

Анализ генов, участвующих в развитии ишемической болезни сердца показывает, что многие из этих генов участвуют в развитии других заболеваний. Например, изменение экспрессии или возникновение мутаций генов транскрипционных факторов *TCF21* и *ZPR1* могут вызывать несколько заболеваний. Поэтому всегда требуется выяснять, какие мутации гена могут вызвать соответствующее заболевание [38].

Материалы и методы исследования

Все нуклеотидные последовательности mRNA генов заимствовали из GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Нуклеотидные последовательности miRNA получены из базы miRBase (<http://www.mirbase.org>). Программа RNAHybrid использовалась для поиска сайтов связывания, свободной энергии связывания (ΔG) и схемы их взаимодействия. Величину $\Delta G/\Delta G_m$ использовали в качестве сравнительного количественного критерия силы взаимодействия miRNA с mRNA, где ΔG_m равна энергии связи miRNA с полностью комплементарной ей нуклеотидной последовательностью. Программа E-RNAhybrid рассчитывает отношение $\Delta G/\Delta G_m$, значение достоверности, определяет область расположения сайта microRNA в 5'-нетранслируемом участке (5'UTR), белок-кодирующей части (CDS) или 3'-нетранслируемом участке (3'UTR). Поиск генов-мишеней для miRNA проводили по программе MirTarget [39].

Результаты исследования и их обсуждение

В базе имеется 48 miRNA, которые определялись при ишемическом заболевании сердца в клетках эндотелия, моноцитах, тромбоцитах, цельной крови, плазме, сыворотке (таблица 1). Уровень экспрессии большинства miRNA изменялся двунаправленно: повышался или понижался. Для некоторых miRNA не установлено изменение их концентрации. Из полученных результатов следует, что при ишемическом заболевании сердца изменение концентрации miRNA в ткани, в крови и в биологических жидкостях слабо изучено, так как количественные данные практически отсутствуют. Однако, даже эти данные позволяют надеяться, что при ишеми-

ческом заболевании сердца экспрессия miRNA изменяется и, следовательно, miRNA можно использовать в диагностике заболевания. Остается

неизвестным экспрессия каких miRNA является следствием заболевания и экспрессия каких miRNA вызывает это заболевание.

Таблица 1 – Характеристики связывания miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии ишемической болезни сердца и связывающих по одной miRNA

Ген	Характеристики связывания miRNA	Ген	Характеристики связывания miRNA
<i>ABCA1</i>	miR-4435, 332-5, 91	<i>HMOX1</i>	miR-3155a, 1228-3, 91
<i>ABCB1</i>	miR-6751-3p, 2064-C, 93	<i>HNFI1A</i>	miR-3605-5p, 2565-3, 90
<i>AGT</i>	miR-3126-5p, 327-5, 91	<i>HTR2C</i>	miR-3942-3p, 2282-3, 92
<i>ANGPTL2</i>	miR-1272, 2693-3, 81	<i>IGFBP3</i>	miR-1272, 399-C, 81
<i>APOC2</i>	miR-623, 174-C, 90	<i>IRF8</i>	miR-4725-3p, 813-C, 90
<i>C3</i>	miR-1272, 1029-C, 81	<i>LEPR</i>	miR-3136-5p, 3591-3, 90
<i>CD163</i>	miR-4742-3p, 2549-C, 90	<i>LIPG</i>	miR-8089, 127-5, 89
<i>CETP</i>	miR-671-5p, 1311-C, 89	<i>LTA</i>	miR-6831-5p, 582-C, 90
<i>CNR1</i>	miR-4743-3p, 375-5, 92	<i>MMP2</i>	miR-1285-5p, 1376-C, 93
<i>CTCF</i>	miR-1298-3p, 2554-C, 93	<i>NCAN</i>	miR-6803-5p, 1619-C, 90
<i>CYP2C8</i>	miR-4709-5p, 50-5, 91	<i>NOS3</i>	miR-6501-3p, 983-C, 90
<i>DAB2IP</i>	miR-3960, 2749-C, 92	<i>NPC1</i>	miR-4459, 1032-C, 93
<i>DDAH2</i>	miR-6812-3p, 343-C, 91	<i>PON1</i>	miR-5003-3p, 331-C, 92
<i>ESR1</i>	miR-6879-5p, 3593-3, 90	<i>PRKCH</i>	miR-874-3p, 273-5, 92
<i>F7</i>	miR-1909-5p, 2994-3, 91	<i>SERPINE1</i>	miR-4758-3p, 277-C, 90
<i>FCGR2A</i>	miR-1273g-3p, 1510-3, 98	<i>TCF21</i>	miR-7110-5p, 253-5, 91
<i>FGF2</i>	miR-1285-5p, 3098-3, 91	<i>TFR2</i>	miR-5571-3p, 1182-C, 94
<i>FOLH1</i>	miR-6809-3p, 2530-C, 91	<i>THRA</i>	miR-4640-5p, 343-5, 89
<i>GP1BA</i>	miR-4632-3p, 1813-C, 90	<i>TNFSF4</i>	miR-466, 2492-2500-3, 91
<i>GSTM1</i>	miR-7107-3p, 745-3, 80	<i>VEGFA</i>	miR-1277-5p, 2085-3275-3314-3, 88
<i>HFE</i>	miR-5095, 2196-3, 95	<i>VKORC1</i>	miR-3679-5p, 831-3, 92
<i>HIF1A</i>	miR-6789-5p, 54-5, 90	<i>VWF</i>	miR-202-3p, 575-C, 92
<i>HMGR</i>	miR-3920, 915-C, 90	<i>ZNF259</i>	miR-6786-5p, 88-C, 93

Примечание. Во втором столбце последовательно указаны: miRNA, начало позиции сайта связывания miRNA в mRNA (нт), величина $\Delta G/\Delta G_m$ (%); -5, -C и -3 – сайты локализованы в 5'UTR, CDS и 3'UTR, соответственно.

Приведенные в таблице 1 данные по характеристикам mRNA 44 генов имеют только по одному сайту связывания miRNA. mRNA генов *ANGPTL2*, *C3* и *IGFBP3* связываются с miR-1272. miR-1285-5p имеет сайты связывания в генах *FGF2* и *MMP2*. miR-3960 и miR-466 имеют множественные сайты связывания в mRNA генов *DAB2IP* и *TNFSF4*, соответственно. Величина $\Delta G/\Delta G_m$, характеризующая взаимодействие miRNA с mRNA представленных в таблице генов не превышает 95%, кроме взаимодействия miR-1273g-3p с mRNA гена *FCGR2A* с величиной $\Delta G/\Delta G_m$ равной 98%.

Полученные данные позволяют рекомендовать ассоциации miR-1272 с генами мишенями *ANGPTL2*, *C3* и *IGFBP3* для диагностики ишемической болезни сердца. Ассоциации miR-1285-5p с генами *FGF2* и *MMP2* тоже рекомендуются для диагностики ИБС. Уникальные miR-3960 и miR-466, имеющие множественные сайты связывания в mRNA генов *DAB2IP* и *TNFSF4*, тоже могут использоваться в качестве диагностических маркеров. Отметим, что в mRNA для генов, участвующих в развитии ишемического заболевания сердца, нет сайтов связывания для уникальных miRNA: miR-619, miRNA семейства

miRNA 1273, miR-574. То есть, ассоциации пар miRNA и генов мишеней, участвующих в развитии ишемического заболевания сердца, отличаются от ассоциаций miRNA и генов мишеней при инфаркте миокарда.

Нами проведен поиск сайтов связывания miRNA с mRNA 17510 генов человека и расчет характеристик взаимодействия miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии ишемического заболевания сердца. Эти данные приведены в таблице

1. В mRNA 187 генов, участвующих в развитии ишемической болезни сердца, для 2564 miRNA найдено 268 сайтов связывания miRNA. Из них 52 сайта расположены в CDS, 23 находятся в 5'UTR и 193 сайта имеются в 3'UTR. Из базы данных по miRNA, участвующих в развитии ишемической болезни сердца, ни одна miRNA не имели сайтов связывания в mRNA 187 генов. В таблице 2 приводятся гены мишени miRNA, участвующих в развитии ишемической болезни сердца.

Таблица 2 – Характеристики связывания miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии ишемической болезни сердца и связывающих более одной miRNA

Ген	Характеристики связывания miRNA
<i>ADIPOQ</i>	miR-1273f, 1694-3, 94; miR-5585-5p, 1741-3, 91
<i>ALDH2</i>	miR-1226-5p, 156-C, 86; miR-4687-3p, 171-C, 91
<i>ANGPT2</i>	miR-4452, 3124-3, 89; miR-5096, 3152-3, 93; miR-5585-3p, 3221-3, 93; miR-7110-3p, 4997-3, 91
<i>AS3MT</i>	miR-619-5p, 1383-3, 97; miR-1273e, 1845-3, 91; miR-1273g-3p, 1802-3, 93; miR-1285-5p, 1627-3, 93; miR-1972, 2042-3, 93; miR-5096, 1457-3, 94
<i>CD36</i>	miR-466, 3531-3543-3, 89-93; miR-619-5p, 4042-4169-3, 97-100; miR-5096, 4107-4108-3, 91-93; miR-5585-3p, 4176-3, 93
<i>CELSR2</i>	miR-125a-3p, 5802-C, 91; miR-887-5p, 4456-C, 93; miR-4728-5p, 6039-C, 89
<i>CSMD1</i>	miR-762, 129-5, 94; miR-1277-5p, 13274-13278-3, 88-92; miR-6858-5p, 8980-C, 92
<i>CXCL16</i>	miR-1273g-3p, 1673-1674-3, 93; miR-1273f, 1707-3, 98
<i>CYP3A4</i>	miR-619-5p, 2293-3, 95; miR-5095, 2287-3, 91; miR-5096, 2367-3, 94; miR-6751-3p, 2534-3, 91; miR-6835-3p, 2667-3, 89
<i>ENPP1</i>	miR-1273a, 6591-3, 87; miR-1273d, 6647-3, 88; miR-1273e, 6656-3, 91; miR-1273f, 6646-3, 98; miR-1273g-3p, 6280-6281, 91-96
<i>EPHX2</i>	miR-6124, 5-5, 94; miR-6749-3p, 90-5, 91
<i>F2RL3</i>	miR-619-5p, 1532-1667-1862-2188-3, 91-98; miR-1285-5p, 1936-2107-3, 91; miR-4452, 1578-2234-3, 89; miR-5096, 1606-2262-3, 91; miR-5585-3p, 1674-2008-3, 91-93
<i>FADS2</i>	miR-1224-3p, 2763-3, 96; miR-6789-5p, 190-C, 88
<i>FGB</i>	miR-1285-5p, 2306-3, 94; miR-5096, 2171-3, 96
<i>GHR</i>	miR-1273a, 3878-3, 87; miR-1273c, 3880-3, 93; miR-1273f, 3932-3, 94
<i>HTR2A</i>	miR-1285-5p, 3407-3578-3579-3, 91-96; miR-4452, 3378-3, 91
<i>ICAM1</i>	miR-466, 2989-3, 91; miR-1273g-3p, 3031-3032-3, 93-98; miR-3621, 326-C, 93
<i>IGF1</i>	miR-574-5p, 4042-4062-3, 90-93; miR-1273d, 6043-3, 89; miR-1273e, 6052-3, 93; miR-1273g-3p, 6008-6009-3, 96; miR-1273f, 6042-3, 98
<i>IL10</i>	miR-619-5p, 1216-3, 98; miR-5095, 1210-3, 98; miR-5096, 1290-3, 94
<i>IL18</i>	miR-619-5p, 830-3, 98; miR-5095, 824-3, 95; miR-5096, 903-904-3, 91-100
<i>IL6R</i>	miR-619-5p, 4096-3, 95; miR-1273h-3p, 3233-3, 93; miR-3921, 4984-3, 91; miR-6089, 346-5, 93; miR-5095, 4090-3, 98; miR-6809-3p, 2604-3, 91
<i>ITGA2</i>	miR-619-5p, 5931-3, 91; miR-5095, 5925-3, 91; miR-5096, 6003-3, 98
<i>ITGB3</i>	miR-3126-5p, 3351-3, 95; miR-7107-5p, 2925-3, 92
<i>LCAT</i>	miR-3666, 628-C, 91; miR-6792-5p, 1306-C, 91
<i>LDLR</i>	miR-619-5p, 4378-4379-4517-3, 93; miR-1285-5p, 4149-4322-4451-3, 91-94; miR-1303, 4159-3, 91; miR-5095, 3897-3, 95; miR-5585-3p, 4043-3, 96; miR-6751-5p, 1438-C, 90

Ген	Характеристики связывания miRNA
<i>MEF2A</i>	miR-1273f, 306-5, 96; miR-1273g-3p, 272-273-5, 95; miR-1277-5p, 2197-3, 91
<i>MLXIPL</i>	miR-466, 3200-3, 89; miR-3130-3p, 138-C, 91; miR-3926, 2467-C, 93; miR-4685-5p, 1894-C, 87; miR-5196-5p, 1440-C, 90; miR-6760-5p, 2997-3, 90
<i>MTHFR</i>	miR-619-5p, 6861-3, 95; miR-1285-5p, 6399-3, 95; miR-5095, 6855-3, 95; miR-5585-3p, 6300-7003-3, 93-95; miR-8089, 3460-3, 88
<i>MTR</i>	miR-1273a, 4995-3, 90; miR-1273g-3p, 5017-3, 93; miR-5585-3p, 9584-3, 91
<i>NOS1</i>	miR-466, 5559-5569-3, 89-91; miR-512-3p, 931-C, 91; miR-574-5p, 12001-12016-3, 90-93; miR-619-5p, 9183-3, 93; miR-1236-5p, 7000-3, 91; miR-1273g-3p, 8384-3, 91; miR-1303, 10419-3, 96; miR-5095, 11412-3, 91; miR-6811-3p, 5465-3, 91
<i>NPC1L1</i>	miR-1273d, 3247-C, 88; miR-1273f, 3246-C, 94; miR-1273g-3p, 3213-C, 93; miR-3129-5p, 1492-C, 93; miR-3130-5p, 2224-C, 91; miR-7107-3p, 4590-3, 82; miR-7160-3p, 4132-C, 91
<i>NQO1</i>	miR-1273g-3p, 1681-1682-3, 93-98; miR-2054, 2561-3, 90
<i>PCSK9</i>	miR-139-3p, 2017-C, 89; miR-6877-3p, 2469-3, 91
<i>PLA2G7</i>	miR-466, 1644-1652-3, 91-93; miR-4722-5p, 41-5, 90
<i>PPARA</i>	miR-574-5p, 9024-9036-C, 90-93; miR-619-5p, 2406-3, 97; miR-1913, 3950-3, 90; miR-5096, 2344-2345-3, 91-93; miR-5585-3p, 2413-3, 91; miR-5708, 2259-2260-3, 96-98
<i>PPARD</i>	miR-4632-5p, 2738-3, 89; miR-4751, 517-C, 89
<i>PPP1R3B</i>	miR-619-5p, 2130-2761-3, 93-97; miR-1285-5p, 2371-3, 94; miR-4740-5p, 904-C, 90; miR-5095, 2124-3, 91; miR-5096, 2835-3, 98; miR-5585-3p, 2272-3, 91
<i>SMARCA4</i>	miR-762, 1052-C, 91; miR-1273d, 303-5, 92; miR-1273g-3p, 269-5, 95; miR-3187-3p, 685-C, 93
<i>TGFBI</i>	miR-877-3p, 233-5, 93; miR-4651, 2087-3, 95; miR-6089, 2060-2065-3, 89-91; miR-6742-5p, 2047-C, 90; miR-6824-5p, 708-5, 90; miR-6877-5p, 5-5, 90
<i>TRIB1</i>	miR-1183, 1161-C, 81; miR-4669, 360-5, 91
Примечание. Во втором столбце последовательно указаны: miRNA, начало позиции сайта связывания miRNA в mRNA (нт), величина $\Delta G/\Delta G_m$ (%); -5, -C и -3 – сайты локализованы в 5'UTR, CDS и 3'UTR, соответственно.	

Характеристики взаимодействия miRNA с mRNA 85 генов-мишеней приведены в таблице 2. mRNA некоторых генов могут связывать пять и более miRNA. По пять miRNA связываются с mRNA генов *IGF1*, *MTHFR*, *PLA2G7*. По шесть miRNA связываются с mRNA генов *AS3MT*, *F2RL3*, *IL6R*, *MLXIPL*, *PPP1R3B* и *TGFBI*. По семь miRNA связываются с mRNA генов *LDLR* и *NPC1L1*. С mRNA гена *IL6R* связывается девять miRNA. Эти данные свидетельствуют о сильной зависимости экспрессии этих генов от miRNA. Экспрессия значительной части генов, участвующих в развитии ишемической болезни сердца, может зависеть от этих уникальных miRNA. Например, miR-619-5p имеет 14 генов-мишеней, miR-5095 и miR-5096 имеют по 10 генов мишеней. Семейство miR-1273a,c,d,e,f,g,h имеет 38 сайтов связывания включая 19 сайтов связывания miR-1273g-3p в mRNA 17 генов. mRNA генов интерлейкинов *IL10*, *IL18*, *IL6R* в сильной степени связывается группой уникаль-

ных miRNA: miR-619-5p, miR-5095 и miR-5096. В mRNA нескольких генов имеются сайты связывания miR-619-5p, с miR-5585-3p.

По разнообразию miRNA связывающихся с mRNA первое место занимает ген *NOS1*. mRNA этого гена содержит сайты связывания для большинства уникальных miRNA: miR-619-5p, miR-5095, miR-1273g-3p, miR-574-5p и miR-466. Следовательно, экспрессия гена *NOS1* находится под очень сильным контролем нескольких уникальных miRNA и его экспрессия в норме должна быть подавлена. Кроме mRNA гена *NOS1*, miR-466, имеющая множественные сайты связывания, может взаимодействовать с mRNA генов *ICAMI*, *MLXIPL* и *PLA2G7*. miR-574-5p, тоже имеющая множественные сайты связывания в mRNA, кроме гена *NOS1* имеет гены мишени *IGF1* и *PPARA*.

Некоторые miRNA имеют большую свободную энергию связывания с mRNA нескольких генов. miR-1273d состоящая из 25 н. свя-

зывается с mRNA гена *SMARCA4* с свободной энергией связывания равной -125 kJ/mole, что составляет 92% от максимальной свободной энергии связывания. miR-762 состоящая из 22 н. связывается с mRNA гена *CSMD1* с свободной энергией связывания равной -127 kJ/mole, что составляет 94% от максимальной свободной энергии связывания. **miR-6789-5p** состоящая из 24 н. связывается с mRNA генов *FADS3* и *HIF1A* с свободной энергией связывания равной -129 kJ/mole и 132 kJ/mole, что составляет

88% и 90% от максимальной свободной энергии связывания, соответственно. miR-6089-5p состоящая из 24 н. связывается с mRNA гена *TGFBI* в двух сайтах с свободной энергией связывания равной -132 kJ/mole и 136 kJ/mole, что составляет 89% и 91% от максимальной свободной энергии связывания, соответственно. Эта же miRNA связывается с mRNA гена *IL6R* с свободной энергией связывания равной -138 kJ/mole, что составляет 93% от максимальной свободной энергии связывания.

Таблица 3 – Сайты связывания miRNA, участвующих в развитии ишемической болезни сердца с mRNA генов-мишеней

miRNA	Ген-мишень	Позиция, н.	Участок	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_{m, \%}$	Длина, н.
let-7i-3p	<i>SEMA4F</i>	101	5'UTR	-113	93	22
miR-122-5p	<i>KCNIP2</i>	2370	3'UTR	-104	91	22
miR-147a	<i>GCFC2</i>	4094	3'UTR	-96	90	20
miR-19b-2-5p	<i>TRIQQ</i>	2689	3'UTR	-106	96	22
miR-222-3p	<i>KCNJ10</i>	1504	3'UTR	-102	91	21
miR-222-5p	<i>RS1</i>	1598	3'UTR	-106	91	22
miR-29a-5p	<i>UGT3A1</i>	2942	3'UTR	-102	92	22
miR-378a-3p	<i>TRABD2B</i>	3323	3'UTR	-102	91	21
miR-378b	<i>TCTEX1D4</i>	229	5'UTR	-96	94	19
miR-378b	<i>WDR5B</i>	1871	3'UTR	-93	92	19
miR-378b	<i>SPN</i>	1544	3'UTR	-91	90	19
miR-378b	<i>TENM4</i>	10334	3'UTR	-91	90	19
miR-378b	<i>SLC35C1</i>	2109	3'UTR	-91	90	19
miR-378b	<i>SLC45A4</i>	2984	3'UTR	-91	90	19
miR-378d	<i>VANGL1</i>	8157	3'UTR	-93	90	20
miR-378d	<i>TRABD2B</i>	3323	3'UTR	-93	90	20
miR-378d	<i>ZNF727</i>	82	5'UTR	-93	90	20
miR-378d	<i>ZCCHC3</i>	2080	3'UTR	-93	90	20
miR-378e	<i>ZCCHC3</i>	2081	3'UTR	-93	92	19
miR-378e	<i>ZCCHC3</i>	2082	3'UTR	-93	92	19
miR-378e	<i>ZBTB4</i>	4042	3'UTR	-91	90	19
miR-378e	<i>VANGL1</i>	8159	3'UTR	-91	90	19
miR-378e	<i>VAMP1</i>	870	3'UTR	-91	90	19
miR-378f	<i>ZNF727</i>	82	5'UTR	-102	94	20
miR-378f	<i>GIMAP8</i>	1929	3'UTR	-98	90	20
miR-378g	<i>TRABD2B</i>	3323	3'UTR	-102	94	20
miR-378g	<i>ZCCHC3</i>	2081	3'UTR	-100	92	20
miR-378g	<i>SDR9C7</i>	93	5'UTR	-98	90	20
miR-378g	<i>GIMAP8</i>	1929	3'UTR	-98	90	20
miR-378g	<i>TMEM246</i>	3291	3'UTR	-98	90	20

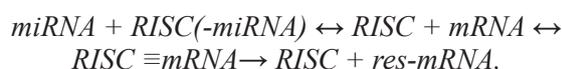
miRNA	Ген-мишень	Позиция, н.	Участок	ΔG , kJ/mole	$\Delta G/\Delta G_{m, \%}$	Длина, н.
miR-378i	<i>TRABD2B</i>	3323	3'UTR	-104	92	21
miR-378i	<i>SDR9C7</i>	92	5'UTR	-102	91	21
miR-378j	<i>VPS53</i>	6832	3'UTR	-91	91	19
miR-378j	<i>ZNF727</i>	83	5'UTR	-91	91	19
miR-499a	<i>TXLNB</i>	4474	3'UTR	-93	90	21

Полученные данные показывают, что взаимодействия рассмотренных miRNA и mRNA могут служить основой для выбора ассоциаций miRNA и mRNA для диагностики ишемической болезни сердца. Под ассоциацией понимается связь одной miRNA с mRNA одного или нескольких генов, либо одной или нескольких miRNA с mRNA одного гена.

В литературе очень мало сведений об участии miRNA в развитии ишемической болезни сердца [40]. Все miRNA включенные в нашу базу данных не имели в качестве мишеней гены входящие в базу данных составленную нами. Только каждая из семи miRNA имели по одному сайту связывания в mRNA только по одному гену (таблица 3). Восемь miRNA семейства miR-378 имели в качестве мишеней 16 генов. Наибольшее число генов мишеней имела miR-378b, которая взаимодействовала с mRNA семи генов (таблица 3).

Следовательно, ассоциации miR-378 с mRNA 14 генов мишеней могут использоваться для диагностики ишемической болезни сердца. Отметим, что ни один из генов с изменяющейся экспрессией при инфаркте миокарда не был мишенью ни для одной miRNA семейства miR-378.

Проведенные исследования по выявлению ассоциаций miRNA с mRNA генов мишеней позволили выявить несколько ассоциаций miRNA с mRNA которые селективно могут диагностировать ишемическую болезнь сердца от инфаркта миокарда. Конечно, предложенные ассоциации miRNA с mRNA необходимо верифицировать, однако эта задача в миллионы раз проще по сравнению с выявлением таких ассоциаций без компьютерных методов предсказания сайтов взаимодействия miRNA с mRNA.



где RISC(-miRNA) – ассоциация всех белков комплекса RISC без miRNA; RISC \equiv mRNA –

комплекс RISC с mRNA за счет водородных связей; res-mRNA – restricted mRNA.

На схеме изображены следующие процессы. miRNA связывается с группой белков RISC(-miRNA), образуя RISC. Далее RISC связывается с mRNA посредством водородных связей (\equiv) и блокирует синтез белка, либо RISC разрезает mRNA, которая далее разрушается с помощью цитоплазматических рестриктаз. Стадия связывания RISC с mRNA обратима и при отсутствии их взаимодействия, mRNA может служить матрицей для синтеза белка.

Из этой схемы следует, что от соотношения концентраций miRNA и mRNA могут наблюдаться различные эффекты. Допустим, что miRNA полностью комплементарна к сайту связывания в mRNA, то есть обладает высоким сродством к mRNA. Несмотря на это, при малых концентрациях miRNA по сравнению с mRNA, комплекс будет слабо влиять на синтез белка, поскольку будет блокировать малую часть mRNA. Если же концентрация miRNA сравнима или больше концентрации mRNA, то синтез белка будет замедлен, либо будет полностью заторможен. При среднем сродстве взаимодействия miRNA с mRNA, эффект полного подавления синтеза белка может быть достигнут при концентрациях miRNA много больших, чем mRNA. Следовательно, при расчете вероятности степени угнетения экспрессии гена посредством miRNA, недостаточно знать их сродство miRNA к mRNA.

Кроме этого нужно учитывать и степень внутримолекулярного взаимодействия сайтов связывания miRNA с другими участками mRNA. Как правило, внутримолекулярные взаимодействия слабее, чем взаимодействия miRNA с mRNA, однако известны случаи почти полностью или полностью комплементарного внутримолекулярного взаимодействия этих участков. В этом случае необходима энергия для разрыва связей mRNA с mRNA сравнимая с энергией связывания miRNA с mRNA. Следовательно,

расчет вероятности связывания miRNA с mRNA только на основе известных программ предсказания сайтов связывания не адекватен.

Рассмотренные варианты условий взаимодействия miRNA с mRNA реализуются в клетках. Известно, что концентрация miRNA может изменяться в клетках в сотни раз [41]. Синтез mRNA в зависимости от функционального состояния клетки тоже может изменяться в сотни раз [42]. Кроме этого, экспрессия генов и синтез miRNA являются тканеспецифичными [43].

Даже в экспериментах по изучению влияния miRNA на синтез белка часто не указываются концентрации miRNA и mRNA. Важным фактором изучения взаимодействия miRNA с mRNA в условиях *in vivo* является трудно учитываемый эффект интронных miRNA, которые, как правило, синтезируются согласованно с экспрессией хозяйского гена. Около половины всех miRNA человека составляют интронные miRNA, и это обстоятельство тоже необходимо принимать во внимание.

Литература

- 1 Trenkwalder T., Kessler T., Schunkert H., Erdmann J. Genetics of coronary artery disease: Short people at risk? // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2015. – V.13(11). – P. 1169-1172.
- 2 Arbour L., Asuri S., Whittome B., Polanco F., Hegele RA. The Genetics of Cardiovascular Disease in Canadian and International Aboriginal Populations // *Can J Cardiol*. – 2015. – V.31(9). – P. 1094-1115.
- 3 Brønne I., Civelek M., Vilne B. Prediction of Causal Candidate Genes in Coronary Artery Disease Loci // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2015. – V.35(10). – P. 2207-2217.
- 4 Hamrefors V. Common genetic risk factors for coronary artery disease: new opportunities for prevention? // *Clin Physiol Funct I*. – 2015. – V.17. – P.128-141.
- 5 Cole C.B., Nikpay M., Stewart A.F., McPherson R. Increased genetic risk for obesity in premature coronary artery disease // *Eur J Hum Genet*. – 2016. – V. 29. – P. 53-69.
- 6 Yamada Y., Matsui K., Takeuchi I., Fujimaki T. Association of genetic variants with coronary artery disease and ischemic stroke in a longitudinal population-based genetic epidemiological study // *Biomedical Reports*. – 2015. – V. 3(3). – P. 413-419.
- 7 Ozaki K., Tanaka T. Molecular genetics of coronary artery disease // *J Hum Genet*. – 2016. – V. 61. – P.71-77.
- 8 Neelankavil J., Rau C.D., Wang Y. The Genetic Basis of Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation: A Search for Disease Mechanisms and Therapeutic Targets // *J Cardiothor Vasc An*. – 2015. – V. 29(5). – P. 1328-1332.
- 9 Hernessniemi J.A., Lyytikäinen L.P., Oksala N., et al. Predicting sudden cardiac death using common genetic risk variants for coronary artery disease // *Eur Heart J*. – 2015. – V. 36(26). – P. 1669-1675.
- 10 Cheng Y., An B., Jiang M., Xin Y., Xuan S. Association of Tumor Necrosis Factor-alpha Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease // *Hepat Mon*. – 2015. – V. 15(3). – P. e26818.
- 11 Liao B., Cheng K., Dong S., Liu H., Xu Z. Effect of apolipoprotein A1 genetic polymorphisms on lipid profiles and the risk of coronary artery disease // *Diagn Pathol*. – 2015. – V. 10. – P. 102.
- 12 Cui F., Li K., Li Y., Zhang X., An C. Apolipoprotein C3 genetic polymorphisms are associated with lipids and coronary artery disease in a Chinese population // *Lipids Health Dis*. – 2014. – V. 13. – P. 170.
- 13 Arslan S., Korkmaz Ö., Özbilüm N., Berkan Ö. Association between NF-κB1 and NF-κBIA polymorphisms and coronary artery disease // *Biomedical Reports*. – 2015. – V.3(5). – P. 736-740.
- 14 Ahmadi Z., Senemar S., Toosi S., Radmanesh S. The Association of Lipoprotein Lipase Genes, HindIII and S447X Polymorphisms With Coronary Artery Disease in Shiraz City // *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. – 2015. – V. 7(2). – P. 63-67.
- 15 Xiao J., Luo X., Lin H., Zhang Y., Lu Y., Wang N., Zhang Y., Yang B., Wang Z. MicroRNA miR-133 represses HERG K⁺ channel expression contributing to QT prolongation in diabetic hearts // *J Biol Chem*. – 2011. – V. 282(17). – P. 12363-12367.
- 16 Shan H., Zhang Y., Cai B., et al. Upregulation of microRNA-1 and microRNA-133 contributes to arsenic-induced cardiac electrical remodeling // *Int J Cardiol*. – 2013. – V.167(6). – P. 2798-2805.
- 17 Luo X., Lin H., Pan Z., Xiao J., Zhang Y., Lu Y., Yang B., Wang Z. Down-regulation of miR-1/miR-133 contributes to re-expression of pacemaker channel genes HCN2 and HCN4 in hypertrophic heart // *J Biol Chem*. – 2008. – V. 283(29). – P. 20045-20052.
- 18 Wang N., Zhou Z., Liao X., Zhang T. Role of microRNAs in cardiac hypertrophy and heart failure // *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*. – 2009. – V.61(6). – P.566-571.
- 19 Ye Y., Perez-Polo J.R., Qian J., Birnbaum Y. The role of microRNA in modulating myocardial ischemia-reperfusion injury // *Physiol Genomics*. – 2011. – V.43(10). – P.534-542.
- 20 Ono K., Kuwabara Y., Han J. MicroRNAs and cardiovascular diseases // *FEBS J*. – 2011. – V.278(10). – P.1619-1633.
- 21 Papoutsidakis N., Detsereos S., Kaoukis A., Bouras G., Giannopoulos G., Theodorakis A., Angelidis C., Hatzis G., Stefanadis C. MicroRNAs and the heart: small things do matter // *Curr Top Med Chem*. – 2013. – V.13(2). – P.216-230.
- 22 Camm A.J., Luscher T.F., Serruys P. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, second edition. Oxford Academy, Great Britain. – 2009. – 100с.
- 23 Аулик И.В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте. – Москва: Медицина. – 1990. – 191с.

- 24 Бабушкина Г.В., Картелишев А.В. Низкоинтенсивная лазерная терапия. – Москва: «Техника». –2015. – 50с.
- 25 Paciaroni M., Bogousslavsky J. How did stroke become of interest to neurologists?: a slow 19th century saga // *Neurology*. – 2009. – V.73(9). – P.724-728.
- 26 Subramaniam A., Shanmugam M.K., Perumal E., Li F., Nachiyappan A., Dai X., Swamy S.N., Ahn K.S., Kumar A.P., Tan B.K., Hui K.M., Sethi G. Potential role of signal transducer and activator of transcription (STAT)3 signaling pathway in inflammation, survival, proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma // *Biochim Biophys Acta*. – 2013. – V.1835(1). – P.46-60.
- 27 Батищева Е.И., Кузнецов Е.И. Современные методы хирургической вторичной профилактики ишемического инсульта // *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова*. – 2008. – № 3(2). – С.83-88.
- 28 O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., Casey D.E., Chung M.K., Lemos J.A., Ettinger S.M., Fang J.C., Fesmire F.M., Franklin B.A. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation // *Journal of American College of Cardiology*. – 2013. – V.61(4). – P.e78-e140.
- 29 Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. – 2015. – V.37(3). – P.267-315.
- 30 Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная профилактика // Приложение 2 к журналу Кардиоваскулярная терапия профилактика. – 2011. – №10(6). – С.1-64.
- 31 Xin Y., Yang C., Han Z. Circulating miR-499 as a potential biomarker for acute myocardial infarction // *Annual of Translational Medicine*. – 2015. – V.4(7). – P.135.
- 32 Samanta S., Balasubramanian S., Rajasingh S., Patel U., Dhanasekaran A., Dawn B., Rajasingh J. MicroRNA: A new therapeutic strategy for cardiovascular diseases // *Trends Cardiovas Med*. – 2016. – V.26(5). – P.407-419.
- 33 Chaturvedi A., Martz R., Dorward D., Waisberg M., Pierce S.K. Endocytosed BCRs sequentially regulate MAPK and Akt signaling pathways from intracellular compartments // *Natural Immunology*. – 2011. – V.12(11). – P.1119-1126.
- 34 Li Y., Li A., Yang Z.Q. Molecular cloning, genomic organization, chromosome mapping, tissues expression pattern and identification of a novel splicing variant of porcine CIDEb gene // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2016. – V.1. – P.S0006-291X(16)30778-1.
- 35 Ai J., Zhang R., Li Y., Pu J., Lu Y., Jiao J. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2010. – V.391(1). – P.73-77.
- 36 Alessandra Y.D., Devanna P., Limana F., Straino S., Carlo A.D., Brambilla P.G. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction // *Eur Heart J*. – 2010. – V.31(22). – P.2765-2773.
- 37 Yin C., Salloum F.N., Kukreja R.C. A novel role of microRNA in late preconditioning: upregulation of endothelial nitric oxide synthase and heat shock protein 70 // *Circ Res*. – 2009. – V.104(5). – P.572-575.
- 38 Иващенко А.Т., Атамбаева Ш.А., Ниязова Р.Е., Пинский И.В. Гены, связанные с развитием ишемической болезни сердца // *Вестник КазНУ, серия биологическая*. – 2015. – №3 (65). – С. 100-108.
- 39 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R. Binding Sites of miR-1273 Family on the mRNA of Target Genes // *Biomed Research International*. – 2014. – V.2014. – P.1-11.
- 40 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva S. The properties of binding sites of miR-619-5p, miR-5095, miR-5096 and miR-5585-3p in the mRNAs of human genes // *Biomed Research International*. – 2014. – V.2014. – P.1-8.
- 41 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva S. MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes // *Bioinformation*. – 2014. – V.10(7). – P.423-427.
- 42 Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva S. The binding sites of unique miRNAs in the human mRNAs // *Journal of Biotechnology*. – 2014. – V.185S. – P.S37-S125.
- 43 Атамбаева С., Ниязова Р.Е., Берилло О., Иващенко А.Т. Особенности сайтов связывания miR-574-5p и miR-574-3p с мРНК генов-мишеней // *Вестник КазНУ, биологическая серия*. – 2015. – №1(63). – С.349-354.

References

- 1 Trenkwalder T, Kessler T, Schunkert H, Erdmann J (2015) Genetics of coronary artery disease: Short people at risk?, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 13(11):1169-1172. DOI: 10.1586/14779072.2015.1094377
- 2 Arbour L, Asuri S, Whittome B, Polanco F, Hegele RA (2015) The Genetics of Cardiovascular Disease in Canadian and International Aboriginal Populations, *Can J Cardiol*, 31(9):1094-1115. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.07.005
- 3 Brønne I, Civelek M, Vilne B (2015) Prediction of Causal Candidate Genes in Coronary Artery Disease Loci, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35(10):2207-2217. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306108
- 4 Hamrefors V (2015) Common genetic risk factors for coronary artery disease: new opportunities for prevention?, *Clin Physiol Funct I*, 17:128-141. DOI: 10.1111/cpf.12289
- 5 Cole CB, Nikpay M, Stewart AF, McPherson R (2016) Increased genetic risk for obesity in premature coronary artery disease, *Eur J Hum Genet*, 29:53-69. DOI: 10.1038/ejhg.2015.162
- 6 Yamada Y, Matsui K, Takeuchi I, Fujimaki T (2015) Association of genetic variants with coronary artery disease and ischemic stroke in a longitudinal population-based genetic epidemiological study, *Biomedical Reports*, 3(3):413-419. DOI: 10.3892/br.2015.440.
- 7 Ozaki K, Tanaka T (2016) Molecular genetics of coronary artery disease, *J Hum Genet*, 61: 71–77. DOI:10.1038/jhg.2015.70
- 8 Neelankavil J, Rau CD, Wang Y (2015) The Genetic Basis of Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation: A Search for Disease Mechanisms and Therapeutic Targets, *J Cardiothor Vasc An*, 29(5):1328-1332. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.01.031

- 9 Hernesniemi JA, Lyytikäinen LP, Oksala N, Seppälä I, Kleber ME, Mononen N, März W, Mikkelsen J, Pessi T, Louhelainen AM, Martiskainen M, Nikus K, Klopp N, Waldenberger M, Illig T, Kähönen M, Laaksonen R, Karhunen PJ, Lehtimäki T (2015) Predicting sudden cardiac death using common genetic risk variants for coronary artery disease, *Eur Heart J*, 36(26):1669-1675. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv106
- 10 Cheng Y, An B, Jiang M, Xin Y, Xuan S (2015) Association of Tumor Necrosis Factor- α Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease, *Hepat Mon*, 15(3):e26818. DOI: 10.5812/hepatmon.26818
- 11 Liao B, Cheng K, Dong S, Liu H, Xu Z (2015) Effect of apolipoprotein A1 genetic polymorphisms on lipid profiles and the risk of coronary artery disease, *Diagn Pathol*, 10:102. DOI: 10.1186/s13000-015-0328-7
- 12 Cui F, Li K, Li Y, Zhang X, An C (2014) Apolipoprotein C3 genetic polymorphisms are associated with lipids and coronary artery disease in a Chinese population, *Lipids Health Dis*, 13:170. DOI: 10.1186/1476-511X-13-170
- 13 Arslan S, Korkmaz Ö, Özbilüm N, Berkan Ö (2015) Association between NF- κ B1 and NF- κ B1A polymorphisms and coronary artery disease, *Biomedical Reports*, 3(5):736-740. DOI: 10.3892/br.2015.499
- 14 Ahmadi Z, Senemar S, Toosi S, Radmanesh S (2015) The Association of Lipoprotein Lipase Genes, HindIII and S447X Polymorphisms With Coronary Artery Disease in Shiraz City, *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 7(2):63-67. DOI: 10.15171/jcvtr.2015.14
- 15 Xiao J, Luo X, Lin H, Zhang Y, Lu Y, Wang N, Zhang Y, Yang B, Wang Z (2011) MicroRNA miR-133 represses HERG K⁺ channel expression contributing to QT prolongation in diabetic hearts, *J Biol Chem*, 282(17):12363-12367. DOI: 10.1074/jbc.C700015200
- 16 Shan H, Zhang Y, Cai B, Chen X, Fan Y, Yang L, Chen X, Liang H, Zhang Y, Song X, Xu C, Lu Y, Yang B, Du Z (2013) Upregulation of microRNA-1 and microRNA-133 contributes to arsenic-induced cardiac electrical remodeling, *Int J Cardiol*, 167(6):2798-2805. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.07.009
- 17 Luo X, Lin H, Pan Z, Xiao J, Zhang Y, Lu Y, Yang B, Wang Z (2008) Down-regulation of miR-1/miR-133 contributes to re-expression of pacemaker channel genes HCN2 and HCN4 in hypertrophic heart, *J Biol Chem*, 283(29):20045-20052. DOI: 10.1074/jbc.M801035200
- 18 Wang N, Zhou Z, Liao X, Zhang T (2009) Role of microRNAs in cardiac hypertrophy and heart failure, *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, 61(6):566-571. DOI: 10.1002/iub.204
- 19 Ye Y, Perez-Polo JR, Qian J, Birnbaum Y (2011) The role of microRNA in modulating myocardial ischemia-reperfusion injury, *Physiol Genomics*, 43(10):534-542. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00130.2010
- 20 Ono K, Kuwabara Y, Han J (2011) MicroRNAs and cardiovascular diseases, *FEBS J*, 278(10):1619-1633. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08090.x
- 21 Papoutsidakis N, Deftereos S, Kaoukis A, Bouras G, Giannopoulos G, Theodorakis A, Angelidis C, Hatzis G, Stefanadis C (2013) MicroRNAs and the heart: small things do matter, *Curr Top Med Chem*, 13(2):216-230. DOI: 10.2174/1568026611313020009
- 22 Camm AJ, Luscher TF, Serruys P (2009) *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, second edition. Oxford Academy, Great Britain. ISBN: 0-19-956699-2
- 23 Aulik IV (1990) The determination of physical working capacity in clinic and sport [Opređenje fizičke sposobnosti v klinike i sporte]. *Medicina*, Moscow, Russia. (In Russian)
- 24 Babushkina GV, Kartelishev AV (2015) Low-intensive laser therapy [Nizkointensivnaia lazernaia terapiia]. «Tekhnika», Moscow. (In Russian)
- 25 Paciaroni M, Bogousslavsky J (2009) How did stroke become of interest to neurologists?: a slow 19th century saga, *Neurology*, 73(9):724-728. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b59c1a
- 26 Subramaniam A, Shanmugam M K, Perumal E, Li F, Nachiyappan A, Dai X, Swamy SN, Ahn KS, Kumar AP, Tan BK, Hui KM, Sethi G (2013) Potential role of signal transducer and activator of transcription (STAT)3 signaling pathway in inflammation, survival, proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma, *Biochim Biophys Acta*, 1835(1):46-60. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.10.002
- 27 Batishcheva EI, Kuznetsov AN (2008) Modern methods of surgical secondary prevention of ischemic stroke. *Journal of N. I. Pirogov's National Medical and Surgical Center [Sovremennye metody hirurgicheskoi vtorichnoi profilaktiki ishemicheskogo insulta. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni N. I. Pirogova]* 3(2):83-88. (In Russian)
- 28 O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA (2013) ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation, *Journal of American College of Cardiology*, 61(4):e78-e140. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.019
- 29 Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al (2015) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J*, 37(3):267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
- 30 Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov (2011) Cardiovascular prophylactic. Supplement 2 to the journal «Cardiovascular therapy and prophylactic» [Kardiovaskular profilaktika. Prilozheniye k zhurnalu «Serdechno-sosudistaya terapiya I profilaktika»] 10(6):1-64. (In Russian)
- 31 Xin Y, Yang C, Han Z (2016) Circulating miR-499 as a potential biomarker for acute myocardial infarction, *Annual of Translational Medicine*, 4(7):135. DOI: 10.21037/atm.2016.03.40
- 32 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

- 33 Chaturvedi A, Martz R, Dorward D, Waisberg M, Pierce SK (2011) Endocytosed BCRs sequentially regulate MAPK and Akt signaling pathways from intracellular compartments, *Natural Immunology*, 12(11):1119-1126. DOI: 10.1038/ni.2116
- 34 Li Y, Li A, Yang ZQ (2016) Molecular cloning, genomic organization, chromosome mapping, tissues expression pattern and identification of a novel splicing variant of porcine CIDEb gene, *Biochem Biophys Res Commun*, 1:S0006-291X(16)30778-1. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.05.079
- 35 Ai J, Zhang R, Li Y, Pu J, Lu Y, Jiao J (2010) Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction, *Biochem Biophys Res Commun*, 391(1):73-77. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.11.005
- 36 Alessandra YD, Devanna P, Limana F, Straino S, Carlo AD, Brambilla PG (2010) Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction, *Eur Heart J*, 31(22):2765-2773. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq167
- 37 Yin C, Salloum FN, Kukreja RC (2009) A novel role of microRNA in late preconditioning: upregulation of endothelial nitric oxide synthase and heat shock protein 70, *Circ Res*, 104(5):572-575. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.193250
- 38 Ivashchenko A, Atambayeva S, Niyazova R, Pinsky I (2015) Genes associated with the development of of coronary heart disease. *Vestnik KazNU, biological series [Geny svyazannye s razvitiem ishemicheskoi bolezni serdtca. Vestnik KazNU, biologicheskaya seriya]* 3(65):100-108. (In Russian)
- 39 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R (2014) Binding Sites of miR-1273 Family on the mRNA of Target Genes, *Biomed Research International*, 2014:1-11. DOI:10.1155/2014/620530
- 40 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R, Atambayeva S (2014) The properties of binding sites of miR-619-5p, miR-5095, miR-5096 and miR-5585-3p in the mRNAs of human genes, *Biomed Research International*, 2014:1-8. DOI: 10.1155/2014/720715
- 41 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
- 42 Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, Niyazova R, Atambayeva S (2014) The binding sites of unique miRNAs in the human mRNAs, *Journal of Biotechnology*, 185S:S37-S125. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2014.07.181
- 43 Atambayeva S, Niyazova R, Berillo O, Ivashchenko A (2015) Features of binding sites of miR-574-5p and miR-574-3p with mRNA of target genes. *Vestnik KazNU, biological series [Osobennosti saitov svyazyvaniya miR-574-5p i miR-574-3p s mRNA genov-mishenei. Vestnik KazNU, biologicheskaya seriya]* 1(63):349-354. (In Russian)

