

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В РАЗВИТИИ АНЕВРИЗМЫ ТОРАКАЛЬНОЙ И АБДОМИНАЛЬНОЙ АОРТЫ

Обзор

© 2024 А.Н. Кучер, Ю.А. Королёва, М.С. Назаренко*

Научно-исследовательский институт медицинской генетики,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634050 Томск, Россия; электронная почта: maria.nazarenko@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 16.10.2023

После доработки 30.11.2023

Принята к публикации 01.12.2023

Аневризма аорты (АА) – жизнеугрожающее состояние с высокой распространённостью и риском развития тяжёлых осложнений. Цель настоящего обзора заключалась в обобщении накопленных к настоящему времени данных о роли длинных некодирующих РНК (lncRNA) в развитии АА различной локализации. За менее чем 10-летний период исследований lncRNA при АА с использованием экспериментальных и биоинформатических подходов получены сведения, подтверждающие вовлечённость молекул данного класса в критические для развития аневризмы метаболические пути и патогенетические звенья. Вне зависимости от локализации патологического процесса (грудная, брюшная аорта), установлены изменения уровней экспрессии различных lncRNA в ткани поражённых сосудов. Зарегистрирована согласованность изменений уровня экспрессии lncRNA, мРНК и микроРНК в тканях аорты при развитии АА и выявлен ряд патогенетически значимых для биохимических путей и клеточных процессов регуляторных сетей, в которых lncRNA выступает в качестве конкурирующей эндогенной РНК (ceRNA-сети). При этом, с одной стороны, одна и та же lncRNA может вовлекаться в различные ceRNA-сети и регулировать разные биохимические и клеточные события, с другой – один и тот же патологический процесс контролируется разными lncRNA. Несмотря на некоторую общность патогенеза и на перекрывание спектра lncRNA, для абдоминальной и торакальной АА не описаны идентичные ceRNA-сети. Установлены также потенциально значимые для патогенеза АА взаимодействия между lncRNA и белковыми молекулами, в том числе вовлечёнными в эпигенетические процессы на других уровнях. Для некоторых lncRNA наблюдали корреляции уровня экспрессии с клинически значимыми при АА параметрами аорты и биохимическими показателями. Выявление функционально значимых для развития аневризмы регуляторных РНК имеет значение для уточнения патогенеза заболевания, а также создаёт основу для ранней диагностики и разработки новых профилактических и терапевтических препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: длинные некодирующие РНК, кольцевые РНК, аневризма аорты.

DOI: 10.31857/S0320972524010089 **EDN:** YRDDMV

ВВЕДЕНИЕ

Аневризма аорты (АА) – жизнеугрожающий патологический фенотип, который является важной проблемой общественного здравоохранения в связи с высокой распространённостью, вероят-

ностью инвалидизации, а также летального исхода при таком осложнении патологии, как разрыв аорты [1, 2]. Аневризма может развиваться в любом сегменте аорты – в корне, восходящем, нисходящем и других отделах грудной аорты (при торакальной аневризме аорты, ТАА), в брюшной аорте

Принятые сокращения: АА – аневризма аорты; ААА – абдоминальная аневризма аорты; ВКМ – внеклеточный матрикс; ГМКС – гладкомышечные клетки сосудов; ДЭГ – дифференциально экспрессирующиеся гены; ТАА – торакальная аневризма аорты; circRNA – кольцевые РНК; lncRNA – длинные некодирующие РНК.

* Адресат для корреспонденции.

(абдоминальная аневризма аорты, AAA), также известны AA смешанного типа, в том числе торако-абдоминальная аневризма аорты (ТААА) [3].

Основным методом лечения AAA является хирургическое вмешательство, что показано не всем пациентам, при этом до 70% малых аневризм даже при консервативном лечении продолжают расти, увеличивая риск разрыва [4]. Поэтому, к сожалению, можно констатировать, что всё ещё не существует надёжного фармакологического подхода, который мог бы замедлить прогрессирование аневризмы и защитить от риска острого разрыва аорты [3–5].

ААА и ТАА рассматриваются как самостоятельные заболевания, различающиеся по этиологии и механизмам образования [6–8]. Разные участки аорты отличаются по эмбриональному происхождению гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) – важных участников патологического процесса при развитии АА [9], а ААА и ТАА (как и АА в пределах конкретных сегментов грудной аорты) характеризуются специфической значимостью этиологических факторов, которые, в свою очередь, определяют клиническую картину заболеваний и влияют на тактику ведения пациентов [3, 10–12].

К категории факторов риска ТАА относят наследственные факторы (наличие некоторых синдромов (Марфана, Лойса–Дитца, Элерса–Данлоса и другие) и несиндромальные заболевания, связанные с патологическими вариантами в генах *ACTA2*, *MUN11*, *PRKG1*, *MYLK* и других), врождённые патологии (пороки сердца и аорты: двустворчатый аортальный клапан, коарктация аорты, тетрада Фалло и другие), гипертония, атеросклероз (чаще при аневризме нисходящей аорты), дегенеративные изменения, курение, предшествующее расслоение/травматическое повреждение аорты, воспалительный и инфекционный аортит [3]. Менделевские (моногенные) нарушения в качестве первопричины ТАА регистрируют у 20–30% пациентов, ещё у 13–25% пациентов выявляют семейное отягощение [1, 3, 12–18]. В качестве основных факторов риска ААА рассматривают курение, пожилой возраст, мужской пол, в качестве дополнительных – гипертонию и гиперлипидемию, принадлежность к европеоидной расе [3].

Факторы риска развития АА различной локализации не являются высокоспецифичными, а их спектр и значимость постоянно уточняются и дополняются. Так, несмотря на то что моногенные нарушения рассматривают в качестве причины ТАА, при аналогичных патогенных вариантах может регистрироваться и ААА [19, 20]; выявляются также общие предрасполагающие для данных патологий генетические варианты и эпигенетические маркеры [21]. Например, 15,2% мужчин и 30,7% женщин с ААА (в среднем – 19,2%) имеют синхронную или метакронную ТАА [22].

В целом, вне зависимости от этиологических факторов и локализации образование аневризмы является результатом сложных и разнообразных патофизиологических процессов, приводящих к разрушению/ремоделированию внеклеточного матрикса (ВКМ), эластиновых структур меди (средней оболочки сосуда) [6, 23–25]. Эндотелиальные клетки и соединительная ткань являются основными структурными компонентами интимы (внутренняя стенка сосуда); гладкомышечные клетки, эластические волокна, белки коллагена и полисахариды образуют медию (центральную часть сосуда), а соединительная ткань, фибробласты (а также нервы и *vasa vasorum*) – адвентицию (наружный слой сосуда) [3]. Нарушение структуры и функции данных компонент стенки аорты имеет важное значение в патогенезе АА вне зависимости от этиологии патологического процесса.

Большинство аневризм брюшной и грудной аорты протекает бессимптомно до разрыва, но может выявляться при диагностических исследованиях [8, 26, 27]. Возраст манифестации АА варьирует, при этом отмечается увеличение среднего возраста проявления болезни в ряду: генетически обусловленные – семейные – спорадические случаи АА [3, 15, 28]. Но даже для генетически обусловленных АА средний возраст манифестации составляет около 40 лет (возрастной диапазон – 17–89 лет) [28], что указывает на потенциальную значимость внешнесредовых воздействий для инициации патологических событий. Поэтому важным представляется поиск маркеров ранних этапов развития патологии, которые могут представлять интерес для разработки новых специфичных для лечения АА лекарственных препаратов. К данной категории относится широкий спектр регуляторных РНК, таких как микроРНК, длинные некодирующие РНК (lncRNA), кольцевые РНК (circRNA) и другие. Молекулы указанных типов показали высокую информативность в отношении диагностической значимости, вовлечённости в патогенез, а также оказались перспективными для разработки на их основе новых лекарственных препаратов, в том числе для заболеваний сердечно-сосудистой системы и, в частности, аневризмы аорты [5, 29–36].

Среди регуляторных РНК особое внимание привлекают lncRNA – относительно недавно открытый, но активно исследуемый класс регуляторных молекул. К lncRNA относят РНК размером свыше 200 нуклеотидов [35, 37]. Известно большое число транскриптов lncRNA и кодирующих их генов. На 11 октября 2023 г. в базе NONCODE (NONCODE v5: <http://www.noncode.org/index.php>) [38] для человека зарегистрированы 173 112 транскриптов, кодируемых 96 411 генами, в базе GENCODE (https://www.encodegenes.org/human/stats_43.html) [39] – 19 922 и 58 246 транскриптов и генов соответственно.

Кольцевые регуляторные РНК (circRNA) – разновидность длинных некодирующих РНК, которые замкнуты в кольцо и образуются в результате обратного сплайсинга кодирующих и некодирующих транскриптов [40, 41].

lncRNA обладают различными функциями: участвуют в регуляции транскрипции, контролируют стабильность мРНК и других РНК, регулируют эффективность функционирования РНК, взаимодействуют с белковыми молекулами (транскрипционными факторами, эпигенетическими модуляторами) и т.д. [37, 41, 42]. lncRNA и circRNA могут выполнять роль конкурирующей эндогенной РНК (ceRNA) и выступать в качестве «молекулярной губки» для разных классов РНК (в том числе и микроРНК). В результате формируются регуляторные сети lncRNA(circRNA)/микроРНК/мРНК (ceRNA-сети, в некоторых публикациях обозначаются как ceRNA-оси), влияющие на функциональное состояние клетки (соответственно органа и организма в целом), которые при определённых условиях либо способствуют развитию патологии, либо противодействуют этому неблагоприятному процессу [34, 43, 44]. Так, показано, что некодирующие регуляторные РНК (микроРНК, circRNA, lncRNA) являются важными регуляторами развития и функционирования сердечно-сосудистой системы и факторов риска широкого спектра заболеваний данной системы [34, 45].

Выявление регуляторных сетей с участием длинных некодирующих РНК, оценка их функциональной и патогенетической значимости представляют интерес для понимания патогенеза болезней, а также создают основу для разработки новых препаратов, способствующих предотвращению развития патологического процесса и/или лечению уже развившихся заболеваний [34, 36, 45–48].

Цель настоящего обзора заключалась в обобщении накопленных к настоящему времени данных о роли lncRNA и circRNA в развитии АА различной локализации.

Поиск научных публикаций проведён в зарубежных (PubMed) и отечественных (eLibrary) электронных библиотеках. В качестве ключевых слов для поиска выступали отдельные термины/обозначения/заболевания/гены и их сочетания: аневризма аорты, аневризма грудной аорты (торакальная АА), аневризма брюшной аорты (абдоминальная АА), длинные некодирующие РНК, конкурирующая эндогенная РНК.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ lncRNA ПРИ АНЕВРИЗМЕ АОРТЫ

Одним из первых этапов изучения роли lncRNA при АА является поиск дифференциально

экспрессирующихся генов (ДЭГ), кодирующих данный класс РНК. До середины 2010-х гг. подобного рода исследований на уровне транскриптома при АА практически не проводилось [49]. Поэтому к настоящему времени в связи с непродолжительным периодом исследований (менее 10 лет) опубликовано небольшое число работ, посвящённых анализу экспрессионных профилей lncRNA при АА (табл. 1).

При проведении транскриптомных исследований чаще исследовались образцы тканей аорты от пациентов с ААА, чем с ТАА, и реже анализировались lncRNA в образцах крови [50]. В целом, наблюдается большой разброс в оценках числа ДЭГ lncRNA и circRNA и в соотношении генов с повышенным и пониженным уровнем экспрессии в образцах от пациентов с данными патологиями (табл. 1).

Наибольшее число ДЭГ lncRNA (1105) зарегистрировано между тканями при спорадической форме ТАА и нормальной тканью аорты, причём наиболее часто регистрировали снижение экспрессии (954 lncRNA с порогом кратности различий < 0,5), по сравнению с увеличением (151 lncRNA с кратностью различий > 2,0) экспрессии генов lncRNA [52]. При расслоении грудной аорты и при аневризме восходящего отдела грудной аорты число зарегистрированных ДЭГ было меньше, и не столь выражены были различия по числу генов lncRNA с повышенным и пониженным уровнем экспрессии [46, 51]. В частности, 269 генов lncRNA были aberrантно экспрессированы (159 с повышенной и 110 с пониженной экспрессией) при расслоении грудной аорты человека [46], 147 – при ТАА (в том числе 104 были гипер- и 43 гипоекспрессированы) [51].

При ААА в ткани аорты число ДЭГ lncRNA превышало несколько тысяч, но меньшее их количество регистрировали для circRNA (табл. 1). Кроме того, изменённые профили экспрессии lncRNA при развитии ААА были установлены не только в ткани аорты [53–55], но и в крови пациентов, причём различия в образцах крови наблюдали между тремя группами сравнения: между пациентами с ААА до и после эндоваскулярного восстановления АА, а также между данными группами пациентов и индивидами с непоражёнными артериями [50]. В крови пациентов с АА регистрировали изменения и для других lncRNA: выявлено снижение в плазме крови пациентов с ТАА уровней lncRNA *LUCAT1* (уровень данной lncRNA снижался и в ткани аорты) и *SMILR* [63], увеличение в периферической крови пациентов с ААА уровней lncRNA *NEAT1* [64]. Более чем в 6 раз был повышен уровень *HIF1A-AS1* в крови пациентов с ТААА [65]. Эти данные указывают на то, что при развитии АА возможны системные изменения в профилях

Таблица 1. Дифференциальная экспрессия lncRNA и circRNA при аневризме аорты

Патология#	Объект исследования	lncRNA/circRNA*		
		всего ДЭГ	уровень экспрессии	
			повышен	снижен
РТА [46]	человек, ткань аорты	269	159	110
ТАА [51]	человек, ткань восходящей аорты	147	104	43
СТАА [52]	человек, ткань восходящей аорты	1105	151	954
ААА [53]	человек, ткань аорты	3688	1582	2106
ААА [54]	человек, ткань аорты, реанализ данных [53]	2093	896	1197
ААА [55]	человек, ткань аорты	2976	1352	1624
ААА [56]	человек, ткань аорты	2046	425	1621
ААА, 3 группы сравнения: N – норма; SQ – до эндоваскулярного восстановления АА; SH – после эндоваскулярного восстановления АА [50]	человек, кровь, 3 группы сравнения: SH – SQ – N	179		
	человек, кровь, SH – SQ	353	167	186
	человек, кровь, SH – N	341	214	127
	человек, кровь, SQ – N	327	216	111
	человек, кровь, 3 группы сравнения: SH – SQ – N	440*		
	человек, кровь, SH – SQ	138*	57*	81*
	человек, кровь, SH – N	162*	47*	115*
	человек, кровь, SQ – N	167*	71*	96*
ААА [57]	человек, ткань аорты	65*	30	35
Экспериментальная ААА [58]	мыши, ткань аорты	413*	271*	142*
ААА [59]/[60]/[61]/[62]	ткань аорты: GSE144431	27*/382*/517*/142*	17*/-/225*/-	10*/-/292*/-

Примечание. # Для всех случаев, за исключением специально отмеченных, сравнение проводилось между образцами с АА и без АА; РТА – расслоение грудной аорты; ТАА – аневризма торакальной аорты, СТАА – спорадические случаи аневризмы торакальной аорты, ААА – аневризма абдоминальной аорты. * Отмечены данные, полученные для circRNA; через «/» приведены оценки разных авторов исследований, полученные на основании анализа идентичных источников данных. GSE – номер первичных данных из Базы данных Национального центра биотехнологической информации по экспрессии генов (NCBI_GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>).

экспрессии регуляторных РНК (в том числе и lncRNA), выходящих за границы поражённых тканей.

Из приведённых материалов (табл. 1) следует, что число ДЭГ lncRNA и circRNA может существенно различаться по данным разных авторов. Оценки числа ДЭГ могут различаться в разных публикациях в связи со специфичностью использованных подходов и критериев для выделения таких генов (как это наблюдается для circRNA при

реанализе данных GSE – см. табл. 1), а также могут зависеть от клинических особенностей включённых в выборки пациентов. Wang J. et al. [58] в экспериментальной модели ААА у мыши при использовании в качестве критерия отнесения к ДЭГ кратности различий между сравниваемыми группами в пределах 2–5 раз регистрировали 186 circRNA с повышенным уровнем экспрессии и 109 circRNA – с пониженным, при кратности различий в 5–10 раз – 65 и 28 circRNA соответственно,

а при кратности различий более чем в 10 раз таких *circRNA* было выявлено 20 и 5 соответственно. При анализе подгрупп пациентов с ТАА с учётом сопутствующей патологии установлен более высокий уровень экспрессии *lncRNA lnc-HLTF-5* в подгруппе с гипертонией, чем в подгруппе без данной патологии [51].

В ряде транскриптомных исследований, наряду с анализом *lncRNA/circRNA*, оценивались изменения уровня экспрессии мРНК и микроРНК, что позволило выявить скоррелированные изменения уровней для различных типов РНК и установить потенциальные регуляторные сети. Так, на основании ДЭГ ткани аорты при спорадической ТАА была сформирована сеть, включающая 277 *lncRNA* и 50 мРНК (корреляция по уровню экспрессии составила $> 0,97$), которая состояла из 327 узлов и 514 связей (рёбер) [52]. Сеть, состоящая из 416 узлов и включающая 573 пары совместно экспрессирующихся *lncRNA* и мРНК, была сформирована для ДЭГ в ткани аорты при ААА, причём для 371 пары *lncRNA* и мРНК была характерна положительная, а для 202 пары – отрицательная корреляция по уровню экспрессии [53], что предполагает возможное участие данных *lncRNA* в формировании сетей *ceRNA*. В другом исследовании [50] для ДЭГ в ткани при ААА установлена сеть из 15 *lncRNA*, 63 микроРНК и 57 мРНК.

Tian L. et al. [54] создали две сети, отличающиеся по направленности изменений уровня экспрессии *lncRNA*, микроРНК и мРНК: одну сеть с «активирующей» регуляцией уровня мРНК при помощи *lncRNA* (повышен уровень мРНК и *lncRNA*, понижен уровень микроРНК) и вторую – с «ослабляющей» регуляцией (понижен уровень мРНК и *lncRNA*, повышен уровень микроРНК). «Активирующая» сеть *lncRNA*/микроРНК/мРНК содержала 38 *lncRNA*, 374 мРНК, 27 микроРНК и 2021 связь (ребро), тогда как сеть с «ослабляющей» регуляцией включала 28 *lncRNA*, 238 мРНК, 12 микроРНК и 729 рёбер.

На основании анализа профилей экспрессии наборов данных GSE57691 (образцы аорты от пациентов с ААА и здоровых доноров), представленных в базе Gene Expression Omnibus, были выявлены 9 дифференциально экспрессирующихся *lncRNA* [66]. Из числа этих *lncRNA* 5 (*TTTY7B*, *HCG27*, *MIAT*, *TTTY4C*, *SNHG3*) являлись узловыми в сети взаимодействия *lncRNA*/микроРНК/мРНК (сеть также включала 34 микроРНК, 112 мРНК и 275 рёбер (связей)). Несколько сетей были сформированы с участием *circRNA* для ДЭГ при ААА, их структура различалась по данным разных исследователей и была представлена следующими компонентами: 19 *circRNA*, 68 микроРНК и 36 мРНК [61]; 3 *circRNA*, 4 микроРНК и 17 мРНК [60]; 79 *circRNA*, 21 микроРНК и 49 мРНК [50].

Таким образом, при развитии АА вне зависимости от локализации патологического процесса регистрируют изменения по уровню экспрессии некодирующих регуляторных РНК. При этом наблюдается скоррелированность изменчивости уровня различных классов РНК, и с учётом структурных особенностей данных молекул были сформированы сети, в которых *lncRNA* и *circRNA* выступают в качестве *ceRNA*.

Формирование различных функциональных сетей между молекулами РНК разных классов (*lncRNA*, *circRNA*, микроРНК и мРНК) может отражать различные аспекты функционирования клеток и тканей, в том числе и универсальных, не связанных с развитием патологии. Поэтому важным этапом является выявление тех звеньев сети, которые значимы для развития или прогрессирования патологии. В дальнейшем среди ДЭГ *lncRNA/circRNA* и выявленных сетей взаимодействия был проведён поиск высокоспецифичных и/или функционально значимых для патогенеза АА различной локализации регуляторных РНК и патогенетически значимых метаболических путей, в которые они вовлечены [46, 52, 54, 55, 62].

СВЯЗЬ *lncRNA* И *circRNA* С ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ ПРИ АНЕВРИЗМЕ АОРТЫ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Развитие АА наблюдается вследствие изменения структурно-функциональных особенностей гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов, ремоделирования внеклеточного матрикса и, в определённой степени, активации воспалительных процессов. Поэтому при аневризме на молекулярном уровне регистрируют патогенетически значимые изменения структуры генов и функционирования кодируемых ими белковых продуктов, связанных именно с данными компонентами аорты (табл. 2). Соответственно, можно ожидать, что именно на уровне данных клеток и молекул будут наблюдаться значимые регуляторные события с участием *lncRNA* и *circRNA*. Действительно, согласно как биоинформатическим, так и экспериментальным исследованиям, *lncRNA*, уровень которых меняется при развитии АА, потенциально (через формирование *ceRNA*-сетей) могут вовлекаться в регуляцию экспрессии генов, продукты которых участвуют в патогенезе данной ортопатии. Так, Tian L. et al. [54] установили, что при ААА пять ключевых *lncRNA* (взаимодействуют более чем с 5 различными микроРНК) с повышенным уровнем в ткани аорты (*NEAT1*, *CDKN2B-AS1*, *SCARNA10*, *AC005224.4*, *SENTP3-EIF4A1*) участвуют в регуляции передачи сигнала, фосфорилировании аминокислот белков, в иммунном ответе,

Таблица 2. Патогенетически значимые для развития АА структурные компоненты, метаболические пути и биохимические маркеры (по литературным источникам [3, 6, 23, 49, 67])

Класс маркеров	Показатели
Основные структурные компоненты	– гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС); – эндотелиальные клетки; – эластические волокна; – внеклеточный матрикс; – Т-, В-лимфоциты, макрофаги
Патологические процессы и проявления на молекулярном, клеточном и гистологическом уровнях	– апоптоз ГМКС и уменьшение количества ГМКС; – изменение функции ГМКС (переход с сократительного на синтетический фенотип); – накопление в ГМКС фибриллина, фибронектина и тенасцина, снижение уровня данных белков во ВКМ; – нарушение связи ГМКС с эластическими волокнами; – разрушение эластических, коллагеновых волокон и других белков ВКМ; – образование кистообразных пространств, заполненных базофильным мукоидным веществом, накопление коллагена и гликозаминогликанов, гиалина; – фиброз, кальцификация, внеклеточное отложение жирных кислот; – экспрессия эндотелиальными клетками межклеточной адгезивной молекулы-1 (ICAM-1) и адгезивной молекулы клеток сосудов-1 (VCAM-1); – усиление пролиферации эндотелиальных клеток; – инфильтрация стенки аорты Т- и В-лимфоцитами, макрофагами; – дилатация и образование аневризм грудного отдела
Сигнальные пути	TGF- β 1/Smad2/3, TGFBR1/2, TGFB2/3, NOTCH1, ANGII, PI3K/AKT, MAPK, NF- κ B, BMP, WNT/ β -катенина, Ras, Ca ²⁺ , кальмодулина, RapI, рецептора Т-клеток
Белки, кодируемые генами, патогенные варианты которых приводят к развитию АА	– ГМКС-специфичный альфа-актин, ACTA2; – коллаген 3-го типа {↓}, COL3A1; – фибриллин-1 {ГМКС ↑, ВКМ ↓}, FBN1; – тяжёлая цепь миозина 11, MYH11; – киназа лёгкой цепи миозина, MYLK; – cGMP-зависимая протеинкиназа типа I, PRKG1; – трансформирующий фактор роста β 2-го и 3-го типов, TGFB2 и TGFB3; – внутриклеточный TGF-бета-фактор, SMAD3; – рецепторы 1-го и 2-го типов к TGF-β, TGFBR1 и TGFBR2; – белок цитоскелета филамин А, FLNA; – член 10 облегчённых переносчиков глюкозы, семейства растворённых переносчиков 2, SLC2A10; – протоонкоген, SKI; – бигликан, BGN; – лизин-оксидаза, LOX
Белки с доказанной патогенетической значимостью на биохимическом уровне	– молекулы клеточной адгезии – селектин L {↑}, SELP (CD62L); селектин P {↑}, SELP (CD62); межклеточная адгезивная молекула-1 {↑}, ICAM-1; адгезивная молекула клеток сосудов-1 {↑}, VCAM-1; – протеазы и их ингибиторы – матриксные металлопротеиназы {↑} MMP2, MMP9, MMP1; катепсины {↑} B/D/K/S, CTSB/CTSD/CTSK/CTSS; тканевые ингибиторы металлопротеиназ {↓} 1 и 2, TIMP1 и TIMP2; активатор плазминогена, урокиназа {↑}, PLAU; активатор плазминогена тканевого типа {↑}, PLAT; цистатин С {↓}, CST3; – цитокины, хемокины, маркеры воспаления – представитель β-хемокинов, MCP-1 (CCL2) {↑}; интерлейкины {↑}: IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, IL-23; фактор некроза опухоли-α, TNF-α {↑}; TNFα-конвертирующий фермент, TACE {↑}; – компоненты и функциональные молекулы внеклеточного матрикса – фибронектин, FN1 {в ГМКС ↑, во ВКМ ↓}; интегрин α5β1 {↓}, ITGA5; коллагеназа 1-го типа, MMP8 {↑}; коллаген 1-го типа, COL1A1 {↓}; трансформирующий фактор роста β, TGFB1 {↑}; инсулиноподобный фактор роста, IGF1 {↓}; белки 1-го {↑} и 3-го {↑} типов, связывающие IGF1, IGFBP-1 и IGFBP-3; – эндотелиальные клетки – тенасцин Х, TNXB {в ГМКС ↑, во ВКМ ↓}; фактор роста эндотелия сосудов В, VEGFB {↑}; – регуляторы неоангиогенеза – ангиопоэтины 1 и 2, ANGPT1 и ANGPT2; рецептор ангиопоэтинов 2, TEK

Примечание. {↑} и {↓} отмечены соответственно увеличение и снижение уровня указанных белков при развитии АА.

апоптозе/анти-апоптозе и других процессах, а lncRNA с пониженной экспрессией (*ZNRD1-AS1*) – в регуляции транскрипции, клеточной пролиферации, развитии мышц и сердца, дифференцировке клеток, адгезии между клеткой и матриксом.

При анализе обогащения дифференциально экспрессирующихся при AAA генов, включённых в ceRNA-сети, установлено, что повышенный уровень экспрессии (4 пары circRNA – мРНК) был характерен для генов, задействованных по генной онтологии (GO) в таких путях, как «иммунный ответ», «воспалительная реакция» и «активность хемокинов», по KEGG – «взаимодействие цитокин-цитокиновых рецепторов» и «сигнальный путь хемокинов», а пониженный уровень (5 пар circRNA – мРНК) наблюдали для генов, значимых для процессов «сокращение мышц», «Z-диск», «связывание актина», «сокращение гладких мышц сосудов» и «метаболизм тирозина» [62]. Среди генов с повышенной экспрессией были *CD8A*, кодирующие субъединицу α рецептора IL-10 (*IL10RA*), семафорин 4A (*SEMA4A*) и белок, индуцирующий миграцию клеток и связывающий гиалуронан (*CEMIP*), среди генов с пониженной экспрессией – *ATON8*, *PRUNE2*, кальпонин 1 (*CNN1*), транскрипционный фактор *ZBTB16*, склеростин (*SOST*), *TMEM47*, *FBXO32* и ядерный фактор 1A (*NF1A*) [62]. Продукты, кодируемые данными генами, вовлечены в разнообразные метаболические пути, в том числе и значимые для патогенеза АА.

Транскрипционный фактор АТОН8 участвует в регуляции дифференцировки эндотелиальных клеток, *SEMA4A* является активатором Т-клеточного иммунитета и подавляет опосредованные фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток (*in vitro*) и ангиогенез (*in vivo*), *PRUNE2* вовлечён в процессы апоптоза, трансформацию клеток и синаптические функции, *CNN1* регулирует пролиферацию ГМКС, *TMEM47* – организацию клеточных соединений в эпителиальных клетках, *CEMIP* – эпителиально-мезенхимальный переход (источники: База данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) [68]).

По данным Wang S. et al. [57], дифференциально экспрессирующиеся circRNA в ткани аорты при AAA потенциально значимы для регуляции генов, задействованных в биологических процессах «клеточная адгезия», «воспалительная реакция», «организация ВКМ», «разборка ВКМ», «регуляция разборки ВКМ» и «регуляция сборки ВКМ», основными клеточными компонентами были «ВКМ», «клеточное соединение», «белки ВКМ» и «внеклеточная область», по KEGG обогащены пути, связанные с ВКМ, включая сигнальный путь TNF, сигнальный путь NF- κ B, взаимодействие ЕСМ-рецептора и сигнальный путь PI3K-Akt.

По данным Nie H. et al. [66], при AAA пять дифференциально экспрессирующихся lncRNA (*TTTY7B*, *HCG27*, *MIAT*, *TTTY4C*, *SNHG3*), включённых в ceRNA-сети, участвуют в трансляции генов, кодирующих продукты, вовлечённые в связывание белков, передачу сигнала, транскрипцию ДНК и РНК, развитие и дифференцировку клеток. В ткани аорты пациентов с AAA зарегистрирован повышенный уровень экспрессии lncRNA *NUDT6*, для которой *in vitro* показано, что сверхэкспрессия нарушает миграцию ГМКС, ограничивает их пролиферацию и усиливает апоптоз [69].

Наряду с результатами биоинформатического анализа на основании данных транскриптомных исследований, о потенциальной значимости отдельных lncRNA и circRNA в патогенезе АА могут свидетельствовать данные об их вовлечённости в функционирование ключевых клеточных участников патогенеза при развитии данной патологии. Например, установлено, что lncRNA *ANRIL* (известна также как *CDKN2B-AS1*) регулирует экспрессию генов, функционально связанных с ГМКС, *SENCR* ингибирует их миграцию, *LncAng362* (в настоящее время известна как *MIR222HG*) регулирует пролиферацию, *HIF1A-AS1* оказывает проапоптотический и антипролиферативный эффект на данные клетки (цит. по Duggirala et al. [49]). В дальнейшем значимость данных lncRNA в развитии АА получила подтверждение в других исследованиях. Так, установлено повышение уровня *HIF1A-AS1* в сыворотке пациентов с ТАА [70], в тканях аорты при ТАА [71] и при ТААА [65]. Подтверждено участие данной lncRNA в регуляции пролиферации, апоптоза и активности белков внеклеточного матрикса в ГМКС [65, 71, 72]. В частности, *in vitro* показано, что подавление *HIF1a-AS1* влияет на уровень апоптотических белков (приводит к снижению уровня экспрессии каспазы 3 и каспазы 8 и к повышению экспрессии *Bcl2*), защищает от апоптоза и стимулирует пролиферацию ГМКС, что указывает на участие данной lncRNA в патогенез ТААА [65].

В ряде исследований установлена вовлечённость lncRNA в детерминацию уровня матричных металлопротеиназ. Металлопротеиназы, в том числе и MMP2, являются важными участниками патогенеза АА [73, 74]. Повышение уровня MMP2 рассматривается в качестве ключевого события, происходящего во время развития ААА [74]. Среди дифференциально экспрессирующихся при АА – lncRNA *ENSG00000260135* (*MMP2-AS1*), являющаяся антисмысловым транскриптом для *MMP2* [46]. Уровень данной lncRNA повышен в ткани аорты при ТАА и расслоении аорты [75]. Ещё одна lncRNA, *RP11-465L10.10* (известна как *SLC12A5-AS1* и *MMP9 antisense RNA 1*), влияет на экспрессию *MMP9* через сигнальный путь NF- κ B и индуцирует

переключение фенотипа ГМКС с сократительного на синтетический [76].

Антисмысловые РНК часто вовлекаются в регуляцию экспрессии как своих генов-хозяев, так и других генов с помощью различных молекулярных механизмов [77]. В экспериментах *in vivo* (на мышинной модели ААА) и *in vitro* (на ГМКС аорты мыши) установлено, что при ААА уровень lncRNA *SENCR* снижен, тогда как сверхэкспрессия данной lncRNA не только подавляла апоптоз ГМКС, но и способствовала снижению экспрессии генов матриксных металлопротеиназ *MMP2* и *MMP9*, в то время как экспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (*TIMP-1*) увеличивалась (вследствие чего подавлялась деградация ВКМ), что приводило к ингибированию образования ААА [78].

Известны и другие lncRNA, участвующие в регуляции уровня матричных металлопротеиназ, в том числе *PVT1*. У человека и на модельных объектах при ААА в ткани аорты регистрировали увеличение уровня lncRNA *PVT1*, что сопровождалось усилением апоптоза ГМКС, разрушением ВКМ и переключением фенотипа ГМКС [79]. На мышинной модели показано, что подавление lncRNA *PVT1* отменяло вызванное ангиотензином II (AngII) развитие ААА, что сопровождалось ослаблением деградация ВКМ и воспаления, а также улучшением биохимических показателей (снижались уровни белков *MMP-1*, *MMP-9*, а также *TNF-α*, *IL-1β* и *IL-6*, увеличивался уровень *TIMP-1*) [79].

Под контролем lncRNA находятся и другие звенья патогенеза АА. lncRNA *CRNDE* подавляется в тканях ААА и AngII-стимулированных ГМКС (модель развития АА *in vitro*), а сверхэкспрессия данной lncRNA способствует пролиферации ГМКС и ингибирует клеточный апоптоз в ААА путём регуляции *Smad3* при участии *Bcl-3* (lncRNA *CRNDE*, связанная с *Bcl-3*, регулирует убиквитинирование *Smad3*) [80].

Для lncRNA *H19* характерен повышенный уровень экспрессии в образцах ткани аорты (у человека и у мышей) [81]. Сверхэкспрессия *H19 in vivo* усиливала сосудистое воспаление и индуцировала образование ААА, что подтверждалось ухудшением морфологии аорты, максимальными значениями диаметра аорты, деградацией эластина, экспрессией интерлейкина-6 (*IL-6*) и макрофагального хемоаттрактантного белка-1 (*MCP-1*) и макрофагальной инфильтрацией, тогда как подавление *H19* приводило к противоположным эффектам [81]. При нокдауне *HOTAIR* регистрировали снижение экспрессии коллагена I и III типов на уровне как мРНК, так и белка (что указывает на вовлечённость данной lncRNA в ремоделирование ВКМ), а также наблюдали апоптоз и снижение пролиферации клеток [52].

Сверхэкспрессия lncRNA *GAS5* индуцировала апоптоз ГМКС и подавляла их пролиферацию, тем

самым благоприятствуя образованию ААА в мышинных моделях [82], а *circCdy1* способствовала развитию CaCl_2 - и AngII-индуцированных ААА через поляризацию M1 и развитие воспаления M1-типа путём связывания *IRF4* и ингибирования его проникновения в ядро клетки [83].

В некоторых исследованиях показано изменение уровня lncRNA в ответ на воздействие эндогенных факторов, значимых при развитии АА, а также взаимодействия между lncRNA и генами, патогенные варианты которых способствуют развитию АА [84–86]. Так, в крови пациентов с синдромом Лоеса–Дитца (при котором часто развивается ТАА) сверхэкспрессируется lncRNA *AK056155*, причём экспрессия данной lncRNA усиливалась при воздействии $\text{TGF-}\beta 1$ (показано *in vitro*) [87] – одного из ключевых участников патогенеза ТАА на молекулярном уровне [88].

Установлена положительная корреляция по уровню экспрессии между lncRNA *ENSG00000269936* и *MAP2K6* (повышен уровень), а также между lncRNA *1421* и *FBLN5*, *ACTA2*, *TIMP3* (понижен уровень) у пациентов с расслоением грудной аорты [46]. Гены *FBLN5* и *ACTA2* (кодируют белки, участвующие в сокращении гладкомышечных клеток) с пониженной экспрессией отнесены к категории генетически и/или эпигенетически значимых для риска развития АА [21], а для гена *ACTA2* описаны патогенные варианты с доказанной значимостью для развития ТАА [89].

Приведённые в настоящем разделе данные свидетельствуют о том, что ДЭГ lncRNA и circRNA задействованы в широком спектре патогенетически значимых для развития АА процессов. Отмечается также связь уровня lncRNA и circRNA с клиническими и диагностически значимыми для АА показателями. Li Y. et al. [51] установлена положительная корреляция уровня lncRNA *HLTF-5* с расширенным диаметром восходящей аорты и уровнем *MMP9* у пациентов с ТАА. У пациентов со спорадической ТАА в поражённой ткани восходящего отдела аорты регистрировали снижение уровня lncRNA *HOTAIR*, и её уровень отрицательно коррелировал с диаметром аорты [52]. Морфологические особенности аорты зависели от уровня lncRNA *H19* [81].

Клиническая значимость lncRNA показана и на модельных объектах (на мышах). Нокдаун lncRNA *PVT1* (уровень которой повышен в ткани аорты при ААА) обращал вспять вызванные AngII изменения, связанные с ААА (такие как расширение диаметра аорты, утолщение адвентиции, потеря эластина в аорте, усиленный апоптоз клеток аорты, повышение уровня *MMP2*, *MMP9*, снижение уровня *TIMP-1*, увеличение уровня провоспалительных цитокинов) [79]. Усиление экспрессии *circChordc1* (уровень которой снижен в ткани аорты при ААА) вызывало существенное уменьшение

максимального диаметра брюшной аорты, и в группе со сверхэкспрессией данной кольцевой РНК практически не регистрировались случаи развития ААА и разрыва аорты [90].

Таким образом, получены убедительные данные о вовлечённости lncRNA и circRNA в регуляцию патогенетически значимых для развития АА метаболических путей и функционирование ключевых структурных компонент аорты. Поэтому важной представляется детализация молекулярных механизмов, через которые реализуется участие данных регуляторных молекул в патогенезе ААА и ТАА.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ С УЧАСТИЕМ lncRNA И circRNA

Молекулярные процессы с участием lncRNA и circRNA описаны для различных патогенетически значимых звеньев и процессов развития АА, в том числе следующих: дисфункция ГМКС; переключение фенотипа ГМКС с сократительного на синтетический; нарушение миграции и дифференцировки ГМКС; дисфункция эндотелиальных клеток; жизнеспособность, пролиферация, апоптоз ГМКС; деградация ВКМ; воспалительная реакция;

Таблица 3. Функциональные взаимодействия между lncRNA и другими молекулами при АА

Исследуемые группы, ткани, клетки*	Сети ceRNA (lncRNA/микроРНК/мРНК) и другие молекулярные взаимодействия lncRNA	Чувствительные к изменению уровня lncRNA патогенетически значимые звенья и процессы
ТАА с мутациями в генах сигнального пути TGF- β и цитоскелета, ГМКС [88]	HDAC9 + MALAT1 [NEAT1] $\uparrow$ + BRG1 [SMARCA4]	дисфункция ГМКС $\uparrow$, экспрессия генов сократительных белков $\downarrow$
ТАА, ГМКС аорты, первичные ГМКС аорты [91]	NEAT1 $\uparrow$ /miR-324-5p/RAN	пролиферация $\downarrow$, апоптоз $\uparrow$
ТАА, кровь, ГМКС, ткань аорты [92]	XIST $\uparrow$ /miR-193a-5p/KLF7	пролиферация $\downarrow$, апоптоз $\uparrow$
ГМКС (крысы, мыши, человек) [93]	Xist $\uparrow$ /miR-29b-3p/Eln	апоптоз $\uparrow$
ТАА, ГМКС [46]	XIST $\uparrow$ /hsa-miR-17-5p/p21	пролиферация
Синдром Лоеса–Дитца, эндотелиальные клетки периферической крови [87]	TGF- β 1 [TGFB1] $\rightarrow$ AK056155	риск формирования АА через сигнальный путь АКТ/PI3K
ТАА, ГМКС аорты [94]	LOXL1-AS $\uparrow \rightarrow$ Giver $\uparrow$	пролиферация $\uparrow$, апоптоз $\downarrow$ (экспрессия Bcl-2 $\uparrow$)
ТАА, ткани аорты [95]	MIAT $\uparrow$ /miR-145/p-Akt (сигнальный путь PI3K/Akt)	жизнеспособность клеток $\uparrow$, апоптоз $\downarrow$ (экспрессия антиапоптотических белков Bcl-2 $\uparrow$ и Bcl-xl $\uparrow$)
ТАА, ткань аорты, сыворотка, ГМКС [96]	H19 $\uparrow$ /miR-1-3p/ADAM10	пролиферация $\downarrow$, апоптоз $\uparrow$, деградация ВКМ $\uparrow$
ТАА, ГМКС [71]	HIF1A-AS1 $\uparrow$ /let-7g/APAF1	пролиферация $\downarrow$, апоптоз $\uparrow$, деградация ВКМ $\uparrow$ (экспрессия белков ВКМ)
ТАА, медиа аорты [72]	BRG1 [SMARCA4] $\uparrow \rightarrow$ HIF1A-AS1 $\uparrow$; BRG1 [SMARCA4] + HIF1A-AS1	пролиферация $\downarrow$, апоптоз $\uparrow$
ТАА, сыворотка, ГМКС [70]	HIF1A-AS1 $\uparrow$ /.../CASP3 $\uparrow$, CASP8 $\uparrow$, Bcl2 $\downarrow$	пролиферация $\downarrow$, апоптоз $\uparrow$

Таблица 3 (продолжение)

Исследуемые группы, ткани, клетки*	Сети ceRNA (lncRNA/микроРНК/мРНК) и другие молекулярные взаимодействия lncRNA	Чувствительные к изменению уровня lncRNA патогенетически значимые звенья и процессы
ТАА/РА, ткань сосудов, ГМКС [76]	RP11-465L10.10 [SLC12A5 и MMP9 antisense RNA 1] ↑/.../MMP9 (через сигнальный путь NF-κB)	переключение фенотипа ГМКС с сократительного на синтетический
ТАА, ткань аорты [55]	RP11-465L10.10 [SLC12A5 и MMP9 antisense RNA 1] ↑ + NF-κappaBp50 + MZF1/.../MMP9	–
Модель ТАА <i>in vivo</i> (мышь Fbn1C1039G/+), ГМКС аорты [97]	Sox2ot ↑/ <i>mmu</i> -miR-330-5p/ <i>Myh11</i>	пролиферация ↓, апоптоз ↑
ТАА, ГМКС [98]	HOXA-AS2 ↑/miR-520d-3p/ KIAA1522 [NHSL3] ; HOXA-AS2 + IGF2BP3 → стабилизация мРНК KIAA1522 [NHSL3]	дифференцировка клеток, пролиферация ↑, апоптоз ↓
ААА, ГМКС [99]	LUCAT1 ↑/miR-199a-5p/MYRF	пролиферация ↓, апоптоз ↑
ААА, ГМКС, кровь [64]	NEAT1 ↑/miR-30d-5p/ADAM10	пролиферация ↓, апоптоз ↑, воспалительная реакция ↑ (TNF-α ↑, IL-6 ↑, IL-1β ↑); окислительный стресс ↑
ААА, ГМКС [100]	STAT3 ↑ → NEAT1 ↑/miR-4688/TULP3	пролиферация ↓, апоптоз ↑
ААА, эндотелиальные клетки [85]	(IL-6 + ERK [MAPK1]) → MALAT1 [NEAT1] ↑/ ... /NOX2 [CYBB]	дисфункция эндотелиальных клеток ↑
ААА, ГМКС [66]	SNHG5 ↓/miR-205-5p/SMAD4	пролиферация ↓, миграция ↓, апоптоз ↑
Модель ААА, ГМКС (мышь) [101]	XIST ↑/miR-762/MAP2K4	пролиферация ↓, апоптоз ↑
ААА, сыворотка [102]	XIST ↑/miR-1264/WNT5A (регуляция сигнального пути WNT/β-катенин)	пролиферация ↓, апоптоз ↑
Модель ААА, ГМКС (мышь) [79]	PVT1 ↑/ ... /MMP2 ↑, MMP9 ↑, TIMP1 ↓	апоптоз ↑, разрушение ВКМ ↑, переключение с сократительного на синтетический фенотип ГМКС, усиление воспаления (TNF-α ↑, IL-1β ↑ и IL-6 ↑)
ААА, ткань аорты, ГМКС [103]	PVT1 ↑/miR-3127-5p/NCKAP1L	пролиферация ↓, апоптоз ↑, воспаление ↑
РА/ГМКС аорты человека [104]	PTENP1 ↑/miR-21/PTEN → Akt ↓ (сигнальный путь PI3K/Akt)	пролиферация ↓, апоптоз ↑
Модель ААА, ткань аорты, ГМКС (мышь) [78]	SENCR ↓/.../MMP2 ↑, MMP9 ↑, TIMP1 ↓	апоптоз ↑, разрушение ВКМ ↑
ААА, ткань аорты, ГМКС (человек, мышь) [81]	H19 ↑/let-7a/IL-6	воспаление сосудов ↑, MCP-1 ↑, IL-6 ↑, ухудшение морфологии аорты, диаметр аорты ↑, деградация эластина ↑, макрофагальная инфильтрация ↑
Модель ААА, ГМКС (мышь, мини-свиньи) [105]	(H19 ↑ + Sp1) → (HIF1α ↑ + Mdm2) → p53↑	пролиферация ↓, апоптоз ↑
ААА, ГМКС (человек, мышь) [69]	NUDT6 ↑ + CSRP1 ↓ ... FGF2 ↓, αSMA [ACTA2] ↓	нарушение миграции и дифференцировки ГМК, пролиферация ↓, апоптоз ↑

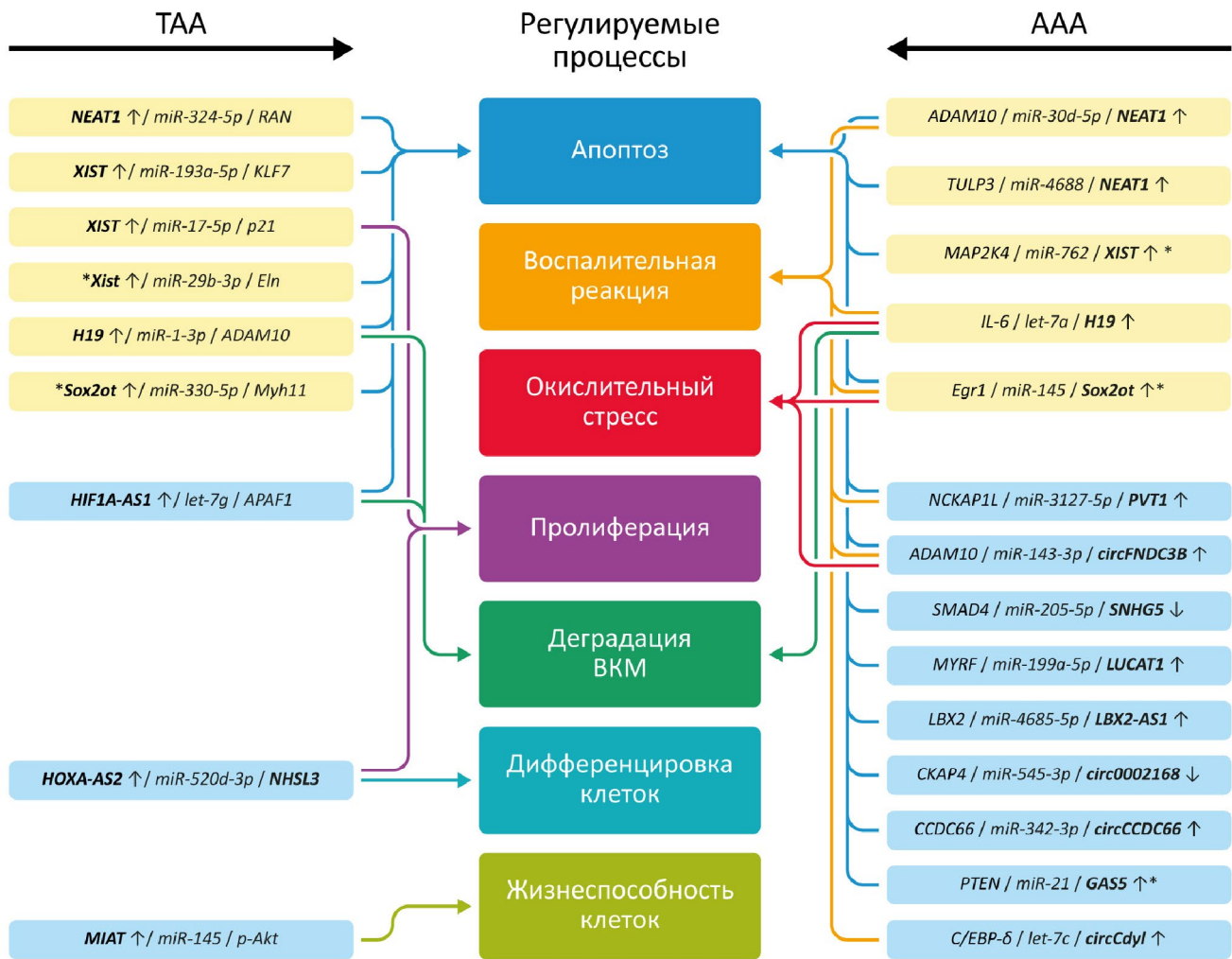
Таблица 3 (окончание)

Исследуемые группы, ткани, клетки*	Сети ceRNA (lncRNA/микроРНК/мРНК) и другие молекулярные взаимодействия lncRNA	Чувствительные к изменению уровня lncRNA патогенетически значимые звенья и процессы
Модель AAA, ГМКС (мышь) [106].	Sox2ot ↑/miR-145/Egr1	окислительный стресс ↑, воспаление ↑, апоптоз ↑
AAA, ткань аорты (человек, мышь) [82]	GAS5 ↑/miR-21 ↑/PTEN ↑/Akt ↓; YBX1 ↑ → (GAS5 ↑ + YBX1 ↑) → p21 ↑ (более значимый путь); HIF-1α [HIF1A] ↑ → GAS5 ↑	пролиферация ↓, апоптоз ↑
ГМКС [107]	LBX2 → LBX2-AS1 ↑/miR-4685-5p/LBX2 ↑	пролиферация ↓, апоптоз ↑
AAA, макрофаги THP-1 [108]	circ0087352 ↑/hsa-miR-149-5p/IL-6, CCL2, TNF-α, IL-1β, NF-κB (сигнальный путь ERK/NF-κB, фосфорилирование IκB и NF-κB p65)	воспалительная реакция макрофагов ↑, апоптоз ↑
AAA, ткани аорты, ГМКС после воздействия Ang-II [109]	circFNDC3B ↑/miR-143-3p/ADAM10	воспаление ↑, IL-6 ↑, TNF-α ↑, апоптоз ↑, окислительный стресс ↑, пролиферация ↓
AAA, ткань аорты, ГМКС [110]	circ0002168 ↓/miR-545-3p/CKAP4	пролиферация ↓, апоптоз ↑
AAA (человек, мышь) [90]	circChordc1 ↓ + (ANXA2 ↓) → ослабление связывания ANXA2 + GSK3β [GSK3B]; ↑ взаимодействие GSK3β/β-катенин (↑ сигнальный путь GSK3β/β-катенин); circChordc1 ↓ + (виментин ↑)	пролиферация ↓, апоптоз ↑, α-SMA [ACTA2] ↓, каспаза 3 ↑, PH3 ↓; переключение фенотипа ГМКС (↓ сократительные маркеры, в т.ч. SM22 и кальпонин; ↑ экспрессия синтетических маркеров, в т.ч. виментина и остеопонтина)
AAA, ткани аорты, макрофаги, ГМКС, эндотелиальные клетки [83]	circCdy1 ↑/let-7c/C/EBP-δ [CEBPD]; circCdy1 ↑ + IRF4 → ингибирование входа IRF4 в ядро → поляризация M1	воспаление сосудов ↑, поляризация M1 ↑
AAA, ГМКС [111]	circCCDC66 ↑/miR-342-3p/CCDC66	пролиферация ↓, апоптоз ↑
AAA, ткани аорты [57]	circRBM33 ↑/miR-4268/EPHB2	усиление деградации ВКМ; MMP2 ↑; TIMP1 ↓
AAA, ткань аорты, модель AAA <i>in vitro</i> [112]	LINC00473 ↑/miR-212-5p/BASP1	пролиферация ↓, апоптоз ↑

Примечание. * Во всех случаях, кроме специально отмеченных, исследования проводились на биологических образцах от пациентов с аневризмой аорты (АА); ТАА – торакальная аневризма аорты; РА – расслоение аорты, ААА – абдоминальная аневризма аорты; ГМКС – гладкомышечные клетки сосудов; ВКМ – внеклеточный матрикс. Жирным шрифтом выделены lncRNA; lncRNA/микро-РНК/мРНК – ceRNA-сеть; «→» отмечено влияние одного маркера (взаимодействия маркеров) на другой; «↑» и «↓» указано направление изменения уровня lncRNA при АА, наблюдаемых *in vivo* или *in vitro*, а также направление изменения патогенетически значимых процессов при соответствующем изменении уровня lncRNA. В таблице приведены авторские обозначения lncRNA и белков, в квадратных скобках указаны принятые в настоящее время обозначения генов. «/.../» обозначены случаи наличия неизвестных промежуточных звеньев. Знаком «+» отмечены взаимодействия или совместные эффекты для указанных молекул.

макрофагальная инфильтрация; окислительный стресс; ухудшение морфологии стенки аорты (табл. 3, рисунок). В целом, клеточные компоненты, процессы (и участвующие в них молекулы), в которые вовлечены lncRNA и circRNA (табл. 3), согласуются с патогенетическими маркерами развития АА (табл. 2).

На молекулярном уровне установлены различные взаимодействия lncRNA (формирование сетей ceRNA; взаимодействие с другими lncRNA, белками, в том числе задействованными в эпигенетических модификациях) и механизмы (регуляция транскрипции, трансляции, стабилизация мРНК и других процессов, значимых для различных



Некоторые примеры вовлечённости ceRNA-сетей в регуляцию патологически значимых процессов в ГМКС (или с их участием) при торакальной (ТАА) и абдоминальной (ААА) аневризме аорты. Жирным шрифтом выделены lncRNA. ВКМ – внеклеточный матрикс. На жёлтом фоне приведены ceRNA-сети с участием общих для ТАА и ААА lncRNA, на голубом фоне – с участием специфичных для ТАА и ААА lncRNA. Стрелки указывают направление регуляции: от lncRNA через микроРНК к мРНК белок-кодирующих (и некодирующих) генов

сигнальных путей), через которые реализуются их эффекты (табл. 3). Большой интерес вызывают исследования по установлению ceRNA-сетей в связи с их привлекательностью для выявления новых лекарственных мишеней. Патогенетическая значимость и возможность управления развитием патологического процесса при АА для некоторых ceRNA-сетей была подтверждена экспериментально [99, 105, 111].

В большинстве случаев и при ААА, и при ТАА формирование ceRNA-сетей связано с такими патологическими процессами, как усиление апоптоза и снижение пролиферации (табл. 3, рисунок). При ТАА ceRNA-сети NEAT1/miR-324-5p/RAN [91], XIST/miR-193a-5p/KLF7 [92] и другие связаны с нарушением апоптоза и пролиферации ГМКС. Установлено проапоптотическое влияние lncRNA LUCAT1 (уровень повышен при ААА) на ГМКС посредством прямого связывания с miR-199a-5p, что приводит к

повышению уровня экспрессии регуляторного фактора миелина MYRF [99]. В сыворотке пациентов с ААА наблюдали увеличение уровня lncRNA XIST, функция которой заключалась в подавлении апоптоза и стимуляции пролиферации ГМКС аорты человека через сигнальный путь WNT/β-катенин посредством связывания miR-1264 и повышения экспрессии WNT5A [102]. CircFNDC3B, высокоэкспрессирующаяся в тканях ААА и обработанных AngII ГМКС (клеточная модель АА), действует как конкурирующая эндогенная РНК для miR-143-3p и тем самым приводит к повышению экспрессии ADAM10, что увеличивает цитотоксичность в ГМКС [109]. Сеть ceRNA circCCDC66/miR-342-3p/CCDC66 способна модулировать апоптоз и пролиферацию ГМКС при ААА [111].

Также ceRNA-сети оказались связаны с регуляцией воспалительных процессов и окислительного стресса (NEAT1/miR-30d-5p/ADAM10 [64],

H19/let-7a/IL-6 [81], *Sox2ot/miR-145/Egr1* [106] и др.), с активацией деградации ВКМ (*H19/miR-1-3p/ADAM10*, *H19/let-7a/IL-6* [81] и др. (табл. 3, рисунок).

Следует отметить несколько принципиальных моментов реализации эффектов lncRNA, в том числе и через ceRNA-сети (табл. 3, рисунок).

Во-первых, одна и та же lncRNA может приводить к аналогичным патологическим процессам посредством вовлечённости в разные ceRNA-сети, не только при АА разной, но и одной и той же локализации, как это было показано, в частности, для lncRNA *NEAT1*. Так, на апоптоз и пролиферацию ГМКС при ААА оказывали влияние ceRNA-сети *NEAT1/miR-4688/TULP3* [100] и *NEAT1/miR-30d-5p/ADAM10* [64], при ТАА – *NEAT1/miR-324-5p/RAN* [91].

Во-вторых, одна и та же lncRNA может вовлекаться в разные патологические процессы. Например, сети *H19/miR-1-3p/ADAM10* [96] и *HIF1A-AS1/let-7g/APAF1* [71] значимы не только для регуляции пролиферации и апоптоза, но и для деградации ВКМ при ТАА, а сеть *PVT1/miR-3127-5p/NCKAP1L* в ткани аорты при ААА – для регуляции пролиферации, апоптоза, воспаления [103].

Уровень матричных металлопротеиназ (включая MMP2, MMP9 и др.) оказался зависим от разных lncRNA, в том числе: *ADAM10* – от *H19*, *NEAT1* и *circFNDC3B*, а MMP2 и/или MMP9 – от *RP11-465L10.10* (*MMP9 antisense RNA 1*), *PVT1*, *SENCR* (детали – см. табл. 3). С другой стороны, *circ0005073* может связываться с рядом микроРНК (*miR-635*, *miR-527*, *miR-520h*, *miR-938* и *miR-518a-5p*) и тем самым влиять на уровень транскрипции разных белков – CCL2, SPP1 и UBA52 [59].

В-третьих, lncRNA чувствительны к воздействию различных молекулярных стимулов. Например, на уровень экспрессии lncRNA *NEAT1* (формирует ceRNA-сеть *NEAT1/miR-4688/TULP3* в ГМКС) влияет STAT3, действующий в качестве фактора транскрипции [100]. В некоторых случаях установлены петли положительной обратной связи, способствующие развитию АА. Так, показано, что lncRNA *LBX2-AS1* секвестрирует *miR-4685-5p*, способствуя тем самым экспрессии *LBX2* через механизм ceRNA, при этом *LBX2* может действовать как активатор транскрипции *LBX2-AS1* [107]. В то же время даже при взаимодействии одной lncRNA с одной микроРНК может наблюдаться каскад биохимических изменений [82, 108].

Помимо реализации своей функции через ceRNA-сети, lncRNA вовлечены в патогенетические звенья посредством взаимодействия с белками или вовлекаясь в регуляцию уровня других lncRNA. Например, повышенный апоптоз ГМК связан с цитоплазматическим взаимодействием между lncRNA *H19* и гипоксически индуцируемым фактором 1α (HIF1α) и последующей стабилизацией

p53, при этом в ядре клетки *H19* усиливает транскрипцию HIF1α посредством рекрутирования Sp1 в его промоторную область (установлены два сайта связывания Sp1: -66 и -79) [105]. Иными словами, значимые эффекты lncRNA *H19* в отношении АА реализуются через взаимодействие с молекулами различных функциональных классов как в цитоплазме, так и в ядре клетки [105].

Для ДЭГ *RP11-465L10.10* (*MMP9 antisense RNA 1*) установлено взаимодействие с MZF1, который является фактором транскрипции *MMP9* [55]. *circCdy1* не только формирует ceRNA-сеть *circCdy1/let-7c/C/EBP-δ* (*CEBPD*) в макрофагах, вызывая поляризацию M1, но и, взаимодействуя с регуляторным фактором интерферона 4 (IRF4), ингибирует его вход в ядро, что способствует развитию ААА [83]. *circChordc1*, уровень которой существенно снижен в ткани АА по сравнению с интактными артериями, за счёт связывания с виментином (VIM) и ANXA2 способна оптимизировать фенотип ГМКС, стимулировать рост данных клеток путём индукции деградации виментина и повышая активность пути GSK3β/β-катенина, что, в свою очередь, приводит к ослаблению ремоделирования стенки сосудов и препятствует прогрессированию АА [90].

В ГМКС lncRNA *HOXA-AS2* посредством рекрутирования IGF2BP3 способствует стабильности мРНК ещё одной lncRNA – *KIAA1522* [98]. Сверхэкспрессия lncRNA *LOXL1-AS* приводит к увеличению уровня другой lncRNA – *Giver* в ГМКС аорты человека (но избыточная экспрессия *Giver* не влияет существенно на уровень *LOXL1-AS*), при этом сверхэкспрессия данных lncRNA (*LOXL1-AS* и *Giver*) приводит к усилению пролиферации и ингибированию апоптоза ГМКС аорты человека [94].

Кроме того, являясь участниками эпигенетических процессов, lncRNA вовлекаются в эпигенетические события на других уровнях. *In vitro* показано, что lncRNA *HIF1A-AS* во взаимодействии со сверхэкспрессирующимся в меди аорты с ТАА ферментом ремоделирования хроматина BRG1 играет ключевую роль в регуляции пролиферации и апоптоза ГМКС, что, по мнению авторов, указывает на потенциальную значимость данного комплекса и входящей в его состав lncRNA *HIF1A-AS* в патогенезе аневризмы грудной аорты [72].

BRG1 вовлечён и в другие молекулярные сети с участием lncRNA. Так, установлено, что патогенные для АА варианты, приводящие к нарушению передачи сигналов TGF-β и/или цитоскелета ГМКС, приводят к образованию тройного комплекса, включающего гистоновую деацетилазу HDAC9, фермент ремоделирования хроматина BRG1 и lncRNA *MALAT1* [88]. При наличии патогенетически значимых вариантов в генах АА p.G357W *TGFR2* и p.R179H *ACTA2* наблюдали селективное

связывание данного тройного комплекса (HDAC9, BRG1 и *MALAT1*) с промоторами смубелина-1 (*SMTN1*), кальпонины (*CNN1*), винкулина (*VCL1*) и трансгелина (*SM22a*) [88].

Следует отметить, что для АА разной локализации – ТАА и ААА – наблюдалось перекрывание как между lncRNA (*LUCAT1*, *NEAT1*, *XIST*, *H19*, *Sox2ot*), так и регулируемыми ими не только процессами (пролиферация, апоптоз), но и молекулярными маркерами (белками – MMP2, MMP9, ADAM10, TIMP1, микроРНК – *miR-145*), но на настоящий момент не зарегистрировано полностью идентичных молекулярных путей, в частности, ceRNA-сетей (табл. 3, рисунок). Это согласуется с данными о различиях по значимости этиологических факторов в развитии ТАА и ААА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, посвящённые изучению длинных некодирующих/кольцевых РНК в патогенезе АА, имеют недавнюю историю – менее 10 лет. В то же время уже опубликован ряд обзорных работ, посвящённых анализу lncRNA при АА различной локализации [5, 30, 36, 49, 113, 114]. В данных обзорах рассматриваются либо отдельные lncRNA, либо длинные некодирующие РНК наряду с другими эпигенетическими маркерами. Так, в обзоре Gareev et al. [113] приводится сводка по 12 lncRNA, значимых для развития АА (5 lncRNA – для ТАА, 6 – для ТАА, 1 – для ТААА), но анализируются они с точки зрения их включённости в патогенез внутричерепных аневризм (в том числе и через возможную вовлечённость в регуляцию факторов риска данной патологии). Сравнение спектра lncRNA, значимых для АА различной локализации, в другой обзорной работе [114] также ограничивалось единичными молекулами данного класса: для ТАА – 6 lncRNA, для ААА – 8 lncRNA. В недавней публикации [36] рассматривалась роль lncRNA в развитии ААА наряду с другими эпигенетическими факторами. Во всех этих обзорах отмечается важная роль lncRNA в развитии данных аортопатий и актуальность продолжения подобного рода исследований.

Информация, приведённая в настоящем обзоре, свидетельствует о том, что происходит быстрое накопление данных как по спектру lncRNA и circRNA, уровень которых изменяется в поражённой ткани и в крови у пациентов с АА различной локализации, так и по перечню метаболических путей и клеточных процессов, в которые они вовлечены (что показано с использованием биоинформатических и экспериментальных подходов).

Несмотря на определённое сходство в клинической картине развития ТАА и ААА, а также общ-

ность для данных аортопатий некоторых ключевых патогенетических изменений на клеточном и молекулярном уровне (даже идентичность lncRNA и биохимических показателей, уровень которых изменяется при развитии патологии), до настоящего времени не выявлено полностью идентичных ключевых звеньев патогенеза (в частности, ceRNA-сетей). Это может быть связано как со специфичностью эмбрионального происхождения клеток различных регионов аорты, особенностями вклада различных этиологических факторов в риск развития ТАА и ААА, так и в целом с непродолжительностью исследований lncRNA при АА разной локализации.

В то же время уже сейчас полученные данные позволили авторам предложить ряд lncRNA и circRNA в качестве диагностических маркеров АА и перспективных мишеней для разработки новых лекарственных препаратов. В качестве диагностических маркеров при ААА предлагают использовать *ENST00000566954*, *ENST00000580897*, *T181556* [97]. Сниженный уровень lncRNA *LUCAT1* в плазме крови рассматривается в качестве перспективного диагностического маркера для выявления пациентов с ТАА [63]. Диагностической значимостью при ТАА и расслоении грудной аорты может обладать lncRNA *XIST* (особенно у мужчин, так как в норме данная lncRNA не выявляется) [46, 92].

Обсуждаются возможности разработки на основе некоторых lncRNA новых лекарственных препаратов для лечения АА [55, 78, 91]. Например, для лечения ТАА предлагают использовать lncRNA *Malat1* [88], *LINC00473* [97], *NEAT1* [91], *H19* [81, 96]. lncRNA *SNHG5* [66] рассматривают в качестве многообещающей мишени для терапии ААА, *RP11-465L10.10* – для лечения ТАА и её расслоения [76]. Маркеры, входящие в ceRNA-сеть с участием *hsa_circ_0081968*, *hsa_circ_0005073*, *hsa_circ_0011449* [60], а также ceRNA-сеть *PVT1/miR-3127-5p/NCKAP1L* [103], вызвали интерес исследователей с точки зрения разработки на их основе препаратов для лечения аневризм брюшной аорты.

Список кандидатных lncRNA и circRNA для диагностики АА различной локализации и разработки на их основе новых лекарственных препаратов не ограничен приведёнными выше. Более того, можно ожидать, что в ближайшие годы будет продолжен как поиск новых регуляторных РНК, информативных для данных целей, так и разработка на их основе лекарственных препаратов.

Вклад авторов. А.Н. Кучер – работа с источниками, дизайн статьи, написание текста статьи; Ю.А. Королёва – работа с текстом статьи и оформление; М.С. Назаренко – идея обзора, общая концепция, работа с текстом.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 122020300041-7.

Благодарности. Авторы выражают благодарность А.Н. Осипенко за помощь в оформлении иллюстрации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clouse, W. D., Hallett, J. W. J., Jr, Schaff, H. V., Gayari, M. M., Ilstrup, D. M., and Melton, L. J., 3rd (1998) Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study, *JAMA*, **280**, 1926-1929, doi: 10.1001/jama.280.22.1926.
2. Gillum, R. F. (1995) Epidemiology of aortic aneurysm in the United States, *J. Clin. Epidemiol.*, **48**, 1289-1298, doi: 10.1016/0895-4356(95)00045-3.
3. Isselbacher, E. M., Preventza, O., Hamilton Black, J., 3rd, Augoustides, J. G., Beck, A. W., et al. (2022) 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the american heart association/american college of cardiology joint committee on clinical practice guidelines, *Circulation*, **146**, e334-e482, doi: 10.1161/CIR.0000000000001106.
4. Golledge, J., Krishna, S. M., and Wang, Y. (2022) Mouse models for abdominal aortic aneurysm, *Br J. Pharmacol.*, **179**, 792-810, doi: 10.1111/bph.15260.
5. Li, Y., and Maegdefessel, L. (2017) Non-coding RNA contribution to thoracic and abdominal aortic aneurysm disease development and progression, *Front. Physiol.*, **8**, 429, doi: 10.3389/fphys.2017.00429.
6. Пальцева, Е. М. (2015) Аневризмы аорты: этиология и патоморфология, *Молекулярная медицина*, **4**, 3-10.
7. Quintana, R. A., and Taylor, W. R. (2019) Cellular mechanisms of aortic aneurysm formation, *Circ. Res.*, **124**, 607-618, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313187.
8. Bararu Bojan Bararu, I., Pleșoianu, C. E., Badulescu, O. V., Vlădeanu, M. C., Badescu, M. C., et al. (2023) Molecular and cellular mechanisms involved in aortic wall aneurysm development, *Diagnostics (Basel)*, **13**, 253, doi: 10.3390/diagnostics13020253.
9. Zhang, L., Issa Bhaloo, S., Chen, T., Zhou, B., and Xu, Q. (2018) Role of resident stem cells in vessel formation and arteriosclerosis, *Circ. Res.*, **122**, 1608-1624, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313058.
10. D'Amico, F., Doldo, E., Pisano, C., Scioli, M. G., Centofanti, F., et al. (2020) Specific miRNA and gene deregulation characterize the increased angiogenic remodeling of thoracic aneurysmatic aortopathy in marfan syndrome, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 6886, doi: 10.3390/ijms21186886.
11. Lionakis, N., Briasoulis, A., Zouganeli, V., Koutoulakis, E., Kalpakos, D., et al. (2023) Coronary artery aneurysms: comprehensive review and a case report of a left main coronary artery aneurysm, *Curr. Probl. Cardiol.*, **48**, 101700, doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101700.
12. Monda, E., Lioncino, M., Verrillo, F., Rubino, M., Caiazza, M., et al. (2023) The Role of Genetic testing in patients with heritable thoracic aortic diseases, *Diagnostics (Basel)*, **13**, 772, doi: 10.3390/diagnostics13040772.
13. Biddinger, A., Rocklin, M., Coselli, J., and Milewicz, D. M. (1997) Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study, *J. Vasc. Surg.*, **25**, 506-511, doi: 10.1016/s0741-5214(97)70261-1.
14. Coady, M. A., Davies, R. R., Roberts, M., Goldstein, L. J., Rogalski, M. J., et al. (1999) Familial patterns of thoracic aortic aneurysms, *Arch. Surg.*, **134**, 361-367, doi: 10.1001/archsurg.134.4.361.
15. Albornoz, G., Coady, M. A., Roberts, M., Davies, R. R., Tranquilli, M., et al. (2006) Familial thoracic aortic aneurysms and dissections-incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns, *Ann. Thorac. Surg.*, **82**, 1400-1405, doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.098.
16. Pyeritz, R. E. (2014) Heritable thoracic aortic disorders, *Curr. Opin. Cardiol.*, **29**, 97-102, doi: 10.1097/HCO.0000000000000023.
17. Duarte, V. E., Yousefzai, R., and Singh, M. N. (2023) Genetically triggered thoracic aortic disease: who should be tested?, *Methodist DeBakey Cardiovasc J.*, **19**, 24-28, doi: 10.14797/mdcvj.1218.
18. Krywaczyk, A., Rodriguez, E. R., Tan, C. D., and Gilson, T. (2023) Thoracic aortic aneurysm and dissection: review and recommendations for evaluation, *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, **44**, 69-76, doi: 10.1097/PAF.0000000000000819.
19. Mangum, K. D., and Farber, M. A. (2020) Genetic and epigenetic regulation of abdominal aortic aneurysms, *Clin. Genet.*, **97**, 815-826, doi: 10.1111/cge.13705.
20. Gouveia E Melo, R., Silva Duarte, G., Lopes, A., Alves, M., Caldeira, D., et al. (2022) Incidence and prevalence of thoracic aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis of population-based studies, *Semin. Thorac. Cardiovasc Surg.*, **34**, 1-16, doi: 10.1053/j.semtevs.2021.02.029.

21. Kim, H. W., and Stansfield, B. K. (2017) Genetic and epigenetic regulation of aortic aneurysms, *Biomed. Res. Int.*, **2017**, 7268521, doi: 10.1155/2017/7268521.
22. Gouveia E Melo, R., Silva Duarte, G., Lopes, A., Alves, M., Caldeira, D., et al. (2020) Synchronous and metachronous thoracic aortic aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis, *J. Am. Heart Assoc.*, **9**, e017468, doi: 10.1161/JAHA.120.017468.
23. Van de Pol, V., Kurakula, K., DeRuiter, M. C., and Goumans, M. J. (2017) Thoracic aortic aneurysm development in patients with bicuspid aortic valve: what is the role of endothelial cells?, *Front. Physiol.*, **8**, 938, doi: 10.3389/fphys.2017.00938.
24. Rombouts, K. B., van Merriënboer, T. A. R., Ket, J. C. F., Bogunovic, N., van der Velden, J., and Yeung, K. K. (2022) The role of vascular smooth muscle cells in the development of aortic aneurysms and dissections, *Eur. J. Clin. Invest.*, **52**, e13697, doi: 10.1111/eci.13697.
25. Qian, G., Adeyanju, O., Olajuyin, A., and Guo, X. (2022) Abdominal aortic aneurysm formation with a focus on vascular smooth muscle cells, *Life (Basel)*, **12**, 191, doi: 10.3390/life12020191.
26. Senser, E. M., Misra, S., and Henkin, S. (2021) Thoracic aortic aneurysm: a clinical review, *Cardiol. Clin.*, **39**, 505-515, doi: 10.1016/j.ccl.2021.06.003.
27. Haque, K., and Bhargava, P. (2022) Abdominal aortic aneurysm, *Am. Fam. Physician*, **106**, 165-172.
28. Wolford, B. N., Hornsby, W. E., Guo, D., Zhou, W., Lin, M., et al. (2019) Clinical implications of identifying pathogenic variants in individuals with thoracic aortic dissection, *Circ. Genom. Precis. Med.*, **12**, e002476, doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002476.
29. Iyer, V., Rowbotham, S., Biros, E., Bingley, J., and Golledge, J. (2017) A systematic review investigating the association of microRNAs with human abdominal aortic aneurysms, *Atherosclerosis*, **261**, 78-89, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.010.
30. Spin, J. M., Li, D. Y., Maegdefessel, L., and Tsao, P. S. (2019) Non-coding RNAs in aneurysmal aortopathy, *Vascul. Pharmacol.*, **114**, 110-121, doi: 10.1016/j.vph.2018.06.008.
31. Xiao, J. (2020) *Non-Coding RNAs in Cardiovascular Diseases*, Springer Nature Singapore Pte Ltd., Springer Singapore, doi: 10.1007/978-981-15-1671-9.
32. Han, Y., Zhang, H., Bian, C., Chen, C., Tu, S., et al. (2021) Circular RNA expression: its potential regulation and function in abdominal aortic aneurysms, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2021**, 9934951, doi: 10.1155/2021/9934951.
33. Schellinger, I. N., Dannert, A. R., Mattern, K., Raaz, U., and Tsao, P. S. (2021) Unresolved issues in RNA therapeutics in vascular diseases with a focus on aneurysm disease, *Front. Cardiovasc. Med.*, **8**, 571076, doi: 10.3389/fcvm.2021.571076.
34. Кучер, А. Н., Назаренко, М. С. (2023) Регуляторный потенциал ко-локализованных с генами кардиомиопатий некодирующих РНК, *Генетика*, **59**, 381-402, doi: 10.31857/S0016675823040057.
35. Kawaguchi, S., Moukette, B., Hayasaka, T., Haskell, A. K., Mah, J., et al. (2023) Noncoding RNAs as key regulators for cardiac development and cardiovascular diseases, *J. Cardiovasc. Dev. Dis.*, **10**, 166, doi: 10.3390/jcdd10040166.
36. Xu, Y., Yang, S., and Xue, G. (2023) The role of long non-coding RNA in abdominal aortic aneurysm, *Front. Genet.*, **14**, 1153899, doi: 10.3389/fgene.2023.1153899.
37. Hombach, S., and Kretz, M. (2016) Non-coding RNAs: classification, biology and functioning, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **937**, 3-17, doi: 10.1007/978-3-319-42059-2_1.
38. Fang, S., Zhang, L., Guo, J., Niu, Y., Wu, Y., et al. (2018) NONCODEV5: a comprehensive annotation database for long non-coding RNAs, *Nucleic Acids Res.*, **46**, D308-D314, doi: 10.1093/nar/gkx1107.
39. Frankish, A., Diekhans, M., Ferreira, A. M., Johnson, R., Jungreis, I., et al. (2019) GENCODE reference annotation for the human and mouse genomes, *Nucleic Acids Res.*, **47**, D766-D773, doi: 10.1093/nar/gky955.
40. Zhang, Y., Zhang, X. O., Chen, T., Xiang, J. F., Yin, Q. F., et al. (2013) Circular intronic long noncoding RNAs, *Mol. Cell*, **51**, 792-806, doi: 10.1016/j.molcel.2013.08.017.
41. Mattick, J. S., Amaral, P. P., Carninci, P., Carpenter, S., Chang, H. Y., et al. (2023) Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **24**, 430-447, doi: 10.1038/s41580-022-00566-8.
42. Jarroux, J., Morillon, A., and Pinskaya, M. (2017) History, discovery, and classification of lncRNAs, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1008**, 1-46, doi: 10.1007/978-981-10-5203-3_1.
43. Guo, Q., Wang, J., Sun, R., Gu, W., He, Z., et al. (2020) Identification of circulating hub long noncoding RNAs associated with hypertrophic cardiomyopathy using weighted correlation network analysis, *Mol. Med. Rep.*, **22**, 4637-4644, doi: 10.3892/mmr.2020.11566.
44. Guo, Q., Wang, J., Sun, R., He, Z., Chen, Q., et al. (2020) Comprehensive construction of a circular RNA-associated competing endogenous RNA network identified novel circular RNAs in hypertrophic cardiomyopathy by integrated analysis, *Front. Genet.*, **11**, 764, doi: 10.3389/fgene.2020.00764.
45. Singh, D. D., Kim, Y., Choi, S. A., Han, I., and Yadav, D. K. (2023) Clinical significance of microRNAs, long non-coding RNAs, and CircRNAs in cardiovascular diseases, *Cells*, **12**, 1629, doi: 10.3390/cells12121629.

46. Sun, J., Chen, G., Jing, Y., He, X., Dong, J., et al. (2018) LncRNA expression profile of human thoracic aortic dissection by high-throughput sequencing, *Cell. Physiol. Biochem.*, **46**, 1027-1041, doi: 10.1159/000488834.
47. Ao, X., Ding, W., Li, X., Xu, Q., Chen, X., et al. (2023) Non-coding RNAs regulating mitochondrial function in cardiovascular diseases, *J. Mol. Med. (Berl)*, **101**, 501-526, doi: 10.1007/s00109-023-02305-8.
48. Wołowicz, Ł., Mędlewska, M., Osiak, J., Wołowicz, A., Grzešek, E., et al. (2023) MicroRNA and lncRNA as the future of pulmonary arterial hypertension treatment, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 9735, doi: 10.3390/ijms24119735.
49. Duggirala, A., Delogu, F., Angelini, T. G., Smith, T., Caputo, M., et al. (2015) Non coding RNAs in aortic aneurysmal disease, *Front. Genet.*, **6**, 125, doi: 10.3389/fgene.2015.00125.
50. Li, G. J., Yang, Q. H., Yang, G. K., Yang, G., Hou, Y., et al. (2023) MiR-125b and SATB1-AS1 might be shear stress-mediated therapeutic targets, *Gene*, **857**, 147181, doi: 10.1016/j.gene.2023.147181.
51. Li, Y., Liu, Y., Liu, S., Wu, F., Li, S., et al. (2018) Differential expression profile of long non-coding RNAs in human thoracic aortic aneurysm, *J. Cell. Biochem.*, **119**, 7991-7997, doi: 10.1002/jcb.26670.
52. Guo, X., Chang, Q., Pei, H., Sun, X., Qian, X., et al. (2017) Long non-coding RNA-mRNA correlation analysis reveals the potential role of HOTAIR in pathogenesis of sporadic thoracic aortic aneurysm, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, **54**, 303-314, doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.010.
53. Yang, Y. G., Li, M. X., Kou, L., Zhou, Y., Qin, Y. W., Liu, X. J., and Chen, Z. (2016) Long noncoding RNA expression signatures of abdominal aortic aneurysm revealed by microarray, *Biomed. Environ. Sci.*, **29**, 713-723, doi: 10.3967/bes2016.096.
54. Tian, L., Hu, X., He, Y., Wu, Z., Li, D., and Zhang, H. (2018) Construction of lncRNA-miRNA-mRNA networks reveals functional lncRNAs in abdominal aortic aneurysm, *Exp. Ther. Med.*, **16**, 3978-3986, doi: 10.3892/etm.2018.6690.
55. Li, Y., and Yang, N. (2018) Microarray expression profile analysis of long non-coding RNAs in thoracic aortic aneurysm, *Kaohsiung J. Med. Sci.*, **34**, 34-42, doi: 10.1016/j.kjms.2017.09.005.
56. Maitseyiti, A., Ci, H., Fang, Q., Guan, S., Shawuti, A., et al. (2020) Identification of novel long noncoding RNAs and their role in abdominal aortic aneurysm, *BioMed Res. Int.*, **2020**, 3502518, doi: 10.1155/2020/3502518.
57. Wang, S., Yuan, Q., Zhao, W., and Zhou, W. (2021) Circular RNA RBM33 contributes to extracellular matrix degradation via miR-4268/EPHB2 axis in abdominal aortic aneurysm, *PeerJ*, **16**, e12232, doi: 10.7717/peerj.12232.
58. Wang, J., Sun, H., Zhou, Y., Huang, K., Que, J., et al. (2019) Circular RNA microarray expression profile in 3,4-benzopyrene/angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in mice, *J. Cell. Biochem.*, **120**, 10484-10494, doi: 10.1002/jcb.28333.
59. Si, K., Lu, D., and Tian, J. (2021) Integrated analysis and the identification of a circRNA-miRNA-mRNA network in the progression of abdominal aortic aneurysm, *PeerJ*, **9**, e12682, doi: 10.7717/peerj.12682.
60. Zhang, H., Bian, C., Tu, S., Yin, F., Guo, P., et al. (2021) Construction of the circRNA-miRNA-mRNA regulatory network of an abdominal aortic aneurysm to explore its potential pathogenesis, *Dis. Markers*, **2021**, 9916881, doi: 10.1155/2021/9916881.
61. Chen, L., Wang, S., Wang, Z., Liu, Y., Xu, Y., et al. (2022) Construction and analysis of competing endogenous RNA network and patterns of immune infiltration in abdominal aortic aneurysm, *Front. Cardiovasc. Med.*, **9**, 955838, doi: 10.3389/fcvm.2022.955838.
62. Li, T., Wang, T., Yan, L., and Ma, C. (2021) Identification of potential novel biomarkers for abdominal aortic aneurysm based on comprehensive analysis of circRNA-miRNA-mRNA networks, *Exp. Ther. Med.*, **22**, 1468, doi: 10.3892/etm.2021.10903.
63. Patamsytė, V., Žukovas, G., Gečys, D., Žaliaduonytė, D., Jakuška, P., et al. (2020) Long noncoding RNAs CARMN, LUCAT1, SMILR, and MALAT1 in thoracic aortic aneurysm: validation of biomarkers in clinical samples, *Dis. Markers*, **2020**, 8521899, doi: 10.1155/2020/8521899.
64. Zhou, F., Zheng, Z., Zha, Z., Xiong, T., and Pan, Y. (2022) Nuclear paraspeckle assembly transcript 1 enhances hydrogen peroxide-induced human vascular smooth muscle cell injury by regulating miR-30d-5p/A disintegrin and metalloprotease 10, *Circ. J.*, **86**, 1007-1018, doi: 10.1253/circj.CJ-21-0042.
65. He, Q., Tan, J., Yu, B., Shi, W., and Liang, K. (2015) Long noncoding RNA HIF1A-AS1A reduces apoptosis of vascular smooth muscle cells: implications for the pathogenesis of thoracoabdominal aorta aneurysm, *Pharmazie*, **70**, 310-315.
66. Nie, H., Zhao, W., Wang, S., and Zhou, W. (2021) Based on bioinformatics analysis lncRNA SNHG5 modulates the function of vascular smooth muscle cells through miR-205-5p/SMAD4 in abdominal aortic aneurysm, *Immun. Inflamm. Dis.*, **9**, 1306-1320, doi: 10.1002/iid3.478.
67. Абугов С. А., Аверина Т. Б., Аксельрот Б. А., Акчурун Р. С., Алесян Б. Г. и др. (2018) Клинические рекомендации. Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты, *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, **11**, 7-67.
68. UniProt Consortium (2023) UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023, *Nucleic Acids Res.*, **51**, D523-D531, doi: 10.1093/nar/gkac1052.

69. Winter, H., Winski, G., Busch, A., Chernogubova, E., Fasolo, F., et al. (2023) Targeting long non-coding RNA NUDT6 enhances smooth muscle cell survival and limits vascular disease progression, *Mol. Ther.*, **31**, 1775-1790, doi: 10.1016/j.ymthe.2023.04.020.
70. Zhao, Y., Feng, G., Wang, Y., Yue, Y., and Zhao, W. (2014) Regulation of apoptosis by long non-coding RNA HIF1A-AS1 in VSMCs: implications for TAA pathogenesis, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, **7**, 7643-7652.
71. Zhang, X., Li, H., Guo, X., Hu, J., and Li, B. (2020) Long noncoding RNA hypoxia-inducible Factor-1 alpha-antisense RNA 1 regulates vascular smooth muscle cells to promote the development of thoracic aortic aneurysm by modulating apoptotic protease-activating factor 1 and targeting let-7g, *J. Surg. Res.*, **255**, 602-611, doi: 10.1016/j.jss.2020.05.063.
72. Wang, S., Zhang, X., Yuan, Y., Tan, M., Zhang, L., et al. (2015) BRG1 expression is increased in thoracic aortic aneurysms and regulates proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells through the long non-coding RNA HIF1A-AS1 *in vitro*, *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **47**, 439-446, doi: 10.1093/ejcts/ezu215.
73. Rabkin, S. W. (2017) The role matrix metalloproteinases in the production of aortic aneurysm, *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, **147**, 239-265, doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.002.
74. Maguire, E. M., Pearce, S. W. A., Xiao, R., Oo, A. Y., and Xiao, Q. (2019) Matrix metalloproteinase in abdominal aortic aneurysm and aortic dissection, *Pharmaceuticals (Basel)*, **12**, 118, doi: 10.3390/ph12030118.
75. Li, Y. H., Li, X. M., Lu, M. S., Lv, M. F., and Jin, X. (2017) The expression of the BRM and MMP2 genes in thoracic aortic aneurysm and aortic dissection, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **21**, 2743-2748.
76. Lin, Y., Huang, H., Yu, Y., Zhu, F., Xiao, W., et al. (2021) Long non-coding RNA RP11-465L10.10 promotes vascular smooth muscle cells phenotype switching and MMP9 expression via the NF- κ B pathway, *Ann. Transl. Med.*, **9**, 1776, doi: 10.21037/atm-21-6402.
77. Pagani, G., Pandini, C., and Gandellini, P. (2022) Navigating the multiverse of antisense RNAs: the transcription- and RNA-dependent dimension, *Noncoding RNA*, **8**, 74, doi: 10.3390/ncrna8060074.
78. Cai, Z., Huang, J., Yang, J., Pan, B., Wang, W., et al. (2021) LncRNA SENCN suppresses abdominal aortic aneurysm formation by inhibiting smooth muscle cells apoptosis and extracellular matrix degradation, *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, **21**, 323-330, doi: 10.17305/bjbms.2020.4994.
79. Zhang, Z., Zou, G., Chen, X., Lu, W., Liu, J., et al. (2019) Knockdown of lncRNA PVT1 inhibits vascular smooth muscle cell apoptosis and extracellular matrix disruption in a murine abdominal aortic aneurysm model, *Mol. Cells*, **42**, 218-227, doi: 10.14348/molcells.2018.0162.
80. Li, K., Cui, M., Zhang, K., Wang, G., and Zhai, S. (2020) LncRNA CRNDE affects the proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells in abdominal aortic aneurysms by regulating the expression of Smad3 by Bcl-3, *Cell Cycle*, **19**, 1036-1047, doi: 10.1080/15384101.2020.1743915.
81. Sun, Y., Zhong, L., He, X., Wang, S., Lai, Y., et al. (2019) LncRNA H19 promotes vascular inflammation and abdominal aortic aneurysm formation by functioning as a competing endogenous RNA, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **131**, 66-81, doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.04.004.
82. He, X., Wang, S., Li, M., Zhong, L., Zheng, H., et al. (2019) Long noncoding RNA GAS5 induces abdominal aortic aneurysm formation by promoting smooth muscle apoptosis, *Theranostics*, **9**, 5558-5576, doi: 10.7150/thno.34463.
83. Song, H., Yang, Y., Sun, Y., Wei, G., Zheng, H., et al. (2022) Circular RNA Cdy1 promotes abdominal aortic aneurysm formation by inducing M1 macrophage polarization and M1-type inflammation, *Mol. Ther.*, **30**, 915-931, doi: 10.1016/j.ymthe.2021.09.017.
84. Huang, S., Lu, W., Ge, D., Meng, N., Li, Y., et al. (2015) A new microRNA signal pathway regulated by long non-coding RNA TGFB2-OT1 in autophagy and inflammation of vascular endothelial cells, *Autophagy*, **11**, 2172-2183, doi: 10.1080/15548627.2015.1106663.
85. Wang, Y., Nie, W., Yao, K., Wang, Z., and He, H. (2016) Interleukin 6 induces expression of NADPH oxidase 2 in human aortic endothelial cells via long noncoding RNA MALAT1, *Pharmazie*, **71**, 592-597, doi: 10.1691/ph.2016.6598.
86. Navarro-Corcuera, A., Sehrawat, T. S., Jalan-Sakrikar, N., Gibbons, H. R., Pirius, N. E., et al. (2022) Long non-coding RNA ACTA2-AS1 promotes ductular reaction by interacting with the p300/ELK1 complex, *J. Hepatol.*, **76**, 921-933, doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.014.
87. Yu, B., Liu, L., Sun, H., and Chen, Y. (2015) Long noncoding RNA AK056155 involved in the development of Loeys-Dietz syndrome through AKT/PI3K signaling pathway, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, **8**, 10768-10775.
88. Lino Cardenas, C. L., Kessinger, C. W., Cheng, Y., MacDonald, C., MacGillivray, T., et al. (2018) An HDAC9-MALAT1-BRG1 complex mediates smooth muscle dysfunction in thoracic aortic aneurysm, *Nat. Commun.*, **9**, 1009, doi: 10.1038/s41467-018-03394-7.
89. Pinard, A., Jones, G. T., and Milewicz, D. M. (2019) Genetics of thoracic and abdominal aortic diseases, *Circ. Res.*, **124**, 588-606, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312436.
90. He, X., Li, X., Han, Y., Chen, G., Xu, T., et al. (2021) CircRNA Chordc1 protects mice from abdominal aortic aneurysm by contributing to the phenotype and growth of vascular smooth muscle cells, *Mol. Ther. Nucleic Acids*, **27**, 81-98, doi: 10.1016/j.omtn.2021.11.005.

91. Gao, C., Sun, J., Zhang, Z., and Xu, Z. (2022) NEAT1 boosts the development of thoracic aortic aneurysm through targeting miR-324-5p/RAN, *Arch. Med. Res.*, **53**, 93-99, doi: 10.1016/j.arcmed.2021.06.009.
92. Zhu, M., Tan, M., Xu, F., Huang, Y., and Yang, J. (2022) Long non-coding RNA XIST negatively regulates thoracic aortic aneurysm cell proliferation by targeting the miR-193a-5p/KLF7 axis, *Cell Mol. Biol.*, **68**, 188-193, doi: 10.14715/cmb/2022.68.7.31.
93. Liang, K., Cui, M., Fu, X., Ma, J., Zhang, K., et al. (2021) LncRNA Xist induces arterial smooth muscle cell apoptosis in thoracic aortic aneurysm through miR-29b-3p/Eln pathway, *Biomed. Pharmacother.*, **137**, 111163, doi: 10.1016/j.biopha.2020.111163.
94. Huang, B., Lu, S., Lai, H., Li, J., Sun, Y., and Wang, C. (2019) LncRNA LOXL1-AS is up-regulated in thoracic aortic aneurysm and regulated proliferation and apoptosis of aortic smooth muscle cells, *Biosci. Rep.*, **39**, BSR20191649, doi: 10.1042/BSR20191649.
95. Chen, S., Chen, H., Yu, C., Lu, R., Song, T., et al. (2019) Long noncoding RNA myocardial infarction associated transcript promotes the development of thoracic aortic by targeting microRNA-145 via the PI3K/Akt signaling pathway, *J. Cell. Biochem.*, **120**, 14405-14413, doi: 10.1002/jcb.28695.
96. Fan, Z., Liu, S., and Zhou, H. (2022) LncRNA H19 regulates proliferation, apoptosis and ECM degradation of aortic smooth muscle cells via miR-1-3p/ADAM10 axis in thoracic aortic aneurysm, *Biochem. Genet.*, **60**, 790-806, doi: 10.1007/s10528-021-10118-y.
97. Xiao, W., Li, X., Ji, C., Shi, J., and Pan, Y. (2020) LncRNA Sox2ot modulates the progression of thoracic aortic aneurysm by regulating miR-330-5p/Myh11, *Biosci. Rep.*, **40**, BSR20194040, doi: 10.1042/BSR20194040.
98. Ou, M., Chu, Y., Zhang, Q., Zhao, H., and Song, Q. (2022) HOXA cluster antisense RNA 2 elevates KIAA1522 expression through microRNA-520d-3p and insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 3 to promote the growth of vascular smooth muscle cells in thoracic aortic aneurysm, *ESC Heart Fail.*, **9**, 2955-2966, doi: 10.1002/ehf2.13968.
99. Xia, Q., Zhang, L., Yan, H., Yu, L., Shan, W., and Jiang, H. (2020) LUCAT1 contributes to MYRF-dependent smooth muscle cell apoptosis and may facilitate aneurysm formation via the sequestration of miR-199a-5p, *Cell. Biol. Int.*, **44**, 755-763, doi: 10.1002/cbin.11270.
100. Cai, B., Yang, B., Huang, D., Wang, D., Tian, J., et al. (2020) STAT3-induced up-regulation of lncRNA NEAT1 as a ceRNA facilitates abdominal aortic aneurysm formation by elevating TULP3, *Biosci. Rep.*, **40**, BSR20193299, doi: 10.1042/BSR20193299.
101. Zhang, D., Lu, D., Xu, R., Zhai, S., and Zhang, K. (2022) Inhibition of XIST attenuates abdominal aortic aneurysm in mice by regulating apoptosis of vascular smooth muscle cells through miR-762/MAP2K4 axis, *Microvasc. Res.*, **140**, 104299, doi: 10.1016/j.mvr.2021.104299.
102. Zou, L., Xia, P. F., Chen, L., and Hou, Y. Y. (2021) XIST knockdown suppresses vascular smooth muscle cell proliferation and induces apoptosis by regulating miR-1264/WNT5A/ β -catenin signaling in aneurysm, *Biosci. Rep.*, **41**, BSR20201810, doi: 10.1042/BSR20201810.
103. Huang, Y., Ren, L., Li, J., and Zou, H. (2021) Long non-coding RNA PVT1/microRNA miR-3127-5p/NCK-associated protein 1-like axis participates in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm by regulating vascular smooth muscle cells, *Bioengineered*, **12**, 12583-12596, doi: 10.1080/21655979.2021.2010384.
104. Lai, Y., Li, J., Zhong, L., He, X., Si, X., et al. (2019) The pseudogene PTENP1 regulates smooth muscle cells as a competing endogenous RNA, *Clin. Sci. (Lond)*, **133**, 1439-1455, doi: 10.1042/CS20190156.
105. Li, D. Y., Busch, A., Jin, H., Chernogubova, E., Pelisek, J., et al. (2018) H19 induces abdominal aortic aneurysm development and progression, *Circulation*, **138**, 1551-1568, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032184.
106. Lin, H., You, B., Lin, X., Wang, X., Zhou, D., et al. (2020) Silencing of long non-coding RNA Sox2ot inhibits oxidative stress and inflammation of vascular smooth muscle cells in abdominal aortic aneurysm via microRNA-145-mediated Egr1 inhibition, *Aging (Albany NY)*, **12**, 12684-12702, doi: 10.18632/aging.103077.
107. Li, H., Zhang, H., Wang, G., Chen, Z., and Pan, Y. (2020) LncRNA LBX2-AS1 facilitates abdominal aortic aneurysm through miR-4685-5p/LBX2 feedback loop, *Biomed. Pharmacother.*, **129**, 109904, doi: 10.1016/j.biopha.2020.109904.
108. Ma, X., Xu, J., Lu, Q., Feng, X., Liu, J., et al. (2022) Hsa_circ_0087352 promotes the inflammatory response of macrophages in abdominal aortic aneurysm by adsorbing hsa-miR-149-5p, *Int. Immunopharmacol.*, **107**, 108691, doi: 10.1016/j.intimp.2022.108691.
109. Liu, Y., Zhong, Z., Xiao, L., Li, W., Wang, Z., et al. (2021) Identification of Circ-FNDC3B, an overexpressed circRNA in abdominal aortic aneurysm, as a regulator of vascular smooth Muscle cells, *Int. Heart. J.*, **62**, 1387-1398, doi: 10.1536/ihj.21-186.
110. Wei, J., Wang, H., and Zhao, Q. (2023) Circular RNA suppression of vascular smooth muscle apoptosis through the miR-545-3p/CKAP4 axis during abdominal aortic aneurysm formation, *Vasc. Med.*, **28**, 104-112, doi: 10.1177/1358863X221132591.
111. Yang, R., Wang, Z., Meng, G., and Hua, L. (2020) Circular RNA CCDC66 facilitates abdominal aortic aneurysm through the overexpression of CCDC66, *Cell. Biochem. Funct.*, **38**, 830-838, doi: 10.1002/cbf.3494.

112. Tian, Z., Sun, Y., Sun, X., Wang, J., and Jiang, T. (2020) LINC00473 inhibits vascular smooth muscle cell viability to promote aneurysm formation via miR-212-5p/BASP1 axis, *Eur. J. Pharmacol.*, **873**, 172935, doi: 10.1016/j.ejphar.2020.172935.
113. Gareev, I., Beylerli, O., Aliev, G., Pavlov, V., Izmailov, A., Zhang, Y., Liang, Y., and Yang, G. (2020) The role of long non-coding RNAs in intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage, *Life (Basel)*, **10**, 155, doi: 10.3390/life10090155.
114. Wu, Z. Y., Trenner, M., Boon, R. A., Spin, J. M., and Maegdefessel, L. (2020) Long noncoding RNAs in key cellular processes involved in aortic aneurysms, *Atherosclerosis*, **292**, 112-118, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.013.

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF LONG NON-CODING RNAs IN THE DEVELOPMENT OF THORACIC AND ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS

Review

A. N. Kucher, Iu. A. Koroleva, and M. S. Nazarenko*

*Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, 634050 Tomsk, Russia; e-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru*

Aortic aneurysm (AA) is a life-threatening condition with high prevalence and risk of severe complications. The aim of this review was to summarize the data on the role of long non-coding RNAs (lncRNAs) in the development of aortic aneurysms of various locations. Over a less than decade of lncRNA studies in AA, using experimental and bioinformatic approaches, scientists have obtained the data confirming the involvement of these molecules in metabolic pathways and pathogenetic mechanisms critical for the development of aneurysms. Regardless of the location of the pathological process (thoracic or abdominal aorta), changes in the expression levels of various lncRNAs in the tissue of the affected vessels have been established. The consistency of changes in the expression level of lncRNA, mRNA and microRNA in aortic tissues during AA development has been recorded. Also, a number of regulatory networks those are pathogenetically significant for biochemical pathways and cellular processes have been identified, in which lncRNAs act as the competing endogenous RNAs (ceRNA networks). Moreover, on the one hand, the same lncRNA can be involved in different ceRNA networks and regulate different biochemical and cellular events; on the other hand, the same pathological process is controlled by different lncRNAs. Despite some similarities in pathogenesis and the overlap of the lncRNA spectrum, identical ceRNA networks have not been described for abdominal and thoracic aortic aneurysms. Interactions between lncRNA and protein molecules, including those involved in epigenetic processes at other levels, have also been identified as potentially relevant to the pathogenesis of aortic aneurysm. For some lncRNAs, correlations of the expression level with clinically significant aortic features and biochemical findings AA were observed. The identification of regulatory RNAs that are functionally significant for aneurysm development is important for clarification of the disease pathogenesis and will also provide a basis for early diagnosis and development of new preventive and therapeutic drugs.

Keywords: long non-coding RNAs, circular RNAs, aortic aneurysm