



УДК 577.21:616.89-008.46/.48

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-183-196

ПАТТЕРН ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МИКРОРНК ПРИ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

М.М. Петрова¹, Н.А. Шнайдер^{1,2}, А.В. Петров¹, Д.С. Каскаева¹, В.В. Трефилова²,
Р.Ф. Насырова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022; ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 192019

Основные положения

- Изучение циркулирующих микроРНК при сосудистых когнитивных расстройствах вносит значительный вклад в понимание молекулярных механизмов развития и прогрессирования этих расстройств.
- Исследование микроРНК позволяет выявить новые биомаркеры, которые могут быть использованы для диагностики, прогнозирования течения заболевания и определения эффективности лечения.

Резюме

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) являются одной из распространенных форм непсихотических психических расстройств с вариабельным фенотипом и темпом прогрессирования, трансформацией в сосудистую деменцию. СКР развиваются на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, что объясняет важность междисциплинарного подхода в их диагностике и лечении. Изучение новых механизмов развития СКР может помочь в поиске ключа к разработке инновационных методов диагностики и персонализированных подходов к лечению. В последние годы активно изучается роль некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК), при этом наибольший интерес исследователей и клиницистов сконцентрирован на изучении роли микроРНК (miR). **Цель настоящего обзора** состоит в поиске, обобщении и систематизации доклинических и клинических исследований роли циркулирующих микроРНК как молекулярных биомаркеров развития и прогрессирования СКР. Авторами проведен поиск публикаций в базах данных PubMed, Springer, Web of Science, ClinicalKey, Scopus, Oxford Press, Cochrane, eLibrary с использованием ключевых слов и их комбинаций. Проанализированы публикации за 2013–2023 гг., включая оригинальные клинические исследования СКР и сосудистой деменции. По результатам обзора показано, что циркулирующие miR-409-3p, miR-502-3p, miR-486-5p и miR-451a могут рассматриваться как перспективные молекулярные биомаркеры СКР, однако роль других микроРНК дискуссионна и нуждается в дальнейшем изучении. В будущем можно будет рассматривать ранее изученные циркулирующие микроРНК, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью при СКР и сосудистой деменции, в качестве прогностических молекулярных биомаркеров (предикторов) риска их развития и тяжести у пациентов сердечно-сосудистого профиля. На основе анализа результатов доклинических и клинических исследований авторами представлены наиболее чувствительные и специфичные микроРНК, ассоциированные с развитием и быстрым прогрессированием СКР у людей с цереброваскулярными и кардиоваскулярными заболеваниями. Кроме того, продемонстрированы микроРНК, облегчающие дифференциальную диагностику СКР и когнитивных расстройств при болезнях Альцгеймера и Паркинсона.

Ключевые слова

Биомаркер • Генетические предикторы • Когнитивные функции • Сосудистые когнитивные расстройства • Сосудистая деменция • микроРНК • Диагностика

Поступила в редакцию: 21.08.2024; поступила после доработки: 06.09.2024; принята к печати: 15.10.2024

Для корреспонденции: Марина Михайловна Петрова, stk99@yandex.ru; адрес: ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

Corresponding author: Marina M. Petrova, stk99@yandex.ru; address: 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

PATTERN OF CIRCULATING MICRORNAS IN VASCULAR COGNITIVE DISORDERS

M.M. Petrova¹, N.A. Shnayder^{1,2}, A.V. Petrov¹, D.S. Kaskaeva¹, V.V. Trefilova², R.F. Nasyrova²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; ² Federal State Budgetary Institution "V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology" of the Russian Federation Ministry of Health, 3, Bekhterev St., St. Petersburg, Russian Federation, 192019

Highlights

- Studying circulating microRNAs in vascular cognitive disorders significantly contributes towards understanding the molecular mechanisms of development and progression of these disorders.
- Studying microRNAs allows us to identify new biomarkers that can be used to diagnose, predict the course of the disease and determine the effectiveness of treatment.

Abstract

Vascular cognitive disorders (VCD) are one of the most common forms of non-psychotic mental disorders with a variable phenotype and rate of progression, transformation into vascular dementia. VCD develops due to existing cardiovascular diseases (CVD), which highlights the importance of an interdisciplinary approach to diagnosis and treatment of these diseases. The study of new mechanisms of the development of VCD can help in finding the key to the development of innovative diagnostic methods and personalized treatment approaches. In recent years, the role of non-coding ribonucleic acids (RNA) has been actively studied, while the greatest interest of researchers and clinicians is focused on studying the role of microRNAs (miR). **The aim of this review** was to search, generalize and systematize preclinical and clinical studies on the role of circulating miR as molecular biomarkers of the development and progression of VCD. The authors searched for publications in the following databases PubMed, Springer, Web of Science, ClinicalKey, Scopus, Oxford Press, Cochrane, e-Library using keywords and their combinations. The publications published in 2013–2023 were analyzed, including original clinical studies of VCD and vascular dementia. The findings of this review show that miR-409-3p, miR-502-3p, miR-486-5p and miR-451a can be considered as promising molecular biomarkers of VCD. However, the role of other microRNAs is debatable and needs further study. In the future, it will be possible to consider previously studied circulating microRNAs with high specificity and sensitivity to VCD and vascular dementia as prognostic molecular biomarkers (predictors) of the risk of their development and severity in patients with CVD. Based on the analysis of the results of preclinical and clinical studies, the authors present the most sensitive and specific microRNAs associated with the development and rapid progression of VCD in people with cerebrovascular and cardiovascular diseases. Moreover, microRNAs have been demonstrated to facilitate the differential diagnosis of VCD and cognitive disorders in Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

Keywords

Biomarker • Genetic predictors • Cognitive functions • Vascular cognitive disorders • Vascular dementia • MicroRNA • Diagnosis

Received: 21.08.2024; received in revised form: 06.09.2024; accepted: 15.10.2024

Список сокращений

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер	РНК – рибонуклеиновая кислота
СКР – сосудистые когнитивные расстройства	ЦНС – центральная нервная система

Введение

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) – нейродегенеративное заболевание, которое признано ведущей после болезни Альцгеймера причиной деменции [1]. По данным Национального института неврологических расстройств и инсуль-

та и Международной ассоциации исследований и развития неврологии, основные признаки СКР включают острое нарушение памяти и по крайней мере двух других когнитивных функций, нейровизуализационные свидетельства цереброваскулярных поражений, доказательства временной связи

между инсультом и снижением когнитивных функций [2]. Сердечно-сосудистые заболевания, широко распространенные среди лиц среднего и пожилого возраста [3], признаны ведущей фоновой патологией при СКР. Ожидается, что число пациентов, страдающих СКР, имеет тенденцию к экспоненциальному росту в ближайшие десятилетия [4] и составит примерно 30% стареющего населения, живущего с деменцией [5]. Основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования СКР включают церебромикроваскулярную дисфункцию, нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нейровоспаление, разрежение капилляров, микрогеморагии и т. д. [4]. Несмотря на высокую распространенность [1, 6] и экономическое бремя [7], эффективные методы ранней диагностики и медицинского вмешательства при СКР и сосудистой деменции ограничены [8, 9]. Несмотря на клинически очерченные симптомы умеренных и выраженных СКР, на данный момент не существует высокоспецифичных лабораторных и нейрорадиологических методов, хотя точность и чувствительность диагностики СКР и сосудистой деменции улучшаются при сопоставлении полученных результатов диагностики с когнитивными и нейропсихологическими тестами [10]. Междисциплинарный подход к выявлению начальных симптомов СКР и их лечению объясняет необходимость инновационных разработок не только в области нейровизуализации, но и в лабораторной диагностике, включая поиск специфичных и чувствительных биомаркеров, которые бы позволили персонализировано подойти к терапии рассматриваемой патологии. Это может значительно улучшить обнаружение и мониторинг нейропатологических изменений в головном мозге как до, так и после выявления симптоматических случаев умеренных и выраженных СКР. Известно, что некоторые биомаркеры ликвора, отражающие нейропатологические изменения при СКР, также циркулируют в сыворотке и плазме [11], что открывает дополнительные возможности для их изучения и ранней детекции, поскольку получение образцов крови пациента менее инвазивно, чем выполнение спинномозговой пункции.

В последние годы растет интерес исследователей и клиницистов к изучению роли некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК) как перспективных биомаркеров умеренных СКР и сосудистой деменции [12], поскольку они экспрессируются в различных органах и тканях и могут быть идентифицированы в биологических жидкостях (ликворе, крови, слюне, моче) [13]. При этом высказана гипотеза о том, что циркулирующие микроРНК (miR) являются наиболее охарактеризованным классом некодирующих РНК [14], хотя их плеiotропная природа требует интенсивного изучения как биомаркеров СКР или как метода терапии СКР. Извест-

но, что miR относительно стабильны по сравнению с другими биомаркерами, что облегчает возможность их идентифицировать и отслеживать изменения в их экспрессии [15] у пациентов с СКР и сосудистой деменцией.

Известно, что когнитивные функции могут регулироваться на уровне центральной нервной системы (ЦНС) как маленькими, так и длинными нейрональными некодирующими РНК [16]. При этом зрелые транскрипты miR (длиной около 22 нуклеотидов) играют важную роль в обучении и памяти, синаптической пластичности, нейрогенезе, дифференцировке нейронов и нейропротекции [17, 18]. В связи с плеiotропной природой miR, предположительно, могут нацеливаться на несколько ключевых узлов в пределах одного сигнального пути в ЦНС [16, 18].

Однако циркулирующие miR, полученные из периферической крови, являются оптимальными индикаторами развития и тяжести СКР из-за простоты и доступности методики их детекции. Новые данные свидетельствуют о том, что циркулирующие miR и опосредованная ими регуляция представляют собой фундаментальный уровень эпигенетического контроля различных наборов физиологических процессов и развития СКР [8]. Возможность быстрого обнаружения изменений экспрессии циркулирующих miR в образцах крови является привлекательной методологией определения новых биомаркеров СКР, в первую очередь благодаря малоинвазивному характеру сбора крови и относительной простоте высокопроизводительных систем обнаружения для обработки и анализа содержания miR. Кроме того, циркулирующие miR проявляют высокую стабильность при многократных циклах замораживания-оттаивания и демонстрируют согласованные профили экспрессии у отдельных людей [19].

Это объясняет растущее число российских и зарубежных исследований, посвященных роли miR в нейропатогенезе, включая состояния, связанные со снижением когнитивных функций у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Однако траектория экспрессии miR у пациентов, имеющих быстрый темп прогрессирования СКР до сосудистой деменции, еще не до конца изучена.

Цель настоящего обзора состоит в поиске, обобщении и систематизации доклинических и клинических исследований роли циркулирующих miR как молекулярных биомаркеров развития и прогрессирования СКР.

Проведен поиск публикаций на английском и русском языках, представленных в базах данных PubMed, Springer, Web of Science, ClinicalKey, Scopus, Oxford Press, Cochrane и eLibrary. Для поиска использованы следующие ключевые слова и словосочетания: «молекулярный биомаркер», «ге-

нетический предиктор», «когнитивные функции», «сосудистые когнитивные расстройства», «сосудистая деменция», «микроРНК», «диагностика», «лечение». Проанализированы работы, опубликованные с 2013 по 2023 г., включая оригинальные клинические исследования с участием пациентов с умеренными СКР и сосудистой деменцией. В общей сложности изучено 348 публикаций, из которых были исключены дублирующие статьи и материалы с отрицательными результатами. Всего в настоящий обзор включено 45 исследований, отвечающих цели и критериям поиска. Исследования циркулирующих miR проведены с использованием образцов крови, включая сыворотку, внеклеточные везикулы (экзосомы) плазмы крови, моноклеары. Циркулирующие miR идентифицированы в качестве молекулярных биомаркеров развития и тяжести СКР, а также могут быть использованы в разработке новых стратегий лечения данных заболеваний.

Результаты

Доклинические исследования

ГЭБ, являясь наиболее важной защитой ЦНС, представляет собой структуру между системой микроциркуляции крови и паренхимой головного мозга [20] для ограничения проникновения токсических веществ, иммунных клеток и патогенов, которая играет важную роль в поддержании гомеостаза и надлежащего функционирования нейронов [21]. Эндотелиальные клетки образуют базовую структуру ГЭБ – наряду с базальной мембраной, астро- и перицитами, которые вносят вклад в поддерживающую и регулирующую функцию ГЭБ [22]. Однако структурная и функциональная целостность ГЭБ нарушается при системном воспалении, нейровоспалении, оксидативном стрессе, старении и под влиянием других факторов риска, которые способствуют возникновению и прогрессированию цереброваскулярных заболеваний и нейродегенерации [23, 24]. miR могут легко высвободиться во внеклеточное пространство [25]. Церебральная ишемия, представляя собой один из наиболее важных патологических процессов при развитии и прогрессировании СКР, приводит к дисфункции ГЭБ через воспаление или оксидативный стресс, которые могут регулироваться посредством высвободившихся miR, включая miR-9-5p [26], miR-30a [27], miR-98 и miR-126-3p/-5p [28, 29], miR-132 [30], miR-143 [31], miR-182 [32], miR-Let7A [33]. Показано, что miR-30a [27] и miR-182 [32] могут модулировать проницаемость ГЭБ и апоптоз эндотелиальных клеток. Гиперэкспрессия miR-Let7A предотвращает гибель эндотелиальных клеток и подавляет провоспалительные реакции, а также защищает ГЭБ от деградации в условиях гипергликемии, что указывает на то, что эта miR может быть перспективной мише-

нью для контроля деградации ГЭБ у пациентов с умеренными СКР при сопутствующем сахарном диабете [33].

Синергические и аддитивные взаимодействия между аномальным апоптозом и другими сигнальными путями повреждения эндотелиальных и нейрональных клеток в ЦНС могут ускорять темпы прогрессирования СКР [34]. В связи с этим клинический интерес представляют miR, которые могут выступать в качестве биомаркеров аномального апоптоза у пациентов с умеренными СКР и сосудистой деменцией, включая miR-34a [35], miR-124a [36, 37], miR-150 [38], miR-153 [39]. Например, miR-124a, являясь одной из наиболее распространенных в ЦНС, может транспортироваться в астроциты через экзосомы нейронов, увеличивая экспрессию переносчика возбуждающей аминокислоты белка 2 (EAAT2) и модулируя синаптическую активацию, улучшать эффекты церебрального ишемического реперфузионного повреждения путем регуляции окислительного стресса, аутофагии и нейровоспаления [36]. Однако эта miR играет негативную роль в синаптической пластичности и росте аксонов через апоптоз [37]. Показано, что miR-132 защищает ацетилхолин от деградации ферментом ацетилхолинэстеразой, оказывает благоприятное воздействие на нейроны ЦНС через мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [40], но негативно регулирует пролиферацию нервных стволовых клеток, влияя на клеточный цикл и апоптоз нейронов [41]. Также miR-34a и miR-153 подтвердили свою роль в защите нейронов от аномального апоптоза путем усиления регуляции пероксида водорода 5 и сигнальных путей, уменьшая клеточный цикл и приводя к снижению клеточной пролиферации [35, 39], что может замедлить темпы прогрессирования СКР и развития сосудистой деменции, однако гиперэкспрессия miR-150 значительно усугубляет аномальный апоптоз нейронов гиппокампа за счет ингибирования экспрессии гомеобокса A1, что ускоряет прогрессирование СКР и развитие сосудистой деменции [38]. Также показано, что гиперэкспрессия miR-132 [42, 43] и гипоксипрессия miR-134 [44] ингибируют рост нейритов.

Клинические исследования

А.Л. Бурмистрова и соавт. [45] показали, что у пациентов с сосудистой деменцией уровень экспрессии miR-124 и miR-342 в лейкоцитах периферической крови был значимо выше, чем при здоровом старении. Таким образом, авторы продемонстрировали, что уровни экспрессии этих циркулирующих miR могут выступать в роли чувствительных биомаркеров при диагностике сосудистой деменции.

Профилирование miR в везикулах (экзосомах),

циркулирующих в периферической крови, у пациентов с сосудистой деменцией показало, что из 44 miR значительная гипоэкспрессия идентифицирована только для miR-409-3p, которая была в 4 раза ниже по сравнению с экспрессией miR-451a и miR-486-5p, а гиперэкспрессия идентифицирована для miR-502-3p, уровень которой был в 3,6 раза выше по сравнению со здоровым контролем [46, 47].

K.S. Sheinerman и коллеги, изучая экспрессию циркулирующих miR семейства 132 (miR-128, miR-132 и miR-874) и 134 (miR-134, miR-323-3p и miR-382) в плазме, продемонстрировали различный паттерн указанных miR у пациентов с умеренными СКР по сравнению со здоровым контролем с высокой чувствительностью и специфичностью [48]. Так, паттерн биомаркеров семейства miR-132 отличался у пациентов с умеренными СКР по сравнению со здоровым контролем с чувствительностью 84–94% и специфичностью 96–98%, а биомаркеры семейства miR-134 продемонстрировали чувствительность 74–88% и специфичность 80–92%. Биомаркеры семейства miR-132 помогали идентифицировать умеренные СКР с более высокой точностью, чем биомаркеры семейства miR-134. Когда miR одного семейства были объединены, то биомаркеры семейства miR-132 и miR-134 показали общую точность 96 и 87% соответственно. В то же время статистически значимых различий в уровнях экспрессии этих биомаркеров в образцах плазмы, полученных от мужчин и женщин, не наблюдалось ни для группы умеренных СКР, ни для здорового контроля.

В исследовании F. Marchegiani и коллег с участием пациентов с сосудистой деменцией и здоровых волонтеров показано, что для сосудистой деменции характерна значительная гиперэкспрессия miR-222. Это позволило авторам сделать вывод о том, что эта miR может быть рассмотрена как новый чувствительный и специфичный биомаркер для лабораторной диагностики сосудистой деменции [49].

Целью исследования T.T. Yang и соавт. [50] было изучить потенциальную ценность изменения экспрессии циркулирующих miR-135a, miR-193b

и miR-384, индентифицированных в экзосомах, в качестве биомаркеров для дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и сосудистой деменции. Авторы продемонстрировали, что гиперэкспрессия miR-135a и miR-384, а также гипоэкспрессия miR-193b были чувствительными биомаркерами для болезни Альцгеймера по сравнению с группой контроля. Экзосомальная miR-384 была наиболее чувствительным биомаркером среди всех трех изученных miR у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона. Сигнатура биомаркеров miR-135a, miR-193b и miR-384 оказалась более чувствительным и специфичным диагностическим тестом, чем исследование уровня экспрессии отдельной miR, для ранней и дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера.

S. Kumar и соавт. [51] определили, что гиперэкспрессию miR-455-3p можно рассматривать как перспективный биомаркер болезни Альцгеймера, но не умеренных СКР и сосудистой деменции. Авторы обнаружили гиперэкспрессию miR-455-3p, miR-4668-5p, miR-3613-3p и miR-4674 при болезни Альцгеймера. В то же время была обнаружена гипоэкспрессия miR-6722 у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с пациентами с умеренными СКР и здоровым контролем.

Обсуждение

Первой систематически изученной циркулирующей miR как биомаркера умеренных СКР была miR-195. J. Ai и соавт. отметили, что miR-195 подавляет амилоидогенез через регуляцию экспрессии предшественника бета-амилоида и бета-сайта фермента, очищающего бета-амилоид, на посттрансляционном уровне у экспериментальных животных (крыс) [52–54]. В последние годы число доклинических исследований паттерна miR при СКР и сосудистой деменции увеличивается, что подтверждено в настоящем обзоре. Это вызывает несомненный практический интерес и объясняет необходимость инициирования клинических исследований сигнатуры этих биомаркеров с участием людей (таблица).

Паттерн циркулирующих микроРНК при сосудистых когнитивных расстройствах Pattern of circulating microRNAs in vascular cognitive disorders					
МикроРНК / MicroRNA	Дизайн исследования / Study design	Ткань / Tissue	Общая характеристика выборки / General characteristics of the sample	Эффекты / Effects	Литературный источник / Reference
Клинические исследования / Clinical studies					
miR-34a	Случай-контроль / Case-control	Кровь (сыворотка) / Blood (serum)	Взрослые с СКР и здоровые добровольцы / Adults with VCD and healthy volunteers	Гипоэкспрессия miR-34a является биомаркером аномального апоптоза у пациентов с СКР / Hypoexpression of miR-34a is a biomarker of abnormal apoptosis in patients with VCD	C. Xu et al., 2019 [35]

miR-124 miR-342	Случай-контроль / Case-control	Кровь (лейкоциты) / Blood (leucocytes)	Взрослые с деменцией и здоровые добровольцы / Adults with dementia and healthy volunteers	Гиперэкспрессия miR-124 и miR-342 является биомаркером сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-124 and miR-342 is a biomarker of vascular dementia	Burmistrova A.L. et al., 2022 [45]
miR-409-3p miR-502-3p	Случай-контроль / Case-control	Кровь (экзосомы) / Blood (exosomes)	Взрослые с сосудистой деменцией и здоровые добровольцы / Adults with vascular dementia and healthy volunteers	Гипоэкспрессия miR-409-3p и гиперэкспрессия miR-502-3p являются биомаркерами сосудистой деменции / Hypoexpression of miR-409-3p and hyperexpression of miR-502-3p are biomarkers of vascular dementia	Prabhakar P. et al., 2017 [47]
Семейство / Family miR-132 (miR-128, miR-132, miR-874) Семейство / Family miR-134 (miR-134, miR-323-3p, miR-382)	Случай-контроль / Case-control	Кровь (плазма) / Blood (plasma)	Взрослые с умеренными СКР и здоровые добровольцы / Adults with mild VCD and healthy volunteers	Семейства miR-132 и miR-134 в паре с miR-491-5p и miR-370 соответственно являются высокочувствительными биомаркерами умеренных СКР / MiR-132 and miR-134 families, paired with miR-491-5p and miR-370, respectively, are highly sensitive biomarkers of mild VCD	Sheinerman K.S. et al., 2013 [48]
miR-222	Случай-контроль / Case-control	Кровь (сыворотка) / Blood (serum)	Взрослые с сосудистой деменцией и здоровые добровольцы / Adults with vascular dementia and healthy volunteers	Гиперэкспрессия miR-222 является биомаркером сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-222 is a biomarker of vascular dementia	Marchegiani F. et al., 2019 [49]
miR-203	Случай-контроль / Case-control	Кровь (плазма) / Blood (plasma)	Взрослые с лобно-височной деменцией и сосудистой деменцией / Adults with frontotemporal dementia and vascular dementia	Гиперэкспрессия miR-203 является биомаркером лобно-височной деменции в отличие от сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-203 is a biomarker of frontotemporal dementia in contrast to vascular dementia	Swarup V. et al., 2019 [55]
miR-135a miR-193b miR-384	Случай-контроль / Case-control	Кровь (экзосомы) / Blood (exosomes)	Взрослые с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона / Adults with Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease	Гиперэкспрессия miR-135a и miR-384, а также гипоэкспрессия miR-193b являются чувствительными биомаркерами болезни Альцгеймера / Hyperexpression of miR-135a and miR-384, as well as hypoexpression of miR-193b, are sensitive biomarkers of Alzheimer's disease Гиперэкспрессия miR-384 является биомаркером болезни Альцгеймера, но не сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-384 is a biomarker of Alzheimer's disease, but not vascular dementia	Yang T.T. et al., 2018 [50]
miR-455-3p miR-4668-5p miR-3613-3p miR-4674 miR-6722	Случай-контроль / Case-control	Кровь (сыворотка) / Blood (serum)	Взрослые с болезнью Альцгеймера, умеренными СКР и здоровые добровольцы / Adults with Alzheimer's disease, mild VCD and healthy volunteers	Гиперэкспрессия miR-455-3p, miR-4668-5p, miR-3613-3p и miR-4674 является биомаркером болезни Альцгеймера / Hyperexpression of miR-455-3p, miR-4668-5p, miR-3613-3p and miR-4674 is a biomarker of Alzheimer's disease Гиперэкспрессия miR-6722 является биомаркером умеренных СКР / Hyperexpression of miR-6722 is a biomarker of mild VCD	Kumar S. et al., 2017 [51]
Доклинические исследования / Pre-clinical studies					
miR-124a	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (кондиционированные нейроны) / Brain tissue (conditioned neurons)	Животная модель СКР (трансгенные мыши с мутацией гена <i>SOD1</i> G93A и мыши «дикого типа») / Animal model of VCD (transgenic mice with the <i>SOD1</i> G93A gene mutation and "wild type" mice)	Трансфекция miR-124a статистически значительно повышает экспрессию глутаматных рецепторов / Transfection of miR-124a significantly increases the expression of glutamate receptors	Morel L. et al., 2013 [36]

miR-150	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (гиппокамп) / Brain tissue (hippocampus)	Животная модель сосудистой деменции (крысы) / Animal model of vascular dementia (rats)	Гипоэкспрессия miR-150 является биомаркером сосудистой деменции <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> / Hypoexpression of miR-150 is a biomarker of vascular dementia <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i>	Wei C. et al., 2021 [38]
miR-153	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (гиппокамп) / Brain tissue (hippocampus)	Животная модель СКР (мыши) / Animal model of VCD (mice) Пациенты с СКР / Patients with VCD	Гиперэкспрессия miR-153 является биомаркером СКР (снижает уровень белка Jag1 и регулирует активность сигнального пути Notch, ингибирует экспрессию транскрипционных факторов Hes1 и Hey1) / Hyperexpression of miR-153 is a biomarker of VCD (reduces the level of Jag1 protein and regulates the activity of the Notch signaling pathway, inhibits the expression of transcription factors Hes1 and Hey1)	Qiao J. et al., 2020 [56]
miR-9	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (гиппокамп) / Brain tissue (hippocampus)	Животная модель СКР (крысы) / Animal model of VCD (rats)	Гиперэкспрессия miR-9 является биомаркером СКР и сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-9 is a biomarker of VCD and vascular dementia	Sun L.H. et al., 2015 [57] Xie H. et al., 2017 [58]
miR-27a	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (гиппокамп) / Brain tissue (hippocampus)	Животная модель СКР (крысы) / Animal model of VCD (rats)	Гипоэкспрессия miR-27a ингибирует процесс аутофагии и способствует развитию сосудистой деменции / Hypoexpression of miR-27 a inhibits the process of autophagy and promotes the development of vascular dementia	Che H. et al., 2017 [59]
miR-93	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (кортикальные нейроны) / Brain tissue (cortical neurons)	Животная модель СКР (мыши) / Animal model of VCD (mice)	Гипоэкспрессия miR-93 уменьшает воспалительную реакцию путем ингибирования оксидативного стресса в кортикальных нейронах / Hypoexpression of miR-93 reduces the inflammatory response by inhibiting oxidative stress in cortical neurons	Wang P. et al., 2016 [60]
miR-96	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (гиппокамп) / Brain tissue (hippocampus)	Животная модель СКР (крысы) / Animal model of VCD (rats)	Гиперэкспрессия miR-96 ингибирует процесс аутофагии и способствует развитию сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-96 inhibits the process of autophagy and contributes to the development of vascular dementia	Liu P. et al., 2018 [61]
miR-501-3p	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (эндотелиальные клетки) / Brain tissue (endothelial cells)	Животная модель СКР (мыши) / Animal model of VCD (mice)	Гипоэкспрессия miR-501-3p усугубляет повреждение ГЭБ и повышает риск развития сосудистой деменции / Hypoexpression of miR-501-3p exacerbates BBB damage and increases the risk of vascular dementia	Toyama K. et al., 2018 [62]
miR-210-5p	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (гиппокамп) / Brain tissue (hippocampus)	Животная модель СКР (крысы) / Animal model of VCD (rats)	Гиперэкспрессия miR-210-5p уменьшает количество синапсов и усугубляет течение сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-210-5p reduces the number of synapses and exacerbates the course of vascular dementia	Ren Z. et al., 2018 [63]
miR-134-5p	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (кортикальные нейроны) / Brain tissue (cortical neurons)	Животная модель СКР (крысы) / Animal model of VCD (rats)	Гиперэкспрессия miR-134-5p способствует повреждению кортикальных нейронов и развитию СКР / Hyperexpression of miR-134-5p contributes to damage to cortical neurons and the development of VCD	Liu X. et al., 2019 [64]
miR-153	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (гиппокамп) / Brain tissue (hippocampus)	Животная модель СКР (крысы) / Animal model of VCD (rats)	Гиперэкспрессия miR-153 способствует повреждению и дисфункции синаптической пластичности и усугубляет течение сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-153 contributes to damage and dysfunction of synaptic plasticity and exacerbates the course of vascular dementia	Zhang S. et al., 2020 [65]

Примечание: ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; РНК – рибонуклеиновая кислота; СКР – сосудистые когнитивные расстройства; miR – микроРНК.
Note: BBB – blood-brain barrier; miR – microRNA; RNA – ribonucleic acid; SOD1 – superoxide dismutase 1; VCD – vascular cognitive disorders.

В представленном обзоре продемонстрировано, что число miR, перспективных в качестве специфичных и чувствительных биомаркеров СКР и сосудистой деменции, увеличивается по мере улучшения понимания того, как результаты проведенных фундаментальных исследований могут транслироваться в реальную клиническую практику, то есть использоваться для диагностики и лечения рассматриваемой патологии. Наиболее ценными биомаркерами для диагностики СКР могут выступать циркулирующие miR-409-3p, miR-502-3p, miR-486-5p и miR-451a, которые обладают относительно высокой чувствительностью и специфичностью [47]. В диагностике степени тяжести СКР и дифференциальной диагностике сосудистой деменции с болезнью Альцгеймера [50, 51] и болезнью Паркинсона [55] показана ценность miR-1, miR-19b-3p, miR-384, miR-455-3p, miR-3613-3p, miR-4668-5p, miR-4674 и miR-6722.

Однако следует признать, что необходимы дополнительные клинические исследования для понимания последствий СКР и изменений экспрессии циркулирующих miR, которые могли бы помочь в прогнозировании неблагоприятного течения рассматриваемого заболевания.

Заключение

Циркулирующие miR являются стабильными при хранении и пробоподготовке и воспроизводимыми биомаркерами нейродегенеративных процессов в ЦНС и нарушения функции эндотелиоцитов ГЭБ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сигнатуры некоторых miR отмечены как чувствительные и специфичные биомаркеры умеренных СКР и сосудистой деменции. В дальнейшем можно будет рассматривать ранее изученные и изучаемые в настоящее время на животной модели

циркулирующие miR, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью при умеренных СКР и сосудистой деменции, в качестве прогностических молекулярных биомаркеров (предикторов) риска их развития и тяжести у больных сердечно-сосудистого профиля.

Конфликт интересов

М.М. Петрова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Шнайдер заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Петров заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Каскаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Трефилова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.Ф. Насырова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (2023–2025) «Разработка персонализированного алгоритма диагностики сосудистой умеренной когнитивной дисфункции на фоне перенесенного острого инфаркта миокарда на основе новых генетических и биохимических биомаркеров», № 123022800057-6.

Funding

The study was carried out within the framework of the state assignment of the V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University National of the Ministry of Health of Russia 2022–2025 (“Development of a personalized algorithm for diagnosing vascular moderate cognitive dysfunction against the background of acute myocardial infarction based on new genetic and biochemical biomarkers”, No. 123022800057-6).

Информация об авторах

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8493-0058

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; главный научный сотрудник института персонализированной психиатрии и неврологии федерального государственного бюджетного учреждения

Author Information Form

Petrova Marina M., PhD, Professor, Head of the Department of Outpatient Treatment and Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8493-0058

Shnayder Natalia A., PhD, Professor, Leading Researcher at the Center of Collective Usage “Molecular and Cell Technologies”, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; Chief Researcher at the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution “V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology” of the Russian Federation Ministry of Health, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2840-837X

«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2840-837X

Петров Артем Владимирович, студент программы «Лечебное дело» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2757-4875

Каскаева Дарья Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, руководитель отделения общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0794-2530

Трефилова Вера Васильевна, аспирант института персонализированной психиатрии и неврологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4378-1308

Насырова Регина Фаритовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель института персонализированной психиатрии и неврологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1874-9434

Petrov Artem V., Student of the program “General Medicine”, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2757-4875

Kaskaeva Darya S., PhD, Associate Professor at the Department of Outpatient Treatment and Family Medicine, Head of the Department of General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0794-2530

Trefilova Vera V., Postgraduate Student at the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution “V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology” of the Russian Federation Ministry of Health, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4378-1308

Nasyrova Regina F., PhD, Leading Researcher, Head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution “V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology” of the Russian Federation Ministry of Health, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1874-9434

Вклад авторов в статью

ПММ – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШНА – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПАВ – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КДВ – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТВВ – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НРФ – интерпретация данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

PMM – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShNA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PAV – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KDV – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TVV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

NRF – interpretation of data of the study, correction of the article, approval of the final version for publication, full responsibility for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Минздрав РФ. Клинические рекомендации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617_1 (дата обращения 10.01.2024)
2. Kalara R.N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications

for alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2016; 131: 659–685. doi: 10.1007/s00401-016-1571-z

3. Гаврилова Е.С., Яшина Л.М. Оценка факторов кардиоваскулярного риска и образовательные технологии их коррекции в молодежной популяции. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (2): 48-55. doi: 10.20333/2500136-2017-2-48-55

4. Balasubramanian P., DelFavero J., Ungvari A., Papp M., Tarantini A., Price N., de Cabo R., Tarantini S. Time-restricted feeding (TRF) for prevention of age-related vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Res Rev.* 2020; 64: 101189. doi: 10.1016/j.arr.2020.101189
5. Wolters F.J., Ikram M.A. Epidemiology of vascular dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39: 1542–1549. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311908
6. Iadecola C., Duering M., Hachinski V., Joutel A., Pendlebury S.T., Schneider J.A., Dichgans M. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(25): 3326–3344. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034
7. Игнатъева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А., Резник А.В., Вилицкий А.А., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2023; 123(8-2): 5–15. doi: 10.17116/jnevro20231230825 (In Russian)
8. Zhai W., Zhao M., Zhang G., Wang Z., Wei C., Sun L. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapeutics for Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Front Neurol.* 2022; 13: 895316. doi: 10.3389/fneur.2022.895316
9. Rizvanov A.A. New Hope: Using Gene Therapy to Treat Rare Neurological Diseases. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023; 3(1): 3–6. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-1-3-6
10. Kotsiubinskaya J.V., Mikhailov V.A., Kazakov A.V. Clinical Features of Subjective Cognitive Decline in The Early Stages of Alzheimer's Disease. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023; 3(2): 3–14. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-3-14.
11. Гомазков О.А. Нейропротеомика, или как множества белков отражают функции мозга. *Успехи современной биологии.* 2020; 140 (4): 347–358. doi: 10.31857/S0042132420040079
12. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: From microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47: 155–162. doi: 10.1093/nar/gky1141
13. Deveson I.W., Hardwick S.A., Mercer T.R., Mattick J.S. The Dimensions, Dynamics, and Relevance of the Mammalian Noncoding Transcriptome. *Trends Genet.* 2017; 33: 464–478. doi: 10.1016/j.tig.2017.04.004
14. Ratti M., Lampis A., Ghidini M., Salati M., Mirchev M.B., Valeri N., Hahne J.C. MicroRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs) as new tools for cancer therapy: First steps from bench to bedside. *Target Oncol.* 2020; 15: 261–278. doi: 10.1007/s11523-020-00717-x
15. Zhou L., Lim M.Y.T., Kaur P., Saj A., Bortolamiol-Becet D., Gopal V., Tolwinski N., Tucker-Kellogg G., Okamura K. Importance of miRNA stability and alternative primary miRNA isoforms in gene regulation during *Drosophila* development. *Elife.* 2018; 7: e38389. doi: 10.7554/eLife.38389
16. Blount G.S., Coursey L., Kocerha J. MicroRNA Networks in Cognition and Dementia. *Cells.* 2022; 11(12): 1882. doi: 10.3390/cells11121882
17. Kocerha J., Dwivedi Y., Brennand K.J. Noncoding RNAs and neurobehavioral mechanisms in psychiatric disease. *Mol. Psychiatry.* 2015; 20: 677–684. doi: 10.1038/mp.2015.30
18. Islam M.R., Kaurani L., Berulava T., Heilbronner U., Budde M., Centeno T.P., Elerdashvili V., Zafieriou M.P., Benito E., Sertel S.M., Goldberg M., Senner F., Kalman J.L., Burkhardt S., Oopen A.S., Sakib M.S., Kerimoglu C., Wirths O., Bickeböller H., Bartels C., Brosseron F., Buerger K., Cosma N.C., Fliessbach K., Heneka M.T., Janowitz D., Kilimann I., Kleinedam L., Laske C., Metzger C.D., Munk M.H., Perneczky R., Peters O., Priller J., Rauchmann B.S., Roy N., Schneider A., Spottke A., Spruth E.J., Teipel S., Tscheuschler M., Wagner M., Wiltfang J., Düzel E., Jessen F., Delcode Study Group, Rizzoli S.O., Zimmermann W.H., Schulze T.G., Falkai P., Sananbenesi F., Fischer A. A microRNA signature that correlates with cognition and is a target against cognitive decline. *EMBO Mol Med.* 2021; 13(11): e13659. doi: 10.15252/emmm.202013659
19. Balzano F., Deiana M., Dei Giudici S., Oggiano A., Baralla A., Pasella S., Mannu A., Pescatori M., Porcu B., Fanciulli G., Zinellu A., Carru C., Deiana L. miRNA Stability in Frozen Plasma Samples. *Molecules.* 2015; 20(10): 19030–19040. doi: 10.3390/molecules201019030
20. Almutairi M.M., Gong C., Xu Y.G., Chang Y., Shi H. Factors controlling permeability of the blood-brain barrier. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(1): 57–77. doi: 10.1007/s00018-015-2050-8
21. Ma F., Zhang X., Yin K.J. MicroRNAs in central nervous system diseases: A prospective role in regulating blood-brain barrier integrity. *Exp Neurol.* 2020; 323: 113094. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113094
22. Van Dyken P., Lacoste B. Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood-Brain Barrier. *Front Neurosci.* 2018; 12: 930. doi: 10.3389/fnins.2018.00930
23. Daneman R., Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 7(1): a020412. doi: 10.1101/cshperspect.a020412
24. Goodall E.F., Leach V., Wang C., Cooper-Knock J., Heath P.R., Baker D., Drew D.R., Saffrey M.J., Simpson J.E., Romero I.A., Wharton S.B. Age-Associated mRNA and miRNA Expression Changes in the Blood-Brain Barrier. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(12): 3097. doi: 10.3390/ijms20123097
25. Chakraborty C., Sharma A.R., Sharma G., Bhattacharya M., Lee S.S. MicroRNAs: Possible Regulatory Molecular Switch Controlling the BBB Microenvironment. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020; 19: 933–936. doi: 10.1016/j.omtn.2019.12.024
26. O'Carroll D., Schaefer A. General principals of miRNA biogenesis and regulation in the brain. *Neuropsychopharmacology.* 2013; 38(1): 39–54. doi: 10.1038/npp.2012.87
27. Wang P., Pan R., Weaver J., Jia M., Yang X., Yang T., Liang J., Liu K.J. MicroRNA-30a regulates acute cerebral ischemia-induced blood-brain barrier damage through ZnT4/zinc pathway. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021; 41(3): 641–655. doi: 10.1177/0271678X20926787
28. Bernstein D.L., Zuluaga-Ramirez V., Gajghate S., Reichenbach N.L., Polyak B., Persidsky Y., Rom S. miR-98 reduces endothelial dysfunction by protecting blood-brain barrier (BBB) and improves neurological outcomes in mouse ischemia/reperfusion stroke model. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020; 40(10): 1953–1965. doi: 10.1177/0271678X19882264
29. Pan J., Qu M., Li Y., Wang L., Zhang L., Wang Y., Tang Y., Tian H.L., Zhang Z., Yang G.Y. MicroRNA-126-3p/-5p Overexpression Attenuates Blood-Brain Barrier Disruption in a Mouse Model of Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke.* 2020; 51(2): 619–627. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027531
30. Zuo X., Lu J., Manaenko A., Qi X., Tang J., Mei Q., Xia Y., Hu Q. MicroRNA-132 attenuates cerebral injury by protecting blood-brain-barrier in MCAO mice. *Exp Neurol.* 2019; 316: 12–19. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.03.017
31. Bai Y., Zhang Y., Han B., Yang L., Chen X., Huang R., Wu F., Chao J., Liu P., Hu G., Zhang J.H., Yao H. Circular RNA DLGAP4 Ameliorates Ischemic Stroke Outcomes by Targeting miR-143 to Regulate Endothelial-Mesenchymal Transition Associated with Blood-Brain Barrier Integrity. *J Neurosci.* 2018; 38(1): 32–50. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1348-17.2017
32. Zhang T., Tian C., Wu J., Zhang Y., Wang J., Kong Q., Mu L., Sun B., Ai T., Wang Y., Zhao W., Wang D., Li H., Wang G. MicroRNA-182 exacerbates blood-brain barrier (BBB) disruption by downregulating the mTOR/FOXO1 pathway in cerebral ischemia. *FASEB J.* 2020; 34(10): 13762–13775. doi: 10.1096/fj.201903092R
33. Song J., Yoon S.R., Kim O.Y. miR-Let7A Controls the Cell Death and Tight Junction Density of Brain Endothelial Cells under High Glucose Condition. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 6051874. doi: 10.1155/2017/6051874
34. Wang X.X., Zhang B., Xia R., Jia Q.Y. Inflammation,

apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(18): 9601-9614. doi: 10.26355/eurrev_202009_23048

35. Xu C., Wang C., Meng Q., Gu Y., Wang Q., Xu W., Han Y., Qin Y., Li J., Jia S., Xu J., Zhou Y. miR-153 promotes neural differentiation in the mouse hippocampal HT-22 cell line and increases the expression of neuron-specific enolase. *Mol Med Rep.* 2019; 20(2): 1725-1735. doi: 10.3892/mmr.2019.10421

36. Morel L., Regan M., Higashimori H., Ng S.K., Esau C., Vidensky S., Rothstein J., Yang Y. Neuronal exosomal miRNA-dependent translational regulation of astroglial glutamate transporter GLT1. *J Biol Chem.* 2013; 288(10): 7105-7116. doi: 10.1074/jbc.M112.410944

37. Liu X., Feng Z., Du L., Huang Y., Ge J., Deng Y., Mei Z. The Potential Role of MicroRNA-124 in Cerebral Ischemia Injury. *Int J Mol Sci.* 2019; 21(1): 120. doi: 10.3390/ijms21010120

38. Wei C., Xu X., Zhu H., Zhang X., Gao Z. Promotive role of microRNA-150 in hippocampal neurons apoptosis in vascular dementia model rats. *Mol Med Rep.* 2021; 23(4): 257. doi: 10.3892/mmr.2021.11896

39. Li G.F., Li Z.B., Zhuang S.J., Li G.C. Inhibition of microRNA-34a protects against propofol anesthesia-induced neurotoxicity and cognitive dysfunction via the MAPK/ERK signaling pathway. *Neurosci Lett.* 2018; 675: 152-159. doi: 10.1016/j.neulet.2018.03.052

40. Yang F.W., Wang H., Wang C., Chi G.N. Upregulation of acetylcholinesterase caused by downregulation of microRNA-132 is responsible for the development of dementia after ischemic stroke. *J Cell Biochem.* 2020; 121(1): 135-141. doi: 10.1002/jcb.28985

41. Liu D.Y., Zhang L. MicroRNA-132 promotes neurons cell apoptosis and activates Tau phosphorylation by targeting GTDC-1 in Alzheimer's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23(19): 8523-8532. doi: 10.26355/eurrev_201910_19166

42. El Fatimy R., Li S., Chen Z., Mushannen T., Gongala S., Wei Z., Balu D.T., Rabinovsky R., Cantlon A., Elkhail A., Selkoe D.J., Sonntag K.C., Walsh D.M., Krichevsky A.M. MicroRNA-132 provides neuroprotection for tauopathies via multiple signaling pathways. *Acta Neuropathol.* 2018; 136(4): 537-555. doi: 10.1007/s00401-018-1880-5

43. Chen D., Hu S., Wu Z., Liu J., Li S. The Role of MiR-132 in Regulating Neural Stem Cell Proliferation, Differentiation and Neuronal Maturation. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 47(6): 2319-2330. doi: 10.1159/000491543

44. Yue J., Zhang B., Wang H., Hou X., Chen X., Cheng M., Wen S. Dysregulated plasma levels of miRNA-132 and miRNA-134 in patients with obsessive-compulsive disorder. *Ann Transl Med.* 2020; 8(16): 996. doi: 10.21037/atm-20-5217

45. Бурмистрова АЛ, Алексеева АС, Казо МЕ, Филиппова ЮЮ. Лейкоцитарная сигнатура микроРНК в контексте хронического системного воспаления при сосудистой деменции. *Российский иммунологический журнал.* 2022; 25(4): 399-404. doi: 10.46235/1028-7221-1187-MSO

46. Yakovleva K.D., Dmitrenko D.V., Panina I.S., Usoltseva A.A., Gazenkampf K.A., Konovalenko O.V., Kantimirova E.A., Novitsky M.A., Nasyrova R.F., Shnayder N.A. Expression Profile of miRs in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(2): 951. doi: 10.3390/ijms23020951

47. Prabhakar P., Chandra S.R., Christopher R. Circulating microRNAs as potential biomarkers for the identification of vascular dementia due to cerebral small vessel disease. *Age Ageing.* 2017; 46(5): 861-864. doi: 10.1093/ageing/afx090

48. Sheinerman K.S., Tsivinsky V.G., Abdullah L., Crawford F., Umansky S.R. Plasma microRNA biomarkers for detection of mild cognitive impairment: biomarker validation study. *Aging (Albany NY).* 2013; 5(12): 925-938. doi: 10.18632/aging.100624

49. Marchegiani F., Maccacchione G., Ramini D., Marcheselli F., Recchioni R., Casoli T., Mercuri E., Lazzarini M., Giorgetti

B., Cameriere V., Paolini S., Paciaroni L., Rossi T., Galeazzi R., Lisa R., Bonfigli A.R., Procopio A.D., De Luca M., Pelliccioni G., Olivieri F. Diagnostic performance of new and classic CSF biomarkers in age-related dementias. *Aging (Albany NY).* 2019; 11(8): 2420-2429. doi: 10.18632/aging.101925

50. Yang T.T., Liu C.G., Gao S.C., Zhang Y., Wang P.C. The serum exosome derived microRNA-135a, -193b, and -384 were potential alzheimer's disease biomarkers. *Biomed Environ Sci.* 2018; 31: 87-96. doi: 10.3967/bes2018.011

51. Kumar S., Vijayan M., Reddy P.H. MicroRNA-455-3p as a potential peripheral biomarker for alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 2017; 26: 3808-3822. doi: 10.1093/hmg/ddx267

52. Ai J., Sun L.H., Che H., Zhang R., Zhang T.Z., Wu W.C., Su X.L., Chen X., Yang G., Li K., Wang N., Ban T., Bao Y.N., Guo F., Niu H.F., Zhu Y.L., Zhu X.Y., Zhao S.G., Yang B.F. MicroRNA-195 protects against dementia induced by chronic brain hypoperfusion via its anti-amyloidogenic effect in rats. *J Neurosci.* 2013; 33(9): 3989-4001. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1997-12.2013

53. Tan Z., Chen Y., Xie W., Liu X., Zhu Y., Zhu Y. Nimodipine attenuates tau phosphorylation at Ser396 via miR-132/GSK-3 β pathway in chronic cerebral hypoperfusion rats. *Eur J Pharmacol.* 2018; 819: 1-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.027

54. Hu X.L., Wang X.X., Zhu Y.M., Xuan L.N., Peng L.W., Liu Y.Q., Yang H., Yang C., Jiao L., Hang P.Z., Sun L.H. MicroRNA-132 regulates total protein of Nav1.1 and Nav1.2 in the hippocampus and cortex of rat with chronic cerebral hypoperfusion. *Behav Brain Res.* 2019; 366: 118-125. doi: 10.1016/j.bbr.2019.03.026

55. Swarup V., Hinz F.I., Rexach J.E., Noguchi K.I., Toyoshima H., Oda A., Hirai K., Sarkar A., Seyfried N.T., Cheng C., Haggarty S.J., International Frontotemporal Dementia Genomics Consortium, Grossman M., Van Deerlin V.M., Trojanowski J.Q., Lah J.J., Levey A.I., Kondou S., Geschwind D.H. Identification of evolutionarily conserved gene networks mediating neurodegenerative dementia. *Nat Med.* 2019; 25: 152-164. doi: 10.1038/s41591-018-0223-3

56. Qiao J., Zhao J., Chang S., Sun Q., Liu N., Dong J., Chen Y., Yang D., Ye D., Liu X., Yu Y., Chen W., Zhu S., Wang G., Jia W., Xi J., Kang J. MicroRNA-153 improves the neurogenesis of neural stem cells and enhances the cognitive ability of aged mice through the notch signaling pathway. *Cell Death Differ.* 2020; 27(2): 808-825. doi: 10.1038/s41418-019-0388-4

57. Sun L.H., Yan M.L., Hu X.L., Peng L.W., Che H., Bao Y.N., Guo F., Liu T., Chen X., Zhang R., Ban T., Wang N., Liu H.L., Hou X., Ai J. MicroRNA-9 induces defective trafficking of Nav1.1 and Nav1.2 by targeting Nav β 2 protein coding region in rat with chronic brain hypoperfusion. *Mol Neurodegener.* 2015; 10: 36. doi: 10.1186/s13024-015-0032-9

58. Xie H., Zhao Y., Zhou Y., Liu L., Liu Y., Wang D., Zhang S., Yang M. MiR-9 Regulates the Expression of BACE1 in Dementia Induced by Chronic Brain Hypoperfusion in Rats. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 42(3): 1213-1226. doi: 10.1159/000478919

59. Che H., Yan Y., Kang X.H., Guo F., Yan M.L., Liu H.L., Hou X., Liu T., Zong D.K., Sun L.L., Bao Y.N., Sun L.H., Yang B.F., Ai J. MicroRNA-27a Promotes Inefficient Lysosomal Clearance in the Hippocampi of Rats Following Chronic Brain Hypoperfusion. *Mol Neurobiol.* 2017; 54(4): 2595-2610. doi: 10.1007/s12035-016-9856-8

60. Wang P., Liang X., Lu Y., Zhao X., Liang J. MicroRNA-93 Downregulation Ameliorates Cerebral Ischemic Injury Through the Nrf2/HO-1 Defense Pathway. *Neurochem Res.* 2016; 41(10): 2627-2635. doi: 10.1007/s11064-016-1975-0

61. Liu P., Liu P., Wang Z., Fang S., Liu Y., Wang J., Liu W., Wang N., Chen L., Wang J., Zhang H., Wang L. Inhibition of MicroRNA-96 Ameliorates Cognitive Impairment and Inactivation Autophagy Following Chronic Cerebral Hypoperfusion in the Rat. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 49(1): 78-86. doi: 10.1159/000492844

62. Toyama K., Spin J.M., Deng A.C., Huang T.T., Wei K., Wagenhäuser M.U., Yoshino T., Nguyen H., Mulorz J., Kundu S., Raaz U., Adam M., Schellinger I.N., Jagger A., Tsao P.S. MicroRNA-Mediated Therapy Modulating Blood-Brain Barrier Disruption Improves Vascular Cognitive Impairment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38(6): 1392-1406. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310822
63. Ren Z., Yu J., Wu Z., Si W., Li X., Liu Y., Zhou J., Deng R., Chen D. MicroRNA-210-5p Contributes to Cognitive Impairment in Early Vascular Dementia Rat Model Through Targeting Snap25. *Front Mol Neurosci.* 2018; 11: 388. doi: 10.3389/fnmol.2018.00388

64. Liu X., Zhang R., Wu Z., Si W., Ren Z., Zhang S., Zhou J., Chen D. miR-134-5p/Foxp2/Syn1 is involved in cognitive impairment in an early vascular dementia rat model. *Int J Mol Med.* 2019; 44(5): 1729-1740. doi: 10.3892/ijmm.2019.4331
65. Zhang S., Yan M.L., Yang L., An X.B., Zhao H.M., Xia S.N., Jin Z., Huang S.Y., Qu Y., Ai J. MicroRNA-153 impairs hippocampal synaptic vesicle trafficking via downregulation of synapsin I in rats following chronic cerebral hypoperfusion. *Exp Neurol.* 2020; 332: 113389. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113389

REFERENCES

1. Minzdrav RF. Klinicheskie rekomendatsii. Kognitivnye rasstroistva u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Clinical recommendations. Cognitive disorders in elderly and senile people]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617_1 (accessed 10.01.2024) (In Russian)
2. Kalaria R.N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2016; 131: 659-685. doi: 10.1007/s00401-016-1571-z
3. Gavrilova E.S., Yashina L.M. Evaluation of cardiovascular risk factors and educational technologies of the correction in youth population. *Siberian Medical Review.* 2017; (2): 48-55. doi: 10.20333/2500136-2017-2-48-55 (In Russian)
4. Balasubramanian P., DelFavero J., Ungvari A., Papp M., Tarantini A., Price N., de Cabo R., Tarantini S. Time-restricted feeding (TRF) for prevention of age-related vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Res Rev.* 2020; 64: 101189. doi: 10.1016/j.arr.2020.101189
5. Wolters F.J., Ikram M.A. Epidemiology of vascular dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39: 1542-1549. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311908
6. Iadecola C., Duering M., Hachinski V., Joutel A., Pendlebury S.T., Schneider J.A., Dichgans M. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(25): 3326-3344. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034
7. Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, Reznik AV, Vinitskiy AA, Derkach EV. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023; 123(8-2): 5-15. doi: 10.17116/jnevro20231230825 (In Russian)
8. Zhai W., Zhao M., Zhang G., Wang Z., Wei C., Sun L. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapeutics for Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Front Neurol.* 2022; 13: 895316. doi: 10.3389/fneur.2022.895316
9. Rizvanov A.A. New Hope: Using Gene Therapy to Treat Rare Neurological Diseases. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023; 3(1): 3-6. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-1-3-6
10. Kotsiubinskaya J.V., Mikhailov V.A., Kazakov A.V. Clinical Features of Subjective Cognitive Decline in The Early Stages of Alzheimer's Disease. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023; 3(2): 3-14. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-3-14.
11. Gomazkov O.A. Neuroproteomics or How Dozens of Proteins Reflect Brain Functions. *ADVANCES OF MODERN BIOLOGY.* 2020; 140 (4): 347-358. doi: 10.31857/S0042132420040079 (In Russian)
12. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: From microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47: 155-162. doi: 10.1093/nar/gky1141
13. Deveson I.W., Hardwick S.A., Mercer T.R., Mattick J.S. The Dimensions, Dynamics, and Relevance of the Mammalian Noncoding Transcriptome. *Trends Genet.* 2017; 33: 464-478. doi: 10.1016/j.tig.2017.04.004
14. Ratti M., Lampis A., Ghidini M., Salati M., Mirchev

- M.B., Valeri N., Hahne J.C. MicroRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs) as new tools for cancer therapy: First steps from bench to bedside. *Target Oncol.* 2020; 15: 261-278. doi: 10.1007/s11523-020-00717-x
15. Zhou L., Lim M.Y.T., Kaur P., Saj A., Bortolamiol-Becet D., Gopal V., Tolwinski N., Tucker-Kellogg G., Okamura K. Importance of miRNA stability and alternative primary miRNA isoforms in gene regulation during *Drosophila* development. *Elife.* 2018; 7: e38389. doi: 10.7554/eLife.38389
16. Blount G.S., Coursey L., Kocerha J. MicroRNA Networks in Cognition and Dementia. *Cells.* 2022; 11(12): 1882. doi: 10.3390/cells11121882
17. Kocerha J., Dwivedi Y., Brennand K.J. Noncoding RNAs and neurobehavioral mechanisms in psychiatric disease. *Mol. Psychiatry.* 2015; 20: 677-684. doi: 10.1038/mp.2015.30
18. Islam M.R., Kaurani L., Berulava T., Heilbronner U., Budde M., Centeno T.P., Elerdashvili V., Zafieriou M.P., Benito E., Sertel S.M., Goldberg M., Senner F., Kalman J.L., Burkhardt S., Oepen A.S., Sakib M.S., Kerimoglu C., Wirths O., Bickeböller H., Bartels C., Brosseron F., Buerger K., Cosma N.C., Fliessbach K., Heneka M.T., Janowitz D., Kilimann I., Kleinedam L., Laske C., Metzger C.D., Munk M.H., Perneczky R., Peters O., Priller J., Rauchmann B.S., Roy N., Schneider A., Spotke A., Spruth E.J., Teipel S., Tscheuschler M., Wagner M., Wiltfang J., Düzel E., Jessen F., Delcode Study Group, Rizzoli S.O., Zimmermann W.H., Schulze T.G., Falkai P., Sananbenesi F., Fischer A. A microRNA signature that correlates with cognition and is a target against cognitive decline. *EMBO Mol Med.* 2021; 13(11): e13659. doi: 10.15252/emmm.202013659
19. Balzano F., Deiana M., Dei Giudici S., Oggiano A., Baralla A., Pasella S., Mannu A., Pescatori M., Porcu B., Fanciulli G., Zinellu A., Carru C., Deiana L. miRNA Stability in Frozen Plasma Samples. *Molecules.* 2015; 20(10): 19030-19040. doi: 10.3390/molecules201019030
20. Almutairi M.M., Gong C., Xu Y.G., Chang Y., Shi H. Factors controlling permeability of the blood-brain barrier. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(1): 57-77. doi: 10.1007/s00018-015-2050-8
21. Ma F., Zhang X., Yin K.J. MicroRNAs in central nervous system diseases: A prospective role in regulating blood-brain barrier integrity. *Exp Neurol.* 2020; 323: 113094. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113094
22. Van Dyken P., Lacoste B. Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood-Brain Barrier. *Front Neurosci.* 2018; 12: 930. doi: 10.3389/fnins.2018.00930
23. Daneman R., Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 7(1): a020412. doi: 10.1101/cshperspect.a020412
24. Goodall E.F., Leach V., Wang C., Cooper-Knock J., Heath P.R., Baker D., Drew D.R., Saffrey M.J., Simpson J.E., Romero I.A., Wharton S.B. Age-Associated mRNA and miRNA Expression Changes in the Blood-Brain Barrier. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(12): 3097. doi: 10.3390/ijms20123097
25. Chakraborty C., Sharma A.R., Sharma G., Bhattacharya M., Lee S.S. MicroRNAs: Possible Regulatory Molecular Switch Controlling the BBB Microenvironment. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020; 19: 933-936. doi: 10.1016/j.omtn.2019.12.024

26. O'Carroll D., Schaefer A. General principals of miRNA biogenesis and regulation in the brain. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38(1): 39-54. doi: 10.1038/npp.2012.87
27. Wang P., Pan R., Weaver J., Jia M., Yang X., Yang T., Liang J., Liu K.J. MicroRNA-30a regulates acute cerebral ischemia-induced blood-brain barrier damage through ZnT4/zinc pathway. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021; 41(3): 641-655. doi: 10.1177/0271678X20926787
28. Bernstein D.L., Zuluaga-Ramirez V., Gajghate S., Reichenbach N.L., Polyak B., Persidsky Y., Rom S. miR-98 reduces endothelial dysfunction by protecting blood-brain barrier (BBB) and improves neurological outcomes in mouse ischemia/reperfusion stroke model. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020; 40(10): 1953-1965. doi: 10.1177/0271678X19882264
29. Pan J., Qu M., Li Y., Wang L., Zhang L., Wang Y., Tang Y., Tian H.L., Zhang Z., Yang G.Y. MicroRNA-126-3p/-5p Overexpression Attenuates Blood-Brain Barrier Disruption in a Mouse Model of Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*. 2020; 51(2): 619-627. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027531
30. Zuo X., Lu J., Manaenko A., Qi X., Tang J., Mei Q., Xia Y., Hu Q. MicroRNA-132 attenuates cerebral injury by protecting blood-brain-barrier in MCAO mice. *Exp Neurol*. 2019; 316: 12-19. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.03.017
31. Bai Y., Zhang Y., Han B., Yang L., Chen X., Huang R., Wu F., Chao J., Liu P., Hu G., Zhang J.H., Yao H. Circular RNA DLGAP4 Ameliorates Ischemic Stroke Outcomes by Targeting miR-143 to Regulate Endothelial-Mesenchymal Transition Associated with Blood-Brain Barrier Integrity. *J Neurosci*. 2018; 38(1): 32-50. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1348-17.2017
32. Zhang T., Tian C., Wu J., Zhang Y., Wang J., Kong Q., Mu L., Sun B., Ai T., Wang Y., Zhao W., Wang D., Li H., Wang G. MicroRNA-182 exacerbates blood-brain barrier (BBB) disruption by downregulating the mTOR/FOXO1 pathway in cerebral ischemia. *FASEB J*. 2020; 34(10): 13762-13775. doi: 10.1096/fj.201903092R
33. Song J., Yoon S.R., Kim O.Y. miR-Let7A Controls the Cell Death and Tight Junction Density of Brain Endothelial Cells under High Glucose Condition. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 6051874. doi: 10.1155/2017/6051874
34. Wang X.X., Zhang B., Xia R., Jia Q.Y. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(18): 9601-9614. doi: 10.26355/eurev_202009_23048
35. Xu C., Wang C., Meng Q., Gu Y., Wang Q., Xu W., Han Y., Qin Y., Li J., Jia S., Xu J., Zhou Y. miR-153 promotes neural differentiation in the mouse hippocampal HT-22 cell line and increases the expression of neuron-specific enolase. *Mol Med Rep*. 2019; 20(2): 1725-1735. doi: 10.3892/mmr.2019.10421
36. Morel L., Regan M., Higashimori H., Ng S.K., Esau C., Vidensky S., Rothstein J., Yang Y. Neuronal exosomal miRNA-dependent translational regulation of astroglial glutamate transporter GLT1. *J Biol Chem*. 2013; 288(10): 7105-7116. doi: 10.1074/jbc.M112.410944
37. Liu X., Feng Z., Du L., Huang Y., Ge J., Deng Y., Mei Z. The Potential Role of MicroRNA-124 in Cerebral Ischemia Injury. *Int J Mol Sci*. 2019; 21(1): 120. doi: 10.3390/ijms21010120
38. Wei C., Xu X., Zhu H., Zhang X., Gao Z. Promotive role of microRNA-150 in hippocampal neurons apoptosis in vascular dementia model rats. *Mol Med Rep*. 2021; 23(4): 257. doi: 10.3892/mmr.2021.11896
39. Li G.F., Li Z.B., Zhuang S.J., Li G.C. Inhibition of microRNA-34a protects against propofol anesthesia-induced neurotoxicity and cognitive dysfunction via the MAPK/ERK signaling pathway. *Neurosci Lett*. 2018; 675: 152-159. doi: 10.1016/j.neulet.2018.03.052
40. Yang F.W., Wang H., Wang C., Chi G.N. Upregulation of acetylcholinesterase caused by downregulation of microRNA-132 is responsible for the development of dementia after ischemic stroke. *J Cell Biochem*. 2020; 121(1): 135-141. doi: 10.1002/jcb.28985
41. Liu D.Y., Zhang L. MicroRNA-132 promotes neurons cell apoptosis and activates Tau phosphorylation by targeting GTDC-1 in Alzheimer's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(19): 8523-8532. doi: 10.26355/eurev_201910_19166
42. El Fatimy R., Li S., Chen Z., Mushannen T., Gongala S., Wei Z., Balu D.T., Rabinovsky R., Cantlon A., Elkhail A., Selkoe D.J., Sonntag K.C., Walsh D.M., Krichevsky A.M. MicroRNA-132 provides neuroprotection for tauopathies via multiple signaling pathways. *Acta Neuropathol*. 2018; 136(4): 537-555. doi: 10.1007/s00401-018-1880-5
43. Chen D., Hu S., Wu Z., Liu J., Li S. The Role of MiR-132 in Regulating Neural Stem Cell Proliferation, Differentiation and Neuronal Maturation. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 47(6): 2319-2330. doi: 10.1159/000491543
44. Yue J., Zhang B., Wang H., Hou X., Chen X., Cheng M., Wen S. Dysregulated plasma levels of miRNA-132 and miRNA-134 in patients with obsessive-compulsive disorder. *Ann Transl Med*. 2020; 8(16): 996. doi: 10.21037/atm-20-5217
45. Burmistrova A.L., Alekseeva A.S., Cazaux M.E., Filippova Y.Y. MicroRNA signature of leukocytes in the context of chronic systemic inflammation in vascular dementia. *Russian Journal of Immunology*. 2022; 25(4): 399-404. doi: 10.46235/1028-7221-1187-MSO (In Russian)
46. Yakovleva K.D., Dmitrenko D.V., Panina I.S., Usoltseva A.A., Gazenkampf K.A., Konovalenko O.V., Kantimirova E.A., Novitsky M.A., Nasyrova R.F., Shnayder N.A. Expression Profile of miRs in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(2): 951. doi: 10.3390/ijms23020951
47. Prabhakar P., Chandra S.R., Christopher R. Circulating microRNAs as potential biomarkers for the identification of vascular dementia due to cerebral small vessel disease. *Age Ageing*. 2017; 46(5): 861-864. doi: 10.1093/ageing/afx090
48. Sheinerman K.S., Tsivinsky V.G., Abdullah L., Crawford F., Umansky S.R. Plasma microRNA biomarkers for detection of mild cognitive impairment: biomarker validation study. *Aging (Albany NY)*. 2013; 5(12): 925-938. doi: 10.18632/aging.100624
49. Marchegiani F., Maccacchione G., Ramini D., Marcheselli F., Recchioni R., Casoli T., Mercuri E., Lazzarini M., Giorgetti B., Cameriere V., Paolini S., Paciaroni L., Rossi T., Galeazzi R., Lisa R., Bonfigli A.R., Procopio A.D., De Luca M., Pelliccioni G., Olivieri F. Diagnostic performance of new and classic CSF biomarkers in age-related dementias. *Aging (Albany NY)*. 2019; 11(8): 2420-2429. doi: 10.18632/aging.101925
50. Yang T.T., Liu C.G., Gao S.C., Zhang Y., Wang P.C. The serum exosome derived microrna-135a,-193b, and-384 were potential alzheimer's disease biomarkers. *Biomed Environ Sci*. 2018; 31: 87-96. doi: 10.3967/bes2018.011
51. Kumar S., Vijayan M., Reddy P.H. Microrna-455-3p as a potential peripheral biomarker for alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*. 2017; 26: 3808-3822. doi: 10.1093/hmg/ddx267
52. Ai J., Sun L.H., Che H., Zhang R., Zhang T.Z., Wu W.C., Su X.L., Chen X., Yang G., Li K., Wang N., Ban T., Bao Y.N., Guo F., Niu H.F., Zhu Y.L., Zhu X.Y., Zhao S.G., Yang B.F. MicroRNA-195 protects against dementia induced by chronic brain hypoperfusion via its anti-amyloidogenic effect in rats. *J Neurosci*. 2013; 33(9): 3989-4001. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1997-12.2013
53. Tan Z., Chen Y., Xie W., Liu X., Zhu Y., Zhu Y. Nimodipine attenuates tau phosphorylation at Ser396 via miR-132/GSK-3 β pathway in chronic cerebral hypoperfusion rats. *Eur J Pharmacol*. 2018; 819: 1-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.027
54. Hu X.L., Wang X.X., Zhu Y.M., Xuan L.N., Peng L.W., Liu Y.Q., Yang H., Yang C., Jiao L., Hang P.Z., Sun L.H. MicroRNA-132 regulates total protein of Nav1.1 and Nav1.2 in the hippocampus and cortex of rat with chronic cerebral hypoperfusion. *Behav Brain Res*. 2019; 366: 118-125. doi:

10.1016/j.bbr.2019.03.026

55. Swarup V., Hinz F.I., Rexach J.E., Noguchi K.I., Toyoshima H., Oda A., Hirai K., Sarkar A., Seyfried N.T., Cheng C., Haggarty S.J., International Frontotemporal Dementia Genomics Consortium, Grossman M., Van Deerlin V.M., Trojanowski J.Q., Lah J.J., Levey A.I., Kondou S., Geschwind D.H. Identification of evolutionarily conserved gene networks mediating neurodegenerative dementia. *Nat Med.* 2019; 25: 152–164. doi: 10.1038/s41591-018-0223-3

56. Qiao J., Zhao J., Chang S., Sun Q., Liu N., Dong J., Chen Y., Yang D., Ye D., Liu X., Yu Y., Chen W., Zhu S., Wang G., Jia W., Xi J., Kang J. MicroRNA-153 improves the neurogenesis of neural stem cells and enhances the cognitive ability of aged mice through the notch signaling pathway. *Cell Death Differ.* 2020; 27(2): 808–825. doi: 10.1038/s41418-019-0388-4

57. Sun L.H., Yan M.L., Hu X.L., Peng L.W., Che H., Bao Y.N., Guo F., Liu T., Chen X., Zhang R., Ban T., Wang N., Liu H.L., Hou X., Ai J. MicroRNA-9 induces defective trafficking of Nav1.1 and Nav1.2 by targeting Navβ2 protein coding region in rat with chronic brain hypoperfusion. *Mol Neurodegener.* 2015; 10: 36. doi: 10.1186/s13024-015-0032-9

58. Xie H., Zhao Y., Zhou Y., Liu L., Liu Y., Wang D., Zhang S., Yang M. MiR-9 Regulates the Expression of BACE1 in Dementia Induced by Chronic Brain Hypoperfusion in Rats. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 42(3): 1213–1226. doi: 10.1159/000478919

59. Che H., Yan Y., Kang X.H., Guo F., Yan M.L., Liu H.L., Hou X., Liu T., Zong D.K., Sun L.L., Bao Y.N., Sun L.H., Yang B.F., Ai J. MicroRNA-27a Promotes Inefficient Lysosomal Clearance in the Hippocampi of Rats Following Chronic Brain Hypoperfusion. *Mol Neurobiol.* 2017; 54(4): 2595–2610. doi: 10.1007/s12035-016-9856-8

60. Wang P., Liang X., Lu Y., Zhao X., Liang J. MicroRNA-93 Downregulation Ameliorates Cerebral Ischemic Injury Through the Nrf2/HO-1 Defense Pathway. *Neurochem Res.* 2016; 41(10): 2627–2635. doi: 10.1007/s11064-016-1975-0

61. Liu P., Liu P., Wang Z., Fang S., Liu Y., Wang J., Liu W., Wang N., Chen L., Wang J., Zhang H., Wang L. Inhibition of MicroRNA-96 Ameliorates Cognitive Impairment and Inactivation Autophagy Following Chronic Cerebral Hypoperfusion in the Rat. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 49(1): 78–86. doi: 10.1159/000492844

62. Toyama K., Spin J.M., Deng A.C., Huang T.T., Wei K., Wagenhäuser M.U., Yoshino T., Nguyen H., Mulorz J., Kundu S., Raaz U., Adam M., Schellinger I.N., Jagger A., Tsao P.S. MicroRNA-Mediated Therapy Modulating Blood-Brain Barrier Disruption Improves Vascular Cognitive Impairment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38(6): 1392–1406. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310822

63. Ren Z., Yu J., Wu Z., Si W., Li X., Liu Y., Zhou J., Deng R., Chen D. MicroRNA-210-5p Contributes to Cognitive Impairment in Early Vascular Dementia Rat Model Through Targeting Snap25. *Front Mol Neurosci.* 2018; 11: 388. doi: 10.3389/fnmol.2018.00388

64. Liu X., Zhang R., Wu Z., Si W., Ren Z., Zhang S., Zhou J., Chen D. miR-134-5p/Foxp2/Syn1 is involved in cognitive impairment in an early vascular dementia rat model. *Int J Mol Med.* 2019; 44(5): 1729–1740. doi: 10.3892/ijmm.2019.4331

65. Zhang S., Yan M.L., Yang L., An X.B., Zhao H.M., Xia S.N., Jin Z., Huang S.Y., Qu Y., Ai J. MicroRNA-153 impairs hippocampal synaptic vesicle trafficking via downregulation of synapsin I in rats following chronic cerebral hypoperfusion. *Exp Neurol.* 2020; 332: 113389. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113389

Для цитирования: Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Петров А.В., Каскаева Д.С., Трефилова В.В., Насырова Р.Ф. Паттерн циркулирующих микроРНК при сосудистых когнитивных расстройствах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024;13(4S): 183–196. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-183-196

To cite: Petrova M.M., Shnayder N.A., Petrov A.V., Kaskaeva D.S., Trefilova V.V., Nasyrova R.F. Pattern of circulating microRNAs in vascular cognitive disorders. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(4S): 183–196. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-183-196