



*Миронова О.Ю.¹, Бердышева М.В.¹, Елфимова Е.М.²

МикроРНК: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА НА СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ЧАСТЬ 2. МикроРНК В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРА

¹ФГАОУ ПЕРВЫЙ МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация;

²ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 А, г. Москва 121552, Российская Федерация;

***Ответственный автор:** Миронова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация; e-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Бердышева Мария Валерьевна, студент 5 курса, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); e-mail: berdyshevaam@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3393-6863

Елфимова Евгения Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории анноз сна отдела гипертонии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8(495)414-65-43, e-mail: eelfimova@cardio.ru, ORCID: 0000-0002-3140-5030

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности и инвалидности в экономически развитых странах мира. В ответ на воздействие различных стимулов изменяется строение и функция нескольких типов клеток, способствуя возникновению и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в диагностике и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний, по-прежнему одной из проблем остается поиск чувствительных и специфических биомаркеров, уровень которых можно регулярно измерять в плазме или других жидкостях организма. В связи с достижениями в области биоинформатики, лабораторной медицины и, в частности, высокопроизводительной технологии секвенирования в последнее десятилетие микроРНК все чаще стали рассматривать в качестве потенциальных биомаркеров широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, хронические коронарные синдромы, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет и синдром обструктивного апноэ сна. Ранняя диагностика этих состояний имеет важное значение для начала немедленного лечения, которое может привести к улучшению результатов. МикроРНК представляют собой эндогенные небольшие (21-23 нуклеотида) рибонуклеотиды, участвующие в регуляции процесса синтеза белка из аминокислот на базе матричной РНК. МикроРНК участвуют в регуляции экспрессии большинства (>60%) генов, кодирующих белки, в основном за счет ее подавления, модулируют многочисленные сигнальные пути и клеточные процессы и участвуют в межклеточной коммуникации. Выделяют ряд преимуществ данных биомаркеров: малоинвазивность при проведении исследова-

ований, стабильность, устойчивость к разрушающим факторам, например, циклы замораживания-оттаивания или ферменты в крови. Некоторые микроРНК экспрессируются повсеместно, другие же являются специфичными для определенных тканей и/или стадий развития организма. При этом микроРНК выявлены в различных биологических жидкостях: в плазме крови, моче, семенной жидкости, слюне, грудном молоке. Изменения как количества, так и функциональной активности микроРНК могут приводить к развитию различных заболеваний. В сердечно-сосудистой системе микроРНК контролируют функции различных клеток, таких как кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и фибробласты. Так, благодаря тканеспецифичному характеру экспрессии микроРНК и секреции в специфические жидкости, появляется возможность рассматривать их как привлекательный диагностический инструмент. Также особенно важно то, что уровни экспрессии определенных микроРНК отражают не только наличие заболеваний на ранних стадиях, но и динамичное развитие заболеваний на поздних стадиях. В настоящем обзоре представлены особенности различных микроРНК как биомаркеров и их влияние на некоторые молекулярные пути, лежащие в основе сердечно-сосудистых заболеваний, описан существенный потенциал дополнения традиционно используемых маркеров в клинической практике биомаркерами микроРНК. Также вкратце излагаются перспективы развития и ограничения использования микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров.

Ключевые слова: микроРНК, мРНК, биоинформационный поиск, биомаркер, посттранскрипционная регуляция экспрессии, сердечно-сосудистые заболевания

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: не осуществлялось.

✉ MIRONOVA_O_YU@STAFF.SECHENOV.RU

Для цитирования: Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Елфимова Е.М. МикроРНК: взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 2. МикроРНК в качестве биомаркера. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(2):64-71. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-64-71>

Рукопись получена: 10.01.2023 | Рецензия получена: 01.04.2023 | Принята к публикации: 03.04.2023

© Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Елфимова Е.М., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

*Olga Iu. Mironova¹, Mariia V. Berdysheva¹, Eugenia M. Elfimova²

MicroRNA: A CLINICIAN'S VIEW OF THE STATE OF THE PROBLEM. PART 2. MicroRNA AS A BIOMARKER

¹I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY (SECHENOV UNIVERSITY), ST.
BOL. PIROGOVSKAYA, 6/1, MOSCOW 119435, RUSSIAN FEDERATION;

²E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY, ST. ACADEMICIAN
CHAZOVA, 15A, MOSCOW, 121552, RUSSIAN FEDERATION;

*Corresponding author: **Olga Iu. Mironova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Faculty Therapy #1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), e-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Mariia V. Berdysheva, 5th year medical student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), e-mail: berdyshevaam@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3393-6863

Eugenia M. Elfimova, Cand. of Sci. (Med.), senior research scientist of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Centre Of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: 8(495)414-65-43, e-mail: eelfimova@cardio.ru, ORCID: 0000-0002-3140-5030

SUMMARY

Cardiovascular diseases are the main cause of death and disability in economically developed countries in the world. In response to the impact of various factors, the structure and function of several types of cells changes, contributing to the occurrence and progression of cardiovascular diseases. Search for sensitive and specific biomarkers is one of the most important problems in the field of diagnosis of cardiovascular diseases. In the last decade, microRNAs have more often been considered as potential biomarkers of a wide range of cardiovascular diseases, such as myocardial infarction, ischemic heart disease, heart failure, hypertension, diabetes mellitus and obstructive sleep apnoea. Early diagnosis of these diseases is essential to initiate immediate treatment, which can lead to improved outcomes. MicroRNAs are endogenous small (21-23 nucleotides) ribonucleotides involved in the regulation of protein synthesis from amino acids based on matrix RNA. MicroRNAs are involved in the regulation of expression of the majority (>60%) of genes encoding proteins, mainly due to its suppression, modulate numerous signaling pathways and cellular processes and participate in intercellular communication. There are different advantages of these biomarkers: low invasiveness during research, stability, resistance to destructive factors, for example, freeze-thaw cycles, enzymes in the blood. Some microRNAs are expressed everywhere, while others are

specific to certain tissues and/or stages of development of the organism. At the same time, microRNAs were detected in various biological fluids: blood plasma, urine, seminal fluid, saliva, breast milk. Changes in both the amount and functional activity of microRNAs can lead to the development of various diseases. In the cardiovascular system, microRNAs control the functions of various cells, such as cardiomyocytes, endothelial cells, smooth muscle cells and fibroblasts. Thus, due to the stability of microRNAs, the tissue-specific nature of expression and secretion into specific fluids, it becomes possible to consider them as an attractive diagnostic. It is also particularly important that the expression levels of certain microRNAs reflect not only the presence of diseases in the early stages, but also the dynamic development of diseases in the later stages. This review presents the features of various microRNAs as biomarkers and their influence on some molecular pathways underlying cardiovascular diseases and describes the significant potential of supplementing traditionally used markers in clinical practice with microRNA biomarkers. Prospects for the development and limitations of the use of microRNAs as potential biomarkers are also described.

Key words: miRNA, mRNA, biomarker, posttranscriptional expression regulation, cardiovascular disease

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of interest: no
Funding for the article: none.

✉ MIRONOVA_O_YU@STAFF.SECHENOV.RU

For citation: Olga Iu. Mironova, Mariia V. Berdysheva, Eugenia M. Elfimova. MicroRNA: a clinician's view of the state of the problem. Part 2. MicroRNA as a biomarker. Eurasian heart journal. 2023;(2):64-71 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-64-71>

Received: 10.01.2023 | **Revision Received:** 01.04.2023 | **Accepted:** 03.04.2023

© Olga Iu. Mironova, Mariia V. Berdysheva, Eugenia M. Elfimova, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

МикроРНК обладают рядом свойств, которые делают их удобными биомаркерами. МикроРНК легко определяются в различных средах организма (крови, плазме, слезной жидкости, грудном молоке, смывах с бронхов, молозиве) с помощью метода микрочипов, полимеразной цепной реакции (ПЦР), «глубокого» секвенирования [1]. Важно отметить, что микроРНК являются чрезвычайно стабильными, в частности, они демонстрируют очень маленький процент распада при замораживании и размораживании образцов, а также в широком диапазоне pH [2]. Уровень микроРНК позволяет определить активность процесса и исходы при лимфоме, лейкемии, миелодисплазии и при некоторых миелопролиферативных заболеваниях [3]. Выявлено, что при различных мутациях генов в опухолевых клетках меняется и профиль экспрессии микроРНК, и сведения о микроРНК используются для определения типа и подтипа опухоли, первичных очагов новообразований неизвестного происхождения, прогноза, а также восприимчивости к проводимой терапии. МикроРНК довольно подробно изучены при таких нозологиях, как карцинома молочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, папиллярная карцинома щитовидной железы и при раке легких [4-7].

Также микроРНК используются в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Уровни циркулирующих miR-126, -17, -92a и -155 ниже у пациентов с коронарной болезнью сердца [8-9], а плазменные уровни miR-1, -133a, -208a и -499 повышены у больных инфарктом миокарда [10]. Стоит отметить, что биологическая роль микроРНК в сердечно-сосудистой системе млекопитающих была определена лишь в 2005 году [11].

Около 10 лет назад микроРНК тромбоцитов стали рассматри-

ваться как биомаркеры тромбоцитарной реактивности. В ряде проведенных исследований было доказано, что агрегация тромбоцитов может быть спрогнозирована с помощью определения всего лишь нескольких микроРНК (miR-19b, -34b, -190, -320a, -320c, -320d, 126, 223) [12-13]. Полученные результаты позволяют предположить, что вышеуказанные маркеры могут быть информативны у пациентов с нарушениями процессов тромбообразования и гемостаза, но требуется проведение большего количества исследований с большим числом больных.

В настоящее время циркулирующие микроРНК всё чаще применяются как новый биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний [14-15]. Клинические и доклинические исследования демонстрируют влияние микроРНК на сложные пути, лежащие в основе заболеваний (например, дислипидемии, диабета, гипертонии), которые повышают риск сердечно-сосудистых событий (рис. 1). Содержание микроРНК в крови отражает степень активации циркулирующих клеток и маркеров тканевого повреждения. Рассмотрим некоторые из них более подробно.

Инфаркт миокарда

miR-1

Изучение диагностической и прогностической ценности микроРНК как маркеров ИМ началось с крыс, у которых лигировали коронарные артерии. Уровень циркулирующей miR-1 коррелировал с обширностью зоны инфаркта миокарда, с максимальным повышением показателя через 6 часов и возвращением к исходному значению через 3 дня после инфаркта миокарда. Исследователями было выяснено, что уровень циркулирующей miR-1 повышен у пациентов с ИМ [17] и коррелирует со значениями MB-фракции креатинкиназы [18].

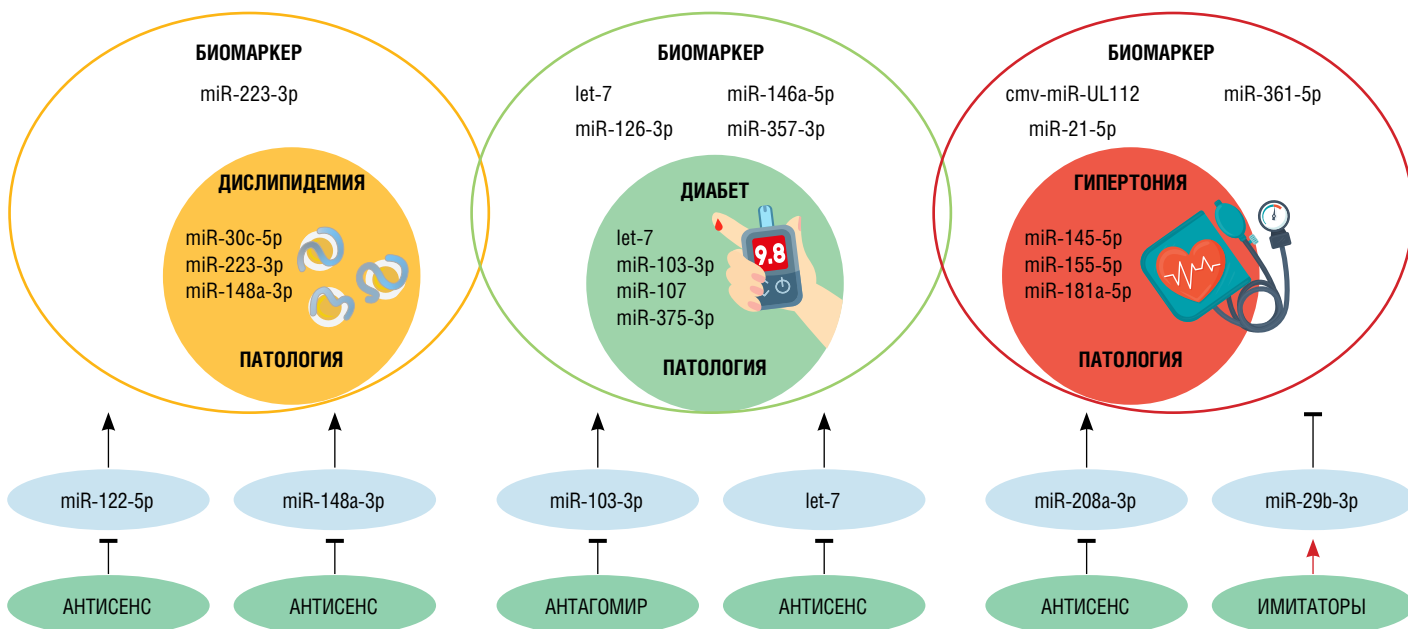


Рисунок 1. МикроРНК как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [16]

МикроРНК, участвующие в патогенезе дислипидемии, диабета и гипертонии, показаны во внутренних желтых, зеленых и красных кругах, соответственно. Во внешних кругах перечислены микроРНК, которые были изучены в качестве диагностического биомаркера. Терапевтически нацеленные микроРНК показаны синими кружками, а их начальное влияние на факторы сердечно-сосудистого риска изображено стимулирующей или ингибирующей стрелкой. Зелеными кружками обозначены методы взаимодействия.

Figure 1. MicroRNA as a risk factor for the development of cardiovascular diseases [16]

MicroRNAs involved in the pathogenesis of dyslipidemia, diabetes and hypertension are shown in the inner yellow, green and red circles. The microRNAs that have been studied as a diagnostic biomarker are listed in the outer circles. Therapeutically targeted microRNAs are shown in blue circles, and their initial effect on cardiovascular risk factors is depicted by a stimulating or inhibitory arrow. The green circles indicate the methods of interaction.

В настоящее время многочисленные исследования показывают связь между miR-1 и поврежденным миокардом человека: циркулирующая miR-1 в течение 3 ч после острой боли в груди имеет потенциальную диагностическую ценность для ОИМ, и которая является независимым фактором риска для прогноза ОИМ [19].

miR-208

В то время как miR-1 экспрессируется и в сердце, и в скелетной мускулатуре, экспрессия miR-208 относится только к миокарду. Установлено, что уровень циркулирующей miR-208 был повышен у крыс с повреждением миокарда после введения изопротеренола [20]. У человека с помощью метода микрочипов было установлено, что miR-208 экспрессируется только в сердце. В самом деле, miR-208a не определяется у здоровых добровольцев, а на ее уровень совершенно не оказывают влияния такие факторы, как острое повреждение почек (ОПП), хроническая почечная недостаточность (ХПН), инсульт, травма. MiR-208a является высокочувствительным и высокоспецифичным маркером инфаркта миокарда [21]. В частности, было установлено, что уже через 1-4 часа после начала ангинозного приступа определяется подъем miR-208a, в то время как уровень тропонина I не успевал измениться, что позволяет говорить о том, что микроРНК могут попадать в системный кровоток в самые ранние сроки от начала повреждения миокарда.

miR-499

Исследователи выделяли циркулирующие микроРНК у пациентов с ИМ, вирусным миокардитом, диастолической дисфункцией, острой сердечной недостаточностью (ОСН). Помимо подъема уровня miR-208b, был зафиксирован значительный подъем ассоциированной с кардиомиоцитами miR-499 при ИМ. Уровень обеих микроРНК коррелировал с уровнем сердечного тропонина Т и совсем незначительно повышался при вирусном миокардите. [22]. В исследовании Xin Y. и соавторов было выявлено, что miR-499 является одной из микроРНК, кодирующей миозин и расположенной в интроне гена 7В тяжелой цепи

b-миозина (Myh7b) в сердце человека [23-24]. Wang Xiaoqing и соавторы в своих недавних исследованиях доказали, что чувствительность микроРНК-499 для диагностики ОИМ составила 86,00%, специфичность – 98,00% [25].

miR-133

В ряде исследований было выявлено, что уровни циркулирующих miR-1 и miR-133a были повышены у пациентов с ИМ, позволяя предположить, что источником последних является поврежденный миокард. Было установлено, что уровни miR-1, miR-133a и miR-133b выше у пациентов с ИМ по сравнению со здоровыми добровольцами [26], а miR-133 – специфичная микроРНК, обильно экспрессируемая в кардиомиоцитах. MiR-133 также обладает кардиопротекторной функцией, подавляя фиброз миокарда путем прямого блокирования экспрессии профиброзных генов и ремоделирования в поврежденном миокарде [27-28].

Хронические коронарные синдромы (ХКС)

Хронические коронарные синдромы (ХКС) и их осложнения остаются ведущими причинами смертности в экономически развитых странах.

Коронароангиография является «золотым стандартом» диагностики хронических коронарных синдромов, однако существует ряд трудностей, связанных с инвазивным характером исследования и риском осложнений. В связи с этим в настоящее время большое количество исследований направлено на изучение неинвазивных методов диагностики ХКС, часть из которых рассматривает микроРНК в качестве надежного биомаркера ХКС [29].

Так, в своем исследовании Wang D. и Yan C. показали значимую роль микроРНК в патогенезе и диагностике ХКС: уровень miR-208a-3p был значительно повышен в образцах периферической крови пациентов с ХКС по сравнению со здоровыми добровольцами [30]. Кроме того, исследование также показало, что miR-208a-3p играла ингибирующую роль в пролиферации гладкомышечных клеток и индуцировала апоптоз [30].

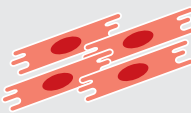
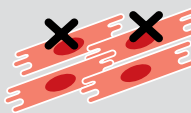
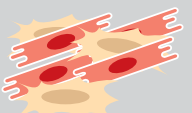
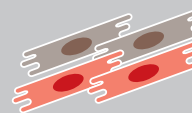
Натрийуретический пептид	+++	+++	++	++++
Тропонин	+	+++	+	+++
СРБ	–	+++	–	+
sST2	–	–	+++	+
GDF-15	+	+	+++	+
Галектин-3	–	–	+++	+
микроРНК	–	–	++	+
Изменение сердечной мышцы				
Течение СН	Бессимптомный статус	Прогрессирование заболевания	Структурные изменения	Клинически выраженная СН

Рисунок 2. Высвобождение биомаркеров во время течения сердечной недостаточности.

Высвобождение +++++ очень высокое, +++ высокое, ++ среднее, + низкое, – клинически не актуальное [34]

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15, sST2 – растворимый супрессор онкогенности 2 типа.

Figure 2. Biomarker release during the course of heart failure.

Release +++++ very high, +++ high, ++ medium, + low, – not clinically relevant [34]

Note: CRP – C-reactive protein, GDF-15 – growth differentiation factor 15, sST2 – a type 2 tumorigenicity soluble suppressor

В другом исследовании профилирование микроРНК позволило предположить, что уровень miR-133a повышен у пациентов хроническими коронарными синдромами, однако уровень miR-155, ассоциированной с воспалением, был заметно снижен [31].

Shuai Yang и коллеги в своем исследовании показали роль miR-23a-5p в развитии нестабильности бляшек и ХКС, влияя на экспрессию ABCA1 и ABCG [32].

Сердечная недостаточность (СН)

Tijssen и соавт. определяли профиль плазменной микроРНК у пациентов с СН (n=50). В качестве группы контроля было решено избрать пациентов с иными причинами одышки. С помощью метода количественной ПЦР были изучены в общей сложности 16 микроРНК, однако лишь для 10 из них были выявлены различия между пациентами исследуемой группы и группы контроля. MiR-423-5p оказалась важным предиктором развития СН в многофакторной логистической регрессионной модели. Определение MiR-423-5p позволяло дифференцировать пациентов с СН и больных с иным генезом одышки, не связанным с развитием СН. Необходимо отметить, что ряд исследователей высказывал сомнения в отношении корректности статистической обработки материала и объема выборки в исследовании [33]. Очевидно, что требуются новые более крупные исследования этого маркера для оценки его роли в диагностике и терапии СН. Так, Magnussen С. в своем исследовании говорит о потенциальной пользе использования микроРНК в качестве биомаркеров СН и прогнозировании течения заболевания при добавлении к установленным биомаркерам, при этом на данный момент также утверждает, что их самостоятельная польза пока не убедительна [34]. На рисунке 2 приведены различные биомаркеры и их выделение во время течения СН от бессимптомного состояния до клинически выраженного синдрома СН.

Исследуются и другие маркеры, например, Serge Masson и соавт. в своем исследовании определили, что у пациентов с более тяжелой СН уровни miR-132 повышались, тогда как более низкие уровни циркулирующей miR-132 улучшали прогноз в отношении риска повторной госпитализации с СН, но не смертности [35].

Сердечная недостаточность также может быть клиническим проявлением гипертрофической кардиомиопатии. В своем исследовании Ntelios D. и соавт. обследовали 140 пациентов с ГКМП. Результаты исследования показали, что уровни miR-146a-5p в плазме были значительно повышены у пациентов с ГКМП с обструкцией выносящего тракта левого желудочка [36].

Артериальная гипертензия

В своем исследовании Improtta-Caria AC и соавт. показывают взаимосвязь микроРНК и сигнальных путей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), активации симпатической нервной системы (СНС) и гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии. В частности, miR-133a играет ключевую мультирегуляторную роль в трех анализируемых процессах, регулируя сигнальный путь PRR [37].

Кроме того, скрининг циркулирующих микроРНК позволил выявить связь между человеческим цитомегаловирусом (ЦМВ) и эссенциальной гипертензией [38]. Были идентифицированы 27 различных микроРНК. Авторам удалось обнаружить нарушение экспрессии miR-296-5p, let-7e и hcmv-miR-UL112. Непосредственной мишенью hcmv-miR-UL112 является интерферон-регулирующий фактор 1. Было отмечено, что пациенты с эссенциальной гипертензией гораздо чаще являются носителями и имеют высокие титры антител к ЦМВ. Таким образом, можно отметить, что профилирование микроРНК позволило выявить новое возможное звено патогенеза эссенциальной гипертензии [38].

Сахарный диабет II типа

Относительно недавно было проведено довольно крупное исследование (n=822), посвященное циркулирующим микроРНК при сахарном диабете II типа [39]. Любопытно, что miR-126 оказалась наиболее тесно ассоциированной с сахарным диабетом (СД) II типа. Необходимо подчеркнуть, что уровень miR-126 коррелирует с уровнем инсулинорезистентности пациентов. По мере снижения толерантности к глюкозе у больных отмечено снижение уровня miR-126. Эндотелиальные клетки являются одной из мишеней повреждения при сахарном диабете, поскольку они лишены адекватного контроля регуляции транспорта глюкозы. В первую очередь на фоне по-

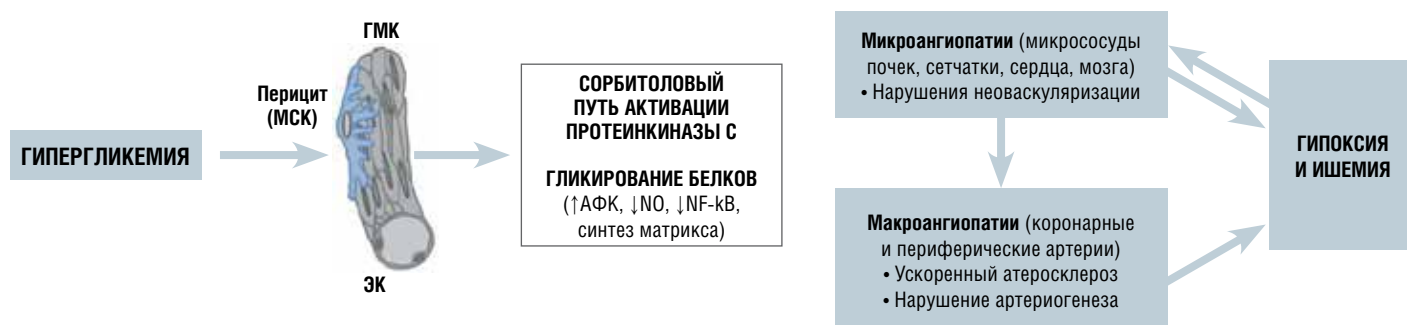


Рисунок 3. Гипергликемия

Активация сорбитолового пути, протеинкиназы C и гликирования белков, что приводит к развитию оксидативного стресса, уменьшению образования оксида азота, активации провоспалительного пути NF-κB и увеличению синтеза белков внеклеточного матрикса клетками сосудистой стенки, что, с одной стороны, способствует ускоренному развитию атеросклероза и прогрессированию макроангиопатий, а с другой — вызывает повреждение микрососудистого русла [40].

Figure 3. Hyperglycemia

Activation of the sorbitol pathway, protein kinase C and protein glycation, which leads to the development of oxidative stress, a decrease in the formation of nitric oxide, activation of the proinflammatory pathway NF-κB and an increase in the synthesis of extracellular matrix proteins by vascular wall cells, which, on the one hand, contributes to the accelerated development of atherosclerosis and the progression of macroangiopathies, and on the other — causes damage to the microvascular bed [40].

вышенного уровня глюкозы крови развивается эндотелиальная дисфункция, увеличивается проницаемость сосудистой стенки и гибель эндотелиальных клеток вследствие апоптоза (рис. 3) [40]. Системная эндотелиальная дисфункция ведет к увеличению выработки вазоактивных веществ и активных форм кислорода. Считается, что изменения, происходящие в базальных мембранах клеток, играют ключевую роль в развитии сосудистых осложнений СД, приводя к нарушению ангиогенеза и развития коллатералей. В самом деле, снижение количества циркулирующей miR-126 оказалось предиктором развития субклинических и манифестных форм поражения периферических сосудов при СД. Эти данные позволяют предположить, что микроРНК имеют как диагностическую, так и прогностическую ценность при СД, однако требуется проведение более масштабных исследований. Кроме того, до сих пор не изучен механизм деградации miR-126. В модели развития гипергликемии эндотелиальные клетки культивировались в условиях избыточного содержания глюкозы, различий в экспрессии микроРНК обнаружено не было, но было зафиксировано снижение темпов включения miR-126 в апоптотические тельца [39]. Пытаясь внедрить новый подход к идентификации циркулирующих микроРНК, Kong и соавт. исследовали экспрессию микроРНК [41], участвующих в биосинтезе и секреции инсулина, а именно miR-9, miR-29a, miR-30d, miR-34a, miR-124a, miR-146a и miR-375. Было отмечено, что экспрессия всех семи вышеуказанных микроРНК была заметно повышена по сравнению с группой контроля. Стоит отметить, что не было зафиксировано значительных различий в уровнях микроРНК у пациентов с преддиабетом и здоровых добровольцев, что позволяет говорить о том, что повышение уровня данных микроРНК, участвующих в регуляции обмена глюкозы, не предшествует развитию заболевания.

Другое исследование, Rosa Jiménez-Lucena и соавт., показало, что нерегулируемые уровни miR-150, miR-30a-5p, miR-15a и miR-375 в плазме крови наблюдались за несколько лет до начала СД2 и преддиабета и могут быть использованы для оценки риска развития заболевания, что может улучшить прогноз и профилактику среди лиц с высоким риском развития СД2 [42].

В своём исследовании Monjezi и соавт. оценили miR-124-3p как биомаркер диабетической нефропатии. Экспрессию данной микроРНК изучали в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с диабетом с нефропатией и без нее. В статье сообщают о 10-кратном снижении экспрессии miR-124-3 у пациентов с диабетической нефропатией по сравнению с пациентами без нефропатии [43].

Синдром обструктивного апноэ сна

Обструктивное апноэ сна (СОАС) – распространенное заболевание, которым страдают примерно 10-17% населения среднего возраста, связанное с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [44].

Частым сочетанием является АГ + синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), затрагивающие по разным данным до 30% больных резистентной АГ [45]. Золотым стандартом лечения СОАС тяжелой степени является ПАП-терапия, терапия путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях. Однако несмотря на хороший эффект в устранении нарушений дыхания во время сна у 25-30% пациентов, которые используют ПАП-терапии в течение >4 ч/ночь, не выявлено снижения АД в ответ на терапию [46-47]. Основные причины вариабельности реакции пациента на постоянное применение ПАП-терапии неизвестны. В исследовании Manuel Sánchez-de-la-Torre было предпринято изучение микроРНК в качестве

биомаркеров, предсказывающих реакцию артериального давления на ПАП-терапию [48]. В результате был идентифицирован особый кластер микроРНК, связанных с сердечно-сосудистой системой, который специфически различает пациентов с резистентной АГ и СОАС с благоприятным ответом АД на ПАП-терапию и пациентов с отсутствием ответа. Определение данного кластера микроРНК позволило создать инструмент прогностического скрининга (HIPARCO-Score) для выявления респондентов [48].

В исследовании Santamaria-Martos и соавт. был идентифицирован определенный для мужчин кластер микроРНК, который специфически отличает пациентов без СОАС и СОАС [49]. Также были выявлены молекулярные пути, связанные как с раком, так и с СОАС, поэтому ранняя диагностика СОАС может быть особенно важна в связи с данной корреляцией [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день не остается сомнений в важности роли микроРНК в диагностике, стратификации риска и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Различный уровень экспрессии данных молекул позволяет их рассматривать в качестве потенциальных биомаркеров различных состояний. МикроРНК при ряде нозологий повышается раньше традиционно используемых маркеров. Однако их чувствительность, специфичность, а также экономическая целесообразность использования требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, Galas DJ, Wang K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem.* 2010 Nov;56(11):1733-41. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20847327; PMCID: PMC4846276. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.147405>
- Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008 Oct;18(10):997-1006. PMID: 18766170. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.282>
- Garzon R, Croce CM. MicroRNAs in normal and malignant hematopoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2008 Jul;15(4):352-8. PMID: 18536574. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328303e15d>
- Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, Harano T, Yatabe Y, Nagino M, Nimura Y, Mitsudomi T, Takahashi T. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res.* 2004 Jun 1;64(11):3753-6. PMID: 15172979. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0637>
- Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE, Iorio MV, Visone R, Sever NI, Fabbri M, Iuliano R, Palumbo T, Pichiorri F, Roldo C, Garzon R, Sevignani C, Rassenti L, Alder H, Volinia S, Liu CG, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM. A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2005 Oct 27;353(17):1793-801. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006 Aug 3;355(5):533. PMID: 16251535. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050995>
- Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature.* 2005 Jun 9;435(7043):834-8. PMID: 15944708. <https://doi.org/10.1038/nature03702>
- Nana-Sinkam SP, Croce CM. MicroRNAs as therapeutic targets in cancer. *Transl Res.* 2011 Apr;157(4):216-25. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21420032. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.01.013>
- Nagalingam RS, Safi HA, Czubyrt MP. Gaining myocytes or losing fibroblasts: Challenges in cardiac fibroblast reprogramming for infarct repair. *J Mol Cell Cardiol.* 2016 Apr;93:108-14. Epub 2015 Nov 27. PMID: 26640115. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2015.11.029>
- Richard Y, Cao, Qing Li, Yi Miao, Ying Zhang, Wenchao Yuan, Li Fan, Gongliang Liu, Qiongyao Mi, Jian Yang. The Emerging Role of MicroRNA-155 in Cardiovascular Diseases. *BioMed Research*

- International. 2016;2016:9869208. PMID: 28018919. PMCID: PMC5149600. <https://doi.org/10.1155/2016/9869208>
10. Wang J, Xu L, Tian L, Sun Q. Circulating microRNA-208 family as early diagnostic biomarkers for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 23;100(51):e27779. PMID: 34941030; PMCID: PMC8702233. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002779>
11. Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis. *Nature*. 2005 Jul 14;436(7048):214-20. PMID: 15951802. <https://doi.org/10.1038/nature03817>
12. Nagalla S, Shaw C, Kong X, Kondkar AA, Edelstein LC, Ma L, Chen J, McKnight GS, López JA, Yang L, Jin Y, Bray MS, Leal SM, Dong JF, Bray PF. Platelet microRNA-mRNA coexpression profiles correlate with platelet reactivity. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5189-97. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21415270; PMCID: PMC3109541. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-299719>
13. Procyk G, Klimczak-Tomaniak D, Sygietowicz G, Tomaniak M. Circulating and Platelet MicroRNAs in Cardiovascular Risk Assessment and Antiplatelet Therapy Monitoring. *J Clin Med*. 2022 Mar 22;11(7):1763. PMID: 35407371; PMCID: PMC899342. <https://doi.org/10.3390/jcm11071763>
14. Siasos G, Bletsas E, Stampoulouloglou PK, Oikonomou E, Tsigkou V, Paschou SA, Vlasos K, Marinos G, Vavuranakis M, Stefanadis C, Tousoulis D. MicroRNAs in cardiovascular disease. *Hellenic J Cardiol*. 2020 May-Jun;61(3):165-173. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32305497. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.03.003>
15. Zampetaki A, Willeit P, Drozdov I, Kiechl S, Mayr M. Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks. *Cardiovasc Res*. 2012 Mar 15;93(4):555-62. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22028337; PMCID: PMC3291086. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr266>
16. Peters LJF, Biessen EAL, Hohl M, Weber C, van der Vorst EPC, Santovito D. Small Things Matter: Relevance of MicroRNAs in Cardiovascular Disease. *Front Physiol*. 2020 Jul 7;11:793. PMID: 32733281; PMCID: PMC7358539. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00793>
17. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG, Rubino M, Carena MC, Spazzafumo L, De Simone M, Micheli B, Biglioli P, Achilli F, Martelli F, Maggolini S, Marenzi G, Pompilio G, Capogrossi MC. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2765-73. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20534597; PMCID: PMC2980809. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq167>
18. Cheng Y, Tan N, Yang J, Liu X, Cao X, He P, Dong X, Qin S, Zhang C. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2010 Apr 20;119(2):87-95. PMID: 20218970; PMCID: PMC3593815. <https://doi.org/10.1042/CS20090645>
19. Su T, Shao X, Zhang X, Yang C, Shao X. Value of circulating miRNA-1 detected within 3 h after the onset of acute chest pain in the diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2020 May 15;307:146-151. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31611081. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.09.050>
20. Ji X, Takahashi R, Hiura Y, Hirokawa G, Fukushima Y, Iwai N. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury. *Clin Chem*. 2009 Nov;55(11):1944-9. Epub 2009 Aug 20. PMID: 19696117. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.125310>
21. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, Qin YW, Jing Q. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(6):659-66. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20159880. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq013>
22. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, Wagner DR, Staessen JA, Heymans S, Schroen B. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010 Dec;3(6):499-506. Epub 2010 Oct 4. PMID: 20921333. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.957415>
23. Xin Y, Yang C, Han Z. Circulating miR-499 as a potential biomarker for acute myocardial infarction. *Ann Transl Med*. 2016 Apr;4(7):135. PMID: 27162785; PMCID: PMC4842393. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.03.40>
24. Shalaby SM, El-Shal AS, Shoukry A, Khedr MH, Abdelraheim N. Serum miRNA-499 and miRNA-210: A potential role in early diagnosis of acute coronary syndrome. *IUBMB Life*. 2016 Aug;68(8):673-82. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27346801. <https://doi.org/10.1002/iub.1529>
25. Wang X, Tian L, Sun Q. Diagnostic and prognostic value of circulating miRNA-499 and miRNA-22 in acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal*. 2020 Aug;34(8):2410-2417. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32529742; PMCID: PMC7439427. <https://doi.org/10.1002/jcla.23332>
26. Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, Bang C, Bauersachs J, Bethmann K, Kempf T, Wollert KC, Thum T. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2011 Nov;51(5):872-5. Epub 2011 Jul 23. PMID: 21806992. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.07.011>
27. Zhang L, Ding H, Zhang Y, Wang Y, Zhu W, Li P. Circulating MicroRNAs: Biogenesis and Clinical Significance in Acute Myocardial Infarction. *Front Physiol*. 2020 Sep 3;11:1088. PMID: 33013463; PMCID: PMC7494963. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01088>
28. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction). *J Mol Cell Cardiol*. 2016 May;94:107-121. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27056419. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.03.015>
29. Abdallah HY, Hassan R, Fareed A, Abdelgawad M, Mostafa SA, Mohammed EA. Identification of a circulating microRNAs biomarker panel for non-invasive diagnosis of coronary artery disease: case-control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022 Jun 24;22(1):286. PMID: 35751015; PMCID: PMC9233383. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02711-9>
30. Wang D, Yan C. MicroRNA-208a-3p participates in coronary heart disease by regulating the growth of hVSMCs by targeting BTG1. *Exp Ther Med*. 2022 Jan;23(1):71. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34934442; PMCID: PMC8649848. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10994>
31. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T, Fischer A, Liebetrau C, Weber M, Hamm CW, Röxe T, Müller-Ardogan M, Bonauer A, Zeiher AM, Dimmeler S. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res*. 2010 Sep 3;107(5):677-84. Epub 2010 Jul 1. PMID: 20595655. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.215566>
32. Yang S, Ye ZM, Chen S, Luo XY, Chen SL, Mao L, Li Y, Jin H, Yu C, Xiang FX, Xie MX, Chang J, Xia YP, Hu B. MicroRNA-23a-5p promotes atherosclerotic plaque progression and vulnerability by repressing ATP-binding cassette transporter A1/G1 in macrophages. *J Mol Cell Cardiol*. 2018 Oct;123:139-149. Epub 2018 Sep 15. PMID: 30227118. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.09.004>
33. Kumarswamy R, Anker SD, Thum T. MicroRNAs as circulating biomarkers for heart failure: questions about MiR-423-5p. *Circ Res*. 2010 May 14;106(9):e8; author reply e9. Erratum in: *Circ Res*. 2010 Jul 9;107(1):e4. PMID: 20466983. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.220616>
34. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med*. 2018 Jun;283(6):530-543. Epub 2018 Apr 22. PMID: 29682806. <https://doi.org/10.1111/joim.12756>
35. Masson S, Batkai S, Beermann J, Bär C, Pfanne A, Thum S, Magnoli M, Balconi G, Nicolosi GL, Tavazzi L, Latini R, Thum T. Circulating microRNA-132 levels improve risk prediction for heart failure hospitalization in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan;20(1):78-85. Epub 2017 Oct 12. PMID: 2902732. <https://doi.org/10.1002/ehf.961>
36. Ntelios D, Efthimiadis G, Zegkos T, Didagelos M, Katopodi T, Meditskou S, Parcharidou D, Karvounis H, Tzimogiorgis G. Correlation of miR-146a-5p plasma levels and rs2910164 polymorphism with left ventricle outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*. 2021 Sep-Oct;62(5):349-354. Epub 2020 May 7. PMID: 32389629. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.04.015>
37. Improtá-Caria AC, Aras MG, Nascimento L, De Sousa RAL, Aras-Júnior R, Souza BSF. MicroRNAs Regulating Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Sympathetic Nervous System and Left Ventricular Hypertrophy in Systemic Arterial Hypertension. *Biomolecules*. 2021 Nov 26;11(12):1771. PMID: 34944415; PMCID: PMC8698399. <https://doi.org/10.3390/biom11121771>
38. Li S, Zhu J, Zhang W, Chen Y, Zhang K, Popescu LM, Ma X, Lau WB, Rong R, Yu X, Wang B, Li Y, Xiao C, Zhang M, Wang S, Yu L, Chen AF, Yang X, Cai J. Signature microRNA expression profile of essential hypertension and its novel link to human cytomegalovirus infection. *Circulation*. 2011 Jul 12;124(2):175-84. Epub 2011 Jun 20. PMID: 21690488. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.012237>
39. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, Mayr A, Weger S, Oberhollenzer F, Bonora E, Shah A, Willeit J, Mayr M. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other

- microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res*. 2010 Sep 17;107(6):810-7. Epub 2010 Jul 22. PMID: 20651284. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.226357>
40. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Влияние гипергликемии на ангиогенные свойства эндотелиальных и прогениторных клеток сосудов. *Вестник РАМН*. 2012;67(1):38-44. [Parfenova E.V., Tkachuk V.A. Hyperglycemia impact on angiogenic properties of endothelial and progenitor vascular cells (in Russ.)]. PMID: 22550709.
 41. Kong L, Zhu J, Han W, Jiang X, Xu M, Zhao Y, Dong Q, Pang Z, Guan Q, Gao L, Zhao J, Zhao L. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study. *Acta Diabetol*. 2011 Mar;48(1):61-9. Epub 2010 Sep 21. PMID: 20857148. <https://doi.org/10.1007/s00592-010-0226-0>
 42. Jiménez-Lucena R, Camargo A, Alcalá-Díaz JF, Romero-Baldonado C, Luque RM, van Ommen B, Delgado-Lista J, Ordovás JM, Pérez-Martínez P, Rangel-Zúñiga OA, López-Miranda J. A plasma circulating miRNAs profile predicts type 2 diabetes mellitus and prediabetes: from the CORDIOPREV study. *Exp Mol Med*. 2018 Dec 26;50(12):1-12. PMID: 30598522; PMCID: PMC6312530. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0194-y>
 43. Monjezi, A., Khedri, A., Zakerkish, M. et al. Resistin, TNF- α , and microRNA 124-3p expressions in peripheral blood mononuclear cells are associated with diabetic nephropathy. *Int J Diabetes Dev Ctries* 42, 62–69 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13410-021-00966-0>
 44. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015 Apr;3(4):310-8. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25682233; PMCID: PMC4404207. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
 45. Williams SK, Ravenell J, Jean-Louis G, Zizi F, Underberg JA, McFarlane SI, Ogedegbe G. Resistant hypertension and sleep apnea: pathophysiologic insights and strategic management. *Curr Diab Rep*. 2011 Feb;11(1):64-9. PMID: 21104207. <https://doi.org/10.1007/s11892-010-0161-z>
 46. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marín JM, García-Río F, Díaz de Atauri J, Terán J, Mayos M, de la Peña M, Monasterio C, del Campo F, Montserrat JM; Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 May 23;307(20):2161-8. PMID: 22618923. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.4366>
 47. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, Masa JF, González M, Sacristán L, Barbé F, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Mañás E, Barreiro B, Mosteiro M, Cebrián JJ, de la Peña M, García-Río F, Maimó A, Zapater J, Hernández C, Grau SanMarti N, Montserrat JM; Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Dec 11;310(22):2407-15. PMID: 24327037. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281250>
 48. Sánchez-de-la-Torre M, Khalyfa A, Sánchez-de-la-Torre A, Martínez-Alonso M, Martínez-García M, Barceló A, Lloberes P, Campos-Rodríguez F, Capote F, Díaz-de-Atauri MJ, Somoza M, González M, Masa JF, Gozal D, Barbé F; Spanish Sleep Network. Precision Medicine in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Sep 1;66(9):1023-32. PMID: 26314530. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1315>
 49. Santamaria-Martos F, Benítez I, Ortega F, Zapater A, Giron C, Pinilla L, Pascual L, Cortijo A, Dalmases M, Fernandez-Real JM, Barbé F, Sánchez-de-la-Torre M. Circulating microRNA profile as a potential biomarker for obstructive sleep apnea diagnosis. *Sci Rep*. 2019 Sep 17;9(1):13456. PMID: 31530881; PMCID: PMC6748919. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49940-1>
 50. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, Durán-Cantolla J, Peña Mde L, Masdeu MJ, Gonzalez M, Campo Fd, Gallego I, Marín JM, Barbe F, Montserrat JM, Farre R; Spanish Sleep Network. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jan 1;187(1):99-105. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23155146. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1671OC>