

Кучер А. Н.^{1,2}, Назаренко М. С.¹

¹«НИИ медицинской генетики» «Томского национального исследовательского медицинского центра РАН», Томск

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск

РОЛЬ МИКРО-РНК ПРИ АТЕРОГЕНЕЗЕ

Ключевые слова: микро-РНК, атерогенез, эндотелиальные клетки, гладкие мышечные клетки, макрофаги.

Ссылка для цитирования: Кучер А. Н., Назаренко М. С. Роль микро-РНК при атерогенезе. *Кардиология*. 2017;57(9):65–76.

РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре представлены современные данные о спектре и функциональной значимости микро-РНК, вовлеченных в атерогенез, а также некоторых регуляторных механизмах, обеспечивающих функционирование молекул данного класса. Приводятся примеры использования микро-РНК в качестве диагностических и терапевтических мишеней.

Kucher A. N.^{1,2}, Nazarenko M. S.¹

¹Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russia

²National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

THE ROLE OF MICRORNA IN ATHEROGENESIS

Keywords: microRNA; atherogenesis; endothelial cells; smooth muscle cells; macrophage.

For citation: Kucher A. N., Nazarenko M. S. The Role of MicroRNA in Atherogenesis. *Kardiologia*. 2017;57(9):65–76.

SUMMARY

This review provides modern data on the spectrum and the functional significance of micro-RNAs involved in atherogenesis and on some regulatory mechanisms that ensure the functioning of this class of molecules. We also outline some examples of micro-RNAs use as diagnostic and therapeutic targets.

Атеросклеротические поражения артерий служат причиной развития целого ряда острых и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), вносящих существенный вклад в снижение уровня и качества жизни населения. Поэтому на изучение молекулярных механизмов развития атеросклероза и выявление звеньев, которые могут стать мишенью для лекарственной терапии, направлены усилия многих специалистов [1, 2]. К настоящему времени значительно улучшилось понимание биохимических процессов, лежащих в основе инициации, прогрессирования и определения клинической картины атеросклероза, и расширен спектр ключевых для данных процессов молекул [3–7]. Среди последних особое значение имеют микро-РНК – малые некодирующие РНК, участвующие в различных физиологических и патологических процессах посредством регуляции экспрессии генов либо путем репрессии на уровне трансляции/транскрипции (наиболее изученный механизм) [8, 9], либо, как было показано относительно недавно, путем активации транскрипции [10].

Атеросклероз является полиэтиологичным заболеванием, а атерогенез – эволюционно сложный многокомпонентный процесс, сопровождающийся каскадом разнообразных изменений, происходящих на уровне ткани, клеток и биохимических путей. Поэтому изучение вовлеченности микро-РНК в атерогенез происходило с исполь-

зованием различных подходов. Во-первых, проводится поиск молекул данного класса, патогенетически значимых для артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета и других показателей, выступающих в качестве факторов риска развития атеросклероза [1, 11–13]. Во-вторых, были выполнены работы по оценке уровня экспрессии микро-РНК в клетках, вовлеченных в процессы инициации и прогрессирования атеросклеротической бляшки (АСБ), в тканях сосудов, непосредственно в АСБ и в крови (сыворотке, плазме) у больных атеросклерозом индивидов, а также пораженных животных (модельные объекты) [14–18]. В-третьих, был проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов, локализованных как в генах микро-РНК, так и в сайтах связывания микро-РНК генов-мишеней с атеросклерозом и факторами риска его развития [6, 19, 20]. Кроме того, активно привлекаются различные биоинформационные подходы для выявления ассоциированных с атеросклерозом микро-РНК [21, 22]. Поэтому неудивительно, что к категории патогенетически значимых для атеросклероза отнесено большое число микро-РНК, причем функциональная роль многих из них доказана на клеточном и молекулярном уровнях [11, 21, 23, 24].

Накопленные данные о роли микро-РНК при атерогенезе (как и при других заболеваниях ССС) вызвали интерес с точки зрения поиска специфических маркеров

патологических состояний с целью дальнейшей разработки таргетных лекарственных препаратов [23, 25]. В то же время важным для этого научно-практического направления признается выявление наиболее информативных для данных целей микро-РНК с однозначной патогенетической значимостью.

Цель настоящего обзора заключается в обобщении научных публикаций, посвященных рассмотрению спектра и функциональной значимости микро-РНК, вовлеченных в атерогенез, а также некоторых регуляторных механизмов, обеспечивающих функционирование молекул данного класса.

Микро-РНК на разных этапах атерогенеза: направленность эффектов и динамичность экспрессионных профилей

В табл. 1 приведены обобщенные данные о некоторых микро-РНК, вовлеченных в метаболические пути на разных этапах атерогенеза. Из числа приведенных в табл. 1 более десятка микро-РНК обладают как атеропротективными, так и атерогенными свойствами (miR-125b, miR-126, miR-132, miR-146a, miR-155, miR-21, miR-17-92, miR-21, miR-221, miR-222, miR-24, miR-26a, miR-31, miR-378, miR-424, miR-663, miR-92a). В то же время разнонаправленность эффектов данных микро-РНК в большинстве случаев не показана для одного и того же этапа атерогенеза, за исключением miR-126, miR-21, miR-92a, разнонаправленные эффекты которых проявляются

на этапе активации эндотелиальных клеток и развития воспалительного процесса (для miR-21 – и на этапах пролиферации/миграции гладких мышечных клеток – ГМК и дестабилизации АСБ). Следует также отметить, что для ряда микро-РНК получены противоречивые данные относительно их свойств в отношении развития атеросклеротического поражения сосудов.

Список приведенных в табл. 1 микро-РНК не является исчерпывающим, можно привести десятки других молекул данного класса, значимых как для отдельных этапов атерогенеза, так и патологического процесса в целом [7, 12, 21, 29]. Так, в ремоделирование сосудов, помимо указанных в табл. 1, так или иначе вовлечены miR-23b, miR-27a, miR-27b, miR-17-92, miR-19a, miR-92a, miR-329, miR-494 [7]. Антиатерогенный эффект дают miR-7, miR-15a, miR-19b, miR-22, miR-27a/b, miR-29a/c, miR-30c/d/e, miR-32, miR-140, miR-141, miR-143, miR-150, miR-374a, мишенями которых являются матричные РНК (мРНК) генов, участвующих в регуляции различных биологических процессов, таких как апоптоз, деление, рост и дифференцировка клеток, формирование фиброза сосудов [21] и т. д. Можно ожидать, что в ходе дальнейшего изучения микро-РНК при атерогенезе будет расширяться сфера компетенции известных микро-РНК, а также будут выявлены новые информативные микро-РНК.

Наблюдаемые разнонаправленные эффекты микро-РНК в атерогенезе, а также противоречивость данных

Таблица 1. Вовлеченные в атерогенез микро-РНК [5; 26–28]

Этап атерогенеза	Микро-РНК	
	атеропротективные	атерогенные
Активация эндотелиальных клеток и воспаление	let-7g, miR-10a, miR-17-3p, miR-21, miR-31, miR-92a, miR-124a, miR-125, miR-126-3p/-126-5p, miR-143/145, miR-146a/b, miR-155?, miR-181b, miR-221, miR-222, miR-223	miR-21, miR-92a, miR-103, miR-126, miR-217, miR-663, miR-712
Дифференцировка моноцитов	miR-17, miR-20a, miR-24, miR-106a	miR-155, miR-222, miR-424, miR-503
Активация макрофагов	miR-9, miR-21, miR-24, miR-124, miR-125a-5p, miR-146a/b, miR-147, miR-223, miR-467b	miR-125b, miR-155?, miR-342-5p
Дифференцировка и активация Т-клеток	miR-125b, miR-181a	miR-17-92, miR-146a, miR-155, miR-182, miR-326
Отток ХС	miR-223, miR-378	miR-10b, miR-26, miR-27, miR-33a/b, miR-106b, miR-144, miR-145, miR-155, miR-302a, miR-758
Формирование пенистых клеток	miR-9, miR-33, miR-125a-5p, miR-146a, miR-155?	–
Пролиферация/миграция ГМК	let-7d, miR-1, miR-10a, miR-21?, miR-29, miR-100, miR-132, miR-133, miR-143/145, miR-195, miR-204, miR-424, miR-638, miR-663	miR-21, miR-24?, miR-26a, miR-31, miR-146a, miR-155, miR-208, miR-221, miR-222
Ангиогенез	miR-15b, miR-16, miR-20a, miR-21, miR-26a, miR-17-92, miR-100, miR-200, miR-221, miR-222, miR-223	let-7f, miR-23/27/24, miR-126, miR-130a, miR-132, miR-150, miR-210, miR-218, miR-378, miR-424
Ремоделирование сосудов	miR-126, miR-143/145	miR-21, miR-155, miR-221, miR-222
Дестабилизация АСБ	miR-21, miR-24, miR-29, miR-29b, miR-126, miR-145, miR-146a, miR-181a, miR-192	miR-134, miR-21, miR-29, miR-155, miR-217

Знаком «?» обозначены микро-РНК, для которых показаны противоречивые данные.
ХС – холестерин; ГМК – гладкие мышечные клетки; АСБ – атеросклеротическая бляшка.

о роли некоторых микро-РНК в патогенезе атеросклероза на разных этапах могут быть следствием нескольких причин. Экспрессия и функциональная значимость микро-РНК могут различаться в зависимости от изучаемого участка сосуда и его функционального состояния; уровня рассмотрения (АСБ, ткань сосуда, отдельные типы клеток), эффектов средовых факторов (лекарственные препараты, инфекционные агенты, характер диеты) и др. [1, 12–16, 30–34]. Так, было показано, что метилом и экспрессионные профили различных генов (в том числе микро-РНК) в норме и при развитии патологического процесса различаются в зависимости от того, ткань какого сосуда была исследована, а также в зависимости от воздействующих на стенку кровеносного сосуда стимулов различной природы [14, 15, 35, 36].

В ответ на биомеханические и биохимические стимулы в эндотелиальных клетках меняется уровень экспрессии ряда микро-РНК, что влияет на экспрессию генов, определяющих баланс про- и противовоспалительных сигнальных путей [37]. В исследовании P. Neth и соавт. [14] показано, что высокое напряжение сдвига индуцирует экспрессию ряда атеропротективных микро-РНК, таких как miR-10a, miR-19a, miR-23b, miR-101, miR-143/145 в клетках эндотелия сосудов. Разнонаправленные эффекты с точки зрения патогенетической значимости зарегистрированы для miR-21 и miR-92a: при высоком напряжении сдвига экспрессия данных микро-РНК атеропротективна, тогда как при низком напряжении сдвига miR-21, miR-92a (а также miR-663) приводят к развитию патологического фенотипа эндотелиальных клеток.

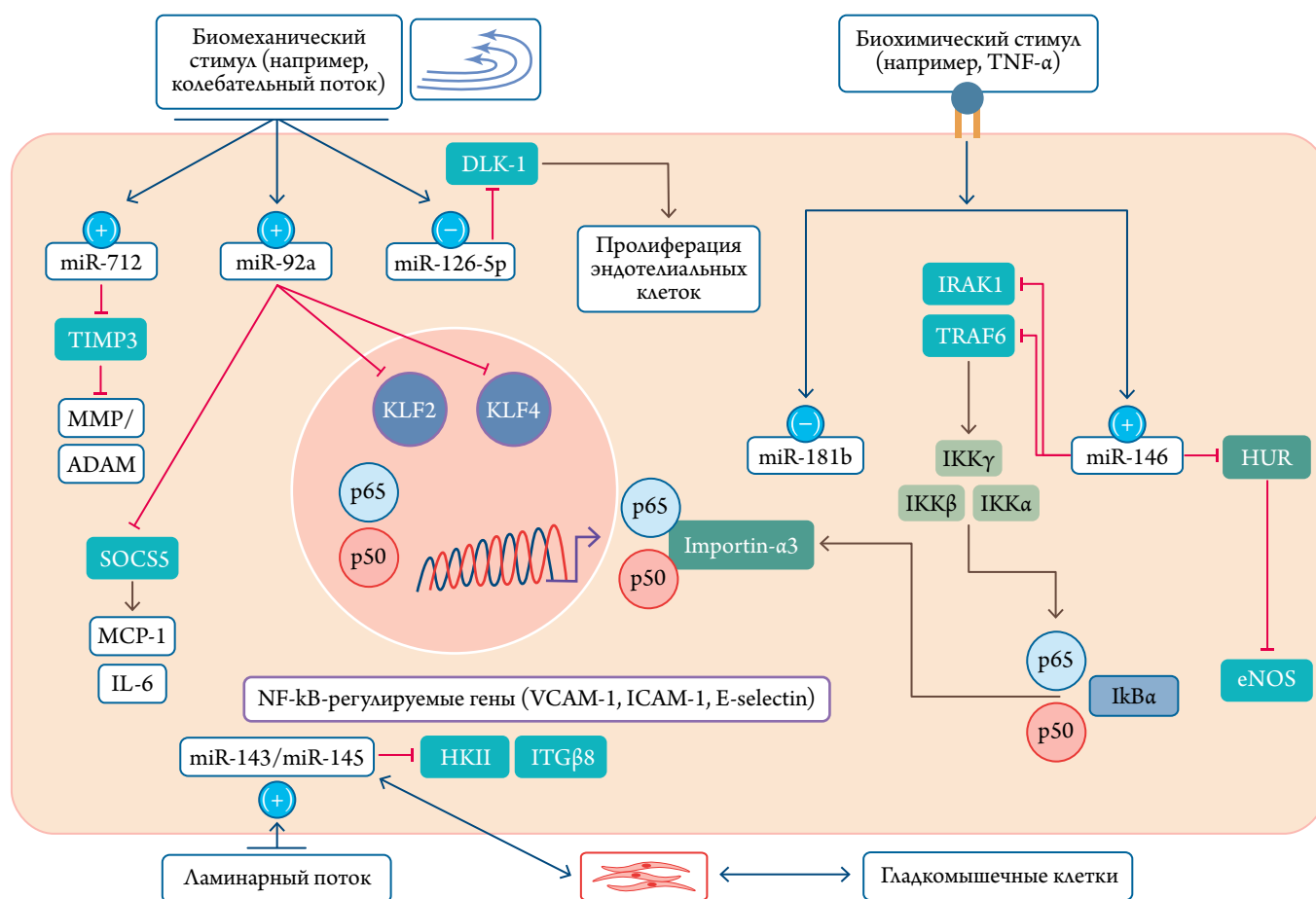


Рис. 1. Процессы регуляции воспаления в сосудах с участием микро-РНК (адаптировано из [35]).

Здесь и на рис. 2: TNF-α – α-фактор некроза опухоли; DLK-1 – преадипоцитарный фактор 1-го типа, гомолог протеина дельта 1-го типа; IRAK1 – киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1; TRAF6 – фактор-6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли; KLF2 и KLF4 – транскрипционные факторы: Круппель-подобный фактор-2 и фактор-4; NF-κB – семейство транскрипционных факторов κB, p65 и p50 члены семейства ядерных факторов κB; IκBα – ингибитор ядерного фактора; IKK – киназный комплекс IκB, IKKα, IKKβ и IKKγ – субъединицы киназного комплекса; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота (NOS3); HUR – ELAV-подобные РНК-связывающий протеин 1-го типа; TIMP3 – тканевый ингибитор металлопротеиназы-1; MMP – матриксные металлопротеиназы; ADAM – белки семейства ADAM (дизинтегрин и металлопротеиназы); SOCSS – супрессор цитокинового сигнального пути 5; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; IL-6 – интерлейкин-6; VCAM-1 – молекула адгезии сосудистых клеток; ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии; E-selectin – E-селектин; Importin-α3 – импортин α3; HKII – гексокиназа II; ITGβ8 – интегрин β8.

Биохимические стимулы (например, TNF- α) снижают экспрессию miR-181b и повышают экспрессию miR-146, вследствие чего нарушается трансляция генов сигнального пути NF- κ B, в том числе VCAM-1, ICAM-1, E-селектин, HUR, eNOS (рис. 1) [35]. В ответ на биомеханическое воздействие усиливается экспрессия miR-92a и miR-712, и снижается miR-126-5p, miR-92a, что приводит к подавлению синтеза транскрипционных факторов KLF2 и KLF4, а также SOCS5, и запускается каскад реакций, способствующих активации эндотелиальных клеток. Кроме того, miR-712 ингибирует экспрессию TIMP3, и, как следствие, увеличивается синтез матриксных металлопротеиназ. Снижение экспрессии miR-126-5p, напротив, приводит к усилению синтеза DLK1, негативно регулирующего пролиферацию клеток

эндотелия. Ламинарный поток усиливает экспрессию кластера генов miR-143/145, которые блокируют синтез гексокиназы 2 и ITG β 8.

При атерогенезе изменение спектра микро-РНК, смена функционального состояния и, соответственно, перестройка биохимических процессов происходят и в других клетках сосудов. Так, в макрофагах экспрессия зависит от характера их поляризации: при поляризации M1 увеличивается экспрессия miR-29b-1, miR-125a, miR-26a-2*, miR-155, miR-155*, тогда как при альтернативной активации (M2a) или активации «2-го типа» (M2b) увеличивается экспрессия miR-193b или miR-27a*, miR-29-1*, miR-132*, miR-222, miR-155* соответственно [31]. Наряду с другими данные микро-РНК определяют формирование всех возможных фенотипов макрофагов

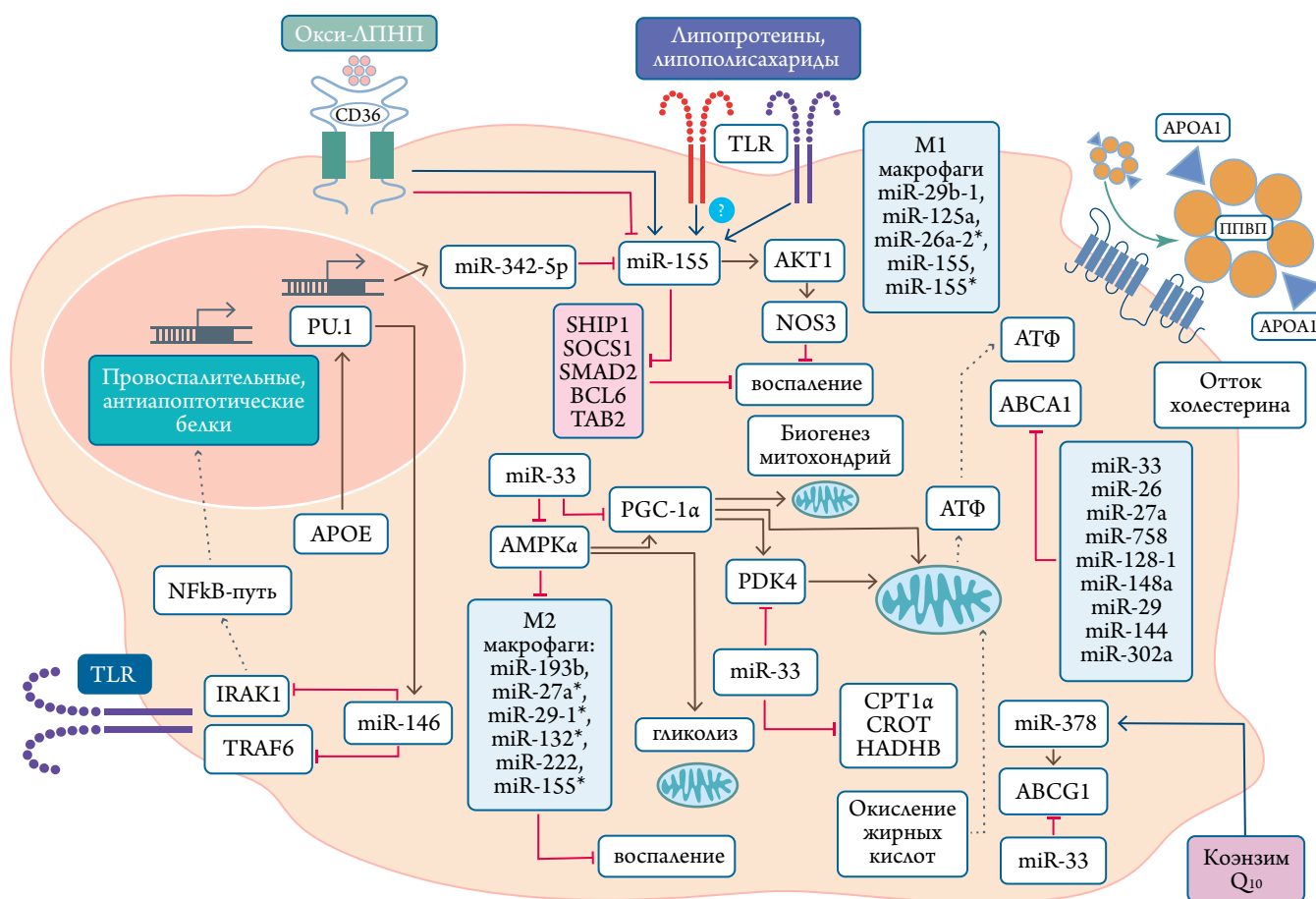


Рис. 2. Регуляции функции макрофагов при атеросклерозе (адаптировано из [31]).

ABCA1 – АТФ-связывающий кассетный транспортер А1; ABCG1 – АТФ-связывающий кассетный транспортер G1; NF κ B – сигнальный путь с ключевой ролью транскрипционного фактора NF κ B (ядерный фактор κ B); APOE – аполипопротеин В; PU.1 – Spi-1 протоонкоген (SPI1); AKT1 – серин/треонинкиназа-1; SHIP1 – инозитол-фосфат-5-фосфатаза D (INPP5D); SOCS1 – супрессор цитокинового сигнального пути 1-го типа; SMAD2 – белок семейства SMAD; BCL6 – белок 6 В-клеточной лимфомы (фактор транскрипции); TAB2 – активирующая киназа-1 трансформирующего фактора роста/MAP3K7 связывающий протеин-2; PGC-1 α – коактиватор 1 α рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом типа а; PDK4 – киназа пируватдегидрогеназы 4; CPT1 α – карнитин альмитоилтрансферазы 1А типа; CROT – карнитин-О-октаноилтрансфераза; HADHB – гидроксиацил-СоА-дегидрогеназа/3-кетоацил-коэнзим-А-тиролаза/еноил-СоА-гидратаза (трифункциональный протеин), β -субъединица.

по мере прогрессирования патологического процесса (рис. 2). Для тромбоцитов, которые играют существенную роль в развитии осложнений атеросклероза на поздних стадиях патологического процесса, имеется также свой спектр регуляторных микро-РНК (miR-223, miR-126, miR-21, miR-24 и miR-197) [38].

Доказано, что уровень экспрессии микро-РНК может модифицироваться широким спектром факторов (прием статинов, курение, окислительный стресс, гипоксия; при этом разные типы клеток неоднозначно реагируют на эти воздействия) и зависит от наличия сопутствующей патологии (сахарный диабет, дислипидемия, ожирение) [12, 38–40]. В частности, установлено, что прием статинов влияет на уровень экспрессии микро-РНК, вовлеченных, главным образом, в регуляцию Rho GTP – метаболического пути и поддержание гемостаза в АСБ [32]. При этом выделялись как общие для разных проанализированных типов клеток (моноциты, макрофаги, тромбоциты, эндотелиальные клетки – например, miR-223), так и специфичные микро-РНК, уровень экспрессии которых изменился после приема статинов [38]. Специфичными, в частности, оказались для моноцитов – miR-19b; для эндотелиальных клеток – miR-19a, для тромбоцитов – miR-197; для макрофагов – miR-191 и miR-93. Такой фактор риска развития атеросклероза, как курение, вызывает понижение уровня экспрессии 27 микро-РНК, в том числе задействованных в атерогенезе – miR-148a-5p, miR-210, miR-218-5p, miR-29b-3p, miR-29c-5p, miR-133a, miR-134, miR-378 и др. [39].

Комплексность реализации регуляторного потенциала и плеiotропность эффектов микро-РНК

Приведенные выше примеры наглядно иллюстрируют, с одной стороны, вовлеченность в один и тот же процесс разных микро-РНК, причем с разнонаправленным эффек-

том (см. табл. 1, 2), с другой – плеiotропные эффекты микро-РНК (табл. 3), что согласуется с особенностями их функционирования (одна микро-РНК, как правило, имеет сайты связывания на мРНК нескольких генов). Так, в инициации и прогрессировании атеросклероза существенная роль отводится цитокинам, уровень экспрессии которых в эндотелиальных клетках, макрофагах и ГМК находится под контролем микро-РНК [24]. При этом, с одной стороны, одна и та же микро-РНК может регулировать трансляцию мРНК разных генов, а с другой, спектр важных микро-РНК для определения уровня даже одного и того же цитокина может отличаться в разных типах клеток (см. табл. 2). Можно выделить несколько паттернов экспрессии микро-РНК, регулирующих гены иммунного ответа (по-видимому, как и других метаболических путей) в клетках разных типов, отвечающих за адаптивный (лимфоциты) и врожденный (дендритные клетки, моноциты и спленоциты) иммунный ответ, а также клеток сердечно-сосудистых тканей [21]:

1. Экспрессия во всех клетках/тканях (miR-16);
2. Экспрессия в нескольких тканях/клетках (miR-29a, miR-29b, miR-150, miR-15a, miR-27a, miR-143, miR-30d, miR-26a и miR-30e);
3. Экспрессия в одном типе клеток или тканей – специфическая (miR-29c, miR-1, miR-27b, miR-451, miR-92a, miR-181a, miR-22, miR-223, miR-7, miR-141, miR-32, miR-374a, miR-30c, miR-140-5p и miR-19b);
4. Экспрессия специфична при некоторых функциональных состояниях или при активации клеточного типа (miR-32, miR-374a, miR-30c, miR-140-5p и miR-19b).

Иными словами, регуляторный потенциал микро-РНК, определяющий баланс проатерогенных и антиатерогенных молекул, зависит от типа тканей (клеток) и их функционального состояния.

Комплексность регуляции характерна и для других важных для атерогенеза процессов. Так, в регуляцию

Таблица 2. Некоторые микро-РНК, задействованные в регуляции экспрессии значимых для атеросклероза цитокинов [24]

Тип клеток	Микро-РНК	Мишени микро-РНК	Регулируемые цитокины	Роль микро-РНК в атерогенезе
Эндотелиальные клетки	let-7g	THBS1, TGFBP1, SMAD2	CCL2	Протективная
	miR-10a	TAK1, β -TRC	CCL2	Протективная
	miR-21	PPAR α	CCL2	Негативная
	miR-92a	KLF2, KLF4, SOCS5	CCL2	Негативная
			CXCL1	Негативная
	miR-103	KLF4	CXCL1	Негативная
	miR-126-3p	RGS16	CCL2	Негативная
Макрофаги	miR-181b	Импортин- α 3	CXCL12	Протективная
	miR-24	CHI3L1	CXCL1	Протективная
	miR-155	BCL6	CCL2	Протективная
	miR-342-5p	AKT1	CCL2	Негативная
	miR-467b	LPL	CCL2 (через miR-155)	Негативная
			CCL2	Протективная

Таблица 3. Плейотропные эффекты в процессах ангиогенеза miR-126, miR-143/145 и miR-155 [7]

Микро-РНК	Мишени микро-РНК (подтвержденные)	Регулируемый биологический процесс
miR-126	VCAM1, SPRED1, PIK3R2	Ангиогенез, целостность сосудов
	SDF1/CXCL12	Миграция клеток-предшественников CD34+
	RGS16	Привлечение Sca-1+ эндотелиальных клеток-предшественников, атеросклероз
	FOXO3, BCL2, IRS1	Преобразование ГМК сосудов
	DLK1	Восстановление эндотелия, атеросклероз
miR-155	SOCS1	Провоспалительный сигнальный путь
	TAB2	Противовоспалительный сигнальный путь
	PU.1	Инфильтрация моноцитов/макрофагов, активация Т-лимфоцитов
	AT1R, ETS-1	Активация и миграция эндотелиальных клеток пупочной вены
	AT1R, SOCS1	Ангиогенез, ангиогенез
	BCL6, CCL2	Атеросклероз
	HMGB1	Формирование пенистых клеток
	MMP1, MMP3	Деградация матрикса
miR-143/145	HKII, ITGβ8	Ангиогенез, стабильность сосудов
	ACE	Атеросклероз
miR-143	ELK1	Пролиферация ГМК сосудов
	AKT	Ангиогенез
miR-145	HIF2α	Ангиогенез
	KLF4	Дифференцировка ГМК сосудов
	JAMA1	Привлечение лейкоцитов
	ABCA1	Отток ХС

биосинтеза ХС вовлечены miR-122, miR-34a, miR-183, miR-96, miR-182, miR-185, miR-24, miR-223 (контролируют экспрессию генов SIRT1, INSIG2, FBXW7, SREBP-2, INSIG1, HMGCS, SC4MOL), отток ХС – miR-33a/b, miR-758, miR-106b, miR-10b, miR-26, miR-144, miR-145, miR-143 (контролируют экспрессию генов ABCA1, ABCG1, ARL7), поглощение ХС – miR-125a, miR-455, miR-185, miR-96, miR-233 (контролируют экспрессию гена SRB1), обмен ХС – miR-33a/b (ген NPC1) [41]. При этом одна и та же микро-РНК в ряде случаев оказалась вовлечена в регулировку экспрессии разных генов, функционально значимых для поддержания гомеостаза липидов (например, miR-96, miR-185, miR-223, miR-33a/b).

Выраженный плейотропный эффект дает miR-155 (см. табл. 3) [7, 12–14]. Данная микро-РНК экспрессируется в клетках различных типов (миелоидных клетках, макрофагах, ГМК сосудов, эндотелиальных клетках) и задействована в регуляции многих биологических процессов – кроветворение, иммунный ответ, воспаление и др. [7]. Влияние miR-155 на атерогенез зависит от региона сосудистой системы и режима напряжения сдвига, типа клеток и их функционального состояния [14, 23]. Установлено, что при высоком уровне глюкозы у больных сахарным диабетом может происходить увеличение экспрессии miR-155, которая совместно с miR-503, miR-200b, miR-146a и miR-1 запускают воспаление, снижают пролиферацию, индуцируют вазоконстрикцию, тем самым способствуя усилению дисфункции эндотели-

альных клеток [12]. Под контролем miR-155 находятся некоторые функции макрофагов (рис. 2), и уровень данной микро-РНК меняется в зависимости от их состояния и типа поляризации: низкий уровень экспрессии наблюдается при дифференцировке макрофагов, экспрессия сильно увеличивается при M1-поляризации; экспрессия miR-155 индуцируется липопротеинами низкой плотности и слабо окисленными липопротеинами низкой плотности, снижается – под воздействием транскрипционных факторов ETS2 и YY1 и протеинкиназы AKT1 [23].

Широкой сферой компетенции при атерогенезе также характеризуются многие другие микро-РНК, в том числе miR-143/145 и miR126 (см. табл. 1, 3).

Регуляция уровня экспрессии и функционирования микро-РНК

В связи с многофункциональностью и вовлеченностью в обеспечение различных биохимических процессов, в отношении микро-РНК актуальным является изучение механизмов регулировки уровня экспрессии и направленности их действия в клетках при развитии патологического процесса.

Первый уровень регуляции функционирования микро-РНК происходит на этапе транскрипции. Микро-РНК, задействованные в процессах атерогенеза, могут кодироваться отдельными самостоятельными генами, либо образовывать кластеры генов, в частности, MIR143/145, MIR17–92 (включает гены MIR17, MIR18a, MIR19A, MIR20A, MIR19B1, MIR92A1), либо располагаться в последователь-

ностях других генов (табл.4), главным образом в интронах [42]. Среди микро-РНК, оказавшихся так или иначе ассоциированными с атерогенезом, есть те, гены которых локализованы в одном и том же гене-хозяине. К ним относятся MIR23B, MIR24-1 и MIR27B (находятся в C9orf3); MIRLET7C, MIR99A и MIR125B2 (в гене MIR99AHG – некодирующей РНК), MIR93, MIR106B и MIR25 (локализованы в гене MCM7), MIR638 и MIR199A1 (в гене DNM2, также локализованы MIR4748 и MIR6793) и др.

[42]. Транскрипция генов микро-РНК преимущественно происходит с той же цепи, что и транскрипция гена-хозяина (табл.4), но в некоторых случаях и с антисмысловой, что указывает на возможность как общих с геном-хозяином, так и специфичных механизмов регуляции экспрессии генов микро-РНК на уровне транскрипции.

Локализация нескольких генов микро-РНК в одном и том же гене-хозяине позволяет предположить их совместную транскрипцию с промотора гена-хозяина. В исслед-

Таблица 4. Микро-РНК, ассоциированные с атерогенезом, и их гены-хозяева

Ген локализации микро-РНК (ген-хозяин)	Хромосомная локализация гена	Локализованные в гене-хозяине микро-РНК	Изменение уровня экспрессии (А)	Метилирование (В)	
				промотор	СрG-сайты
PANK1	10q23.31	MIR107 (+)			
PANK2	20p13	MIR103A2 (+) MIR103B2 (-)			
PANK3	5q34	MIR103A1 (+) MIR103B1 (-)			
DNM1	9q34	MIR199B* (-) MIR3154* (-)	↓		
DNM2	19q13.2	MIR199A1 (-) MIR638* (+) MIR4748 (+) MIR6793 (+)	↓		
DNM3	1q24.3	MIR214 (-) MIR3120 (+) MIR199A2 (-)			
SREBF1	17p11.2	MIR33B (+) MIR6777 (+)			
SREBF2	22q13	MIR33A (+)			
MYH6*	14q12	MIR208A (+)		Гипо-	Гипо-
MYH7*	14q12	MIR208B (+)	↑	Гипо-	Гипо-
MCM7	7q22.1	MIR106B (+) MIR25 (+) MIR93 (+)	↓, CT ↓	Гипо-	Гипо- Гипо-
SYT1	12cen-q21	MIR1252 (+)	↑		
CCAR1	10q21.3	MIR1254-1 (+)	↓		
EGFL7	9q34.3	MIR126 (+)	↓, CT		
NOP56	20 p13	MIR1292 (+)	↑		
PDE2A	11q13.4	MIR139 (+)	↓		
WWP2	16q22.1	MIR140 (+)	CT	Гипо-	Гипо-
BZRAP1-AS1	17q22	MIR142 (-) MIR4736 (-)	↓, CT		
NR2F2	15q26.2	MIR1469* (+)	↓		
SMC4	3q26.1	MIR15B (+) MIR16-2 (+)	↓		
PTK2	8q24.3	MIR151A (+)	↓		
DLEU2	13q14.2	MIR16-1 (+) MIR15A (+) MIR3613* (+)			

Сведения приведены по NCBI [http://www.ncbi.nlm.nih.gov].

* – микро-РНК, перекрывающиеся с островками CpG; # – гены, не имеющие островков CpG. Обозначение (+) указано при считывании гена микро-РНК с той же цепи, что и гена-хозяина, (-) – с противоположной цепи. Жирным шрифтом выделены микро-РНК, ассоциированные с процессами атерогенеза. (А) – символами ↓ и ↑ обозначены микро-РНК, уровень которых в сыворотке крови, соответственно, понижен и повышен у больных с поражением коронарных артерий [43]; CT – изменение экспрессии в крови при приеме статинов [32]; (В) – гипо- и гипер- обозначены, соответственно, гипометилированный и гиперметилированный уровень промоторов генов или сайтов CpG генов микро-РНК из пораженных атеросклерозом участков бедренной артерии [44].

дованиях на модельных объектах (мыши) [45] показано, что блокировка синтеза Mir-208a блокирует экспрессию Mir-499 и ее гена-хозяина Myn7b в сердце взрослых животных. В то же время нельзя исключить возможность запуска транскрипции гена микро-РНК с самостоятельного промотора, как это наблюдалось для VNTR-полиморфизма гена NOS3, продуцирующего малую РНК, способную ингибировать экспрессию своего гена-хозяина [46].

Одним из механизмов регулирования экспрессии микро-РНК может являться метилирование островков CpG в районе локализации регуляторных элементов данных генов. Это касается как отдельных генов (MIR132,

MIR320A, MIR424 и др.) или их кластеров (например, MIR17-92), так и микро-РНК внутригенной локализации. Из числа приведенных в табл. 4 лишь у 3 генов-хозяев микро-РНК не описаны островки CpG, а в гене PTPRN2, в котором локализованы MIR595A, MIR153-2 и MIR5707, выявлены островки 52 CpG. Но островки CpG характерны и для микро-РНК с межгенной локализацией (см. табл. 4). Следует отметить, что в АСБ бедренных артерий зарегистрировано изменение уровня метилирования (в большинстве – гипометилирование) ряда промоторных регионов и отдельных сайтов CpG генов микро-РНК, в том числе задействованных на разных

Таблица 4. Микро-РНК, ассоциированные с атерогенезом, и их гены-хозяева (продолжение)

Ген локализации микро-РНК (ген-хозяин)	Хромосомная локализация гена	Локализованные в гене-хозяине микро-РНК	Изменение уровня экспрессии (А)	Метилирование (В)	
				промотор	CpG-сайты
DALRD3	3p21.31	MIR191* (–) MIR425* (–)	↓, СТ		
VMP1	17q23.1	MIR21 (+)	↓, СТ		
GABRE	Xq28	MIR224 (+) MIR452 (+)	↑		
CTDSPL	3p21.3	MIR26A1 (+)	↓, СТ		
NFYC	1p32	MIR30C1 (+) MIR30E (+)	СТ	Гипо-	Гипо-
SKA2	17q22	MIR301A (+) MIR454 (+)	↓		
TMEM245	9q31	MIR32 (+)	↓		
POLR3D	8p21	MIR320A* (–)	↓, СТ		
NVL	1q42.11	MIR320B2 (+)	СТ		
MEST	7q32	MIR335 (+)	↓		
CHM*	Xq21.2	MIR361 (+)	↓		
PPARGC1B	5q32	MIR378A (+)			
NDE1	16p13.11	MIR484 (+)	↓, СТ		
CHRM2	7q31-q35	MIR490 (+)			
ZNF141	4p16.3	MIR571 (+)	↑		
DHX15	4p15.3	MIR573 (+)	↑		
SUPT3H	6p21.1-p21.3	MIR586 (+)			
GRM8	7q31.3-q32.1	MIR592 (+)	↑		
PTPRN2	7q36.3	MIR595A (+) MIR153-2 (+) MIR5707 (–)		Гипо- Гипо-	Гипо- Гипо-
KIAA1217	10p12.31	MIR603 (+)	↓		
HOXC5	12q13.13	MIR615* (+)	↑		
DDIT3	12q13.3	MIR616* (+)		Гипо-	
PLEC	8q24.3	MIR661* (+)		Гипер-	
MR663AHG	20p11.1	MIR663A* (+)		Гипер-	
SOX5	12p12.1	MIR920 (–)	↑		

Сведения приведены по NCBI [http://www.ncbi.nlm.nih.gov].

* – микро-РНК, перекрывающиеся с островками CpG; * – гены, не имеющие островков CpG. Обозначение (+) указано при считывании гена микро-РНК с той же цепи, что и гена-хозяина, (–) – с противоположной цепи. Жирным шрифтом выделены микро-РНК, ассоциированные с процессами атерогенеза. (А) – символами ↓ и ↑ обозначены микро-РНК, уровень которых в сыворотке крови, соответственно, понижен и повышен у больных с поражением коронарных артерий [43]; СТ – изменение экспрессии в крови при приеме статинов [32]; (В) – гипо- и гипер- обозначены, соответственно, гипометилированный и гиперметилированный уровень промоторов генов или сайтов CpG генов микро-РНК из пораженных атеросклерозом участков бедренной артерии [44].

этапах атерогенеза [44] (см. табл.4). В общей сложности в атеросклеротически пораженной артерии 88 генов микро-РНК были гипометилированы (>2,5 раза), в том числе – MIR127, MIR136, MIR410, MIR431, локализованные в белок-кодирующем гене RTL1; MIR410 – член семейства генов, образованного 50 микро-РНК, локализованными в кластере генов DLK1-MEG3-RTL1-MEG8. В АСБ коронарных артерий по сравнению с непораженными внутренними грудными артериями и большими подкожными венами нижних конечностей выявлено гипометилирование в области гена MIR10B [36].

Расположение микро-РНК в одном гене или в одном кластере позволяет высказать предположение об их участии в каких-то единичных процессах (метаболических сетях). Это предположение находит как косвенные (включенность продуктов данных генов микро-РНК в процессы атерогенеза), так и прямые подтверждения. В сегменте 5q32 локализованы MIR145 и MIR143, совместно опосредующие функционирование ряда транскрипционных факторов (например, Klf4, MYCD, Elk1), которые обуславливают остановку деления и запуск дифференцировки ГМК [47]. Доказательства о вовлеченности в один и тот же биохимический процесс получены для гена SREBF2 и локализованного в его интроне гена MIR33A. Продукт гена SREBF2 является регулятором транскрипции генов, задействованных в биосинтезе ХС, а miR33a снижает уровень экспрессии ряда белков, ответственных за β -окисление жирных кислот (ABCA1, ABCG1, NPC1, HADHB, CPT1A, CROT), т.е. продукты локуса SREBF2-MIR33A вовлечены в поддержание липидного гомеостаза [48]. В то же время в гомеостаз липидов вовлечены и другие микро-РНК.

Как отмечалось выше, в качестве стимула к изменению уровня транскрипции микро-РНК (в том числе и посредством изменения статуса метилирования сайтов CpG) могут выступать различные эндогенные и экзогенные стимулы. Активно проводятся исследования влияния различных лекарственных препаратов на уровень микро-РНК и регулируемые ими патофизиологические процессы [49–51]. Например, прием розувастатина может снижать частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с острым коронарным синдромом посредством подавления сигнального пути MIR-155/SHIP-1 [49]; miR-21 играет важную роль в регуляции клеточного противовоспалительного эффекта ловастатина [50]; miR-146a/b, которые оказывают влияние на дестабилизацию АСБ в артериях, чувствительны к статинам и препаратам, воздействующим на ренин-ангиотензиновую систему [51] и т.д. В исследовании J. Li и соавт. [32] было показано, что статины индуцируют экспрессию микро-РНК в макрофагах и тромбоцитах АСБ (где они включены в гомеостатические процессы), в моноцитах (регуляция апоптоза), в эндотелиальных клетках (метаболический путь Rho GTP).

Помимо транскрипционного, существуют и другие уровни регуляции функционирования микро-РНК. Опосредованный микро-РНК эффект может регулироваться такими параметрами, как общее количество микро-РНК или их мишеней, относительное количество в транскриптоме сайтов-мишеней для индивидуальных микро-РНК, возможность хранения, транспортировки и межклеточного обмена микро-РНК и др. При атерогенезе описано несколько микро-РНК специфичных регуляторных механизмов [23]: конкурирование эндогенной мРНК за связывание (например, miR-342-5p – с BMPR2 и AKT1, определяющих воспалительный ответ в макрофагах); эффект комплементарных цепей дуплекса miR:miR*: мишени для них могут располагаться на одной и той же мРНК (показано для miR-126, miR-582, miR-17), или на разных (miR-28); транспорт микро-РНК с помощью микровезикул и липопротеинов. В частности, установлен обмен miR-143 и miR-145 между эндотелиальными клетками и ГМК посредством микровезикул и специализированных мембранных выступов (туннельных нанотрубочек) [35, 52]. Межклеточный обмен микро-РНК (в том числе miR-126, miR-146a, miR-143 и др.) посредством микровезикул показан и для других типов клеток (эндотелиальные, стволовые клетки, фибробласты, миоциты, ГМК), посредством чего происходит активация различных клеточных процессов и модулируется фенотип болезни [53].

Наконец, еще одним механизмом, регулирующим вовлеченность микро-РНК в атерогенез, является структурная вариабельность как собственно микро-РНК, так и их мишеней, что подтверждено экспериментальными исследованиями для маркеров заболеваний CCC, и атеросклероза, в частности [6, 18, 20, 21]. В 3'UTR гена AGTR1 описана замена A1166C (rs5186), влияющая на функциональную активность рецептора (аллель 1166C обуславливает его повышенное сродство к ангиотензину II) [54]. Впоследствии было выявлено, что полиморфный вариант rs5186 гена AGTR1 находится в сайте связывания miR-155, и данная микро-РНК регулирует экспрессию AGTR1 на трансляционном уровне, причем специфически снижает уровень экспрессии только мРНК с аллельным вариантом 1166A, но не 1166C [55–57]. Для ряда полиморфных вариантов, локализованных в микро-РНК и сайтах связывания на мРНК, зарегистрированы ассоциации с различными патологиями и признаками, отражающими функционирование сосудистой системы [6].

Микро-РНК как диагностические и терапевтические маркеры

Многочисленные данные по ассоциированности как полиморфных вариантов (в том числе в сайтах связывания), так и экспрессионных профилей микро-РНК

с патологическими состояниями ССС вызвали интерес исследователей к поиску среди данных молекул диагностических маркеров заболеваний и мишеней для новых лекарственных препаратов [11, 37, 58–62].

В качестве наиболее перспективных для диагностических целей рассматриваются циркулирующие микро-РНК. Установлено, что при атеросклерозе в крови больных значительно повышен уровень miR-21, miR-122, miR-130a и miR-211 и, напротив, снижен уровень miR-92a, miR-126, и miR-222 по сравнению со здоровыми индивидами [17]; уровень miR-31, miR-181A, miR-16 и miR-145 статистически значимо ниже у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) по сравнению с контрольной группой без ИБС [63]. В качестве маркеров острого инфаркта миокарда рассматривается снижение уровня miR-320b и miR-125b в плазме индивидов [64]. Циркулирующие в крови микро-РНК предлагают использовать в качестве биомаркеров в диагностике и прогнозировании церебрального ишемического инсульта [15, 38]. В исследовании P.W. Stather и соавт. [16] были выявлены 15 микро-РНК, дифференцированно экспрессирующиеся у пациентов с патологией периферических артерий, причем для 3 микро-РНК (miR-15b, miR-16b, miR-363) установлены высокие дискриминирующие значения (>0,93 под ROC-кривой). При изучении экспрессионных профилей микро-РНК у лиц с инсультом в молодом возрасте было установлено, что ряд микро-РНК могут быть использованы для дифференциации различных инсультов (кардиоэмболического, инсульта больших и малых артерий), а также давать дополнительные сведения врачам по прогнозу исхода инсульта [15]. Таким образом, несмотря на то что экспрессионные профили микро-РНК могут модифицироваться различными средовыми воздействиями, а также сопутствующими заболеваниями (см. выше), поиск диагностических микро-РНК при заболеваниях ССС можно рассматривать как перспективное направление исследований.

Другой подход внедрения фундаментальных исследований по изучению роли микро-РНК в развитии различных заболеваний и атеросклероза, в частности – это разработка таргетных препаратов [45, 65, 66]. Например,

микро-РНК с доказанным патогенетическим эффектом рассматриваются в качестве потенциальных терапевтических мишеней. Так, с учетом роли miR-33a/b в регуляции уровня ХС и их значения для атерогенеза данные молекулы рассматриваются как перспективные в разработке стратегий лечения атеросклероза [60]. В экспериментах на животных показана перспективность использования препаратов, блокирующих некоторые патогенетически значимые микро-РНК, для лечения заболеваний ССС [58]. В то же время очевидно, что при разработке таргетных лекарственных препаратов на основе знаний о роли микро-РНК в развитии патологического процесса следует принимать во внимание, во-первых, плеiotропные эффекты микро-РНК, многокомпонентность регуляции разных этапов и стадий патологического процесса, а также разнонаправленные эффекты (благоприятные и неблагоприятные) одних и тех же микро-РНК на разных этапах развития болезни или в разных типах клеток (тканей, органов). Поэтому всегда следует иметь в виду возможные негативные последствия использования препаратов, влияющих на уровень микро-РНК в организме. Так, ингибирование miR-34a в миокарде может предотвратить или даже улучшить зависимость от возраста функцию сердца, но в то же время ингибирование данной микро-РНК может стимулировать онкогенез, и доставка миметика miR-34a разрабатывается для лечения рака печени (клиническое испытание NCT01829971) [58].

Таким образом, процесс инициации и прогрессирования атеросклероза характеризуется различной направленностью и плеiotропностью эффектов микро-РНК, динамичностью экспрессионных профилей данных молекул и сложными механизмами их регуляции в клетках ССС. Глубокое понимание фундаментальной роли микро-РНК при данной патологии особенно необходимо для выявления диагностических маркеров и терапевтических мишеней лекарственных препаратов.

*Исследование поддержано грантом
Российского научного фонда
(проект № 16-15-10150).*

Сведения об авторах:

Кучер А. Н. – д.биол.н., проф., вед.н.с. лаборатории популяционной генетики «НИИ медицинской генетики» «Томского национального исследовательского медицинского центра РАН», Томск; проф. кафедры цитологии и генетики Биологического института ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск.

Назаренко М. С. – к.м.н., руков. лаборатории популяционной генетики ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск.

Information about the author

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russia

Aksana N. Kucher – MD, professor.

E-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Santovito D., Egea V., Weber C. Small but smart: MicroRNAs orchestrate atherosclerosis development and progression. *Biochim Biophys Acta* 2015;pii:S1388–1981(15)00235-8. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2015.12.013.
2. Toba H., Lindsey M.L., Chilton R.J. Applications of miRNA Technology for Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16(2):386. DOI: 10.1007/s11883-013-0386-9.
3. Vladimirskaia T.E., Shved I.A., Krivorot S.G. Morphological Changes and Apoptosis of Coronary Artery Endothelial Cells in Atherosclerosis. *Kardiologiya* 2014;54(12):44–46. Russian (Владимирская Т.Э., Швед И.А., Криворот С.Г. Морфологические изменения и апоптоз эндотелиальных клеток коронарных артерий при атеросклерозе. *Кардиология* 2014;54(12):44–46). DOI: 10.18565/cardio.2014.12.44–46.
4. Alekperov É.Z., Nadzhafov R.N. Contemporary concepts of the role of inflammation in atherosclerosis. *Kardiologiya* 2010;50(6):88–91. Russian (Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Кардиология* 2010;50(6):88–91).
5. Andreou I., Sun X., Stone P.H., et al. miRNAs in atherosclerotic plaque initiation, progression, and rupture. *Trends Mol Med* 2015;21(5):307–318. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.02.003.
6. Calore M., De Windt L.J., Rampazzo A. Genetics meets epigenetics: Genetic variants that modulate noncoding RNA in cardiovascular diseases. *J Mol Cell Cardiol* 2015;89(Pt A):27–34. DOI: 10.1016/j.jymcc.2015.10.028.
7. Welten S.M.J., Goossens E.A.C., Quax P.H.A., Nossent A.Y. The multifactorial nature of microRNAs in vascular remodeling. *Cardiovascular Research* 2016;110:6–22. DOI: 10.1093/cvr/cvw039
8. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116(2):281–297.
9. Lai E.C. Micro RNAs are complementary to 3' UTR sequence motifs that mediate negative post-transcriptional regulation. *Nat Genet* 2002;30(4):363–364.
10. Place R.F., Li L.C., Pookot D. et al. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(5):1608–1613. DOI: 10.1073/pnas.0707594105.
11. Economou E.K., Oikonomou E., Siasos G. et al. The role of microRNAs in coronary artery disease: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2015;241(2):624–633. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.037.
12. Araldi E., Suarez Y. MicroRNA as regulators of endothelial cell functions in cardiometabolic diseases. *Biochim Biophys Acta* 2016;pii:S1388–1981(16)30012-9. DOI: 10.1016/j.jbbaliip.2016.01.013.
13. Feinberg M.W., Moore K.J. MicroRNA Regulation of Atherosclerosis. *Circ Res* 2016;118(4):703–720. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306300.
14. Neth P., Nazari-Jahantigh M., Schober A., Weber C. MicroRNAs in flow-dependent vascular remodelling. *Cardiovasc Res* 2013;99(2):294–303. DOI: 10.1093/cvr/cvt096.
15. Tan K.S., Armugam A., Sepramaniam S. et al. Expression Profile of MicroRNA in Young Stroke Patients. *PLoS One* 2009;4(11):e7689. DOI: 10.1371/journal.pone.0007689
16. Stather P.W., Sylvius N., Wild J.B. et al. Differential MicroRNA Expression Profiles in Peripheral Arterial Disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6(5):490–497. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.000053.
17. Jiang Y., Wang H.Y., Li Y. et al. Peripheral blood miRNAs as a biomarker for chronic cardiovascular diseases. *Sci Rep* 2014;4:5026. DOI: 10.1038/srep05026.
18. Kucher A.N., Babushkina N.P. Role of microRNA, genes involved in their biogenesis and functioning in the development of human disorders. *Medical Genetics* 2011;1:3–13. Russian (Кучер А.Н., Бабушкина Н.П. Роль микро-РНК, генов их биогенеза и функционирования в развитии патологических состояний у человека. *Медицинская генетика* 2011;1:3–13).
19. Chen K., Song F., Calin G.A. et al. Polymorphisms in microRNA target: a gold mine for molecular epidemiology. *Carcinogenesis* 2008;29(7):1306–1311. DOI: 10.1093/carcin/bgn116.
20. Kucher A.N., Babushkina N.P. Role of microRNA in the development of cardiovascular diseases. *Molecular Medicine* 2012;1:10–17. Russian (Кучер А.Н., Бабушкина Н.П. Роль микро-РНК в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Молекулярная медицина* 2012;1:10–17).
21. Virtue A., Mai J., Yin Y. et al. Structural evidence of anti-atherogenic microRNAs. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2011;16:3133–3145.
22. Kunz M., Xiao K., Liang C., et al. Bioinformatics of cardiovascular miRNA biology. *J Mol Cell Cardiol* 2015;89(Pt A):3–10. DOI: 10.1016/j.jymcc.2014.11.027.
23. Nazari-Jahantigh M., Egea V., Scober A., Weber C. MicroRNA-specific regulatory mechanisms in atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 2015;89(Pt A):35–41. DOI: 10.1016/j.jymcc.2014.10.021
24. Hartmann D., Thum T. MicroRNAs and vascular (dys)function. *Vascular Pharmacology* 2011;55(4):92–105. DOI: 10.1016/j.vph.2011.07.005
25. Kemp J.R., Unal H., Desnoyer R. et al. Angiotensin II-regulated microRNA 483-3p directly targets multiple components of the Renin-Angiotensin System. *J Mol Cell Cardiol* 2014;75:25–39. DOI: 10.1016/j.jymcc.2014.06.008.
26. Harmann P., Schober A., Weber C. Chemokines and microRNA in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci* 2015;72(17):3253–3266. DOI: 10.1007/s00018-015-1925-z.
27. Hulsmans M., De Keyser D., Holvoet P. MicroRNAs regulating oxidative stress and inflammation in relation to obesity and atherosclerosis. *FASEB J* 2011;25(8):2515–2527. DOI: 10.1096/fj.11-181149
28. Fang Y., Davies P.F. Site-Specific micro-RNA-92a regulation of Kruppel-Like Factor 4 and 2 in atherosusceptible endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(4):979–87. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.244053.
29. Kucher A.N. Role of microRNA in the development of atherosclerosis. *Molecular Biology Technologies in Medical Practice*. Edited by A.B. Maslennikov. Novosibirsk: Akademizdat 2014;20: 118–151. Russian (Кучер А.Н. Роль микро-РНК в развитии атеросклероза. Сб.: «Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике». Под ред. Масленникова А.Б. Новосибирск: Академиздат 2014;20:118–151).
30. Jiang Y.-Z., Manduchi E., Stoeckert C.J., Davies P.F. Arterial endothelial methylome: differential DNA methylation in athero-susceptible disturbed flow region in vivo. *BMC Genomics* 2015;16:S06. DOI: 10.1186/s12864-015-1656-4.
31. Karunakara D., Rayner K.J. Macrophage miRNAs in atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2016;pii:S1388–1981(16)30027-0. DOI: 10.1016/j.jbbaliip.2016.02.006
32. Li J., Chen H., Ren J. et al. Effect of statin on circulation microRNAome and predicted function regulatory network in patient with unstable angina. *BMC Med Genomics* 2015;8:12. DOI: 10.1186/s12920-015-0082-4.
33. Das Gupta M., Fliesser M., Springer J. et al. *Aspergillus fumigatus* induces microRNA-132 in human monocytes and dendritic cells. *Int J Med Microbiol* 2014;304(5–6):592–596. DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.04.005.
34. Karere G.M., Glenn J.P., VandeBerg J.L., Cox L.A. Differential microRNA response to a high-cholesterol, high-fat diet in livers of low and high LDL-C baboons. *BMC Genomics* 2012;13:320. DOI: 10.1186/1471-2164-13-320.
35. Weinberg M.W., Moore K.J. MicroRNA Regulation of Atherosclerosis. *Circ Res* 2016;118(4):703–720. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306300.
36. Nazarenko M.S., Markov A.V., Lebedev I.N. et al. A Comparison of Genome-Wide DNA Methylation Patterns between Different Vascular Tissues from Patients with Coronary Heart Disease. *PLoS One* 2015;10(4):e0122601. DOI: 10.1371/journal.pone.0122601.

37. Fuentes E., Palomo I., Alarcón M. Platelet miRNAs and cardiovascular diseases. *Life Sci* 2015;133:29–44. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.04.016.
38. Li S.H., Su S.Y., Liu J.L. Differential Regulation of microRNAs in Patients with Ischemic Stroke. *Curr Neurovasc Res* 2015;12(3):214–221.
39. Tonge D.P., Gant T.W. What is normal? Next generation sequencing-driven analysis of the human circulating miRNAome. *BMC Mol Biol* 2016;17:4. DOI: 10.1186/s12867-016-0057-9.
40. Li T., Yang G.M., Zhu Y., et al. Diabetes and hyperlipidemia induce dysfunction of VSMCs: contribution of the metabolic inflammation/miRNA pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;308(4):E257–69. DOI: 10.1152/ajpendo.00348.2014.
41. Jeon T.I., Osborne T.F. miRNA and cholesterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2016;pii:S1388-1981(16)00006-8. DOI: 10.1016/j.bbailip.2016.01.005.
42. National Center for Biotechnology Information, NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
43. Fichtlscherer S., De Rosa S., Fox H., et al. Circulating micro-RNAs in patients with coronary artery disease. *Circ Res* 2010;107(5):677–684. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215566.
44. Aavik E., Lumivuori H., Leppänen O. et al. Global DNA methylation analysis of human atherosclerotic plaques reveals extensive genomic hypomethylation and reactivation at imprinted locus 14q32 involving induction of a miRNA cluster. *Eur Heart J* 2015;36(16):993–1000. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu437.
45. Van Rooij E., Olson E.N. Micro RNA: powerful new regulators of heart disease and provocative therapeutic targets. *J Clin Invest* 2007;117(9):2369–2376.
46. Zhang M.X., Ou H., Shen Y.H. et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by small RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(47):16967–16972.
47. Cordes K.R., Sheehy N.T., White M.P. et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity. *Nature* 2009;460(7256):705–170. DOI: 10.1038/nature08195.
48. Bommer G.T., MacDougald O.A. Regulation of lipid homeostasis by the bifunctional SREBF2-miR33a locus. *Cell Metabolism* 2011;13(3):241–247. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.02.004.
49. Xie W., Li P., Wang Z. et al. Rosuvastatin may reduce the incidence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes receiving percutaneous coronary intervention by suppressing miR-155/SHIP-1 signaling pathway. *Cardiovascular Therapeutics* 2014;32(6):276–282. DOI: 10.1111/1755-5922.12098.
50. Guo W., Liu H., Li L. et al. Regulation of lovastatin on a key inflammation-related microRNA in myocardial cells. *Chin Med J (Engl)* 2014;127(16):2977–2981.
51. Athyros V.G., Katsiki N., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Combination of statin plus renin angiotensin system inhibition for the prevention or the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2014;20(40):6299–6305.
52. Emanuelli C., Shearn A.I., Angelini G.D., Sahoo S. Exosomes and exosomal miRNAs in cardiovascular protection and repair. *Vascu Pharmacol* 2015;71:24–30. DOI: 10.1016/j.vph.2015.02.008.
53. Das S., Halushka M.K. Extracellular vesicle microRNA transfer in cardiovascular disease. *Cardiovasc Pathol* 2015;24(4):199–206. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.04.007.
54. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Buikema H., Van Gilst W.H. Is the A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor involved in cardiovascular disease? *Eur Heart J* 1998;19 Suppl G:G13–7.
55. Sethupathy P., Borel C., Gagnebin M. et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet* 2007;81:405–413.
56. Martin M.M., Buckenberger J.A., Jiang J. et al. The human angiotensin II type 1 receptor +1166A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding. *J Biol Chem* 2007;282(33):24262–24269.
57. Martin M.M., Lee E.J., Buckenberger J.A. et al. MicroRNA-155 regulates human angiotensin II type 1 receptor expression in fibroblasts. *J Biol Chem* 2006;281(27):18277–18284.
58. Seeger T., Boon R.A. MicroRNAs in cardiovascular ageing. *J Physiol* 2016;594(8):2085–2094. DOI: 10.1113/JP270557.
59. Napoli C., Grimaldi V., De Pascale M.R. et al. Novel epigenetic-based therapies useful in cardiovascular medicine. *World J Cardiol* 2016;8(2):211–219. DOI: 10.4330/wjcv8.i2.211.
60. Ono K. Functions of microRNA-33a/b and microRNA therapeutics. *J Cardiol* 2016;67(1):28–33. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.10.017.
61. Pourrajab F., Vakili Zarch A., Hekmatimoghaddam S., Zare-Khormizi M.R. MicroRNAs; easy and potent targets in optimizing therapeutic methods in reparative angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2015;19(12):2702–2714. DOI: 10.1111/jcmm.12669.
62. Youn S.W., Park K.-K. Small-Nucleic-Acid-Based Therapeutic Strategy Targeting the Transcription Factors Regulating the Vascular Inflammation, Remodeling and Fibrosis in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 2015;16(5):11804–11833. DOI: 10.3390/ijms160511804.
63. Satoh M., Takahashi Y., Tabuchi T. et al. Circulating Toll-like receptor 4-responsive microRNA panel in patients with coronary artery disease: results from prospective and randomized study of treatment with renin-angiotensin system blockade. *Clinical Science (London)* 2015;128(8):483–491. DOI: 10.1042/CS20140417.
64. Huang S., Chen M., Li L. et al. Circulating MicroRNAs and the occurrence of acute myocardial infarction in Chinese populations. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7(2):189–198. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000294.
65. Hinkel R., Trenkwalder T., Kupatt C. Gene therapy for ischemic heart disease. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11(6):723–737. DOI: 10.1517/14712598.2011.570749.
66. Vil'gel'm A.E., Chumakov S.P., Prasolov V.S. RNA interference: biology and perspectives of application in biomedicine and biotechnology. *Molecular Biology (Mosk)* 2006;40(3):387–403. Russian (Вильгельм А.Э., Чумаков С.П., Прасолов В.С. Интерференция РНК: биология и перспективы применения в биомедицине и биотехнологии. *Молекулярная биология* 2006;40(3):387–403).

Поступила 17.06.16 (Received 17.06.16)