

УДК 575.577.2:616.577.2:579

©Коллектив авторов

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В АТЕРОГЕНЕЗЕ: микроРНК

А.В. Смирнова^{1*}, В.Н. Сухоруков², В.П. Карагодин³, А.Н. Орехов^{1,2}

¹НИИ атеросклероза (Сколково),

а/я №21, 121609, Москва; эл. почта: annatrubinova@gmail.com

²Лаборатория ангиопатологии НИИ общей патологии и патофизиологии, Балтийская ул. 8, 125315, Москва

³Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова, 117997, Стремянный переулок, 36, Москва;
эл. почта: Karagodin.VP@rea.ru

МикроРНК – это малые (~22 нуклеотида) некодирующие РНК, регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. МикроРНК связываются комплементарно с мРНК, подавляют их экспрессию и вызывают, как следствие, сайленсинг генов. МикроРНК участвуют в процессах образования и повреждения атеросклеротической бляшки, регуляции метаболизма холестерина, в реакциях воспалительного ответа, регуляции клеточного цикла и пролиферации, активации тромбоцитов, а также влияют на функции эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Это свидетельствует о важности микроРНК в инициации и развитии атеросклероза. МикроРНК играют ключевую роль в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и атеросклероза. Использование антисмысловых олигонуклеотидов рассматривается в качестве перспективного метода точечного изменения экспрессии генов как *in vitro*, так и *in vivo*. В данном обзоре обсуждается роль микроРНК в развитии атеросклероза, их потенциал как биомаркеров и терапевтических мишеней в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также перспективы использования антисмысловых олигонуклеотидов.

Ключевые слова: микроРНК, атеросклероз, антисмысловые олигонуклеотиды

DOI: 10.18097/PBMC20166202134

ВВЕДЕНИЕ

МикроРНК – это малые некодирующие РНК, найденные у различных организмов, – от вирусов до растений и многоклеточных животных. МикроРНК были открыты как регуляторы развития у нематоды *Caenorhabditis elegans* [1]. В настоящее время микроРНК отводится ключевая роль в управлении экспрессией генов у большинства организмов. МикроРНК связываются со своими мРНК-мишенями и таким образом посттранскрипционно регулируют экспрессию генов. К настоящему времени в тканях человека обнаружено более 1500 микроРНК [2], а согласно биоинформационным исследованиям, микроРНК могут регулировать экспрессию более 60% всех генов [3]. МикроРНК, представляющие собой небольшие эндогенные сайленсеры, участвуют в эпигенетической регуляции различных биологических процессов, включая пролиферацию [4] и рост клеток [5], ангиогенез [6], метаболизм холестерина [7], канцерогенез или апоптоз [8]. МикроРНК могут действовать не только как эндогенные регуляторы экспрессии генов, они могут пассивно и/или активно высвобождаться клетками и функционировать, таким образом, в качестве паракринных молекул, регулирующих экспрессию генов в других клетках [9, 10]. Поэтому не удивительно существование взаимосвязи между патогенезом онкологических, метаболических и мозговых нарушений, а также атеросклероза с дисфункцией микроРНК. В данном обзоре мы рассмотрим перспективы использования анти-микроРНК-олигонуклеотидов в лечении дислипидемии и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

1. АТЕРОГЕНЕЗ И микроРНК

1.1. Роль микроРНК в дисфункции эндотелия

Атеросклероз рассматривается как воспалительное заболевание, в патогенезе которого гиперхолестеринемии [11] отводится важная роль. Для ранних стадий развития атеросклероза характерна инфильтрация артериальной стенки липопротеинами низкой плотности (ЛНП) [12]. ЛНП задерживаются в субэндотелиальном пространстве и окисляются. Окисленные ЛНП стимулируют экспрессию эндотелиальных молекул адгезии (в том числе, ICAM-1, VCAM-1) и секрецию хемотаксических факторов (например, CCL2), способствуют увеличению захвата лейкоцитов (моноцитов, лимфоцитов или нейтрофилов) и их миграции в интиму сосудов. Некоторые микроРНК, такие как miRNA-10a, участвуют в регуляции дисфункции эндотелия. Эти микроРНК ингибируют гены различных провоспалительных белков эндотелиоцитов, включая VCAM-1, E-селектин или компоненты пути фактора транскрипции NF-κB [13]. miRNA-181b также модулирует сигнальный путь NF-κB, действуя непосредственно на импорт субъединицы альфа-4 белка (KPNA4), необходимого для транслокации NF-κB в ядро [14]. Сосудистое воспаление также регулируют miR-126, miR-31 и miR-17-3p, контролирующие экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-SEL [15, 16]. Помимо провоспалительных цитокинов, на микроРНК-зависимую активацию эндотелиоцитов может влиять механическое раздражение. В связи с этим необходимо отметить, что атеропротективный ламинарный поток

подавляет miR-92a, при этом возрастает экспрессия генов-мишеней микроРНК, таких как KLF2 [17] или KLF4 [18]. Отдельные микроРНК играют важную роль в старении эндотелия. Так, например, miRNA-146a задерживает старение эндотелиальных клеток [19], а miRNA-217 и miRNA-34a ускоряют старение эндотелиоцитов [20].

1.2. Роль микроРНК в регуляции липидного обмена

Холестерин играет важную роль в развитии всех стадий атеросклероза и других заболеваний, таких как метаболический синдром и сахарный диабет типа 2, прогрессирующих при нарушении гомеостаза липидов [21]. Таким образом, кажется разумным, что система тонкой настройки, контролирующая уровень холестерина, должна препятствовать началу заболевания, связанного с нарушением обмена липидов. Для контроля над уровнем стероидов в мембране клетки существует система обратной связи, при помощи которой преимущественно происходит регуляция на транскрипционном уровне, в котором участвует белок SREBP, связывающийся со стерол-регулируемым элементом генов (sterol regulatory element-binding protein) [22]. При низком уровне холестерина в крови белок SREBP транспортируется в аппарат Гольджи, где подвергается протеолитическому расщеплению с образованием активного белка, который проникает в ядро, где стимулирует транскрипцию генов-мишеней. Известны два гена *SREBP2* и *SREBP1*, кодирующие три различных транскрипта. Транскрипционные факторы Srebp2 и Srebp1a активируют транскрипцию генов, кодирующих холестерин-связывающие белки, включая гены 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (*Hmgcr*) и рецептора липопротеинов низкой плотности (*Ldlr*) [23, 24]. SREBP1c увеличивает экспрессию генов синтазы жирных кислот (*Fas*) [24]. При высоком уровне холестерина белок SREBP не может транспортироваться в эндоплазматический ретикулум и, как следствие, транскрипция генов-мишеней снижается [25]. Обнаружены гены miRNA-33a и miRNA-33b, расположенные, подобно генам интронных микроРНК, между генами *SREBP2* и *SREBP1* соответственно. Гены обеих микроРНК транскрибируются совместно с генами соответствующих белков и регулируют метаболизм холестерина, жирных кислот [9, 26]. Другие микроРНК, например, miRNA-122 также участвуют в регуляции обмена холестерина. miRNA-122 составляет более 80% от общего содержания микроРНК в печени, её ингибирование приводит к значительному уменьшению уровня холестерина в плазме крови мышей и приматов [27]. Аналогичные результаты получены недавно на мышах, лишенных miRNA-122 [28]. Показано, что у мышей, получавших ингибиторы miRNA-122, подавлена экспрессия генов, участвующих в синтезе холестерина, таких как гены *HMGCS1*, *HMGCR*, *DHCR7* (7-дегидрохолестеринредуктаза) и *SQLE* (скваленэпоксидаза). В то же время эти гены не являются непосредственными мишенями miRNA-122, и механизм их регуляции остается неизвестным. miR-370 регулирует также метаболизм жиров, контролируя процессы синтеза холестерина и

жирных кислот, а также β -окисления жирных кислот. Интересно, что антисмысловые олигонуклеотиды ингибируют действие miRNA-370 на метаболизм липидов. Это позволяет предположить, что miRNA-370 контролирует гомеостаз липидов при помощи регуляции уровня miRNA-122. Таким образом, микроРНК играют важную роль в модулировании метаболизма холестерина и жирных кислот.

1.3. Роль микроРНК в обратном транспорте холестерина

Холестерин образуется в клетках в ходе эндогенного синтеза и из липопротеидов [29, 30]. Поскольку внепеченочные клетки холестерин не расщепляют, он транспортируется в печень, где может быть повторно использован или выведен из организма. Процесс переноса холестерина из клеток в печень называется обратным транспортом холестерина [31]. Отток холестерина из клеток регулируют АТФ-связывающие кассетные транспортеры – ABCA1 и ABCG1. ABCA1 насыщает липидами апо-А1, имеющий низкое содержание липидов, в то время как ABCG1 вовлечен преимущественно в липидизацию насыщенных липидами молекул ЛВП [32]. ABCA1 также регулирует биогенез ЛВП в печени, а недостаток ЛВП вызывает болезнь Танжера, которая характеризуется отсутствием циркулирующих в крови ЛВП, что увеличивает риск заболеваний сердечно-сосудистой системы [33]. В культуре клеток miRNA-33a/b, мишенью которых являются 3'-UTR области генов *Abca1* и *Abcg1* [4], вызывали существенное торможение экспрессии только гена *Abcg1*. MiR-33 ингибирует отток холестерина из клеток в апо-А1 и насыщение липидами ЛВП, снижая уровень циркулирующего в кровотоке холестерина ЛВП у мышей и приматов. Важно отметить, что делеция гена *miRNA-33* у мышей увеличивала уровень ЛВП в плазме и тормозила развитие атеросклероза [32, 34, 35]. Показана возможность регуляции обмена холестерина и уровня ЛВП в плазме крови различными микроРНК, к числу которых относятся miRNA-758, miRNA-26, miRNA-106b или miRNA10b [36-38]. Вместе с тем, только ингибирование miRNA-33 *in vivo* приводит к повышению уровня циркулирующего холестерина ЛВП.

Таким образом, для определения значения miRNA-758, miRNA-26, miRNA-106b или miRNA10b в регуляции содержания липидов в крови и предупреждении развития атеросклероза необходимы дальнейшие исследования.

1.4. Роль микроРНК в формировании атеросклеротических бляшек

В интиме сосудов моноциты/макрофаги и гладкомышечные клетки, нагруженные модифицированными ЛНП, трансформируются в пенистые клетки. В моноцитах/макрофагах поглощение липидов и воспалительный ответ регулируются посредством микроРНК, таких как miRNA-155 [39] или miRNA-125a-5p [40].

В результате в интиме происходит накопление пенистых клеток и формирование жировых полос – основных факторов, определяющих развитие бляшки и её нестабильность. Тем не менее, данные о роли miRNA-155 неоднозначные, так как установлено, что miRNA-155 стимулирует экспрессию CCL2 в макрофагах и связывающую активность фактора NF-κB [41]. Все виды поражений – от жировой полосы до фиброзной бляшки – сопровождаются пролиферацией гладкомышечных клеток в интиме. Сосудистая дифференцировка и апоптоз регулируются трансформирующим фактором роста-β (TGF-β), который известен как мишень miRNA-26a [42]. Матриксные металлопротеиназы (MMP), такие как MMP2/9, регулируют пролиферацию гладкомышечных клеток. Экспрессия MMP регулируется метилтрансферазой DNMT3b, которая подавляет экспрессию генов этих ферментов [43]. Недавно было показано, что в гладкомышечных клетках, подвергнутых воздействию окисленных ЛНП, происходит увеличение экспрессии miRNA-29b и MMP2, что способствует уменьшению миграции гладкомышечных клеток [44]. В сосудистой стенке с включениями пенистых клеток и внеклеточных липидных капель наблюдается переход фенотипа гладкомышечных клеток от сократительного к секреторному. Этот переходный фенотип модулируется miRNA-145, а сократительный фенотип – предпочтительно через активацию KLF4 и миокардина [45]. К этому можно добавить, что “перегрузка” клеток окисленными липидами может способствовать их трансдифференцировке по макрофагоподобному фенотипу.

Фиброзная бляшка превращается в более зрелую и часто характеризуется кальцинозом. В гладкомышечных клетках этот процесс регулируется miRNA-125b, мишенью которой является фактор транскрипции остеобластов SP7 (Osterix) [46].

Нормальные сосуды получают кислород, который диффундирует из просвета адвентициальных *vasa vasorum*, но при сокращении слоя интимы расстояние эффективной диффузии кислорода уменьшается, и *vasa vasorum* прорастают во внутренние слои сосудистой стенки [47]. Нагруженные холестерином макрофаги только частично способны продуцировать цитокины, обеспечивающие образование новых сосудов. Неоангиогенез регулируется miRNA-222/221 и miRNA-155, действующими на эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) [48, 49], и miRNA-22, которая подавляет фактор транскрипции STAT5A (signal transducer and activator of transcription 5A). Фактически, в эндотелиальных клетках “осложненной” атеросклеротической бляшки существует обратная связь между miRNA-22 и STAT5A [50]. Другая интересная микроРНК, регулирующая ангиогенез, входит в состав кластера miRNA-17-92. Её мишенью служит тромбоспондин-1 (TSP-1) – белок, ингибирующий ангиогенез, а регулирует экспрессию фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF). Однако функция кластера miRNA-17-92 в регуляции ангиогенеза, по-видимому, сложнее. Наконец,

miRNA-27a/b, мишенью которой является SEM6A, регулирует адгезию эндотелиальных клеток и ангиогенез [51].

Неоангиогенез и кровоизлияние в бляшке приводят к соприкосновению компонентов крови с участком атеросклеротического повреждения, обеспечивая нестабильность бляшки в связи с активацией провоспалительных, прооксидантных и протеолитических факторов. Развитие событий по такому провоспалительному сценарию может активироваться miRNA-146a мононуклеарных клеток периферической крови через Tlx1-клеточный ответ [52]. Потеря коллагена, эндотелиальных и гладкомышечных клеток из-за высокого уровня экспрессии протеолитических ферментов и апоптоза приводит к нестабильности бляшки и её разрыву в дальнейшем. MiR-29 ингибирует экспрессию гена *Col3A1* и гена эластина (*ELN*), снижая таким образом прочность сосудов. Активация экспрессии miR-29 выявлена в тканях аневризмы аорты у мышей с нокаутом гена фибулина-4, и мышей с трансгенным геном фибриллина [53]. MiRNA-365 может функционировать как протромботический фактор, стимулируя апоптоз эндотелиальных клеток [54], в то время как miRNA-21 защищает гладкомышечные клетки сосудов от апоптоза, индуцированного пероксидом [55]. MiRNA-221/222 оказывают противоположное действие на гладкомышечные и эндотелиальные клетки, предохраняя их от апоптоза [48].

2. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

2.1. Использование микроРНК в диагностических целях

Гены микроРНК локализованы в интронах кодирующих белки генов или в межгенных областях. Следовательно, они могут транскрибироваться совместно с генами соответствующих белков, обеспечивая согласованную регуляцию, или транскрибироваться под контролем собственных промоторов [56]. Первичные микроРНК длиной 500-3000 п.н. подвергаются процессингу в ядре под действием РНКазы III Drosha и партнерского белка Pasha (или DGCR8) [56]. Под действием этого ядерного комплекса образуется предшественник микроРНК длиной 80-110 н. со структурой “стебель-петля” [57]. GTP-Ran/Exportin 5 обеспечивает транспорт предшественника из ядра в цитоплазму, где под действием белка Dicer продолжается созревание микроРНК. Зрелая микроРНК представляет собой дуплекс, состоящий из двух цепей длиной 20-23 н. [57]. 5'-Конец направляющей цепи мРНК загружается в комплекс RISC, который комплементарно связывается с 3'-UTR мРНК-мишеней [58, 59]. Считалось, что сопровождающая цепь быстро деградирует, но недавно появились данные, подтверждающие её важные регуляторные функции [60]. Связываясь с 3'-нетранслируемым регионом мРНК, микроРНК регулируют экспрессию соответствующего белка, дестабилизируя мРНК и/или ингибируя её трансляцию [61]. Недавно показано, что микроРНК могут также подавлять мРНК-мишени микроРНК,

связываясь с другими участками, в том числе с 5'-UTR или белок-кодирующими экзонами [62, 63].

Могут ли циркулирующие микроРНК рассматриваться в качестве биомаркеров, основных “участников” заболевания или того и другого, всё еще остается предметом дискуссий. Биомаркеры – это вещества, служащие индикатором определенных процессов, происходящих в биологической системе; они также должны отвечать ряду требований, например, быть достаточно легко выявляемыми и измеряться количественно [64]. Циркулирующие микроРНК обладают колоссальным диагностическим потенциалом в случае таких заболеваний, как жировой гепатоз [65], атеросклероз [66] и рак [67]. Например, наблюдается повышение уровня miR-146a у пациентов с острым коронарным синдромом [52]. МикроРНК обнаружены в циркулирующих экзосомах, выделенных из донорской плазмы [68], в частицах ЛВП и безлипидных белковых комплексах, таких как AGO2-miRNA [69]. Частицы ЛВП также способны переносить микроРНК на клетки-реципиенты. Интересно, что профиль микроРНК частиц ЛВП и экспрессия генов-мишеней различаются у здоровых доноров и у пациентов с семейной гиперхолестеринемией [32]. Циркулирующие внеклеточные микроРНК способны проявлять биологическую активность, что было показано *in vitro* как изменение экспрессии генов клеток реципиентов [70]. Таким образом, микроРНК могут рассматриваться как новые формы межклеточного взаимодействия. В качестве примера можно привести внеклеточные везикулы, секретируемые под действием механического раздражения эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVECs) и богатые miR-143/145, которые захватываются гладкомышечными клетками, направляя таким образом экспрессию генов в клетках хозяина [9]. Наоборот, эндотелиальные клетки могут быть мишенями экзогенных микроРНК, секретируемых другими клетками сосудистого русла, например, моноцитами. В результате происходит ускорение пролиферации эндотелиальных клеток из-за их обогащения miR-150 в микровезикулах моноцитарного происхождения, в частности, в образцах, полученных от пациентов с атеросклерозом [71]. Можно провести аналогию – апоптотные тельца, обогащенные miR-126, захватываются HUVECs, что приводит к регрессу атеросклеротических поражений, в результате индукции экспрессии CXCL12 через CXCR4 [72]. Существует огромный интерес к изучению механизмов транспорта микроРНК в экзосомы и их выделения, “нацеливания” и распознавания мишеней. Вполне вероятно, что будущие исследования секретируемой микроРНК откроют новые подходы к лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы и использованию микроРНК в качестве биомаркеров.

2.1. Генная терапия

С тех пор, как стало известно, что множество микроРНК участвуют в модуляции ключевых процессов на всех стадиях формирования

атеросклеротической бляшки, регуляция экспрессии микроРНК рассматривается как перспективная мишень в лечении атеросклероза. Для изучения терапевтического потенциала микроРНК были опробованы различные подходы.

Как известно, влияние сверхэкспрессии микроРНК как фактора терапии атеросклероза обсуждается в работе [45]. Авторами показано, что сверхэкспрессия miR-145 в гладкомышечных клетках сосудов способствует уменьшению размеров бляшек в самых типичных местах их формирования, таких как синусы Вальсальвы, восходящий отдел аорты и плечеголовной ствол. Кроме того, miR-145 способствуют стабилизации бляшки, увеличивая количество гладкомышечных клеток, содержание коллагена и площадь фиброзного утолщения, связанного со снижением количества макрофагов и зон некроза [45]. Эти данные подчеркивают эффективность специфической активации атеропротективных микроРНК. Потенциально интересным может быть и использование супрессии проатерогенных микроРНК при атеросклерозе. В любом случае безопасность генной терапии для пациентов должна быть оценена до перехода к использованию этого инструмента в клинической практике.

Использование антисмысловых нуклеотидов стало удобным инструментом для изучения функциональных возможностей микроРНК, вопреки рискам непреднамеренного “нацеливания” на другие молекулы РНК и отсутствию точности у метода для проверки эффективности антисмысловых нуклеотидов [73]. Различают несколько типов антисмысловых нуклеотидов в зависимости от молекул в 2'-положении и модификации сахара-фосфатного остова: 2'-O-метил (2'-OMe), 2'-O-метоксетил (2'-MOE), 2'-фтор (2'F) и закрытая нуклеиновая кислота. Безопасность и эффективность системного введения этих антисмысловых нуклеотидов *in vivo* показана на различных живых организмах – от мышей [74] до приматов [75]. Фармакологическое ингибирование miR-33 с использованием 2'F/MOE ASOs проводили у мышей и приматов, незначительные различия могут быть обусловлены недостатком *miR-33b* в мышинном гене *Srebp1*. В мышинной модели, где белок ABCG1 является мишенью, отмечено увеличение обратного транспорта холестерина наряду с уменьшением атеросклеротических бляшек. В дополнение к этому у мышей, получавших анти-miR-33, в атеросклеротических бляшках наблюдали уменьшение инфильтрации макрофагами, снижение количества накопленных липидов, а также стабилизацию бляшки [76]. Тем не менее, недавно показали, что пролонгированный сайленсинг miR-33 не препятствует развитию атеросклероза у мышей *Ldlr*^{-/-} [77]. Выявлено значительное снижение уровня ЛПОНП в плазме приматов в результате повышения экспрессии генов, участвующих в окислении жирных кислот (*Crot*, *Cpt1a*, *Hadhb*, *Ampk1a*), и снижение экспрессии генов-мишеней, вовлеченных в синтез жирных кислот (*Srebp1*, *Fasn*, *Acly*, *Acaca*) [75]. Тем не менее, ингибирование miR-33 повышает экспрессию ABCA1 в печени

и уровень циркулирующих ЛНП. Фармакологическое ингибирование miR-122 изучали на мышах и приматах с использованием модифицированных 2'-О-метоксетилтиофосфатом антисмысловых олигонуклеотидов (AOS) и так называемых замкнутых нуклеиновых кислот (locked nucleic acids), соответственно, и не наблюдали выраженных токсических эффектов [27, 28]. В двух моделях на животных ингибирование miR-122 приводило к снижению уровня холестерина, циркулирующего в плазме [27, 28]. В то же время, снижение уровня холестерина отражается не только на уменьшении уровня целевых ЛНП, но и на уровне ЛВП [27, 28]. Принимая во внимание вышесказанное, а также учитывая недостаточные данные о мишенях miR-122 и её возможной связи с гепатоцеллюлярным раком, можно полагать, что значение miR-122 как терапевтической мишени было приуменьшено [78, 79].

Таким образом, предполагается, что воздействие на микроРНК специфическими фармакологическими компонентами является многообещающим терапевтическим инструментом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В регуляции основных процессов формирования атеросклеротического поражения участвует множество различных микроРНК. В настоящее время изучается экспрессия проатерогенных микроРНК и механизмы специфической активации атеропротективных микроРНК. Исследования на приматах и проведение в дальнейшем клинических испытаний должны предоставить важные данные для оценки возможности использования микроРНК в терапевтических целях.

Работа проведена при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации (проект RFMEFI61614X0010).

ЛИТЕРАТУРА

1. Fire A., Xu S., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mello C.C. (1998) *Nature*, **391**(6669), 806-811.
2. Karbiener M., Glantschnig C., Scheideler M. (2014) *Int. J. Mol. Sci.*, **15**(11), 20266-20289.
3. Lewis B.P., Burge C.B., Bartel D.P. (2005) *Cell*, **120**, 15-20.
4. Inukai S., Slack F.J. (2012) *Cell Cycle*, **11**(6), 1060-1061.
5. Kloosterman W.P., Wienholds E., de Bruijn E., Kauppinen S., Plasterk R.H. (2006) *Nat. Methods*, **3**(1), 27-29.
6. Ho J.J., Metcalf J.L., Yan M.S., Turgeon P.J., Wang J.J., Chalsev M., Petruzzello-Pellegrini T.N., Tsui A.K., He J.Z., Dhamko H., Man H.S., Robb G.B., Teh B.T., Ohh M., Marsden P.A. (2012) *J. Biol. Chem.*, **287**(34), 29003-29020.
7. Moore K.J., Rayner K.J., Suárez Y., Fernández-Hernando C. (2011) *Annu. Rev. Nutr.*, **31**, 49-63.
8. Hwang H.W., Wentzel E.A., Mendell J.T. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**(17), 7016-7021.
9. Hergenreider E., Heydt S., Tréguer K., Boettger T., Horrevoets A.J., Zeiher A.M., Scheffler M.P., Frangakis A.S., Yin X., Mayr M., Braun T., Urbich C., Boon R.A., Dimmeler S. (2012) *Nat. Cell Biol.*, **14**, 249-256.
10. Boon R.A., Vickers K.C. (2013) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **33**(2), 186-192.
11. Ross R. (1998) *N. Engl. J. Med.*, **340**(2), 115-126.
12. Бородачев Е.Н., Собенин И.А., Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. (2013) *Патогенез*, **11**(4), 16-21.
13. Fang Y., Shi C., Manduchi E., Civelek M., Davies P.F. (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 13450-13455.
14. Sun X., He S., Wara A.K., Icli B., Shvartz E., Tesmenitsky Y., Belkin N., Li D., Blackwell T.S., Sukhova G.K., Croce K., Feinberg M.W. (2014) *Circ. Res.*, **114**(1), 32-40.
15. Suarez Y., Wang C., Manes T.D., Pober J.S. (2010) *J. Immunol.*, **184**, 21-25.
16. Asgeirsdottir S.A., van Solingen C., Kurniati N.F., Zwieters P.J., Heeringa P., van Meurs M., Satchell S.C., Saleem M.A., Mathieson P.W., Banas B., Kamps J.A., Rabelink T.J., van Zonneveld A.J., Molema G. (2012) *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **302**, F1630-F1639.
17. Wu W., Xiao H., Laguna-Fernandez A., Villarreal G. Jr., Wang K.C., Geary G.G., Zhang Y., Wang W.C., Huang H.D., Zhou J., Li Y.S., Chien S., Garcia-Cardena G., Shyy J.Y. (2011) *Circulation*, **124**, 633-641.
18. Fang Y., Davies P.F. (2012) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **32**, 979-987.
19. Olivieri F., Lazzarini R., Recchioni R., Marcheselli F., Rippo M.R., Di Nuzzo S., Albertini M.C., Graciotti L., Babini L., Mariotti S., Spada G., Abbatecola A.M., Antonicelli R., Franceschi C., Procopio A.D. (2013) *Age (Dordr.)*, **35**(4), 1157-1172.
20. Menghini R., Stöhr R., Federici M. (2014) *Ageing Res. Rev.*, **17**, 68-78.
21. Glass C.K., Witztum J.L. (2001) *Cell*, **104**, 503-516.
22. Brown M.S., Goldstein J.L. (1997) *Cell*, **89**, 331-340.
23. Sudhof T.C., Russell D.W., Brown M.S., Goldstein J.L. (1987) *Cell*, **48**, 1061-1069.
24. Lee Y.S., Lee H.H., Park J., Yoo E.J., Glackin C.A., Choi Y.I., Jeon S.H., Seong R.H., Park S.D., Kim J.B. (2003) *Nucleic Acids Res.*, **31**(24), 7165-7174.
25. Gong Y., Lee J.N., Lee P.C., Goldstein J.L., Brown M.S., Ye J. (2006) *Cell Metab.*, **3**(1), 15-24.
26. Marquart T.J., Allen R.M., Ory D.S., Baldan A. (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 12228-12232.
27. Lindholm M.W., Elmén J., Fisker N., Hansen H.F., Persson R., Moller M.R., Rosenbohm C., Orum H., Straarup E.M., Koch T. (2012) *Mol. Ther.*, **20**(2), 376-381.
28. Nie Y.Q., Cao J., Zhou Y.J., Liang X., Du Y.L., Wan Y.J., Li Y.Y. (2014) *J. Cell. Biochem.*, **115**(5), 839-846.
29. Brown M.S., Goldstein J.L. (1982) *Ciba Foundation Symp.*, **92**, 77-95.
30. Brown M.S., Goldstein J.L. (1976) *N. Engl. J. Med.*, **294**, 1386-1390.
31. Tailleux A., Duriez P., Fruchart J.C., Clavey V. (2002) *Atherosclerosis*, **164**(1), 1-13.
32. Horie T., Baba O., Kuwabara Y., Chujo Y., Watanabe S., Kinoshita M., Horiguchi M., Nakamura T., Chonabayashi K., Hishizawa M., Hasegawa K., Kume N., Yokode M., Kita T., Kimura T., Ono K. (2012) *J. Am. Heart Assoc.*, DOI: 10.1161/JAHA.112.003376.
33. Hayden M.R., Clee S.M., Brooks-Wilson A., Genest J. Jr., Attie A., Kastelein J.J. (2000) *Curr. Opin. Lipidol.*, **11**(2), 117-122.
34. Rotllan N., Ramírez C.M., Aryal B., Esau C.C., Fernández-Hernando C. (2013) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **33**(8), 1973-1977.
35. Horie T., Nishino T., Baba O., Kuwabara Y., Nakao T., Nishiga M., Usami S., Izuhara M., Nakazeki F., Ide Y., Koyama S., Sowa N., Yahagi N., Shimano H., Nakamura T., Hasegawa K., Kume N., Yokode M., Kita T., Kimura T., Ono K. (2014) *Sci. Rep.*, **4**, 5312.

36. Ramírez C.M., Dávalos A., Goedeke L., Salerno A.G., Warriar N., Cirera-Salinas D., Suárez Y., Fernández-Hernando C. (2011) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **31**, 2707-2714.
37. Sun D., Zhang J., Xie J., Wei W., Chen M., Zhao X. (2010) *FEBS Lett.*, **586**, 1472-1479.
38. Kim J., Yoon H., Ramirez C.M., Lee S.M., Hoe H.S., Fernández-Hernando C., Kim J. (2012) *Exp Neurol.*, **235**, 476-483.
39. Huang R.S., Hu G.Q., Lin B., Lin Z.Y., Sun C.C. (2010) *J. Investig. Med.*, **58**, 961-967.
40. Chen T., Huang Z., Wang L., Wang Y., Wu F., Meng S., Wang C. (2009) *Cardiovasc. Res.*, **83**, 131-139.
41. Wei Y., Zhu M., Corbalán-Campos J., Heyll K., Weber C., Schober A. (2015) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **35**(4), 796-803.
42. Leeper N.J., Raiesdana A., Kojima Y., Chun H.J., Azuma J., Maegdefessel L., Kundu R.K., Quertermous T., Tsao P.S., Spin J.M. (2011) *J. Cell Physiol.*, **226**, 1035-1043.
43. Kushlinskii N.E., Gershtein T.S. (2013) *Pathogenesis*, **11**(2), 3-10.
44. Chen K.C., Liao Y.C., Hsieh I.C., Wang Y.S., Hu C.Y., Juo S.H. (2012) *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **52**(3), 587-595.
45. Lovren F., Pan Y., Quan A., Singh K.K., Shukla P.C., Gupta N., Steer B.M., Ingram A.J., Gupta M., Al-Omran M., Teoh H., Marsden P.A., Verma S. (2012) *Circulation*, **126**, S81-S90.
46. Goettsch C., Rauner M., Pacyna N., Hempel U., Bornstein S.R., Hofbauer L.C. (2011) *Am. J. Pathol.*, **179**, 1594-1600.
47. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. (2015) *Acta Physiol. (Oxf.)*, **213**(3), 539-553.
48. Chistiakov D.A., Sobenin I.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. (2015) *Biomed. Res. Int.*, DOI: 10.1155/2015/354517
49. Sun H.X., Zeng D.Y., Li R.T., Pang R.P., Yang H., Hu Y.L., Zhang Q., Jiang Y., Huang L.Y., Tang Y.B., Yan G.J., Zhou J.G. (2012) *Hypertension*, **60**, 1407-1414.
50. Kuehnbacher A., Urbich C., Dimmeler S. (2008) *Trends Pharmacol. Sci.*, **29**, 12-15.
51. Urbich C., Kaluza D., Frömel T., Knau A., Bennewitz K., Boon R.A., Bonauer A., Doebele C., Boeckel J.N., Hergenreider E., Zeiher A.M., Kroll J., Fleming I., Dimmeler S. (2012) *Blood*, **119**, 1607-1616.
52. Guo M., Mao X., Ji Q., Lang M., Li S., Peng Y., Zhou W., Xiong B., Zeng Q. (2010) *Immunol. Cell Biol.*, **88**, 555-564.
53. Li Z., Hassan M.Q., Jafferji M., Aqeilan R.I., Garzon R., Croce C.M., van Wijnen A.J., Stein J.L., Stein G.S., Lian J.B. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 15676-15684.
54. Qin B., Xiao B., Liang D., Xia J., Li Y., Yang H. (2011) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **410**, 127-133.
55. Lin Y., Liu X., Cheng Y., Yang J., Huo Y., Zhang C. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 7903-7913.
56. Yeom K.H., Lee Y., Han J., Suh M.R., Kim V.N. (2006) *Nucl. Acids Res.*, **34**(16), 4622-4629.
57. Davis N., Mor E., Ashery-Padan R. (2011) *Development*, **138**, 127-138.
58. Siomi H., Siomi M.C. (2009) *Nat. Cell Biol.*, **11**(9), 1049-1051.
59. Faehnle C.R., Elkayam E., Haase A.D., Hannon G.J., Joshua-Tor L. (2013) *Cell Rep.*, **3**(6), 1901-1909.
60. Wang W., Zhao L.J., Tan Y.X., Ren H., Qi Z.T. (2012) *World J. Gastroenterol.*, **18**(38), 5442-5453.
61. Filipowicz W., Bhattacharyya S.N., Sonenberg N. (2008) *Nat. Rev. Genet.*, **9**(2), 102-114.
62. Forman J.J., Collier H.A. (2010) *Cell Cycle*, **9**, 1533-1541.
63. Zhou H., Rigoutsos I. (2014) *RNA*, **20**(9), 1431-1439.
64. Madrigal-Matute J., Martin-Ventura J.L., Blanco-Colio L.M., Egido J., Michel J.B., Meilhac O. (2011) *Adv. Clin. Chem.*, **54**, 1-43.
65. Pirola C.J., Fernández Gianotti T., Castaño G.O., Mallardi P., San Martino J., Mora Gonzalez Lopez Ledesma M., Flichman D., Mirshahi F., Sanyal A.J., Sookoian S. (2015) *Gut*, **64**(5), 800-812.
66. Wagner J., Riwanto M., Besler C., Knau A., Fichtlscherer S., Röxe T., Zeiher A.M., Landmesser U., Dimmeler S. (2013) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **33**(6), 1392-1400.
67. Yamamoto Y., Yoshioka Y., Minoura K., Takahashi R.U., Takeshita F., Taya T., Horii R., Fukuoka Y., Kato T., Kosaka N., Ochiya T. (2011) *Mol. Cancer*, **10**, 135.
68. Tijssen A.J., Pinto Y.M., Creemers E.E. (2012) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **303**(9), H1085-H1095.
69. Arroyo J.D., Chevillet J.R., Kroh E.M., Ruf I.K., Pritchard C.C., Gibson D.F., Mitchell P.S., Bennett C.F., Pogosova-Agadjanyan E.L., Stirewalt D.L., Tait J.F., Tewari M. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 5003-5008.
70. Kosaka N., Iguchi H., Yoshioka Y., Hagiwara K., Takeshita F., Ochiya T. (2012) *J. Biol. Chem.*, **287**(2), 1397-1405.
71. Li J., Zhang Y., Liu Y., Dai X., Li W., Cai X., Yin Y., Wang Q., Xue Y., Wang C., Li D., Hou D., Jiang X., Zhang J., Zen K., Chen X., Zhang C.Y. (2013) *J. Biol. Chem.*, **288**(32), 23586-23596.
72. Schober A., Nazari-Jahantigh M., Wei Y., Bidzhikov K., Gremse F., Grommes J., Megens R.T., Heyll K., Noels H., Hristov M., Wang S., Kiessling F., Olson E.N., Weber C. (2014) *Nat. Med.*, **20**(4), 368-376.
73. Davis S., Propp S., Freier S.M., Jones L.E., Serra M.J., Kinberger G., Bhat B., Swayze E.E., Bennett C.F., Esau C. (2009) *Nucleic Acids Res.*, **37**, 70-77.
74. Krutzfeldt J., Rajewsky N., Braich R., Rajeev K.G., Tuschl T., Manoharan M., Stoffel M. (2005) *Nature*, **438**, 685-689.
75. Rayner K.J., Esau C.C., Hussain F.N., McDaniel A.L., Marshall S.M., van Gils J.M., Ray T.D., Sheedy F.J., Goedeke L., Liu X., Khatsenko O.G., Kaimal V., Lees C.J., Fernandez-Hernando C., Fisher E.A., Temel R.E., Moore K.J. (2011) *Nature*, **478**, 404-407.
76. Rayner K.J., Sheedy F.J., Esau C.C., Hussain F.N., Temel R.E., Parathath S., van Gils J.M., Rayner A.J., Chang A.N., Suarez Y., Fernandez-Hernando C., Fisher E.A., Moore K.J. (2011) *J. Clin. Invest.*, **121**, 2921-2931.
77. Marquardt T.J., Wu J., Lusis A.J., Baldan A. (2013) *Arterioscl. Thromb., Vasc. Biol.*, **33**(3), 455-458.
78. Tao J., Ji J., Li X., Ding N., Wu H., Liu Y., Wang X.W., Calvisi D.F., Song G., Chen X. (2015) *Oncotarget*, **6**(9), 6977-6988.
79. Ma J., Wu Q., Zhang Y., Li J., Yu Y., Pan Q., Sun F. (2014) *Oncol. Rep.*, **32**(6), 2744-2752.

Поступила: 10. 12. 2015.
Принята к печати: 25. 01. 2016.

EPIGENETIC FACTORS IN ATHEROGENESIS: MICRORNA

A.V. Smirnova¹, V.N. Sukhorukov², V.P. Karagodin³, A.N. Orekhov^{1,2}

¹Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Center,
P.O. Box 21, Moscow, 121609 Russia; e-mail: annatrubanova@gmail.com

²Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences,
8 Baltiyskaya str., Moscow, 125315 Russia

³Plekhanov Russian University of Economics, 36 Stremyanny per., Moscow, 117997 Russia;
e-mail: Karagodin.VP@rea.ru

MicroRNAs (miRNAs) are small (~22 nucleotides in length) noncoding RNA sequences regulating gene expression at posttranscriptional level. MicroRNAs bind complementarily to certain mRNA and cause gene silencing. The involvement of miRNAs in the regulation of lipid metabolism, inflammatory response, cell cycle progression and proliferation, oxidative stress, platelet activation, endothelial and vascular smooth muscle cells (VSMC) function, angiogenesis and plaque formation and rupture indicates important roles in the initiation and progression of atherosclerosis. The key role of microRNAs in pathophysiology of cardiovascular diseases (CVDs), including atherosclerosis, was demonstrated in recent studies. Creating antisense oligonucleotides is a novel technique for selective changes in gene expression both in vitro and in vivo. In this review, we draw attention to the role of miRNAs in atherosclerosis progression, using miRNA as the potential biomarkers and targets in the CVDs, as well as possible application of antisense oligonucleotides.

Key words: microRNA, atherosclerosis, antisense oligonucleotides