

<https://doi.org/10.17816/mechnikov25898>

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ микроРНК ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

И.Ф. Гареев¹, О.А. Бейлерли¹, А.Б. Алышов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский кардиологический центр», Уфа

Для цитирования: Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Алышов А.Б. Механизмы регуляции микроРНК при атеросклерозе // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 1. – С. 11–20. <https://doi.org/10.17816/mechnikov25898>

Поступила: 16.01.2020

Одобрена: 27.02.2020

Принята: 16.03.2020

♦ Атеросклероз — хроническое воспалительное заболевание артериальной стенки, характеризующееся изменением интимы артерий в виде очагового отложения липидов и образованием фиброзной покрышки. Атеросклероз рассматривают как основную причину инфаркта миокарда, ишемического инсульта и хронической ишемии нижних конечностей. Патогенез атеросклероза сложен, и генетические механизмы атеросклероза не были полностью выяснены. Недавние исследования показали, что микроРНК могут принимать участие в развитии атеросклероза. МикроРНК представляют собой короткие некодирующие молекулы РНК длиной 18–22 нуклеотида, которые подавляют экспрессию гена на посттранскрипционном уровне путем связывания с 3'-нетранслируемой областью матричной РНК-мишени. МикроРНК участвуют практически во всех биологических процессах, включая клеточную пролиферацию, апоптоз и дифференцировку клеток. МикроРНК контролируют старение и дисфункцию эндотелиальных клеток, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, а также синтез цитокинов и поляризацию макрофагов. В данной работе мы остановимся на том, как микроРНК могут влиять на патогенез атеросклероза.

♦ **Ключевые слова:** микроРНК; атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; эндотелий; патогенез; экспрессия генов.

MicroRNA REGULATORY MECHANISMS IN ATHEROSCLEROSIS

I.F. Gareev¹, O.A. Beylerli¹, A.B. Alyshov²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

² Republican Cardiology Center, Ufa, Russia

For citation: Gareev IF, Beylerli OA, Alyshov AB. MicroRNA regulatory mechanisms in atherosclerosis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(1):11-20. <https://doi.org/10.17816/mechnikov25898>

Received: January 16, 2020

Revised: February 27, 2020

Accepted: March 16, 2020

♦ Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of the arterial wall, characterized by a change in the intima of the arteries in the form of focal lipid deposits and the formation of a fibrous lid. Atherosclerosis is considered as the main cause of myocardial infarction, ischemic stroke and chronic lower limb ischemia. The pathogenesis of atherosclerosis is complex, and genetic mechanisms of atherosclerosis have not been fully investigated. The recent studies have shown that microRNAs (miRNAs) can play a role in the development of atherosclerosis. MiRNAs are short, non-coding RNA molecules 18–22 nucleotides in length that suppress gene expression at the post-transcriptional level by binding to the 3'-untranslated region of mRNA targets. MiRNAs are involved in virtually all biological processes, including cell proliferation, apoptosis, and cell differentiation. MiRNAs control aging and dysfunction of endothelial cells, proliferation and migration of vascular smooth muscle cells, as well as cytokine synthesis and polarization of macrophages. In this paper, we focus on how miRNAs can influence the pathogenesis of atherosclerosis.

♦ **Keywords:** microRNA; atherosclerosis; cardiovascular diseases; endothelium; pathogenesis; gene expression.

Введение

Основными причинами смерти в мире являются ишемическая болезнь сердца и ишемический инсульт, которые развиваются вследствие атеросклеротического поражения стенок кровеносных сосудов [1]. Развитие атеросклероза инициируется эндотелиальной активацией и включает накопление липидов в слоях артериальной стенки, адгезию моноцитов, инфильтрацию и образование липидного ядра. Моноциты мигрируют в интиму артерии, где они дифференцируются в макрофаги. Макрофаги поглощают окисленные липопротеины низкой плотности (оксЛПНП), образуя пенные клетки. В результате агрегации клеток начальные повреждения прогрессируют до формирования атеросклеротической бляшки. Образование активных форм кислорода (АФК) и продолжающееся воспаление обуславливают деградацию внеклеточного матрикса и комбинации клеточного апоптоза и некроза. Это вызывает истончение фиброзной покрышки на бляшке. Прогрессирование атеросклероза в итоге может привести к окклюзии просвета сосудов из-за роста бляшек, образованию тромбов и иногда, вследствие повреждения глубоких слоев стенки

сосудов, формированию аневризм с последующим их разрывом и кровоизлиянием.

МикроРНК (miRNAs) — короткие (в среднем 18–22 нуклеотида) одноцепочечные некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путем типичного связывания с 3'-нетранслируемой областью (3'-НТО) специфических матричных РНК-мишеней (мРНК), что приводит к уменьшению экспрессии белка посредством блокады трансляции и/или способствует деградации мРНК. Более 60 % всех белок-кодирующих генов человека непосредственно регулируются микроРНК. Кроме того, определенная микроРНК может связываться более чем с одной мишенью, иногда как часть одного и того же сигнального пути. И наоборот, определенная мРНК может содержать несколько различных участков связывания микроРНК в пределах своей 3'-НТО, добавляя несколько уровней регуляции [2]. Таким образом, микроРНК представляют собой мощные посттранскрипционные регуляторы экспрессии генов в ответ на патологические стимулы. В этом обзоре описаны механизмы и пути, посредством которых микроРНК участвуют в патогенезе атеросклероза (см. таблицу).

**МикроРНК, вовлеченные в атерогенез
MiRNAs involved in atherogenesis**

МикроРНК	Мишень	Эффект
<i>Эндотелиальная активация</i>		
miR-126	VCAM-1	Снижение адгезии лейкоцитов к эндотелию
miR-155	Ets-1, VCAM-1, MCP-1	Ингибирование образования ангиотензина II
	Akt1	Увеличение синтеза провоспалительных медиаторов
	BCL6	Ингибирование эффероцитоза
Кластер miR-221/222	Ets-1, VCAM-1, MCP-1	Ингибирование образования ангиотензина II
miR-31	E-селектин, ICAM-1	Снижение синтеза фактора некроза опухоли
miR-17	E-селектин, ICAM-1	Снижение синтеза фактора некроза опухоли
let-7g	TGF-β, SIRT1	Снижение воспаления сосудистой стенки
miR-181b	Импортин-α3	Снижение воспаления сосудистой стенки
	PI3K, MAPK	Повышение пролиферации и миграции сосудистых гладкомышечных клеток
miR-146a	TRAF6, IRAK1/2	Увеличение синтеза эндотелиальной синтазы оксида азота, атерозащитный эффект
miR-92a	KLF2, KLF4	Снижение синтеза эндотелиальной синтазы оксида азота, увеличение воспаления сосудистой стенки
<i>Пролиферация и миграция эндотелиальных клеток</i>		
miR-21	TGF-β, WWP1	Подавление пролиферации эндотелиоцитов
miR-126	Notch1	Повышение пролиферации эндотелиоцитов
miR-495	MCP-1	Повышение пролиферации эндотелиоцитов, снижение апоптоза

МикроРНК	Мишень	Эффект
<i>Старение эндотелия</i>		
miR-217	SIRT1	Увеличение синтеза эндотелиальной синтазы оксида азота, атерозащитный эффект
miR-34a	SIRT1	Запуск клеточного старения, подавление пролиферации эндотелиоцитов
miR-146	NOX4	Снижение продукции активных форм кислорода (ROS), замедление процесса клеточного старения
<i>Пролиферация и миграция гладкомышечных клеток</i>		
miR-181b	PI3K, MAPK	Повышение пролиферации и миграции сосудистых гладкомышечных клеток
miR-25	CDK6	Подавление пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток
miR-26a	TGF- β , SMAD-1 и SMAD-4	Снижение дифференцировки и апоптоза сосудистых гладкомышечных клеток
miR-599	TGF- β 2	Подавление пролиферации и миграции сосудистых гладкомышечных клеток
<i>Дифференцировка гладкомышечных клеток</i>		
miR-143/145	TGF- β	Изменение фенотипа гладкомышечных клеток
miR-18a-5p	Синдекан-4, SMAD-2, SMA и SM22 α	Дифференцировка сосудистых гладкомышечных клеток
<i>Воспалительный процесс</i>		
miR-124	C/EBP- α	Ингибирование активации и поляризации макрофагов из типа M1 в тип M2, снижение воспаления сосудистой стенки
miR-223	PKNOX1	Ингибирование активации и поляризации макрофагов из типа M1 в тип M2, снижение воспаления сосудистой стенки
	NLRP3	Снижение синтеза интерлейкина-6
miR-33	Транскрипционный фактор MafB	Ингибирование активации и поляризации макрофагов из типа M1 в тип M2, снижение воспаления сосудистой стенки
miR-342-5p	Akt1	Усиление окислительного стресса, увеличение воспалительного процесса сосудистой стенки
miR-155	Akt1	Увеличение синтеза провоспалительных медиаторов
miR-146a	OSBPL9, TLR4	Снижение синтеза провоспалительных цитокинов и накопление липидов в макрофагах
miR-21	TLR4	Снижение синтеза провоспалительных цитокинов и накопление липидов в макрофагах
miR-590	Липопротеиновая липаза	Снижение синтеза провоспалительных цитокинов и накопление липидов в макрофагах
miR-125a-5p	OSBPL9, TLR4	Снижение синтеза провоспалительных цитокинов и накопление липидов в макрофагах
miR-181a	c-Fos	Снижение синтеза провоспалительных цитокинов
miR-146a	FADD, TRAF6/IRAK1	Защита T-клеток от апоптоза
<i>Нестабильность атеросклеротической бляшки</i>		
Кластер miR-143/145	ApoE	Усиление синтеза коллагена I и III типов в сосудистой стенке, уменьшение пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток
miR-126	GPCR	Синтез коллагена, снижение апоптоза сосудистых гладкомышечных клеток
miR-21	MMP9	Ремоделирование внеклеточного матрикса сосудистой стенки
miR-133a	MMP9	Ремоделирование внеклеточного матрикса сосудистой стенки
miR-24	MMP-14	Ремоделирование внеклеточного матрикса сосудистой стенки
miR-29	IFN- γ	Снижение продукции интерферона- γ

МикроРНК и эндотелий

В процессе нарушения липидного баланса в крови (дислипидемии) происходит массивный выброс провоспалительных цитокинов в кровотоки. Это приводит к активации эндотелиальных клеток и мобилизации лейкоцитов из крови в ткани. В этом процессе участвуют несколько сигнальных путей, и одним из них является ядерный фактор каппа-В (NF-κB). В эндотелии сигнальная трансдукция NF-κB модулирует экспрессию многочисленных провоспалительных белков, участвующих в клеточной адгезии, таких как E- и P-селектин, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1) и молекула межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), а также различные хемокины и цитокины. Доказано, что ряд микроРНК (miR-126, miR-31, miR-17, miR-155, miR-221/222, miR-181b, miR-146a и miR-92a) регулируют экспрессию данных белков, о которых пойдет речь в данном разделе.

1. MiR-126 — одна из наиболее высокоэкспрессируемых микроРНК в эндотелиоцитах. Было замечено, что при повышенной экспрессии miR-126 снижается экспрессия белка VCAM-1, тем самым затрудняя адгезию лейкоцитов к эндотелиоцитам *in vitro* и препятствуя активации клеток эндотелия [2].
2. MiR-155 и кластер miR-221/222 ингибируют образование ангиотензина II, индуцированного воспалительным ответом, путем регуляции белка фактора транскрипции Ets-1, VCAM-1 и моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) [3].
3. MiR-31 и miR-17 регулируют экспрессию генов E-селектина и ICAM-1 соответственно, тем самым подавляя экспрессию гена фактора некроза опухоли (TNF) [4].
4. При увеличении экспрессии let-7, let-7g, одной из разновидностей семейства микроРНК, подавляется экспрессия трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) и белка сиртуина-1 (SIRT1), то есть ингибируется активация воспалительных реакций в сосудистой стенке [5].
5. Исследования с miR-181b *in vivo* продемонстрировали, что при активации данной микроРНК снижается экспрессия импортина-α3 — белка, необходимого для ядерной транслокации NF-κB, в итоге подавляются воспалительные реакции в сосудистой стенке. К тому же системная доставка miR-181b mimic (mimics — синтетические олигонуклеотиды, повышающие экспрессию целевой микроРНК) уменьшает активность

NF-κB и развитие атеросклеротического поражения сосудов у мышей, что отчасти объясняется уменьшением числа поврежденных макрофагов и Т-хелперов (CD4) [6].

6. Высокий уровень экспрессии miR-146a стимулирует синтез эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) через подавление индукции молекул адгезии и регулирование TRAF6 и IRAK1/2, то есть действует как контур обратной связи для NF-κB [7].
7. Атеропротекторные факторы, такие как Крупнель-подобный фактор 2 (KLF2) и Крупнель-подобный фактор 4 (KLF4), были идентифицированы как прямые мишени miR-92a в эндотелиальных клетках. При повышении экспрессии miR-92a подавляется экспрессия KLF2 и KLF4 *in vitro*. Ингибирование экспрессии miR-92a anti-miR-92a (антагомиры, или antagomirs, — синтетические олигонуклеотиды, ингибирующие целевую микроРНК) *in vivo* приводило к угнетению воспаления в эндотелии, уменьшению размера бляшек и увеличению выраженности признаков устойчивости к поражению [8].

Роль микроРНК в пролиферации и миграции эндотелиальных клеток

Распространение и миграция эндотелиальных клеток являются решающими процессами, связанными с атеросклерозом. Восстановление поврежденного эндотелия путем модуляции пролиферации и миграции эндотелиоцитов важно для прогрессирования атеросклеротического поражения. Доказано, что микроРНК играют одну из важнейших ролей в пролиферации и миграции эндотелиоцитов при атеросклерозе.

1. MiR-21 вносят весомый вклад в патогенез многих заболеваний, включая онкологические и сердечно-сосудистые. Zuo et al. продемонстрировали, что в условиях гипоксии увеличивается экспрессия miR-21 в эндотелиальных клетках-предшественниках (ЭКП), в результате чего активируется выработка TGF-β и подавляется пролиферация эндотелиальных клеток-предшественников путем непосредственной регуляции гена *WWP1* [9].
2. Повышение экспрессии miR-126 подавляет экспрессию *Notch1*, что в итоге приводит к пролиферации эндотелиоцитов после травм или гиперлипидемии. Кроме того, сверхэкспрессия в эндотелиоцитах miR-126 вызывает уменьшение образования повреждений при атеросклерозе в областях бифуркации артериального дерева у мышей, тем самым оказывает антиатерогенный эффект [10].

3. MiR-495 mimic может стимулировать пролиферацию эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVECs) и ингибировать их апоптоз, подавляя экспрессию MCP-1 [11]. MCP-1 способствует прогрессированию атеросклероза путем мобилизации моноцитов в атеросклеротическую бляшку и активации апоптоза эндотелиальных клеток.

Роль микроРНК в старении эндотелия

Многие факторы, такие как SIRT1, АФК, eNOS, теломераза и аутофаго-ассоциированные гены (ATG), могут влиять на изменения фенотипа эндотелиальных клеток, что в конечном счете приводит к необратимой остановке роста клетки, называемой клеточным старением. Существует взаимосвязь между изменением профиля экспрессии микроРНК и старением эндотелиоцитов путем регуляции данных факторов.

1. MiR-217 выполняют защитную функцию при атеросклерозе путем активации eNOS и инактивации NF-κB через ингибирование экспрессии SIRT1 *in vitro* [12].
2. Сверхэкспрессия miR-34a вызывает старение, подавление пролиферации и ингибирование прогрессирования клеточного цикла эндотелиальных клеток *in vitro* и *in vivo*. В поисках того как miR-34a влияет на старение Ito et al. обнаружили, что ген SIRT1 служит мишенью для miR-34a [13].
3. В условиях образования АФК значительно уменьшается экспрессии miR-146 в эндотелиоцитах, одновременно уменьшается экспрессия NOX4, в результате замедляется старение эндотелиоцитов [14]. Таким образом, представление об активации miR-146, по-видимому, поможет разработать новые стратегии в терапии сосудистых нарушений с целью воздействия на продукцию АФК и, следовательно, регуляции клеточного старения.

Некоторые микроРНК могут влиять на клеточное старение путем воздействия на ген обратной теломеразной транскриптазы человека (hTERT). Функция hTERT заключается в синтезе повторов теломерной ДНК и поддержании длины теломер, при этом критическое укорочение обуславливает усиление клеточного старения или постоянную неспособность клеток к дальнейшему делению.

4. MiR-1207-5p и miR-1266 взаимодействуют с 3'-НТО мРНК hTERT и непосредственно подавляют экспрессию hTERT при раке желудка [15].

5. Ген hTERT является мишенью как для miR-299-3p, так и для miR-491-5p в раковых клетках гортани и шейки матки соответственно [16, 17].

Активность теломеразы практически отсутствует в клетках, недавно выделенных из эндотелия аорты и пупочной вены. Тем не менее этот низкий уровень активности представляется важным физиологическим свойством, поскольку его ингибирование уменьшает репликативную способность клеток. Эти исследования согласуются с представлением о том, что введение экзогенной теломеразы в эндотелиальные клетки увеличивает продолжительность их жизни. Возможно, некоторые микроРНК подавляют активность теломеразы в эндотелиальных клетках при атеросклерозе путем нацеливания на ген hTERT, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить это окончательно.

МикроРНК и гладкомышечные клетки

Гладкомышечные клетки (ГМК) представляют собой преобладающий клеточный компонент меди сосудистой стенки. При патогенезе атеросклероза изменяются пролиферация, миграция и фенотип ГМК. После повреждения интимы сосуда эндотелиальные клетки, клетки иммунной системы и тромбоциты высвобождают некоторые регуляторные факторы, такие как факторы роста и цитокины, которые изменяют фенотип с сократительного на синтетический и увеличивают пролиферацию и миграцию ГМК, что приводит к образованию новой гиперплазированной интимы (неоинтимы). В данном разделе обобщены недавние исследования о микроРНК и их мишенях, контролирующей пролиферацию, миграцию и дифференцировку ГМК.

Роль микроРНК в пролиферации и миграции гладкомышечных клеток

Пролиферация и миграция клеток могут быть связаны с белками, ассоциированными с клеточным циклом, включая циклины, циклинзависимые киназы (CDK) и ингибиторы CDK, гены которых регулируются микроРНК.

1. MiR-181b стимулирует пролиферацию и миграцию ГМК путем активации сигнальных путей PI3K и митоген-активированных протеинкиназ (MAPK). Сверхэкспрессия miR-181b значительно повышает экспрессию CDK-комплексов (cyclin D1 и CDK4), при этом снижает экспрессию ингибиторов CDK (p21 и p27) *in vitro* и *in vivo* [18].

2. Сверхэкспрессия miR-25 в культурах ГМК человека вследствие введения miR-25 mimics ингибировала пролиферацию ГМК путем регуляции гена фермента CDK6 [19].

TGF- β играет ключевую роль в клеточной дифференцировке, пролиферации, накоплении внеклеточного матрикса и восстановлении тканей.

3. MiR-26a ингибирует дифференцировку ГМК и апоптоз клеток через активацию TGF- β и сигнальных каскадов SMAD-1, SMAD-4, но высокий уровень экспрессии miR-26a также способствует распространению и миграции ГМК [20].

4. MiR-599 подавляет пролиферацию и миграцию ГМК вследствие ингибирования экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и снижения экспрессии белка ki-67 путем взаимодействия с 3'-НТО мРНК TGF- β 2 [21].

Роль микроРНК в дифференцировке гладкомышечных клеток

При атеросклерозе изменяется фенотип ГМК. Однако точные молекулярные механизмы, лежащие в основе фенотипического переключателя ГМК, полностью не выяснены. Согласно результатам исследований, проводимых в последнее время по изучению роли микроРНК в патогенезе атеросклероза, существуют ряд микроРНК являющихся фенотипическими регуляторами ГМК.

1. Кластер miR-143/145 — важный регулятор для получения ГМК сократительного фенотипа. Ингибирование экспрессии miR-143/145 у мышей вызывает сдвиг фенотипа ГМК с сократительного на синтетический. Однако потеря сократительного фенотипа создает благоприятные условия для развития неинтимального поражения [3].

2. MiR-18a-5p активируется в дифференцированных ГМК, полученных из сонной артерии крыс на ранней стадии после баллонной ангиопластики. Напротив, уменьшение экспрессии miR-18a-5p наблюдается в дедифференцированных ГМК. Сверхэкспрессия miR-18a-5p уменьшает экспрессию мембранного белка синдекана-4 (syndecan 4) и увеличивает экспрессию гена *Smad2*, что в конечном счете приводит к активации альфа-актина гладких мышц и гладкомышечного белка 22-альфа [22].

Между тем артериальная кальцификация тесно связана с фенотипическим переходом ГМК на остеобластоподобные клетки.

3. MiR-133a была идентифицирована как ключевой отрицательный регулятор, который контролирует транс-дифференцировку ГМК на остеобластоподобные клетки, ориентируясь на ген *Runx2* [23].

МикроРНК и воспалительный процесс

Воспаление представляет собой основной компонент в патогенезе атеросклероза. В этом контексте макрофаги имеют решающее значение для поддержания липидного гомеостаза на сосудистой стенке и координации воспалительных реакций, что играет центральную роль в патофизиологии атеросклероза. Исследования показали важную роль микроРНК в регуляции поляризации макрофагов, что является ключевым компонентом воспалительного ответа.

1. MiR-124 ингибирует активацию провоспалительных макрофагов, при этом количество макрофагов типа M1 уменьшается, а типа M2 увеличивается, и взаимодействует с транскрипционным фактором C/EBP- α [24].

2. MiR-223 оказывает супрессивное действие на провоспалительную активацию макрофагов через воздействие на ген *PKNOX1*, при этом на фоне появления макрофагов со сниженной экспрессией miR-223 увеличивается количество макрофагов типа M1 и уменьшается количество макрофагов типа M2 [25].

3. Ингибирование экспрессии miR-33 у мышей с гиперхолестеринемией приводит к накоплению макрофагов типа M2, подавляющих воспалительный процесс [24].

4. Сверхэкспрессия miR-342-5p в макрофагах может способствовать атеросклерозу и усиливать нитроокислительный стресс. MiR-342-5p подавляет экспрессию сигнального пути *Akt1* [26].

5. Сверхэкспрессия miR-155 способствует увеличению синтеза провоспалительных медиаторов (например, NOS2 и TNF- α) в макрофагах путем ингибирования экспрессии *Akt1* [26]. Активация miR-155 уменьшает поглощение липидов в линиях моноцитарных и первичных моноцитарных дендритных клетках. Экспрессия miR-155 значительно выше в моноцитах CD14 у пациентов с ишемической болезнью сердца, чем у здоровых пациентов. Действительно, miR-155, как было показано, опосредует воспалительные медиаторы в макрофагах для содействия образованию атеросклеротических бляшек через SOC1S – STAT3 – PDCD4 [29].

6. MiR-146a, miR-21 и miR-590 способствуют снижению синтеза провоспалительных цитокинов и накоплению липидов в макрофагах. MiR-146a и miR-21 регулируют Toll-подобный рецептор 4 (TLR4), тогда как miR-590 контролирует активность липопротеиновой липазы [27, 28].
7. MiR-125a-5p и miR-146a активируются в оксЛПНП-стимулированных макрофагах и участвуют в поглощении макрофагами липидов и высвобождении цитокинов посредством контроля экспрессии оксистерол-связывающего подобного белка 9 (OSBPL9) и экспрессии TLR4 [28].
Другие клетки иммунной системы, такие как дендритные клетки и Т-клетки, играют важную роль в развитии атеросклероза, и микроРНК регулируют их функцию.
8. MiR-181a контролирует экспрессию фактора транскрипции c-Fos и ослабляет индуцированный оксЛПНП воспалительный ответ, блокируя синтез провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6) и редуцируя молекулы CD40 и CD83 на клеточной поверхности дендритных клеток [30].
9. Активация рецепторов Т-клеток увеличивает экспрессию miR-146a, которая в свою очередь защищает Т-клетки от апоптоза, воздействуя на ген проапоптотического фактора Fas-ассоциированного домена смерти (FADD) и снижая экспрессию NF- κ B, TRAF6/IRAK1 [31].

Роль микроРНК в разрыве атеросклеротической бляшки

Нестабильность бляшки обычно связана с наличием большого количества воспалительных клеток и некротического ядра, покрытого тонкой фиброзной крышкой. По данным некоторых исследований, микроРНК, возможно, играют определенную роль в процессах, ассоциированных с риском разрыва атеросклеротической бляшки. Из-за того что животные модели плохо имитируют процесс разрыва атеросклеротических бляшек у людей, трудно напрямую оценить вклад микроРНК в этот процесс. Тем не менее на каждую стадию образования нестабильной бляшки влияют микроРНК.

Плотность фиброзной крышки определяется балансом между синтезом коллагена и его разрушением. Гладкомышечные стенки сосудов служат основным источником коллагена, и, как обсуждалось выше, микроРНК являются ключевыми регуляторами их фенотипической

изменчивости. Кроме того, miR-133a, miR-145, miR-192, miR-21 и miR-29b способны регулировать синтез коллагена и фиброз [32–34].

1. Помимо способности регулировать дифференцировку ГМК, кластер miR-143/145 усиливает синтез коллагена I и III типов в стенке аорты человека, в результате увеличивается содержание коллагена и плотность фиброзной крышки, что характерно для стабильного фенотипа атеросклеротических бляшек [32]. В результате изменение экспрессии кластера miR-143/145 может привести к уменьшению пролиферации ГМК во время образования атеросклеротической бляшки, а также к стабилизации фиброзной крышки в нестабильных бляшках.
2. Сверхэкспрессия miR-126 ингибирует апоптоз и смерть АФК-индуцированных ГМК, в то время как системное введение miR-126 *in vivo* у мышей способствовало увеличению количества ГМК в интиме сосуда, более высокому содержанию коллагена и уменьшению апоптозных клеток в соответствии с более стабильным фенотипом бляшки [35].
3. MiR-29 может влиять на стабильность бляшек через подавление продукции IFN- γ и блокировку экспрессии проколлагенов с помощью ГМК [36].

Коллагенами являются стабильные белки, и их деградация зависит от активности металлопротеиназ (ММР). В атеросклеротических бляшках макрофаги способны синтезировать ММР-1, -2, -3, -8, -9, -13, -14.

4. ММР9 — одна из наиболее выраженных ММР в нестабильных бляшках, и мРНК является мишенью для miR-133a и miR-21 [37]. Кроме того, применение anti-miR-24 повышает протеолитическую активность ММР-14, тем самым способствуя развитию атеросклеротической бляшки, снижению содержания коллагена и повышенной инфильтрацией макрофагами [38].

Таким образом, стабилизация бляшек могла быть достигнута путем прямого воздействия микроРНК на ГМК для предотвращения их смерти, сокращения производства коллагена и разрушения фиброзной крышки.

Смерть пенистых клеток может привести к субэндотелиальному накоплению клеточного «мусора», липопротеинов и кристаллов холестерина и образованию богатой липидами области с низким содержанием клеток, называемой некротическим сердечником. Действительно, дефектный механизм клиренса апоптотических клеток через нарушение эффероцитоза приво-

дит к накоплению апоптотических клеток, поддержке разрешения воспаления и увеличению некротического ядра.

5. MiR-155 ингибирует эффероцитоз через воздействие на мРНК белка В-клеточной лимфомы 6 (BCL6), поэтому снижение экспрессии miR-155 приводит к уменьшению образования некротических сердечников и осаждению апоптотических телец, что делает взаимодействие между miR-155 и BCL6 перспективным с целью остановки прогрессирования атеросклероза [39].
6. MiR-21 способствует эффероцитозу и подавляет врожденный иммунный ответ [40]. Интересно, что ABCA1 и ABCG1 также участвуют в сохранении жизнеспособности макрофагов во время эффероцитоза. Предполагают, что микроРНК макрофагов, вовлеченных в регуляцию этих транспортеров, могут повлиять на эффероцитоз и прогрессирование атеросклероза на поздних стадиях [41].

Наконец, в дополнение к истончению фиброзной покрышки в некротическом сердечнике кристаллы холестерина также активируют воспалительный процесс с помощью белка криопирин (NLRP3), который индуцирует высвобождение активного IL-1 β и других цитокинов, что дополнительно способствует нестабильности атеросклеротической бляшки [41].

7. MiR-223 отрицательно регулирует воспалительный ответ, блокируя ген белка NLRP3 и в итоге продукцию IL-1.

Выводы

Исследования о микроРНК, участвующих в регуляции атеросклероза, только зарождаются, и роль многих микроРНК остается неясной. Обнаружено, что микроРНК могут регулировать эндотелиальную дисфункцию и влиять на пролиферацию, миграцию и дифференцировку ГМК сосудов. МикроРНК могут также играть важную роль в воспалительном компоненте атеросклероза и регулировать функционирование задействованных в этом процессе клеток иммунной системы, тем самым влияя на прогрессирование атеросклероза. Немаловажно, что микроРНК участвуют в контроле стабильности атеросклеротической бляшки. В исследованиях с микроРНК был достигнут значительный прогресс, но некоторые проблемы по-прежнему не решены. Во-первых, в большинстве работ основное внимание уделено влиянию микроРНК на целевые мишени (мРНК),

тогда как механизмы регуляции микроРНК и взаимодействия между другими различными микроРНК изучены мало. Во-вторых, одна микроРНК может иметь сотни генов-мишеней, и один ген может быть мишенью для множества микроРНК. Значительные трудности вызывает обнаружение специфичных для атеросклероза микроРНК в силу существования множественных связей между различными микроРНК и генами-мишенями. Кроме того, необходимо учитывать несколько биологических и технических вопросов, таких как целевая специфика, безопасность и эффективность, в возможных схемах лечения, основанных на микроРНК. Тем не менее широкое участие микроРНК в регуляции экспрессии генов позволяет лучше понять механизмы инициирования и прогрессирования атеросклероза, поэтому можно рассматривать микроРНК как потенциальные терапевтические мишени.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данная работа была выполнена при финансовой поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 7 февраля 2020 № УГ-43.

Литература

1. Wang H, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1084-1150. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31833-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31833-0).
2. Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(5):1516-1521. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707493105>.
3. Zhu N, Zhang D, Chen S, et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):286-293. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.024>.
4. Suarez Y, Wang C, Manes TD, Pober JS. Cutting edge: TNF-induced microRNAs regulate TNF-induced expression of E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 on human endothelial cells: feedback control of inflammation. *J Immunol*. 2010;184(1):21-25. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902369>.
5. Liao YC, Wang YS, Guo YC, et al. Let-7g improves multiple endothelial functions through targeting transforming growth factor-beta and SIRT-1 signaling. *J Am Coll Cardiol*.

- 2014;63(16):1685-1694. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.069>.
6. Sun X, He S, Wara AKM, et al. Systemic delivery of microRNA-181b inhibits nuclear factor-kappa B activation, vascular inflammation, and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circ Res*. 2014;114(1):32-40. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.302089>.
 7. Cheng HS, Sivachandran N, Lau A, et al. MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting pro-inflammatory pathways. *EMBO Mol Med*. 2013;5(7):1017-1034. <https://doi.org/10.1002/emmm.201202318>.
 8. Loyer X, Potteaux S, Vion AC, et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. *Circ Res*. 2014;114(3):434-443. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302213>.
 9. Zuo K, Li M, Zhang X, et al. MiR-21 suppresses endothelial progenitor cell proliferation by activating the TGFbeta signaling pathway via downregulation of WWP1. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(1):414-422. 4348897.
 10. Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei Y, et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1. *Nat Med*. 2014;20(4):368-376. <https://doi.org/10.1038/nm.3487>.
 11. Zhang X, Liu X, Shang H, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 induces endothelial cell apoptosis *in vitro* through a p53-dependent mitochondrial pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2011;43(10):787-795. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmr072>.
 12. Menghini R, Casagrande V, Cardellini M, et al. MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1. *Circulation*. 2009;120(15):1524-1532. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864629>.
 13. Ito T, Yagi S, Yamakuchi M. MicroRNA-34a regulation of endothelial senescence. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;398(4):735-740. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.07.012>.
 14. Vasa-Nicotera M, Chen H, Tucci P, et al. miR-146a is modulated in human endothelial cell with aging. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):326-330. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.034>.
 15. Chen L, Lu MH, Zhang D, et al. miR-1207-5p and miR-1266 suppress gastric cancer growth and invasion by targeting telomerase reverse transcriptase. *Cell Death Dis*. 2014;5:e1034. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.553>.
 16. Li M, Chen SM, Chen C, et al. microRNA2993p inhibits laryngeal cancer cell growth by targeting human telomerase reverse transcriptase mRNA. *Mol Med Rep*. 2015;11(6):4645-4649. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3287>.
 17. Zhao Q, Zhai YX, Liu HQ, et al. MicroRNA-491-5p suppresses cervical cancer cell growth by targeting hTERT. *Oncol Rep*. 2015;34(2):979-986. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4013>.
 18. Li TJ, Chen YL, Gua CJ, et al. MicroRNA 181b promotes vascular smooth muscle cells proliferation through activation of PI3K and MAPK pathways. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):10375-10384. 4637560.
 19. Qi L, Zhi J, Zhang T, et al. Inhibition of microRNA-25 by tumor necrosis factor alpha is critical in the modulation of vascular smooth muscle cell proliferation. *Mol Med Rep*. 2015;11(6):4353-4358. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3329>.
 20. Leeper NJ, Raiesdana A, Kojima Y, et al. MicroRNA-26a is a novel regulator of vascular smooth muscle cell function. *J Cell Physiol*. 2011;226(4):1035-1043. <https://doi.org/10.1002/jcp.22422>.
 21. Xie B, Zhang C, Kang K, Jiang S. miR-599 inhibits vascular smooth muscle cells proliferation and migration by targeting TGFbeta2. *Plos One*. 2015;10(11):e0141512. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141512>.
 22. Kee HJ, Kim GR, Cho SN, et al. miR-18a-5p MicroRNA increases vascular smooth muscle cell differentiation by downregulating syndecan 4. *Korean Circ J*. 2014;44(4):255-263. <https://doi.org/10.4070/kcj.2014.44.4.255>.
 23. Liao XB, Zhang ZY, Yuan K, et al. MiR-133a modulates osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*. 2013;154(9):3344-3352. <https://doi.org/10.1210/en.2012-2236>.
 24. Ponomarev ED, Veremeyko T, Barteneva N, et al. MicroRNA-124 promotes microglia quiescence and suppresses EAE by deactivating macrophages via the C/EBP-alpha-PU.1 pathway. *Nat Med*. 2011;17(1):64-70. <https://doi.org/10.1038/nm.2266>.
 25. Zhuang G, Meng C, Guo X, et al. A novel regulator of macrophage activation: miR-223 in obesity-associated adipose tissue inflammation. *Circulation*. 2012;125(23):2892-2903. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.087817>.
 26. Wei Y, Nazari-Jahantigh M, Chan L, et al. The microRNA-342-5p fosters inflammatory macrophage activation through an Akt1- and microRNA-155-dependent pathway during atherosclerosis. *Circulation*. 2013;127(15):1609-1619. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000736>.
 27. He PP, Ouyang XP, Tang YY, et al. MicroRNA-590 attenuates lipid accumulation and pro-inflammatory cytokine secretion by targeting lipoprotein lipase gene in human THP-1 macrophages. *Biochimie*. 2014;106:81-90. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2014.08.003>.
 28. Yang K, He YS, Wang XQ, et al. MiR-146a inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced lipid accumulation and inflammatory response via targeting toll-like receptor 4. *FEBS Lett*. 2011;585(6):854-860. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.02.009>.
 29. Ye J, Guo R, Shi Y, et al. miR-155 regulated inflammation response by the SOCS1-STAT3-PDCD4 axis in atherogenesis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8060182. <https://doi.org/10.1155/2016/8060182>.
 30. Wu C, Gong Y, Yuan J, et al. microRNA-181a represses ox-LDL-stimulated inflammatory response in dendritic cell

- by targeting c-Fos. *J Lipid Res.* 2012;53(11):2355-2363. <https://doi.org/10.1194/jlr.M028878>.
31. Yang L, Boldin MP, Yu Y, et al. miR-146a controls the resolution of T cell responses in mice. *J Exp Med.* 2012;209(9):1655-1670. <https://doi.org/10.1084/jem.20112218>.
 32. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis. *Circulation.* 2012;126(11 Suppl 1):S81-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084186>.
 33. Boon RA, Seeger T, Heydt S, et al. MicroRNA-29 in aortic dilation: implications for aneurysm formation. *Circ Res.* 2011;109(10):1115-1119. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.255737>.
 34. Castoldi G, Di Gioia CR, Bombardi C, et al. MiR-133a regulates collagen 1A1: potential role of miR-133a in myocardial fibrosis in angiotensin II-dependent hypertension. *J Cell Physiol.* 2012;227(2):850-856. <https://doi.org/10.1002/jcp.22939>.
 35. Zernecke A, Bidzhekov K, Noels H, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection. *Sci Signal.* 2009;2(100):ra81. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2000610>.
 36. Ma F, Xu S, Liu X, et al. The microRNA miR-29 controls innate and adaptive immune responses to intracellular bacterial infection by targeting interferon-gamma. *Nat Immunol.* 2011;12(9):861-869. <https://doi.org/10.1038/ni.2073>.
 37. Fan X, Wang E, Wang X, et al. MicroRNA-21 is a unique signature associated with coronary plaque instability in humans by regulating matrix metalloproteinase-9 via reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs. *Exp Mol Pathol.* 2014;96(2):242-249. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.02.009>.
 38. Di Gregoli K, Jenkins N, Salter R, et al. MicroRNA-24 regulates macrophage behavior and retards atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(9):1990-2000. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304088>.
 39. Wei Y, Zhu M, Corbalan-Campos J, et al. Regulation of Csf1r and Bcl6 in macrophages mediates the stage-specific effects of microRNA-155 on atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(4):796-803. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304723>.
 40. Das A, Ganesh K, Khanna S, et al. Engulfment of apoptotic cells by macrophages: a role of microRNA-21 in the resolution of wound inflammation. *J Immunol.* 2014;192(3):1120-1129. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300613>.
 41. Yvan-Charvet L, Pagler TA, Seimon TA, et al. ABCA1 and ABCG1 protect against oxidative stress-induced macrophage apoptosis during efferocytosis. *Circ Res.* 2010;106(12):1861-1869. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.217281>.

◆ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Ильгиз Фанилевич Гареев / Ilgiz F. Gareev
<https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>
 E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru