

Значение микрорибонуклеиновых кислот при сердечно-сосудистой патологии

М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко, Г.Д. Телегеев, М.В. Дыбков

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев
Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микрорибонуклеиновые кислоты, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, биомаркер

Геном эукариотов кодирует различные типы рибонуклеиновых кислот (РНК). Их функциональное значение впервые определил Т. Caspersson в конце 30-х гг. прошлого столетия. Ученый обнаружил большое количество РНК в клетках, активно синтезирующих белок, что послужило основанием для гипотезы об участии РНК в синтезе белковых молекул. РНК, являющиеся носителями информации о структуре белка, называют матричными. Наряду с ними существуют многочисленные РНК, которые не кодируют белок. Например, транспортные РНК обеспечивают перенос аминокислот к месту синтеза белка; рибосомальные – осуществляют процесс трансляции, то есть «считывают» данные с матричной РНК и выстраивают пептидные связи между аминокислотами.

Большой интерес в настоящее время вызывает группа микрорибонуклеиновых кислот (мРНК), которые функционируют как специфические регуляторы или, скорее, как контррегуляторы синтеза соответствующих белков. Установлено, что эти короткие некодирующие молекулы длиной в 19–24 нуклеотида блокируют процесс транскрипции и/или обеспечивают деградацию матричной РНК.

Впервые мРНК были описаны в 1993 г. исследовательской группой V. Ambros из Гарвардского университета. Генетический анализ нематоды *Caenorhabditis Elegans* показал, что особи, мутантные по двум генам, *let-7* и *lin-4*, не могут нормально развиваться и остаются в личиночной стадии. В дальнейшем было выявлено, что указанные нарушения обусловлены аномально малыми размерами названных генов (*lin-4* и *let-7*), которые в таком состоянии не способны кодировать белковые продукты, но продуцируют

короткие РНК длиной соответственно в 21 и 22 нуклеотида. Идентифицированные молекулы функционировали как блокаторы (антисенс-репрессоры) матричной РНК, кодирующей белки, необходимые для гетерохронного развития червя. Поначалу обнаруженные мРНК, *let-7* и *lin-4*, представлялись уникальными для *C. Elegans*. Но в последующем выяснилось, что это не так. Например, *let-7* встречается практически у всех животных с двусторонней симметрией. МикроРНК были обнаружены у животных, растений и вирусов. Об их эволюционно древнем происхождении свидетельствуют биологическая распространенность и обнаружение в разных тканях различных организмов. Причем по мере усложнения биологического объекта увеличивается количество и гетерогенность пула мРНК [4].

На сегодня описано около 5 тыс. мРНК, из них, по данным информационной базы Wellcome Trust Sanger Institute, более 700 – у человека. Хотя количество разновидностей мРНК у высших организмов до конца не установлено, считают, что оно превышает 1 % от числа генов, кодирующих белки, и регулируют активность более чем 30 % из них. Мишени для многих мРНК пока неизвестны.

Биогенез мРНК – сложный многоступенчатый ферментативный процесс. В настоящее время открыты два пути образования мРНК. Первый – через образование молекулы-предшественника – считается традиционным. Такая молекула имеет характерную морфологию: «петля-шпилька» с двумя одноцепочечными «хвостами» и несколькими неспаренными нуклеотидами в центре. В процессе транскрипции предшественников мРНК участвуют геномные

РНК-полимеразы. В последующем молекула-предшественник подвергается определенным изменениям (так называемый двухстадийный процессинг): вначале эндонуклеаза Drosha отрезает от молекулы-«шпильки» одноцепочечные «хвосты», после чего полученная пре-мРНК с помощью экспортина переносится в цитоплазму. Еще один фермент, Dicer, модифицирует мРНК в зрелую форму. Участие Dicer – обязательное условие биогенеза всех мРНК. Заключительный этап процессинга включает присоединение мРНК к белковому комплексу, который называется RISC (RNA-induced silencing complex). Связывание с мРНК активирует RISC и запускает в клетке поиск молекул-мишеней матричных РНК (рисунок). Судьба таких молекул – быть уничтоженными или инактивированными [4, 6].

В 2007 г. был открыт еще один путь образования мРНК, без молекулы-предшественника. В этом случае мРНК считывается непосредственно с некодирующих участков ДНК (интронов). Такой тип мРНК называют митронами. Значение различных способов образования мРНК еще предстоит уточнить. У приматов количество митронов невелико [6].

Физиологические функции мРНК крайне разнообразны – фактически они выступают основными небелковыми регуляторами онтогенеза, дополняя классическую схему регуляции генов (при помощи индукторов, супрессоров, компактизации хроматина и т. д.). Синтез самих мРНК регулируется сложным образом. Определенные пулы мРНК могут включаться интерферонами, интерлейкинами, фактором некроза опухоли α , другими цитокинами. Описаны мРНК, участвующие в регуляции клеточного цикла и апоптоза у растений, дрозофилы и нематод. У человека идентифицированы мРНК, регулирующие иммунную систему и развитие гематopoэтических стволовых клеток. Применение технологий на основе биочипов (*micro-array screening*) показало, что на разных этапах жизни клеток включаются и выключаются различные пулы малых РНК. Для биологических процессов определены десятки специфичных мРНК, уровень экспрессии которых в определенных условиях изменяется в тысячи раз. До недавнего времени считалось, что мРНК только подавляют синтез белка, полностью или частично. Однако оказалось, что действие мРНК может кардинально отличаться в зависимости от состояния клетки

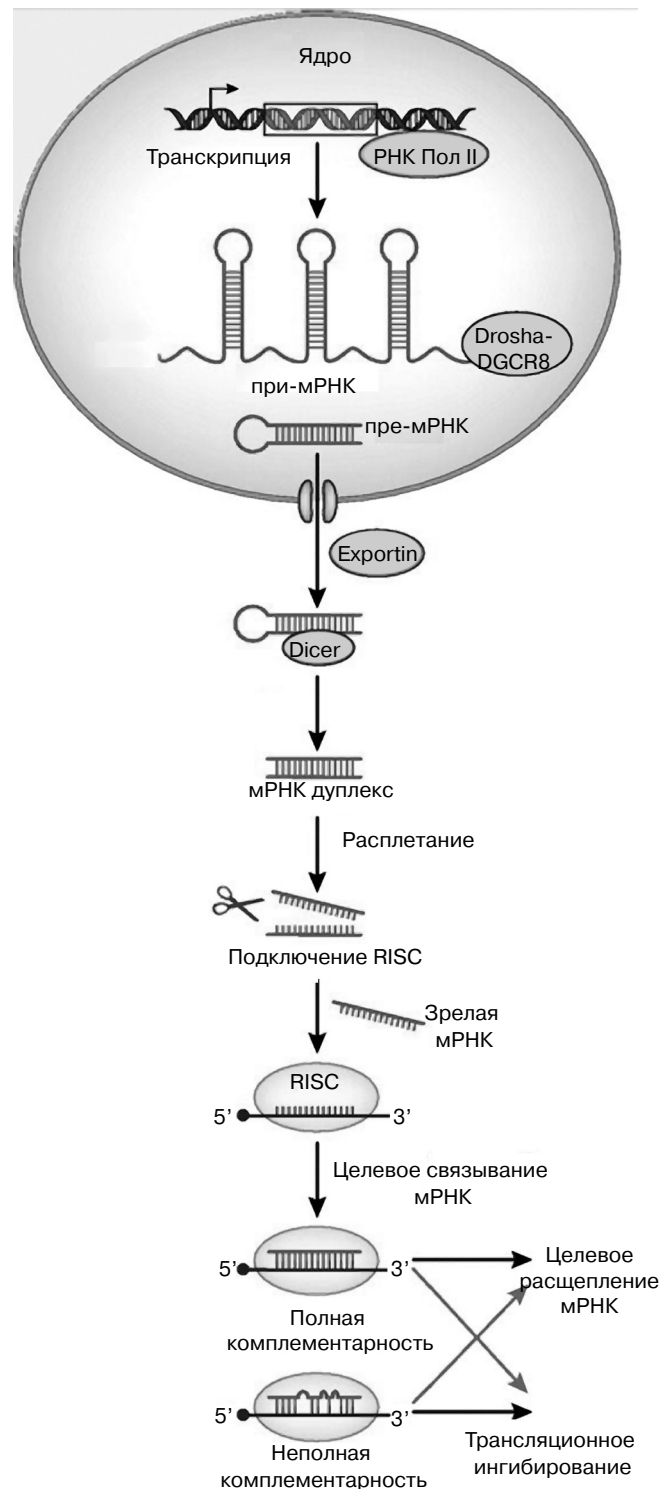


Рисунок. Биогенез мРНК по J. Leorenzen, Th. Thum (CJASN, May 2012). При-РНК и пре-РНК – молекулы-предшественники мРНК; РНК Пол II – РНК-полимераза II; Drosha-DGCR8, Dicer – эндонуклеазы; Exportin – белок-переносчик пре-мРНК; RISC (RNA-induced silencing complex) – белковый комплекс.

(деление, состояние покоя, стресс). Тканевая специфичность многих известных мРНК позволяет предположить их важную роль в дифференциации тканей и развитии органов. Экспериментальные данные подтверждают такую возможность.

То, что нарушения экспрессии мРНК могут повлечь за собой патологические процессы, впервые было обнаружено для лейкемии, а впоследствии для многих других заболеваний. Больше данных по мРНК в настоящее время собрано для онкологической патологии, активно изучают их значение при ВИЧ-инфекции. Были описаны мРНК, которые вероятно влияют на развитие сахарного диабета, в частности мРНК-278 и -375, контролирующие продукцию инсулина.

Исследование мРНК в кардиологии началось относительно недавно, вместе с тем, имеются данные о вероятном их участии в регуляции таких важнейших процессов, как формирование сердца в онтогенезе; развитие гипертрофии миокарда; обеспечение метаболизма, апоптоза и электрофизиологических свойств кардиомиоцитов; а также развитие и функционирование фибробластов, эндотелиальных и гладкомышечных сосудистых клеток.

Основная направленность экспериментальных и клинических исследований мРНК в кардиологии состоит в изучении их экспрессии с учетом тканевой специфичности (миокард, эндотелий, соединительная ткань и т. д.), а также в зависимости от условий функционирования (в норме или патологии). Существенные изменения тканевых уровней некоторых мРНК были обнаружены при инфаркте (ИМ) и гипертрофии миокарда, сердечной недостаточности (СН), острой экспериментальной ишемии, а также в условиях гипоксии в культуре изолированных клеток. Недавние исследования показали, что некоторые мРНК присутствуют не только в тканях, но и в системном кровотоке человека и животных. Исследования, посвященные циркулирующим мРНК при кардиологических заболеваниях, продемонстрировали выраженную динамику некоторых из них у пациентов с СН, острым ИМ, а также в экспериментах (например, на модели изопротеренол-индуцированного повреждения миокарда).

Известны более 150 мРНК, которые связывают с метаболизмом сердечной мышцы. Их экспрессия существенно меняется в ответ на

острое и хроническое повреждение миокарда, а также в условиях гемодинамической перегрузки. Важнейшая роль мРНК в формировании миокарда и поддержании его гомеостаза была подтверждена экспериментальными работами [6]. Их авторы использовали тот факт, что образование зрелой молекулы любой мРНК происходит при участии фермента Dicer. С помощью сложных молекулярных технологий Dicer удаляли из сердца экспериментальных мышей на разных этапах развития, от эмбриогенеза до взрослого организма, глобально нарушая, таким образом, нормальный биосинтез мРНК. Последствия эксперимента были катастрофическими для подопытных животных на любом этапе жизненного цикла. У них развивалась СН с индукцией патологических генов и потерей миокардом нормальной саркомерической организации, гипертрофия кардиомиоцитов и/или апоптоз. Характерными для миокарда считают мРНК-1, -133, -208, -423, -499, -206, хотя последняя может оказаться более специфичной для скелетной мускулатуры. Следует отметить серьезные различия в результатах имеющихся в настоящее время исследований, а также их интерпретации, как в отношении тканевой специфичности мРНК, так и их регуляторной активности в физиологических и патологических условиях. С наибольшей уверенностью можно говорить о миокардиоспецифичности мРНК-208, которая кодируется на интроне гена тяжелой цепи α -миозина [6, 7]. Высокую кардиоспецифичность приписывают мРНК-499-5p, повышенная регуляция которой способствует окончательной дифференцировке и старению кардиомиоцитов, а также их образованию из стволовых клеток, что может играть важную роль в восстановлении после ИМ. МикроРНК-1 и -133 связывают с развитием гипертрофии миокарда. Снижение их активности восстанавливает функционирование генов, ответственных за рост и гипертрофию ткани. Эти же молекулы являются антагонистами конечных этапов развития жировых клеток и регулируют электрические свойства миокарда. Уровень экспрессии мРНК-1 существенно повышался в миокарде в ответ на оксидантный стресс. Не исключено, что она регулирует функции генов белков теплового шока (HSP60 и HSP70), снижая их экспрессию [13]. Возможно, мРНК-1 оказывает проапоптотический эффект. Экспериментальные исследования с ингибированием мРНК-133 демонстрируют увеличение

гипертрофии сердца у мышей. Она обладает антиапоптозным действием. [18]. Кроме того, ее повышенная экспрессия определяется при некоторых формах рака легких и кишечника. МикроРНК-133, а также мРНК-30 связывают с тканевыми факторами роста, фиброзом и контролем структурных изменений в экстрацеллюлярном матриксе миокарда. А. Tijssen и соавторы обнаружили повышенное содержание мРНК-423-5p в кровотоке пациентов с острой и хронической СН [17].

Контроль за апоптозом кардиомиоцитов также осуществляют мРНК-21 и -320. МикроРНК-21 взаимодействует с геном программируемой гибели клеток (PDCD4) и геном, активирующим апоптоз (AP1) [8]. Гиперэкспрессия мРНК-320 у трансгенных мышей стимулировала апоптоз кардиомиоцитов и увеличивала размер ИМ как *in vivo*, так и *in vitro*. Мишенью для мРНК-320 считают ген белка теплового шока HSP20. При введении в сердце крысы антагониста мРНК-320 регистрировали существенное повышение экспрессии HSP20 и резкое уменьшение области некроза миокарда [11, 19].

Y. D'Alessandra и соавторы отметили повышение содержания мРНК-1, -133a, -133b, -499-5p у больных с ИМ [12]. Достоверные изменения перечисленных показателей в системной циркуляции регистрировали в течение первых часов после появления симптомов, а возвращение к исходным уровням в среднем через 5 дней. Величина и кинетика изменений мРНК существенно различались. Например, наиболее выраженные изменения касались мРНК-133a, наименее выраженные – мРНК-1. Максимальную экспрессию мРНК-1, -133a и -133b наблюдали сразу после начала заболевания, нарастание мРНК-499-5p развивалось гораздо медленнее. Авторы проводили как клинические, так и экспериментальные исследования на мышах и обнаружили выраженное сходство реакций мРНК, несмотря на видовые различия и разные типы повреждения миокарда (ишемия, реперфузия у людей и постоянная коронарная окклюзия в эксперименте). Представляется важным тот факт, что динамика уровней исследуемых мРНК в плазме была обратно пропорциональна показателям, полученным из образцов миокарда. Сходные результаты с повышением циркулирующих уровней мРНК-1, -133a, -499 получили у больных с ИМ G.K. Wang и соавторы [17]. В отличие от предыдущей работы, исследователи

отметили дополнительный показатель, мРНК-208, который также существенно возрастал на фоне острого ИМ. Специфичность мРНК-208 в качестве маркера повреждения миокарда подтверждается экспериментальными данными. Так, на модели изопротеренол-индуцированной ишемии с некрозом сердечной мышцы регистрировали значительное повышение уровня мРНК-208, в сочетании с возрастанием тропонина I, который является общепризнанным показателем повреждения миокарда. Причем и в эксперименте, и в клинике кривые динамики мРНК и тропонина имели сходные характеристики. В пользу специфичности мРНК-208 свидетельствует и тот факт, что в крови здоровых добровольцев и у пациентов без острых коронарных событий его уровень очень низкий. T. Adachi [2] и E. Bostjancic [5] также регистрировали повышение мРНК-1, -133a/b, -499, -208 у больных с острым ИМ. Полученные данные дают основания предполагать возможность использования мРНК, специфичных для миокарда, в качестве потенциальных биомаркеров ИМ. Вместе с тем, признание новых маркеров для диагностики ИМ, как и другой сердечно-сосудистой патологии, требует серьезного дополнительного изучения. Следует также отметить, что не все исследования подтверждают динамику перечисленных мРНК на фоне ИМ. Так, J. Ai, R. Zhang и соавторы в клинических и экспериментальных условиях при ИМ не наблюдали изменений содержания мРНК-133, хотя и регистрировали повышение мРНК-1 [3].

Экспрессия мРНК-143 и -145 специфична для гладкомышечных клеток, с ними связывают многочисленные регуляторные функции [6]. Считается, что эти молекулы участвуют в окончательной дифференциации и поддержании фенотипов зрелых гладкомышечных сосудистых клеток. В частности, они обеспечивают преобразование стволовых в зрелые клетки. МикроРНК-143 блокирует экспрессию факторов, стимулирующих пролиферацию предшественников, а мРНК-145 – активирует выработку белка – миокардина, поддерживающего зрелые клетки. Нарушение синтеза миокардина сопровождается утолщением сосудистой стенки. С нарушенной экспрессией мРНК-143/145 связывают дефекты вазомоторного тонуса. В частности, снижение способности к вазоконстрикции после вазопрессорного стимула. Пролиферация и миграция гладкомышечных клеток также веро-

ятно регулюються кластером мРНК-143/145. У мишей з експериментальним атеросклерозом отмечали різке зниження вмісту цих молекул. Зменшення експресії мРНК-143 і -145 реєстрували в інтимі і медії венечних артерій на фоні розвитку рестеноза після ендovasкулярних втручань [1]. Паралельно в неоінтимі зменшувалося число зрілих міоцитів з контрактильним фенотипом, замість них з'являлися аномальні клітини меншого розміру, зростало кількість деградованого колагену.

Крім того, мРНК-143 і -145 зв'язують з регуляцією вуглеводного і ліпидного обміну. За даними спеціалістів з Max Planck Institute, вміст цих молекул зростає в гепатоцитах експериментальних тварин, які мали генетичну схильність до ожиріння і порушень вуглеводного обміну. Рівні досліджуваних мРНК коливалися в залежності від кількості і калорійності харчового раціону. Підвищення мРНК-143 асоціювалося з розвитком цукрового діабету 2-го типу, включаючи експериментальні і клінічні дослідження.

МікроРНК грають важливу роль у регуляції ендотеліальної функції і ангиогенезу. Так, експериментальне видалення ендотеліальної мРНК-126 викликає цілий ряд патологічних змін, зокрема, підвищення проникності судин, геморагії, емболічні ускладнення в зв'язі з порушенням цілості ендотелію, порушення проліферації, міграції і ангиогенезу. Активність мРНК-126 зв'язують з стимуляцією факторів росту VEGF і FGF, які, в свою чергу, забезпечують проангиогенні ефекти і грають визначальну роль у розвитку коллатеральних судин при ішемії міокарда [9].

Активна експресія кластера мРНК-17/-92 характерна для ендотеліальних клітин. Отримані докази потенційної ролі цього кластера в процесах ангиогенезу. Так, один з його компонентів, мРНК-92a, контролює ріст нових судин. Її форсована гіперекспресія в ендотеліальних клітинах блокує ангиогенез як *in vitro*, так і *in vivo*. На моделях експериментальної ішемії з ІМ після перев'язки венечних артерій було показано, що застосування антагоміста – блокатора мРНК-92a – призводило до посилення росту кровоносних судин і функціональному восста-

новленню пошкодженої тканини. Вплив мРНК-92a зв'язують з порушенням транскрипції протеїнів, стимулюючих ангиогенез (інтегрин суб'єдиниця α_5) [6]. МікроРНК-130a і -210, навпаки, сприяли індукції ангиогенезу.

МікроРНК-328, взаємодіючи з геном рецептора гіалуронової кислоти CD44, знижувала її експресію. В результаті спостерігали зменшення адгезії і міграції клітин, порушення формування капілярних структур.

Антиангиогенне діє мРНК-221 пояснюють блокуванням гена *c-Kit*, який грає важливу роль у регуляції ангиогенезу, проліферації ендотеліальних клітин і відновленні стінки судини [10]. Y. Minami і співавтори досліджували вплив аторвастатину на експресію мРНК-221/222 у хворих з ішемічною хворобою серця в ендотеліальних клітинах-предшественниках, розглядаючи останню як потенціал для судинної регенерації. Слід зазначити, що спочатку вміст мРНК-221/222 був удвічі вище у хворих з ішемічною хворобою серця ($P < 0,01$). Прийом аторвастатину протягом 12 міс супроводжувався зниженням рівня мРНК-221/222 і збільшенням кількості клітин-предшественників. Зміни показників холестерину ліпопротеїнів низької щільності прямо коррелювали з змінами рівня мРНК-221/222.

Селективна експресія мРНК-21 і -29 помічена в фібробластах. МікроРНК-21 регулює сигнальний каскад MAP-кінази, молекул міжклітинного матриксу, а також секрецію фактора росту фібробластів – FGF [14]. МікроРНК-29 розпізнає в якості мішені матричні РНК білків, відповідальних за розвиток фіброзу, таких як колаген, фібрин і еластин.

Спочатку вважали, що сфера дії мРНК обмежується внутрішньоклітинним простором. Однак останні дослідження виявили мРНК, що циркулюють в системному кровоотоці, що дозволило при певних умовах розглядати їх як біомаркери різних захворювань. В даний час визначення циркулюючих мРНК використовують для діагностики деяких форм раку. Циркулюючі в крові мРНК міокардіального походження можуть представляти інтерес як маркери пошкодження міокарда [12]. Слід зазначити, що в сироватці і плазмі виявляють достатньо

стабильные формы мРНК, хорошо защищенные от ферментативной (протеаз-зависимой) деградации, которые выдерживают повторные замораживания и оттаивания. Стабильность циркулирующих мРНК объясняют тем, что они содержатся в микровезикулах (экзосомах) или протеин-мРНК комплексах [7, 15]. Механизмы, обеспечивающие появление циркулирующих мРНК в системном кровотоке в физиологических условиях или же в ответ на патологические стимулы, остаются неизвестными. В качестве рабочей гипотезы предполагают, что мРНК попадают в кровотоки из погибших клеток вследствие повреждения мембран или высвобождаются из живых клеток в стрессовых условиях. Не исключено, что появление мРНК в циркулирующей крови вызвано изменениями их синтеза и деградации в клетке или в системной циркуляции. Возможно, что циркулирующие мРНК действуют как сигнальные молекулы и отражают факт межклеточного взаимодействия, а экзосомы обеспечивают функционирование межклеточного транспортного пути [7, 12]. Существуют данные о том, что мРНК активно секретуются в микровезикулы. В экспериментах было показано, что экстрацеллюлярные РНК, содержащиеся в экзосомах, могут быть захвачены другими клетками. Другой путь экстрацеллюлярного транспорта мРНК связывают с апоптозными тельцами. Было обнаружено, что в апоптозных тельцах, отделенных от эндотелиальных клеток, обнаруживают эндотелиальные мРНК. Более того, введенные мРНК могут транспортироваться эндотелиальными апоптозными тельцами в атеросклеротическую бляшку. Еще один важнейший аспект, связанный с циркулирующими в кровяном русле мРНК, касается возможности их системной экспрессии и соответствующей системной генной регуляции. Однако эти вопросы до настоящего времени практически не изучались.

Помимо собственных мРНК в сыворотке и тканях разных животных и человека обнаружены циркулирующие экзогенные мРНК, в частности, растительного происхождения. Эти данные, опубликованные в сентябре 2011 г., стали настоящей сенсацией. С.-Yu. Zhang и соавторы исследовали образцы крови здоровых добровольцев, жителей Китая (n=31), а также кровь коров. Кроме того, они проводили эксперименты с мышами и крысами. В сыворотке обследованных людей и животных ученые обнаружили достаточно высокие концентрации чужеродных

мРНК, которые были идентифицированы как мРНК-168 и -156. Они оказались специфичными для риса и растений семейства *Brassicaceae* и, по всей вероятности, попали в организм людей и животных через желудочно-кишечный тракт при употреблении с пищей соответствующих растительных продуктов. Обнаружение экзогенных мРНК в системном кровотоке было полной неожиданностью, поскольку по существующим представлениям чужеродный генетический материал должен разрушаться системой пищеварения и последующими метаболическими превращениями в соответствующих жидкостях и тканях организма. Помимо сыворотки и плазмы, мРНК-168 и -156 были обнаружены в печени, тонком кишечнике и легких экспериментальных мышей. Причем растительные мРНК, оказавшиеся в организме животных, остались функционально активны. Чтобы определить способность мРНК-168 влиять на генную экспрессию, С.-Yu. Zhang и соавторы проводили поиск комплементарных ей последовательностей в геноме человека и лабораторных животных (мышей и крыс). Они обнаружили около 50 генов, которые могли бы быть активированы или блокированы при воздействии мРНК-168а. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что мРНК способны связываться с человеческим/мышинным белком – адаптером 1 рецепторов к липопротеинам низкой плотности (low-density lipoprotein receptor adapter protein 1 – LDLRAP1), ингибируя его экспрессию в печени, и соответственно снижая плазменный клиренс липопротеинов низкой плотности (последние данные получены у трансгенных мышей, некоторые гены которых были специально заменены человеческими). В экспериментах с культурой человеческих кишечных клеток ученые обнаружили, что клетки способны «упаковывать» мРНК в крохотные пузырьки, микровезикулы, и затем активно высвобождать их в системный кровоток. Добавление этих микровезикул в культуру клеток печени млекопитающих сопровождалось снижением продукции LDLRAP1. Аналогичные результаты получены в экспериментах на мышах, когда их кормили очищенным рисом или вводили мРНК-168а парентерально: уровень протеина LDLRAP1 падал, а холестерина – возрастал. Напротив, при введении специально созданной антисенс-последовательности, способной инактивировать мРНК-168а, концентрация LDLRAP1 не снижалась.

Выводы

Открытые в конце XX века мРНК представляют особую регуляторную систему, которая контролирует экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Не вызывает сомнений их важная роль в становлении и поддержании гомеостаза биологических объектов в норме, а также в формировании патологических изменений в случае болезни. К настоящему времени описаны около 5 тысяч мРНК у животных и растений, из них до 700 – у человека. Можно считать установленным, что они контролируют не менее трети человеческого генома. Процесс идентификации новых мРНК продолжается. Несмотря на активные исследования и даже определенные достижения, касающиеся использования мРНК в медицине, в частности, в диагностике и терапии некоторых онкологических заболеваний, современные знания о них остаются крайне ограниченными. Существует много невыясненных вопросов о функционировании мРНК, об их взаимодействии с другими системами генной регуляции и другими факторами транскрипции. Предстоит выяснить, как регулируются, развиваются и деградируют сами мРНК. Функции большинства известных мРНК пока не установлены. Определенные сложности с их идентификацией обусловлены наличием множественных «мишеней» для большинства мРНК.

На основании результатов исследований мРНК в кардиологии представляется перспективным их использование в качестве диагностических и прогностических биомаркеров, а в случае нарушений их экспрессии, и потенциальной цели для терапевтического воздействия. Вместе с тем, имеющиеся в настоящее время данные позволяют в большей степени оценить тканевую принадлежность изучаемых мРНК, чем специфичность в отношении того или иного сердечно-сосудистого заболевания. Определенные обнадеживающие результаты по использованию мРНК были получены для диагностики инфаркта миокарда (мРНК-1, -133, -208, -499) и сердечной недостаточности (мРНК-423, -320, -22, -92). Однако в различных исследованиях реагировали не все перечисленные показатели. Например, Y. D'Alessandra и соавторы сомневаются в специфичности для инфаркта миокарда мРНК-208 [12], а J. Ai, R. Zhang и соавторы – мРНК-133 [3]. Не-

однозначные факты были получены для мРНК-92. Дальнейшие исследования необходимы для определения стандартизованного профиля экспрессии мРНК в здоровых и пораженных тканях, а также для совершенствования методик анализа больших количеств мРНК быстро и экономично.

Понимание основных функций и механизмов локального и системного воздействия мРНК – необходимое условие для их практического использования в лечении различных заболеваний. Терапевтическая стратегия предполагает нормализацию экспрессии мРНК, за счет ингибирования в случае неадекватной гиперэкспрессии, или же заместительное введение при снижении продукции. Применение мРНК в терапевтических целях требует решения целого ряда проблем. Большинство существующих методик, обеспечивающих изменения экспрессии мРНК, базируются на экспериментальных данных. Причем во многих случаях речь идет о сердечно-сосудистых моделях *in vitro*. Поэтому необходимы дополнительные экспериментальные, а в дальнейшем клинические исследования. Используемые для модуляции активности мРНК антисенс-методики также нуждаются в дальнейшем изучении и развитии.

Учитывая сложность и многочисленность мРНК, вовлеченных в регуляцию сердечно-сосудистой системы при различных заболеваниях, не исключено, что и терапия таких комплексных, многоуровневых нарушений окажется более сложной, чем, например, терапия опухоли, когда патологический процесс связан с единственной онкогенной мРНК. Серьезные основания для дальнейших исследований предполагают данные L. Zhang и соавторов [20], в частности, по вопросу, насколько мРНК экзогенного происхождения, полученные с пищей, способны контролировать экспрессию генов-мишеней у млекопитающих, внося поправки в их генетическую программу. С практической точки зрения выяснение механизмов проникновения растительных мРНК в организм животных в неизмененном виде представляется серьезной перспективой для новых терапевтических стратегий в виде специальных диет, использования лекарственных растений для разработки фармакогенетических препаратов и усовершенствования путей их адресной доставки.

Литература

1. Попович И.М. Роль микрорибонуклеиновых кислот -143/145 в развитии внутрисстенного рестеноза // Кардиология. – 2011. – № 9.
2. Adachi T., Nakanishi M., Otsuka Y. et al. Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction // Clin. Chem. – 2010.
3. Ai J., Zhang R., Li Y. et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction in humans // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2010. – Vol. 391. – P. 73–77.
4. Ambros V., Chen X. The regulation of genes and genomes by small RNAs // Development. – 2007. – 134. – P. 1635–1641.
5. Bostjancic E., Zidar N., Stajer D., Glavac D. MicroRNAs miR1, miR133a, miR133b and miR208 are dysregulated in human myocardial infarction // Cardiology. – 2010. – Vol. 115. – P. 163–169.
6. Condorelli G., Latronico M., Dorn G.W. microRNAs in heart disease: putative novel therapeutic targets? // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 649–658.
7. Dimmeler S., Zeiher A. Circulating microRNAs: novel biomarkers for cardiovascular disease? // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 32. – P. 2705–2707.
8. Dong S., Cheng Y., Yang J. et al. Delphin, and chunxiang zhang microRNA expression signature and the role of MicroRNA-21 in the early phase of acute myocardial infarction // J. Biol. Chem. – 2009. – Vol. 284 (43). – P. 29514–29525.
9. Fish J.E., Santoro M.M., Morton S.U. et al. Deepak Srivastava miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity // Dev. Cell. – 2008. – Vol. 15 (2). – P. 272–284.
10. Li Y., Song Y.-H., Li F. et al. MicroRNA-221 regulates high glucose-induced endothelial dysfunction // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2009. – Vol. 381 (1). – P. 81–83.
11. Ren X.P., Wu J., Wang X. et al. MicroRNA-320 is involved in the regulation of cardiac ischemia/reperfusion injury by targeting Hsp20 // Circulation. – 2009. – 119 (17). – P. 2357–2366.
12. D'Alessandra Y., Devanna P., Limana F. et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 32. – P. 2765–2773.
13. Tang Y., Zheng J., Sun Y. et al. MicroRNA-1 regulates cardiomyocyte apoptosis by targeting Bcl-2 // Int. Heart J. – 2009. – Vol. 50. – P. 377–387.
14. Thum T., Gross C., Fiedler J. et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts // Nature. – 2008. – Vol. 456. – P. 980–984.
15. Skog J., Wurdinger T., van Rijn S. et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumor growth and provide diagnostic biomarkers // Nat. Cell. Biol. – 2008. – Vol. 10. – P. 1470–1476.
16. Tijssen A.J., Creemers E.E., Moerland P.D. et al. Mir423-5p as a circulating biomarker for heart failure // Circ. Res. – 2010. – Vol. 106. – P. 1035–1039.
17. Wang G.K., Zhu J.Q., Zhang J.T. et al. Circulating microRNA: novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 659–666.
18. Xu C., Lu Y., Pan Z. et al. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing effects on apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and caspase-9 in cardiomyocytes // J. Cell. Science. – 2007. – Vol. 120 (17). – P. 3045–3052.
19. Yu S., Li G. MicroRNA Expression and function in cardiac ischemic injury // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2010. – Vol. 3 (3). – P. 241–245.
20. Zhang L., Hou D., Chen H. et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA // Cell Research. – 2012. – Vol. 22. – P. 107–127.

Поступила 11.07.2012 г.

Significance of micro-RNAs for cardiovascular pathology

M.I. Lutai, A.F. Lysenko, G.D. Telegeyev, M.V. Dybkov

Review concerns the novel scientific approach studying the importance of micro-RNAs (miRs) as the putative novel markers and therapeutic targets in cardiovascular pathology. MiRs were first described in nematode worm only in 1993. Then in a very short period of time their presence was documented in variety of plants, animals, viruses. Up to date over 700 miRs have been registered in humans in the central database of the Wellcome Trust Sanger Institute. MicroRNAs are short, 19-24-nucleotide-long non-coding RNAs involved in the control of gene expression, which as it seems can play an important role in developmental biology and regulation of many physiological and pathological processes in the adult organisms, including cardiovascular system. The article contains information about biogenesis of miRs, supposed mechanism of action, cardiac-expressed molecules (miR-1, -133, -206, -208), as well as miRs, which probably play a significant role in maintaining endothelial homeostasis (miR-143/145, -126, -92 cluster). According to the latter data, miRNAs have been implicated in myocardial hypertrophy, fibrosis, and vascular disease. The detection and quantification of circulating microRNAs may represent a novel noninvasive tool to detect and monitor disease activity. Recently, miRNAs have received much attention regarding their suitability as biomarkers for disease, for example, myocardial infarction.