

МикроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением

Т.А. ШВАНГИРАДЗЕ, И.З. БОНДАРЕНКО, Е.А. ТРОШИНА, М.В. ШЕСТАКОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

По всему миру неуклонно продолжает увеличиваться число пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД-2), ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Несмотря на длительные годы изучения ожирения и сопутствующих заболеваний, молекулярно-генетические основы развития данных патологических состояний до сих пор остаются предметом многочисленных исследований. Результаты недавних исследований указывают на причастность микроРНК в качестве динамических модификаторов патогенеза различных патологических состояний, в том числе ожирения, СД-2 и ССЗ. МикроРНК участвуют в различных биологических процессах, лежащих в основе развития ССЗ, включая дисфункцию эндотелия, адгезию клеток, формирование и разрыв атеросклеротической бляшки. Некоторые из них рассматриваются как потенциальные чувствительные диагностические маркеры ишемической болезни сердца, а также острого инфаркта миокарда. В организме человека обнаружено около 1000 микроРНК. Определено, что микроРНК регулируют 30% всех генов человека. Среди них насчитывается около 50 циркулирующих микроРНК, предположительно, ассоциированных с ССЗ. В данном обзоре приведены сведения по участию некоторых микроРНК в различных патологических и физиологических состояниях ассоциированных с ССЗ при СД и ожирении. Расширенное и точное понимание функции микроРНК в генных регуляторных сетях, связанных с риском развития сердечно-сосудистых осложнений ожирения, позволит выявить новые механизмы развития заболевания, прогнозировать развитие заболевания и выработать инновационные терапевтические стратегии.

Ключевые слова: микроРНК, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания.

MiRNAs in the diagnosis of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes mellitus and obesity

T.A. SHVANGIRADZE, I.Z. BONDARENKO, E.A. TROSHINA, M.V. SHESTAKOVA

Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Worldwide, the number of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), obesity, and cardiovascular diseases (CVD) continues to increase steadily. Despite long-term studies of obesity and concomitant diseases, the molecular genetic bases for the development of these pathological conditions have remained the subject of numerous investigations so far. Recent investigations point to the involvement of miRNAs as dynamic modifiers of the pathogenesis of various pathological conditions, including obesity, T2DM, and CVD. MicroRNAs are involved in various biological processes underlying the development of CVDs, including endothelial dysfunction, cell adhesion, and atherosclerotic plaque formation and rupture. Some of them are considered as potential sensitive diagnostic markers of coronary heart disease and acute myocardial infarction. Approximately 1,000 microRNAs are found in the human body. It has been determined that miRNAs regulate 30% of all human genes. Among them there are about 50 circulating miRNAs presumably associated with cardiovascular diseases. This review provides recent data on the participation of some miRNAs in various pathological and physiological states associated with CVD in DM and obesity. An extended and exact understanding of the function of miRNAs in the gene regulatory networks associated with cardiovascular risk in obesity will be able to reveal new mechanisms for the progression of disease, to predict its development, and to elaborate innovative therapeutic strategies.

Keywords: miRNAs, obesity, diabetes, cardiovascular diseases.

АГ — артериальная гипертония

АД — артериальное давление

АСБ — атеросклеротическая бляшка

АТ II — ангиотензин II

ГМК — гладкие мышечные клетки

ДЭ — дисфункция эндотелия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМТ — индекс массы тела

ИР — инсулинорезистентность

КМЦ — кардиомиоциты

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ОИМ — острый инфаркт миокарда

ОХС — общий холестерин

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД-2 — сахарный диабет 2-го типа

СН — сердечная недостаточность

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ХС — холестерин

ЭТ-1 — эндотелин-1

ЭК — эндотелиальные клетки

По всему миру неуклонно продолжает увеличиваться число пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД-2), ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1980 г. число лиц с ожирением увеличилось более чем в 2 раза. По данным за

2014 г., более 1,9 млрд людей старше 18 лет имеют избыточную массу тела, из них более чем у 600 млн диагностировано ожирение (индекс массы тела — ИМТ более 30 кг/м²) [1]. Распространенность ССЗ, приводящая к инвалидизации или преждевременной смерти, среди пациентов с СД-2 и ожирением крайне

высока [2]. По данным IDF Diabetes Atlas (7th edition, 2015), СД диагностирован у 415 млн человек, большинство из которых имеют ожирение. Еще у 316 млн лиц регистрируется нарушение толерантности к глюкозе. Эти пациенты, как правило, имеют ожирение или находятся в зоне риска его развития. Ни в одной стране мира, в том числе индустриально развитых, пока не удается остановить рост числа лиц с заболеваниями сердца и артерий при СД-2 и ожирении.

Несмотря на долгие годы изучения ожирения и сопутствующих заболеваний, молекулярно-генетические основы развития данных патологических состояний до сих пор остаются предметом многочисленных исследований. Вероятно, патологическая взаимосвязь этих составляющих определяется индивидуальными молекулярно-генетическими факторами [3].

Недавние исследования указывают на причастность микроРНК в качестве динамических модификаторов патогенеза различных патологических состояний, в том числе ожирения, СД-2 и ССЗ. МикроРНК представляют собой отдельный класс молекул РНК, играющих ключевую роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [4].

МикроРНК участвуют в различных биологических процессах, лежащих в основе развития ССЗ, включая дисфункцию эндотелия (ДЭ), адгезию клеток, формирование и разрыв атеросклеротической бляшки (АСБ) [5]. Некоторые из них рассматриваются как потенциальные чувствительные диагностические маркеры ишемической болезни сердца (ИБС), а также острого инфаркта миокарда (ОИМ).

МикроРНК определяются в различных биологических жидкостях [6], что делает их привлекательными биомаркерами для диагностики и прогнозирования развития заболеваний, а также эффективности их лечения. Функции микроРНК разнообразны. Отдельно взятое микроРНК может воздействовать и регулировать сотни генов. Это осуществляется взаимодействием с частично комплементарными участками, расположенными в 3'-концевых нетранслируемых последовательностях (3' UTR) матричной РНК (мРНК) [7].

МикроРНК как циркулирующие биомаркеры продемонстрировали диагностические и прогностические возможности в онкологической практике, в частности при диффузной В-клеточной лимфоме [8], немелкоклеточных карциномах легких [9].

Ряд исследований указывают на различия в экспрессии некоторых микроРНК в плазме пациентов с СД-2 по сравнению с группой здорового контроля [10].

В организме человека обнаружено около 1000 микроРНК. Определено, что микроРНК регулируют 30% всех генов человека [11]. Среди них насчитывается около 50 циркулирующих микроРНК, предположительно, ассоциированных с ССЗ [12].

Кроме того, активно проводятся исследования, направленные на изучение профиля микроРНК у лиц с ожирением и СД-2 [13].

Артериальная гипертензия (АГ). Характеризуется повышением систолического артериального давления (АД) более 140 мм рт.ст. или диастолического АД более 90 мм рт.ст. У пациентов с АГ повышен риск развития ССЗ и хронической сердечной недостаточности (СН) [14]. Эссенциальная АГ является по природе идиопатической, в основе ее развития лежат два основных механизма: повышение сосудистого тонуса и гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Повышенная активация РААС зачастую определяется у лиц с ожирением. Считается, что ангиотензин II (АТ II) играет важную роль в развитии ожирения, способствует росту и дифференциации адипоцитов, увеличивает синтез, поглощение и накопление жирных кислот и триглицеридов и, вероятно, замедляет липолиз [15]. АТ II стимулирует рост и дифференцировку преадипоцитов; влияет на крово-

ток в жировой ткани, симпатическую активность в ней; тормозит липолиз, стимулирует липогенез, снижает инсулинзависимое поглощение глюкозы, увеличивает глюконеогенез в печени и гликогенолиз [16]. Результаты исследований влияния АТ II на массу тела носят противоречивый характер. Генетически обусловленная повышенная экспрессия ангиотензиногена в жировой ткани может приводить к локальному избыточному развитию жировой ткани [17]. В то же время компоненты РААС, синтезируемые в жировой ткани, могут играть существенную роль в развитии АГ при ожирении. При оценке влияния алиментарно индуцированного ожирения на активность системной и локальной РААС показано, что среднесуточные уровни АД и активность компонентов РААС (ангиотензиноген плазмы, АТ II) выше в группе крыс, у которых прибавка массы тела была наиболее значимой. Следует отметить, что экспрессия ангиотензиногена в жировой ткани у склонных к ожирению крыс также выше [18].

Медиальный слой артерий и вен представлен гладкими мышечными клетками (ГМК). Дифференцированные ГМК пластичны и проявляют либо пролиферативные, либо сократительные свойства, которые влияют на функцию сосудов в условиях нормы и патологии [19]. МикроРНК активно участвуют в транскрипционной регуляции развития ГМК сосудов, их фенотипа и функции в условиях развития сосудистой патологии. [20].

Ожирение и СД-2. СД-2 характеризуется нарушением углеводного обмена и приводит к прогрессирующей периферической инсулинорезистентности (ИР) в сочетании с патологической секрецией инсулина поджелудочной железой. Как правило, СД-2 диагностируется у лиц с ожирением, ведущих малоподвижный образ жизни. Пациенты с СД-2 имеют повышенный риск развития ССЗ [21], у них часто встречаются и другие сопутствующие заболевания, такие как АГ, дислипидемии и ожирение, которые также повышают риск развития ССЗ и СН. Длительно существующая гипергликемия способствует развитию макро- и микрососудистых осложнений. Прогрессирующий атеросклероз и АГ, часто встречающиеся у больных СД-2, приводят к развитию макрососудистых осложнений, таких как поражение сосудов миокарда, головного мозга и нижних конечностей [14].

Сердечно-сосудистые осложнения СД-2 часто бывают не диагностируемыми на ранних или субклинических этапах развития вследствие отсутствия патогномичных признаков. Ранняя стадия ССЗ обычно протекает бессимптомно, и все изменения миокарда происходят на молекулярном уровне. На данном этапе наблюдаются незначительные изменения в структуре и функции и миокарда. Такие изменения обмена веществ, как гипергликемия, гиперлипидемия, хроническое воспаление и ИР, выявляемые при СД-2, запускают серию молекулярных изменений в миокарде. Эти молекулярные изменения характеризуются увеличением циркулирующих свободных жирных кислот; усилением окислительного стресса, увеличением концентрации конечных продуктов гликолиза; ДЭ; активацией протеинкиназы С, изменением кальциевого гомеостаза. Эти изменения также вызывают нарушение регуляции различных молекулярных путей, ведущих к ускорению апоптоза, снижению репаративного ангиогенеза, нарушению электрической проводимости и неадекватному ремоделированию сосудов и миокарда [22].

Крайне важно определение ранних биомаркеров, поскольку ранняя диагностика данных патологических состояний позволила бы оказывать непосредственное влияние на прогноз заболеваний.

Определение новых терапевтических мишеней не менее актуально. Различные исследования сосредоточены на выявлении специфичных микроРНК в качестве диагностических и терапевтических мишеней, участвующих в развитии симптомов и сердечно-сосудистых осложнений СД-2.

Непрерывное осуществление сократительных движений миокардом требует большого количества субстрата для производства энергии и является чувствительным к расстройствам обмена

Сведения об авторах:

Бондаренко Ирина Зиятовна — д.м.н., г.н.с. отд-ния кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии

Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., проф., зав. отд-нием терапии с группой ожирения

Шестакова Марина Владимировна — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, директор Института диабета

Контактная информация:

Шванцарадзе Теона Альбертовна — аспирант; 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; e-mail: Teona.endo@gmail.com

веществ [23]. Транскрипты мРНК, кодирующие 3 миокардиальных сократительных миозиновых белков тяжелой цепи (Myh6, Myh7 и Myh7b), кодируются микроРНК-208a, MIR-208b и MIR-499 соответственно. Эти микроРНК необходимы для управления сократимостью сердца в ответ на патологическое гипертрофическое ремоделирование. Это действие частично опосредуется MED13, компонент медиатора транскрипционного комплекса. Ингибирование MIR-208a приводит к усилению активности Med13 транскрипта в сердце и значительно снижает увеличение массы тела у мышей, получавших питание с высоким содержанием жиров [24]. Трансгенное увеличение экспрессии Med13 в миокарде мышей увеличивает уровень базального метаболизма, оцененного изменениями потребления O_2 и производством CO_2 , а также снижает общую массу жира при эукалорийном питании и диете с высоким содержанием жиров. Напротив, подавление Med13 в сердце провоцирует увеличение массы тела у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров. Это исследование демонстрирует влияние микроРНК миокарда на метаболизм всего тела с помощью регуляции Med13 и предлагает новый механизм, посредством которого сократимость миокарда и энергообмен в сердце взаимосвязаны с энергетическим гомеостазом организма в целом. Вероятно, в подобном регуляторном пути задействованы и дополнительные гены-мишени.

ДЭ. Известно, что ДЭ является инициирующим фактором развития атеросклеротического поражения сосудов. Эндотелий состоит из слоя эндотелиальных клеток (ЭК) и способствует поддержанию гомеостаза сосудов. ЭК контролируют сбалансированное высвобождение различных факторов сужения или расширения сосудов, таких как эндотелин-1 (ЭТ-1) или эндотелиальная синтаза оксида азота (NO). ЭК регулируют процессы коагуляции, фибринолиза, а также различные про- или противовоспалительные процессы [25].

Вместе с тем поддержание нормального уровня глюкозы в крови имеет решающее значение для гомеостаза и выживания клеток. Метаболизм глюкозы в организме человека строго регулируется рядом белков, включая инсулин и глюкагон. ИР, характерная для СД-2, сопровождается снижением синтеза NO и увеличением продукции ЭТ-1, что лежит в основе развития ДЭ при ИР. В настоящее время считается, что ДЭ и ИР зачастую являются сочетанными состояниями и служат причиной повышенного риска развития ССЗ у пациентов с СД-2 [5].

МикроРНК-1 является важным регулятором развития сердечно-сосудистой системы. Измененная экспрессия микроРНК-1 встречается при различных ССЗ и играет значительную роль в их развитии [26]. Например, повышенная экспрессия микроРНК-1 зарегистрирована среди пациентов с ИБС [27], когда как снижение экспрессии микроРНК-1 ассоциировалось с гипертрофией миокарда [28].

Кроме того, микроРНК-1 участвует в регуляции степени экспрессии ЭТ-1 посредством стимуляции целевого гена [29]. В условиях гипергликемии отмечается снижение экспрессии микроРНК-1 в сочетании с повышением уровня ЭТ-1, что отчасти может лежать в основе развития ДЭ при СД-2 [30].

Механическое воздействие кровотока на стенки сосудов, известное как напряжение сдвига, непосредственно влияет на регуляцию состояния сосудистой стенки и экспрессии ряда генов в ЭК. Общеизвестно, что низкое напряжение сдвига необходимо для поддержания гомеостаза сосудов, в то время как повышение напряжения сдвига приводит к нарушению функции ЭК.

МикроРНК-21, обильно экспрессируемая в ЭК, активно участвует в гомеостазе ЭК. Повышение экспрессии микроРНК-21 в ЭК ассоциировалось со снижением пролиферации и миграции ЭК, а также снижением тубулогенеза, в то время как ингибирование микроРНК-21 приводило к противоположным эффектам, демонстрируя ангиогенную функцию микроРНК-21 [31]. МикроРНК-21 также определяется в циркулирующей крови. Результаты исследований указывают на сниженную экспрессию микроРНК-21 у пациентов с СД-2 по сравнению с группой контроля [32].

Согласно данным других авторов увеличение экспрессии микроРНК-21 может быть характерно для пациентов с ИБС по сравнению с группой контроля [33]. Эти изменения авторы связывают с участием микроРНК-21 в развитии дисфункции ангио-

генных прогениторных клеток в исследованиях как *in vivo*, так и *in vitro*.

Гиперлипидемия. Повышенные уровни в сыворотке крови холестерина (ХС) и других липидов в широком смысле обозначаются как гиперлипидемия. Дислипидемия, т.е. увеличение отношения липопротеины низкой плотности (ЛПНП)/липопротеины высокой плотности (ЛПВП), является мощным индикатором риска развития ССЗ [14]. Пациенты с повышенным уровнем общего ХС (ОХС) или ЛПНП имеют более высокий риск развития ИБС [5].

Предполагается, что регулирование уровней липидов в сыворотке крови происходит при непосредственном участии некоторых печеночных микроРНК. Например, торможение микроРНК-33a/b приводит к увеличению концентрации ОХС и ЛПВП [34]. МикроРНК-122, обильно экспрессируемый в печени, в нескольких исследованиях продемонстрировал снижение уровня ОХС при использовании антагонистических препаратов [35].

Атеросклероз. АГ и гиперлипидемия вносят значительный вклад в формирование и прогрессирование АСБ. В патогенезе атеросклероза и сосудистых заболеваний участвуют ДЭ вследствие гипергликемии и гиперлипидемии и иммунное воспаление, опосредованное макрофагами и Т-клетками [14].

Одни из важных этапов развития атеросклероза — накопление ХС макрофагами. Под воздействием ДЭ, цитокинов и вазоактивных пептидов, таких как α -фактор некроза опухоли и АТ II, активируются различные молекулы адгезии. Эти молекулы способствуют адгезии лейкоцитов, преимущественно моноцитов, на поверхности эндотелия и их миграции в сосудистую стенку. Здесь моноциты под воздействием макрофагального колониестимулирующего фактора дифференцируются в макрофаги, способные к захвату модифицированных частиц липопротеинов. Макрофаги, образуя «пенистые» клетки, высвобождают провоспалительные цитокины и факторы роста. Кроме того, значительную роль в формировании и прогрессировании развития АСБ играют миграция и пролиферация ГМК сосудов [36].

АГ и гиперлипидемия вносят значительный вклад в процесс формирования АСБ, равно как и микроРНК, которые регулируют эти процессы. Определена защитная роль микроРНК-21 в отношении апоптоза кардиомиоцитов (КМЦ), индуцированного ишемией и/или гипоксией при реперфузии, зависящая от гомолога фосфатазы и ангиотензина и специфического пути серин/треонинпротеинкиназного РКВ/Акт [37].

Образование АСБ в коронарных сосудах препятствует притоку крови к миокарду, что приводит к транзиторным приступам ишемии КМЦ и часто клинически представляет стенокардию. КМЦ обладают индуцируемыми защитными механизмами, способными ослабить повреждение, вызванное ишемией миокарда [5], поэтому тщательное изучение участия микроРНК в этих внутренних защитных механизмах может обеспечить новые терапевтические мишени для снижения риска развития осложнений после инфаркта миокарда.

МикроРНК-133, экспрессируемая в сосудистой сети в большом количестве, подавляется при повреждении сосудов, а также в пролиферирующих ГМК сосудов. При участии микроРНК-133 ухудшается пролиферация ГМК сосудов, что указывает на непосредственное его участие в развитии ССЗ [38].

В регуляции ГМК сосудов также задействована микроРНК-21, которая уменьшает их пролиферацию и способствует развитию апоптоза. [39]. Экспрессия микроРНК-21 значительно повышена в АСБ [40].

Дестабилизация/разрыв АСБ и микроРНК. Изъявленная АСБ представляет собой бляшку с интенсивным кровоснабжением и скоплением в ней липидов, покрытых сверху тонкой фиброзной пленкой. В уязвимой АСБ содержатся многочисленные воспалительные макрофаги и ГМК. Эти характеристики указывают на склонность АСБ к разрыву, что является основой патогенеза острого коронарного синдрома [5].

Показано, что экспрессия микроРНК-133 повышена у пациентов с клинической симптоматикой атеросклероза по сравнению с таковой у пациентов с бессимптомным его течением, косвенно указывая на нестабильность АСБ [41]. Экспрессия ми-

короРНК-21 весомо повышена в макрофагах у пациентов с некальцифицированными АСБ по сравнению с таковой у пациентов с кальцифицированными АСБ или группой контроля. Таким образом, повышение экспрессии микроРНК-21 может указывать на нестабильность АСБ [42].

Ремоделирование миокарда. ССЗ различного происхождения связаны общим гистологическим признаком — смертью КМЦ, обусловленным компенсаторным патологическим ремоделированием и минимальным функциональным восстановлением. МикроРНК глубоко вовлечены в процессы восстановления и ремоделирования миокарда в ответ на повреждение, и воздействие на них может быть достаточным для управления развитием СН и смертельных осложнений [14].

Увеличение спроса на сократительную способность миокарда в условиях системной АГ или в ответ на потерю части жизнеспособных КМЦ запускает патологическую гипертрофию КМЦ и интерстициальный фиброз. Этот компенсаторный гиперτροφический ответ сохраняет сердечный выброс в условиях патологии и сопровождается дисрегуляцией микроРНК. Экспрессия микроРНК-21 — одна из наиболее значительно повышенных в моделях грызунов с гипертрофией миокарда [43]. Применение фармакологических антагонистов микроРНК-21 проявляется в уменьшении гипертрофии и фиброза, что приводит к улучшению функций миокарда [44]. Следует отметить, что генетическое устранение микроРНК-21 не является достаточным, чтобы уменьшить степень гипертрофии и фиброза в ответ на различные стрессовые раздражители [45]. Эти принципиальные различия между патологической реакцией после генетической потери или фармакологического ингибирования микроРНК-21 может отражать уникальные лекарственные эффекты микроРНК-21, различия между конститутивной и временной потерей микроРНК-21. Кроме того, такие различия можно объяснить использованием различных химических анти-микроРНК, которые различаются по длине нуклеотидов и химическому составу.

Описанные факторы, влияющие на развитие ССЗ при СД-2 и ожирении, лишь отчасти отражают важность и драматизм этого влияния. Метаболизм глюкозы и ИР тесно связаны с функцией β -клеток поджелудочной железы, печенью, скелетными мышцами. В свою очередь ряд микроРНК вносит значительный вклад в метаболизм глюкозы в организме больного СД. Недавние исследования показывают участие микроРНК и в липидном обмене.

Ввиду высокой стабильности в циркулирующей крови (микроРНК не подвержены разрушению под воздействием РНКазы) эти частицы имеют большой потенциал в качестве новых биомаркеров, в том числе ССЗ. Например, микроРНК-208a и микроРНК-1 являются наиболее перспективными микроРНК ранней и точной диагностики ОИМ. Эти микроРНК в избытке экспрессируются в миокарде и редко обнаруживаются в плазме здорового человека [46].

Наряду с этим циркулирующие микроРНК-133a и микроРНК-208b у больных ОИМ связаны с повышением смертности от всех причин в течение 6 мес. Эти микроРНК могут служить критерием прогноза заболевания [47].

Тем не менее в настоящее время большинство исследований проведены на относительно небольших выборках пациентов. Зачастую остается неясно, является ли изменение уровня микроРНК причиной или следствием описанных патологических состояний.

Поскольку показано, что микроРНК являются важнейшими регуляторами многих биологических процессов, неизменно растет число экспериментальных исследований с использованием химически синтезированных олигонуклеотидов, ингибирующих или стимулирующих экспрессию различных микроРНК, таким образом показывая потенциал микроРНК как новых терапевтических мишеней.

Расширенное и точное понимание функции микроРНК в генных регуляторных сетях, связанных с риском развития ССЗ при ожирении и СД, позволит разработать новые инновационные терапевтические стратегии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Obesity and overweight. 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;129(3):e28–e292. doi:10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
3. Avrahami D, Kaestner KH, editors. Epigenetic regulation of pancreas development and function. *Seminars in cell & developmental biology*; 2012: Elsevier.
4. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281–297. doi:10.1016/s0092-8674(04)00045-5
5. Nishiguchi T, Imanishi T, Akasaka T. MicroRNAs and cardiovascular diseases. *BioMed Res Int*. 2015;2015.
6. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, How Huang K, Jen Lee M, et al. The MicroRNA Spectrum in 12 Body Fluids. *Clin Chem*. 2010;56(11):1733–1741. doi:10.1373/clinchem.2010.147405
7. Ishida M, Shimabukuro M, Yagi S, Nishimoto S, Kozuka C, Fukuda D et al. *MicroRNA-378 regulates adiponectin expression in adipose tissue: a new plausible mechanism*. 2014; e11537
8. Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008;141(5):672–675. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x
9. Silva J, Garcia V, Zaballos A, Provencio M, Lombardia L, Almonacid L, et al. Vesicle-related microRNAs in plasma of nonsmall cell lung cancer patients and correlation with survival. *Eur Respir J*. 2010;37(3):617–623. doi:10.1183/09031936.00029610
10. Hoheisel JD, Wang X, Sundquist J, Zöller B, Memon AA, Palmér K et al. Determination of 14 Circulating microRNAs in Swedes and Iraqis with and without Diabetes Mellitus Type 2. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e86792. doi:10.1371/journal.pone.0086792
11. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engle P, Grimson A, Schelter JM, Castle J et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*. 2005;433(7027):769–773. doi:10.1038/nature03315
12. Sayed ASM, Xia K, Salma U, Yang T, Peng J. Diagnosis, Prognosis and Therapeutic Role of Circulating miRNAs in Cardiovascular Diseases. *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23(6):503–510. doi:10.1016/j.hlc.2014.01.001
13. Wu L, Dai X, Zhan J, Zhang Y, Zhang H, Zhang H et al. Profiling peripheral microRNAs in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Appl. 2015;123(7):580–585*. doi:10.1111/apm.12389
14. Quiat D, Olson EN. MicroRNAs in cardiovascular disease: from pathogenesis to prevention and treatment. *J Clin Invest*. 2013;123(1):11–18. doi:10.1172/jci62876

15. Шестакова М.В. Активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) жировой ткани: метаболические эффекты блокады РАС. *Ожирение и метаболизм*. 2011;8(1):21-25. doi:10.14341/2071-8713-5187
16. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2006;(1):6-13 doi:10.14341/2071-8713-4937]
17. Goossens GH, Blaak EE, van Baak MA. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obes Rev*. 2003;4(1):43-55. doi:10.1046/j.1467-789X.2003.00091.x
18. Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A et al. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2004;287(4):R943-R9. doi:10.1152/ajpregu.00265.2004
19. Owens GK. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. *Physiol Rev*. 1995;75(3):487-517.
20. Ruhrberg C, Albinsson S, Skoura A, Yu J, DiLorenzo A, Fernandez-Hernando C, et al. Smooth Muscle miRNAs Are Critical for Post-Natal Regulation of Blood Pressure and Vascular Function. *PLoS ONE*. 2011;6(4):e18869. doi:10.1371/journal.pone.0018869
21. Kannel WB. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241(19):2035-2038. doi:10.1001/jama.1979.03290450033020
22. Liu J-W, Liu D, Cui K-Z, Xu Y, Li Y-B, Sun Y-M, et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Communications*. 2012;427(3):441-443. doi:10.1016/j.bbrc.2012.09.058
23. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and Therapeutic Implications. *Endocrine Rev*. 2004;25(4):543-567. doi:10.1210/er.2003-0012
24. Grueter CE, van Rooij E, Johnson BA et al. A Cardiac MicroRNA Governs Systemic Energy Homeostasis by Regulation of MED13. *Cell*. 2012;149(3):671-683. doi:10.1016/j.cell.2012.03.029
25. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома?. *Российский медицинский журнал*. 2001;9(2):88-90.
26. Sayed D, Hong C, Chen IY, Lypow J, Abdellatif M. MicroRNAs Play an Essential Role in the Development of Cardiac Hypertrophy. *Circ Res*. 2007;100(3):416-424. doi:10.1161/01.res.0000257913.42552.23
27. Yang B, Lin H, Xiao J, Lu Y, Luo X, Li B et al. The muscle-specific microRNA miR-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting GJA1 and KCNJ2. *Nature Med*. 2007;13(4):486-491. doi:10.1038/nm1569
28. Carè A, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Addario A, Gallo P et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nature Med*. 2007;13(5):613-518. doi:10.1038/nm1582
29. Jacobs ME, Wingo CS, Cain BD. An emerging role for microRNA in the regulation of endothelin-1. *Frontiers in Physiology*. 2013;4. doi:10.3389/fphys.2013.00022
30. Feng B, Cao Y, Chen S, Ruiz M, Chakrabarti S. miRNA-1 regulates endothelin-1 in diabetes. *Life Sci*. 2014;98(1):18-23. doi:10.1016/j.lfs.2013.12.199
31. Capogrossi M, Sabatel C, Malvaux L, Bovy N, Deroanne C, Lambert V et al. MicroRNA-21 Exhibits Antiangiogenic Function by Targeting RhoB Expression in Endothelial Cells. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e16979. doi:10.1371/journal.pone.0016979
32. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M et al. Plasma MicroRNA Profiling Reveals Loss of Endothelial MiR-126 and Other MicroRNAs in Type 2 Diabetes. *Circ Res*. 2010;107(6):810-817. doi:10.1161/circresaha.110.226357
33. Fleissner F, Jazbutyte V, Fiedler J, Gupta SK, Yin X, Xu Q et al. Short Communication: Asymmetric Dimethylarginine Impairs Angiogenic Progenitor Cell Function in Patients With Coronary Artery Disease Through a MicroRNA-21-Dependent Mechanism. *Circ Res*. 2010;107(1):138-143. doi:10.1161/circresaha.110.216770
34. Rayner KJ, Suarez Y, Davalos A, Parathath S, Fitzgerald ML, Tamehiro N et al. MiR-33 Contributes to the Regulation of Cholesterol Homeostasis. *Science*. 2010;328(5985):1570-1573. doi:10.1126/science.1189862
35. Esau C, Davis S, Murray SF, Yu XX, Pandey SK, Pear M et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab*. 2006;3(2):87-98. doi:10.1016/j.cmet.2006.01.005
36. Doran AC, Meller N, McNamara CA. Role of Smooth Muscle Cells in the Initiation and Early Progression of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(5):812-819. doi:10.1161/atvbaha.107.159327
37. Yang Q, Yang K, Li A. MicroRNA21 protects against ischemia reperfusion and hypoxia reperfusion induced cardiocyte apoptosis via the phosphatase and tensin homolog/aktdependent mechanism. *Mol Med Rep*. 2014;9:2213-2220.
38. Torella D, Iaconetti C, Catalucci D, Ellison GM, Leone A, Waring CD et al. MicroRNA-133 Controls Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switch In Vitro and Vascular Remodeling In Vivo. *Circ Res*. 2011;109(8):880-893. doi:10.1161/circresaha.111.240150
39. Ji R, Cheng Y, Yue J, Yang J, Liu X, Chen H et al. MicroRNA Expression Signature and Antisense-Mediated Depletion Reveal an Essential Role of MicroRNA in Vascular Neointimal Lesion Formation. *Circ Res*. 2007;100(11):1579-1588. doi:10.1161/circresaha.106.141986
40. Raitoharju E, Lyytikäinen L-P, Levula M, Oksala N, Mennander A, Tarkka M, et al. miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):211-217. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.020
41. Cipollone F, Felicioni L, Sarzani R, Uchino S, Spigonardo F, Mandolini C, et al. A Unique MicroRNA Signature Associated With Plaque Instability in Humans. *Stroke*. 2011;42(9):2556-2563. doi:10.1161/strokeaha.110.597575
42. Fan X, Wang E, Wang X, Cong X, Chen X. 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. *Exper Mol Pathol*. 2014;96(2):242-249. doi:10.1016/j.yexmp.2014.02.009

43. van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, Williams AH, McAnally J, Gerard RD et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(48):18255-18260.
doi:10.1073/pnas.0608791103
44. Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Bussen M et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature*. 2008;456(7224):980-984.
doi:10.1038/nature07511
45. Patrick DM, Montgomery RL, Qi X, Obad S, Kauppinen S, Hill JA et al. Stress-dependent cardiac remodeling occurs in the absence of microRNA-21 in mice. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3912-3916.
doi:10.1172/jci43604
46. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*. 2010;31(6):659-666.
doi:10.1093/eurheartj/ehq013
47. Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, Bang C, Bauersachs J, Bethmann K et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):872-875.
doi:10.1016/j.yjmcc.2011.07.011

Поступила 19.04.2016