

Потенциальная роль микроРНК при кальцинозе сосудов

Ибрагимова А. Г.^{1,2}, Шахмаева К. Р.¹, Станишевская И. Е.¹, Шиндяпина А. В.^{2,3}

МикроРНК представляют собой класс эндогенных некодирующих РНК длиной 17-25 нуклеотидов, участвующих в регуляции экспрессии генов. В последнее время появляется все больше работ, подчеркивающих важную роль микроРНК в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Механизмы развития кальциноза включают нарушение в регуляции метаболизма кальция и фосфата, активацию сигнальных путей, регулирующих формирование костной ткани, и подавление сигнальных путей, ответственных за поддержание фенотипа гладкомышечных клеток. Участие микроРНК было продемонстрировано для каждого из перечисленных механизмов, что подчеркивает существенный вклад микроРНК в развитие кальциноза кровеносных сосудов. В данном обзоре обобщены научные данные по микроРНК, которые, как доказано, участвуют в развитии кальциноза *in vitro* и *in vivo*, их мишени и механизмы действия, а также собраны последние достижения в исследованиях микроРНК в контексте сосудистой кальцификации и обсуждается возможность их применения для ранней диагностики и терапии кальциноза при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: микроРНК, сердечно-сосудистые заболевания, биомаркеры, кальциноз, диагностика, ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке компании ООО "Майн-Женикс" и Института Биохимической технологии и Нанотехнологий (ИБХТН) РУДН.

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия; ²ООО "МайнЖеникс", Москва, Россия; ³Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, USA.

Ибрагимова А. Г.* — аспирант; генеральный директор, ORCID: 0000-0002-5379-6650, Шахмаева К. Р. — магистр, ORCID: 0000-0003-2412-510X, Станишевская И. Е. — к.б.н., зам. директора Института Биохимических технологий и Нанотехнологий, доцент, ORCID: 0000-0002-7336-3086, Шиндяпина А. В. — директор по науке, Постдок в Department of Medicine, Division of Genetics, ORCID: 0000-0002-0334-9190.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
amina89.06@gmail.com

РНК — рибонуклеиновая кислота, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ПЦР — полимеразная цепная реакция, КОТ-ПЦР — количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией, ССС — сердечно-сосудистая система, ALP — щелочная фосфатаза, HDL — липопротеины, ГМК — гладкомышечные клетки, NGS — секвенирование следующего поколения, TGRL — триглицериды, ХПН — хроническая почечная недостаточность.

Рукопись получена 02.04.2019
Рецензия получена 14.05.2019
Принята к публикации 21.05.2019



Для цитирования: Ибрагимова А. Г., Шахмаева К. Р., Станишевская И. Е., Шиндяпина А. В. Потенциальная роль микроРНК при кальцинозе сосудов. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):118-125
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-118-125

The potential role of miRNAs in calcification of cardiovascular diseases

Ibragimova A. G.^{1,2}, Shakhmaeva K. R.¹, Stanishevskaya I. E.¹, Shindyapina A. V.^{2,3}

MicroRNA is a class of endogenous noncoding 17-25 nucleotides RNAs that regulate gene expression. Recently, more and more works have been appeared confirming the important role of miRNAs in the development and progression of cardiovascular diseases. Calcification mechanisms include impaired regulation of calcium and phosphate metabolism, activation of the signaling pathways that regulate bone formation, and suppression of the signaling pathways responsible for maintaining the smooth muscle cell phenotype. The involvement of microRNAs was demonstrated for each of these mechanisms, which emphasizes the significant contribution of microRNAs to the development of calcification of blood vessels. This review summarizes the scientific data on microRNAs that are proven to be involved in the development of *in vitro* and *in vivo* calcification of their targets, as well as the latest achievements in microRNA studies in the context of vascular calcification. We also discuss the possibility of their use for early diagnostics and treatment of calcification in cardiovascular diseases.

Key words: microRNA, cardiovascular disease, biomarkers, calcification, diagnostics, coronary artery disease.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This study was supported by ООО MineGenics company and the Institute of Biochemical Technology and Nanotechnology of RUDN University.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²ООО MineGenics, Moscow, Russia; ³Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, USA.

Ibragimova A. G. ORCID: 0000-0002-5379-6650, Shakhmaeva K. R. ORCID: 0000-0003-2412-510X, Stanishevskaya I. E. ORCID: 0000-0002-7336-3086, Shindyapina A. V. ORCID: 0000-0002-0334-9190.

Received: 02.04.2019 **Revision Received:** 14.05.2019 **Accepted:** 21.05.2019

For citation: Ibragimova A. G., Shakhmaeva K. R., Stanishevskaya I. E., Shindyapina A. V. The potential role of miRNAs in calcification of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):118-125
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-118-125

МикроРНК — это класс маленьких некодирующих РНК, состоящих из 18–25, в среднем — 22 нуклеотидов, впервые открытых у *Caenorhabditis elegans*, описанных Lee RS, et al. [1].

МикроРНК регулирует транскрипцию приблизительно 60% генов [2], в том числе важных участников процессов пролиферации, дифференцировки, клеточного роста, тканевого ремоделирования [3], вовлеченных в развитие сердечно-сосудистых патологий. Изменения профиля экспрессии микроРНК наряду с влиянием на развитие гипертрофии миокарда [4–6], сердечной недостаточности [7], аритмии [8], легочной гипертензии [9], инфаркта миокарда [10], дислипидемии [11] и врожденных пороков сердца [12], может служить маркером сердечно-сосудистых патологий [3–4, 13].

МикроРНК играют важную роль во внутриклеточной коммуникации и сигнальной системе клеток. За последние два десятилетия была получена широкая доказательная база относительно роли микроРНК в поддержании гомеостаза тканей. Показано, что контролируя уровень транскриптов микроРНК, модулируют функцию эндотелиальных клеток (микроРНК -221/222 и -126) [14–16], сосудистых гладкомышечных клеток (микроРНК -143/145) [17] и макрофагов (микроРНК -33, -758 и -26) [18], тем самым оказывая негативное влияние на развитие атеросклероза. Более того, концентрация циркулирующих микроРНК может значительно меняться при диабете, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваниях [13]. Необычайно высокая стабильность микроРНК в сыворотке крови указывает на то, что циркулирующие микроРНК обладают большим потенциалом для применения в клинической практике в качестве предвестников и индикаторов заболеваний.

Биогенез микроРНК

Биогенез микроРНК протекает при основном участии эндонуклеаз Dicer и Drosha, и РНК-белкового комплекса RISC [19] (рис. 1).

Процесс созревания микроРНК начинается с транскрипции гена микроРНК комплексом полимеразы II (Pol-II). Образовавшаяся одноцепочечная некодирующая РНК (прай-микроРНК, англ. pri-miRNA), имеет форму шпильки с 5'-кэпированным и 3'-полиаденилированными концами. Прай-микроРНК далее разрезается в клеточном ядре ферментом III класса РНКаз Drosha с образованием 70-нуклеотидного предшественника микроРНК (пре-микроРНК, англ. pre-miRNA). Пре-микроРНК экспортируются из ядра в цитоплазму экспортином 5 и его кофактором RAN-GTP (RAs related Nuclear protein-Guanosine-5'-TriPhosphate) где разрезаются ферментом Dicer (РНКазой III) с образованием двухцепочечной микроРНК. Последняя связывается с ком-

плексом RISC (RNA-Induced Silencing Complex). Одна цепь, как правило, деградирует, тогда как лидирующая цепь и ассоциируемый с ней RISC связывается с мРНК-мишенью, приводя к её деградации или блокированию трансляции [19–22].

Роль микроРНК в патогенезе кальциноза сосудов

Патологический кальциноз представляет собой отложение солей кальция и образование остеоподобных структур в мягких тканях. Хотя его можно обнаружить в области опухолей, в базальных ганглиях и коре головного мозга (синдром Фара), коже и легких, наиболее распространенная форма патологического кальциноза — кальциноз сердечно-сосудистой системы (ССС).

Кальциноз ССС представляет собой патологическое накопление фосфатов кальция в медиальных и интимальных слоях сосудистых стенок. Его развитие зачастую ассоциировано с метаболическими возраст-зависимыми заболеваниями, такими как хроническая почечная недостаточность, диабет II типа и атеросклероз [23, 24].

На сегодняшний день описаны две основные патологические формы кальциноза сосудов, хотя они часто сосуществуют в одних и тех же клинических условиях. Первый тип — кальциноз интимы, связанный с развитием атеросклеротической бляшки, в частности, с отложением липидов и кристаллов холестерина под поврежденным эндотелием. Второй тип — кальциноз меди, также известный как артериосклероз Менкеберга, который характеризуется отложением солей кальция в слоях гладкой мускулатуры сосудов [24, 25].

Исследования последних лет показали, что кальциноз ССС является не следствием пассивного накопления кальция и фосфата, а клеточно-опосредованным регулируемым процессом, который напоминает остеогенез. Важнейшую роль играют сосудистые гладкомышечные клетки (ГМК), которые претерпевают трансдифференцировку в клетки подобные остеобластам, характеризующиеся уменьшенной экспрессией генов мышечных клеток и усиленной экспрессией остеогенных маркеров [19, 26]. Механизм дифференцировки ГМК в остеобластоподобные клетки мало изучен, но накопленные данные указывают на ключевую роль микроРНК как в данном процессе [27–29].

Одни микроРНК способствуют развитию кальциноза ССС, тогда как другие играют защитную роль. Соответственно, микроРНК могут представлять собой перспективные мишени для профилактики кальциноза сосудов и её неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Однако, учитывая сложность регуляции этого процесса и множество вовлеченных микроРНК, необходимы дополнительные исследования полногеномной экспрессии микроРНК

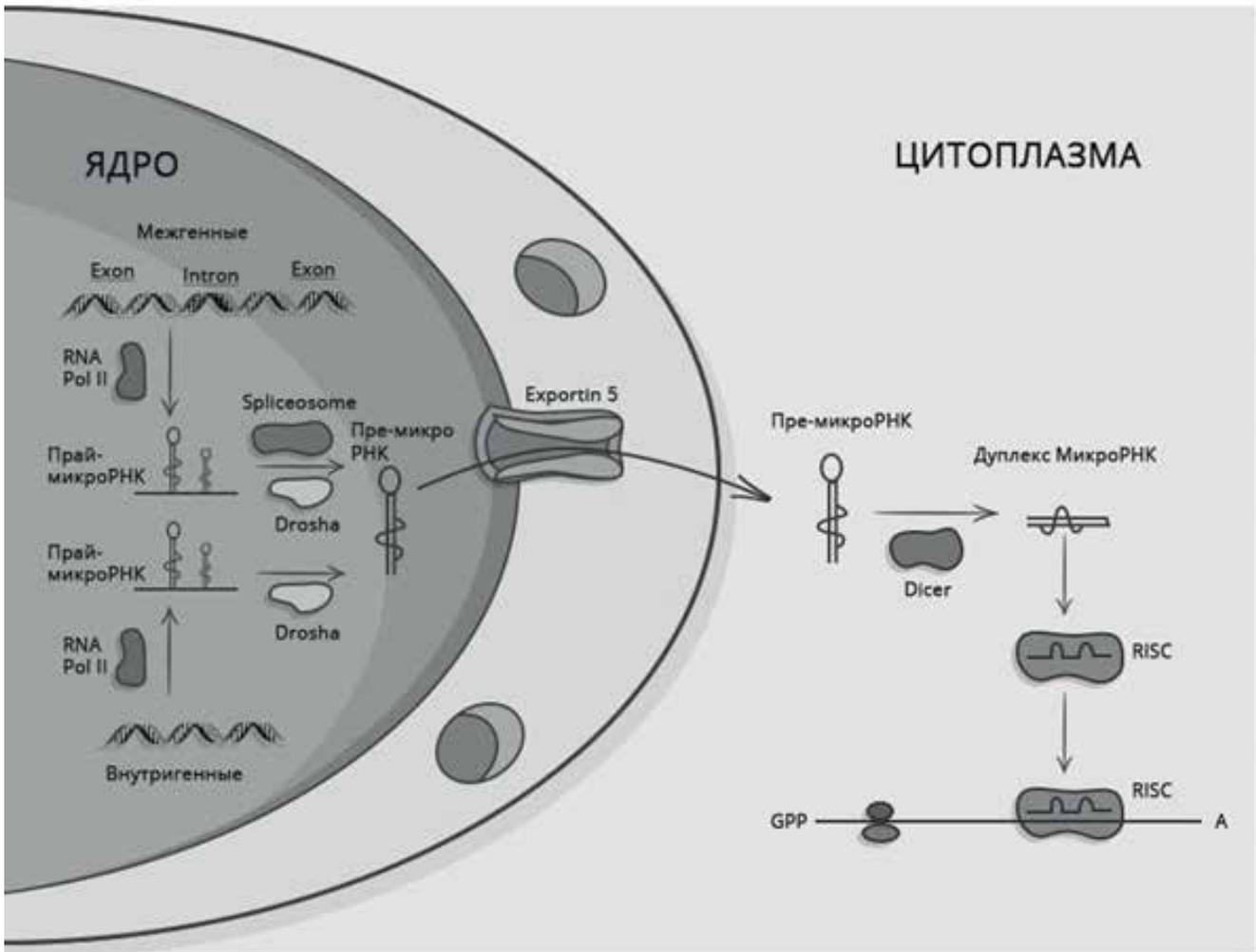


Рис. 1. Биогенез микроРНК.

Сокращения: RNA Pol II — РНК-полимераза II, Exon — экзон, Intron — интрон, Pre-miRNA — предшественники микроРНК, pri-miRNA — первичная miRNA, RISC — RNA-Induced Silencing Complex, UTR — нетранслируемый регион [19].

и их мишеней для выявления кандидатных микроРНК для направленной терапии [30].

Goettsch C, et al. впервые сообщили, что микроРНК представляет собой связующее звено между кальцинозом при сосудистых патологиях и ремоделированием кости. Они продемонстрировали, что ингибирование микроРНК-125b стимулирует остеогенную трансдифференциацию ГМК коронарных артерий (КА) сердца за счёт активации фактора транскрипции Sp7 (Osterix), одного из основных регуляторов созревания остеобластов и остеоцитов [30, 31].

Позже было обнаружено, что микроРНК-30b/-30b-с, микроРНК-204, и микроРНК-205 подавляют экспрессию Runt-связанного транскрипционного фактора-2 (RUNX2) *in vitro* и *in vivo*. RUNX2 направляет созревание предшественников остеобластов, структурных клеток кости. Процесс трансдифференцировки сосудистых ГМК в остеобластоподобные клетки связан со снижением уровня микроРНК-205. В то же время, увеличение экспрессии микроРНК-205

ингибировало дифференцировку ГМК *in vitro*, что, вероятно, связано с подавлением экспрессии RUNX2 [32]. С другой стороны, Balderman JA, et al. [30] продемонстрировали снижение уровня экспрессии микроРНК-30b и микроРНК-30b-с, и одновременного повышения уровня мРНК RUNX2 в процессе трансдифференциации ГМК человека в остеобластоподобные клетки. МикроРНК-30b и микроРНК-30b-с подавляют трансляцию RUNX2, связываясь с 3'-нетранслируемой областью его мРНК, в результате чего снижение их экспрессии может способствовать развитию кальциноза ССС [33].

В областях артериальных бифуркаций колебательное напряжение сдвига (OSS) способствует атерогенезу путем регулирования микроРНК, которые в конечном итоге приводят к увеличению экспрессии молекул адгезии эндотелиальных клеток и адгезии лейкоцитов. Кроме того, триглицериды (TGRL) активируют микроРНК-126, что приводит к увеличению адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [19].

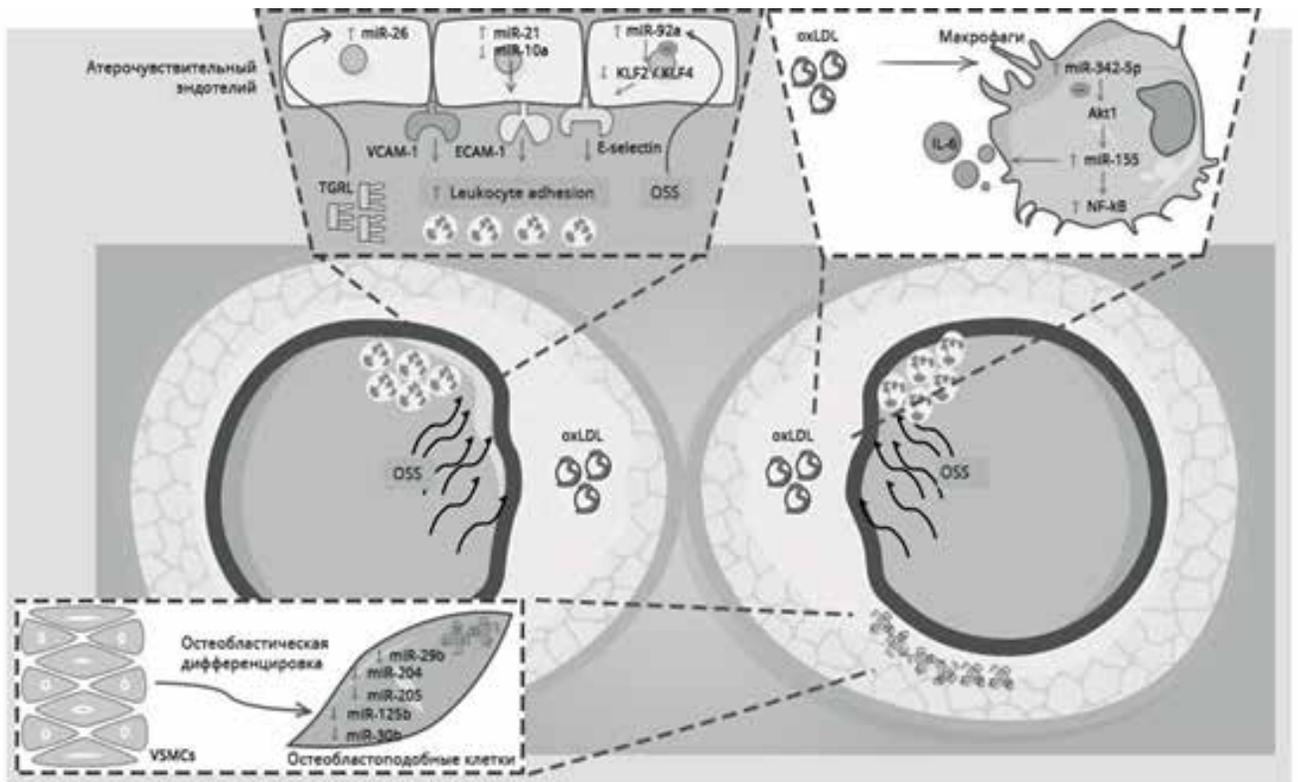


Рис. 2. МикроРНК-регуляция атерогенеза и кальциноза сосудов [19].

Сокращения: ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1, NF-κB — ядерный фактор “каппа-би” (универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа), OSS — колебательное напряжение сдвига, oxLDL — окисленный ЛПНП, TGR1 — триглицериды, VCAM-1 — молекула адгезии сосудистых клеток 1, VSMCs-(ГМК) — сосудистые гладкомышечные клетки.

Окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) индуцируют воспалительный путь ядерного транскрипционного фактора “каппа-би” (NF-κB) и высвобождение маркеров воспаления, таких как интерлейкин 6 (IL-6), из макрофагов атеросклеротических бляшек. Снижение регуляции микроРНК в сосудистых ГМК способствует их дифференциации в клетки с фенотипом остеобластов. Схема регуляции микроРНК при кальцинозе сосудов и атерогенезе представлена на рисунке 2.

МикроРНК, способствующие кальцинозу сосудов

В таблице 1 приведены основные микроРНК (miRs), которые вовлечены в патогенез кальциноза сосудов [30].

Далее мы сосредоточимся на тканевых микроРНК, которые играют важную роль в развитии кальциноза сосудов: микроРНК-223, микроРНК-221, микроРНК-222, микроРНК-32.

Увеличенные концентрации неорганических фосфатов (гиперфосфатемия) в крови связаны с повышенным риском развития кальциноза сосудов, а также с увеличением экспрессии микроРНК-223 в сосудистых ГМК *in vitro*, которые приобретают синтетический фенотип, характерный при увеличении жесткости артерий. При высокой concentra-

Таблица 1

МикроРНК, участвующие в патогенезе кальциноза сосудов

МикроРНК, способствующие кальцинозу сосудов	МикроРНК, защищающие от кальциноза сосудов
miR-221	miR-30b
miR-222	miR-30b-c
miR-223	miR-125b
miR-712	miR-133a
miR-714	miR-143
miR-762	miR-145
miR-2861	miR-155
miR-3960	miR-204
	miR-205

ции неорганического фосфата уровень экспрессии микроРНК-223 также снижается в сосудистых предшественниках моноцитах/макрофагов и их дифференцировка в остеокластоподобные клетки, индуцированная RANKL (мембранный белок, цитокин семейства фактора некроза опухоли), ингибируется. Более того, была выявлена повышенная экспрессия микроРНК-223 в кальцинированной аорте у нокаутных мышей по Аполипопротеину Е (АпоЕ) с хронической почечной недостаточностью (ХПН). На рисунке 3 представлены изменения экспрессии микроРНК-223 при кальцинозе сосудов [33-36].

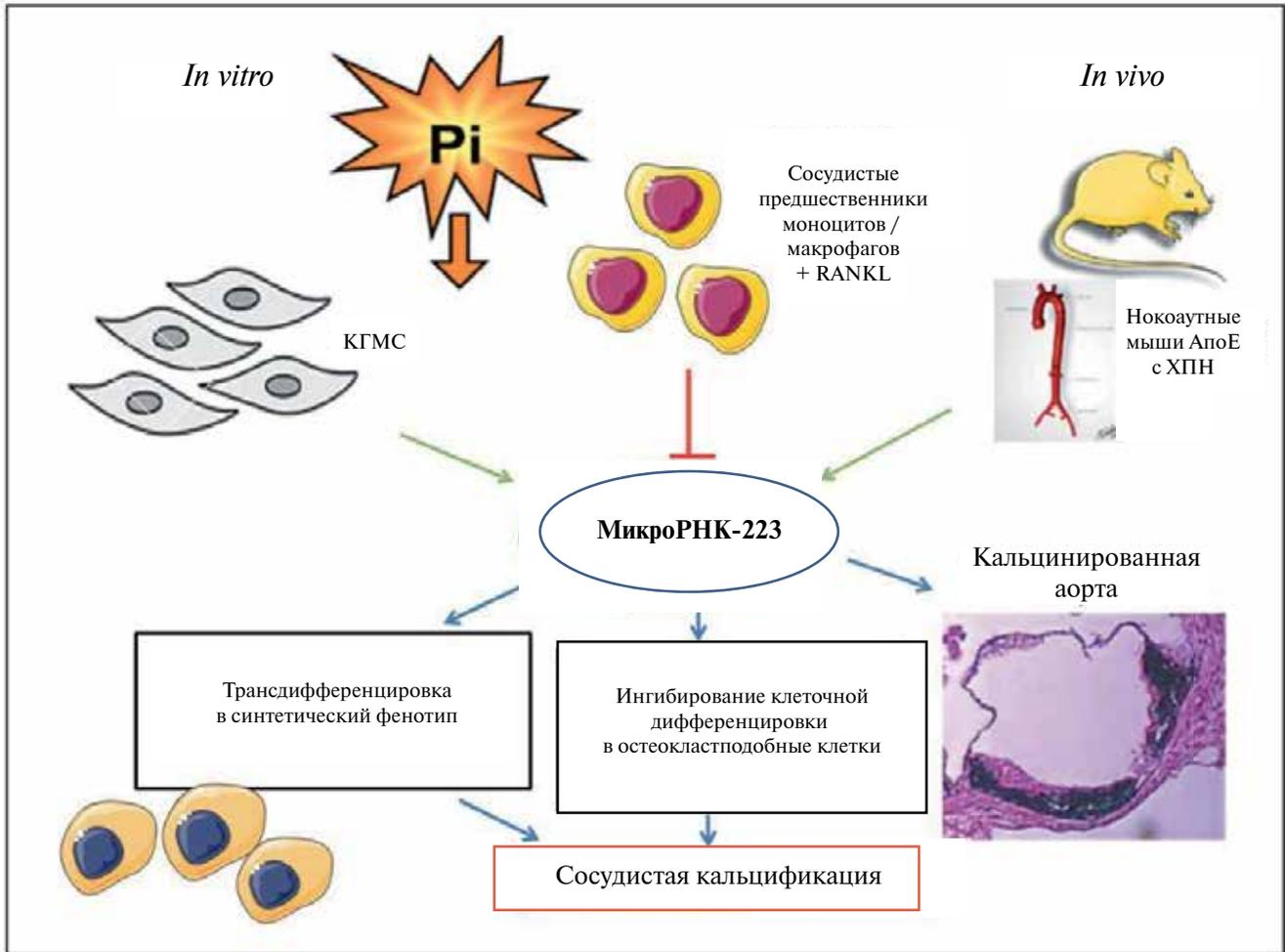


Рис. 3. Последствия изменения уровня микроРНК-223 для развития кальциноза сосудов [36].

МикроРНК-221 и микроРНК-222. МикроРНК-221 и микроРНК-222 представляют собой еще одну пару микроРНК, способствующих развитию кальциноза сосудов. В частности, они оказывают синергический эффект на изменение фенотипа сосудистых ГМК в сторону остеобластоподобных клеток.

Их роль по-видимому на ранних стадиях трансформации, поскольку их уровень падает по мере прогрессирования трансформации сосудистых ГМК. Так, при инкубации ГМК в среде, индуцирующей кальциноз, их уровень значительно снижается.

В то же время, микроРНК-221 и микроРНК-222 снижают уровень мРНК эктонуклеотид фосфодиэстеразы (Enpp1), которая катализируют реакцию образования пирофосфата — ингибитора минерализации. Кроме того, трансфекция ГМК микроРНК-221 и микроРНК-222 приводит к значительному накоплению кальцификатов *in vitro* [14].

МикроРНК-32. На модели дифференцированных ГМК в культуре было показано, что экспрессия микроРНК-32 значительно увеличилась на 14-й день трансдифференцировки (при 21-дневном культи-

вировании) по сравнению с мышинными ГМК, которые культивировались в контрольной среде (рис. 4). Эти данные подтвердили потенциальную роль микроРНК-32 в кальцинозе сосудов.

Для определения степени вовлеченности микроРНК-32 в развитие кальциноза сосудов, сосудистые мышинные ГМК трансфицировали предшественником микроРНК-32 или антагомером микроРНК-32 [37].

Клетки, трансфицированные предшественником микроРНК-32 или анти-микроРНК-32, демонстрировали значительное увеличение или снижение уровня мРНК *Vmp2* (костный морфогенетический белок-2), *Runx2*, *Opn* (остеопонтин) и *Mgp* (матриксный Gla-белок), соответственно. Также было продемонстрировано положительное влияние микроРНК-32 на активность щелочной фосфатазы (ALP) и содержания кальция [18].

МикроРНК, подавляющие развитие кальциноза сосудов

Экспрессия микроРНК-30b и микроРНК-30c снижена в сосудистых ГМК из кальцинированных

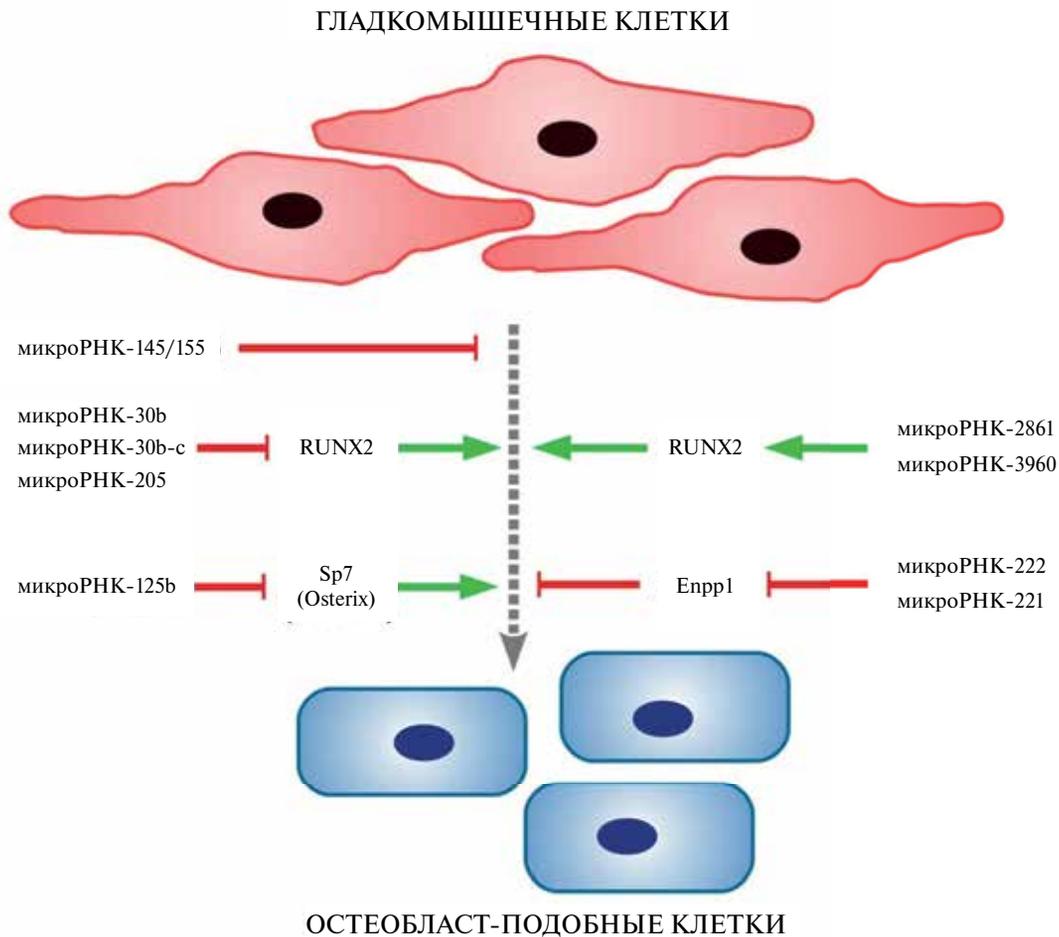


Рис. 4. Влияние микроРНК на трансдифференцировку ГМК в остеобластоподобные клетки.

КА. Эти микроРНК напрямую подавляют трансляцию RUNX2, который играет значительную роль в трансдифференцировке сосудистых ГМК в остеобластоподобные клетки [38, 39]. RUNX2 регулирует остеокальцин, RANKL и остеопонтин, которые, в свою очередь, играют ключевую роль формировании костной ткани [40]. МикроРНК-30b и микроРНК-30c связываются с сайтом в 3'-UTR-области RUNX2, что ингибирует его трансляцию, что приводит к снижению активности ALP и снижению секреции остеопонтинина и остеокальцина. Кроме того, одним из регуляторов МикроРНК-30b и микроРНК-30c является Vmp2, который способствует развитию кальциноза сосудов путем повышения уровня неорганического фосфата внутри клеток и увеличения экспрессии генов, связанных с остеобластоподобными сосудистыми ГМК [30, 41]. Действительно, инкубация сосудистых ГМК в присутствии Vmp2 снижает уровень микроРНК-30b и микроРНК-30c, что приводит к повышению уровня мРНК RUNX2 [33].

МикроРНК-145 и микроРНК-155 играют также важную роль в поддержании сократимости сосудистых ГМК путем стимуляции активности миокардина. Снижение их уровня провоцирует фенотипиче-

ский переход сосудистых ГМК к остеобластоподобным клеткам и, таким образом, может способствовать кальцинозу сосудов [30].

На рисунке 4 суммированы эффекты микроРНК на трансдифференциацию ГМК в остеобластоподобные клетки.

Циркулирующие микроРНК как биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний

Впервые циркулирующие микроРНК были обнаружены в крови в 2008г [42, 43]. МикроРНК обладают высокой стабильностью в крови (плазма, тромбоциты, эритроциты), а также входят в состав внеклеточных везикул, образуют комплексы с белками (Ago2) и липопротеинами (HDL), которые предотвращают их деградацию [44].

Циркулирующие микроРНК — это стабильные нуклеиновые кислоты, чья последовательность может быть амплифицирована и легко обнаружена соответствующими методами в широком спектре биологических жидкостей: сыворотке и плазме крови, моче, слюне, спинномозговой жидкости и грудном молоке.

Для определения уровня микроРНК чаще всего используют КОТ-ПЦР, РНК-микрочиповый анализ,

секвенирование следующего поколения (NGS), Нозерн-блот, а также проточную флуориметрию с использованием микросфер.

РНК — микрочиповый анализ и NGS могут использоваться для одновременного анализа тысяч микроРНК, но требует более высокой начальной концентрации РНК и дороже остальных методов. Преимущества NGS включают анализ полногеномного профиля экспрессии микроРНК и возможность обнаружения новых микроРНК. Анализ методом кОТ-ПЦР быстрее и дешевле, чем анализ нескольких микроРНК на образец [13].

Несмотря на прогресс в медицинских науках, ранняя диагностика инфаркта миокарда по-прежнему остается нерешенной проблемой [45]. Циркулирующие биомаркеры потенциально могут быть использованы для ранней диагностики кальциноза сосудов, ассоциированного с инфарктом миокарда. МикроРНК достаточно стабильные и их легко обнаружить в плазме и сыворотке, что свидетельствует об их потенциальной ценности как биомаркера.

Идеальные микроРНК-биомаркеры должны отвечать, но не должны ограничиваться, следующим характеристикам:

1. высокая чувствительность и специфичность для одного заболевания,
2. могут быть обнаружены быстро и неинвазивно,
3. целесообразность на ранней стадии обнаружения,
4. высокая стабильность,
5. чувствительность к изменениям течения заболевания [13].

Наряду с обнаружением дифференциальных циркулирующих микроРНК при различных патологиях ССС, были выявлены циркулирующие микроРНК, которые могут служить биомаркерами кальциноза ССС [45-48].

МикроРНК-155. В исследованиях Xian-Ke Qiu и Jun Ma был проанализирован уровень экспрессии микроРНК-155 в сыворотке крови у 400 пациентов (300 — с ИБС и другими хроническими заболеваниями и у 100 — не наблюдалось по коронарной ангиографии ИБС). В результате анализа уровень микроРНК-155 в сыворотке крови был достоверно повышен относительно контрольных пациентов. Эти данные говорят о том, что циркулирующая микроРНК-155 может служить новым биомаркером для оценки тяжести ИБС. Однако это было одноцентровое исследование, и выводы, сделанные на основе результатов этого исследования, могут быть неприменимы к другим популяциям. После проверки в проспективных и многоцентровых исследованиях этот маркер может быть реализован в рутинной клинической практике для оптимизации стратификации риска ИБС и в конечном счете упрощенного неинвазивного диагностического подхода ИБС [46].

МикроРНК-8059. Кальциноз ССС также может быть вызван нарушениями метаболизма и экскреции

пирофосфата, мочевой кислоты, витамина Д и глюкозы, однако роль микроРНК в данных процессах плохо исследована [47]. Liu W, et al. [48] проанализировали микроРНК в плазме у 11 пациентов с кальцинозом КА (оценка кальция КА >100) и у контрольной группы из 6 пациентов с оценкой кальция КА =0. Было показано увеличение уровня восьми микроРНК (-223, -3135b, -133a-3p, -2861, -134, -191-3p, -3679-5p, -1229) у пациентов с кальцификацией КА, из которых четыре микроРНК (-2861, -134, -1229 и -3135b) коррелировали со степенью кальцификации КА.

Howlett P, et al. [47] исследовали взаимосвязь между периферически циркулирующими микроРНК и степенью кальциноза КА. Экспрессионный профиль выявил пониженный уровень четырех микроРНК (микроРНК-8059, микроРНК-138-2, микроРНК-1181, микроРНК-6816-3p), где микроРНК-8059 была подтверждена методом кОТ-ПЦР. Было показано, что экспрессия микроРНК-8059 значительно снижена у пациентов с кальцификацией КА >100. В заключении, учитывая разнообразное влияние микроРНК-8059 на сигнальные пути, микроРНК-8059 может представлять собой новый биомаркер для выявления кальциноза КА >100. Авторы выражают отсутствие конфликтов интересов.

Заключение

МикроРНК появились как надежные диагностические и прогностические маркеры в широком диапазоне клинических состояний, таких как онкологические иммунные, и сердечно-сосудистые заболевания. В обзоре мы обсудили основные исследования, продемонстрировавшие потенциальную роль микроРНК в развитии кальциноза сосудов. Так, была выявлена роль тканевых микроРНК, которые способствуют (микроРНК-223; микроРНК-221; микроРНК-222; микроРНК-32) или предупреждают трансдифференциацию ГМК в остеобластоподобные клетки (микроРНК-30b и микроРНК-30c; микроРНК-125b; микроРНК-205; МикроРНК-145 и микроРНК-155). Несмотря на значительный прогресс в понимании роли микроРНК в приобретении ГМК фенотипа остеобластов, механизмы развития кальциноза *in vivo* остаются в значительной степени малоизученными.

Таким образом, анализ экспрессии микроРНК и их мишеней в образцах тканей пациентов является важным шагом на пути к пониманию механизмов развития кальциноза ССС и разработки подходов к его профилактике и лечению.

Анализ циркулирующих маркеров может быть использован как для ранней диагностики сердечно-сосудистых патологий, так и для оценки тяжести заболеваний. В обзоре мы обсудили микроРНК-155, которая может служить биомаркером тяжести ИБС, и микроРНК-8059, для раннего выявления кальци-

ноза коронарных артерий. Тем не менее, представленные данные получены на небольших выборках пациентов, что оставляет необходимость проведения многоцентровых исследований, циркулирующих микроРНК как индикатора кальциноза ССС.

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что изменения уровня экспрессии микроРНК в тканях ССС и культурах гладкомышечных клеток играют важную роль в развитии кальциноза ССС, в то время как циркулирующие микроРНК могут

войти в клиническую практику как новый класс биомаркеров сердечно-сосудистых патологий.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке компании ООО “МайнЖеникс” и Института Биохимической технологии и Нанотехнологий (ИБХТН) РУДН.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75:843-85.
- Vainberg Slutskin I, Weingarten-Gabbay S, Nir R, et al. Unraveling the determinants of microRNA mediated regulation using a massively parallel reporter assay. *Nature Communication*. 2018;6(9):529. doi:10.1038/s41467-018-02980-z.
- Suvash P, Guotian Y. MicroRNA and its role in cardiovascular disease. *World Journal of Cardiovascular Diseases*. 2017;7:340-57. doi:10.4236/wjcd.2017.710032.
- Dlouha D, Hubacek JA. Regulatory RNAs and cardiovascular disease — with a special focus on circulating microRNAs. *Physiol. Res*. 2017;66(1):21-S38.
- Zhao Y, Ransom JF, Li A, et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2. *Cell*. 2007;129(2):303-17. doi:10.1016/j.cell.2007.03.030.
- Li Y, Liang Y, Zhu Y, et al. Noncoding RNAs in Cardiac Hypertrophy. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2018;11(6):439-49. doi:10.1007/s12265-018-9797-x.
- Wong LL, Wang J, Liew OW, et al. MicroRNA and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2016; 6:17(4):502. doi:10.3390/ijms17040502.
- Liu Z, Zhou C, Liu Y, et al. The expression levels of plasma microRNAs in atrial fibrillation patients. *PLoS One*. 2012;7:e44906. doi:10.1371/journal.pone.0044906.
- Miao C, Chang J, Zhang. Recent research progress of microRNAs in hypertension pathogenesis, with a focus on the roles of miRNAs in pulmonary arterial hypertension. *Molecular Biology Report*. 2018. doi:10.1007/s11033-018-4335-0.
- van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:13027-32. doi:10.1073/pnas.0805038105.
- Kandhro AH, Shoombatong W, Nantasenamat C, et al. The MicroRNA Interaction Network of Lipid Diseases. *Front Genet*. 2017;8:116. doi:10.3389/fgene.2017.00116.
- Hoelscher SC, Doppler SA, Dreßen M, et al. MicroRNAs: pleiotropic players in congenital heart disease and regeneration. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 1):S64-S81. doi:10.21037/jtd.2017.03.149.
- Zhao Y, Song Y, Li Y, et al. Circulating microRNAs: Promising Biomarkers Involved in Several Cancers and Other Diseases. *DNA and cell biology*. 2017;36(2):77-94. doi:10.1089/dna.2016.3426.
- Mackenzie NC, Staines KA, Zhu D, et al. miRNA-221 and miRNA-222 synergistically function to promote vascular calcification. *Cell Biochem Funct*. 2014;32:209-16. doi:10.1002/cbf.3005.
- Al-Kafaji G, Al-Mahroos G, Abdulla Al-Muhtareh S, et al. Circulating endothelium-enriched microRNA-126 as a potential biomarker for coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Biomarkers*. 2017;22(3-4):268-78. doi:10.1080/1354750X.2016.1204004.
- 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):368-76. doi:10.1038/nm.3487.
- Santulli G. microRNAs Distinctly Regulate Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells: Functional Implications in Angiogenesis, Atherosclerosis, and In-Stent Restenosis. *Adv Exp Med Biol*. 2015;887:53-77. doi:10.1007/978-3-319-22380-34.
- Feinberg MW, Moore KJ. MicroRNA regulation of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118:703-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306300.
- Lima J, Batty JA, Sinclair H, Kunadian V. MicroRNAs in ischemic heart disease: from pathophysiology to potential clinical applications. *Cardiology in Review*. 2017;25:117-25. doi:10.1097/crd.0000000000000114.
- Condorelli G, Latronico MV, Cavarretta E. microRNAs in cardiovascular diseases: current knowledge and the road ahead. *J Am Coll Cardiol*. 2014;3:63(21):2177-87. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.050.
- Papait R, Kunderfranco P, Stirparo GG, et al. Long noncoding RNA: a new player of heart failure? *J Cardiovasc. Transl. Res*. 2013;6:876-83; doi:10.1007/s12265-013-9488-6.
- Santulli G, Iaccarino G, De Luca N, et al. Atrial fibrillation and microRNAs. *Frontier in Physiology*. 2014;5:15. doi:10.3389/fphys.2014.00015.
- Bardeesi AS, Gao J, Zhang K, et al. A novel role of cellular interactions in vascular calcification. *J Transl Med*. 2017;3;15(1):95. doi:10.1186/s12967-017-1190-z.
- Kwon DH, Kim YK, Kook H. New aspects of vascular calcification: histone deacetylases and beyond. *J Korean Med Sci*. 2017; Nov; 32(11):1738-48. doi:10.3346/jkms.2017.32.11.1738.
- Proudfoot D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. *Herz*. 2001;26:245-51.
- Speer MY, Yang HY, Brabb T, et al. Smooth muscle cells give rise to osteochondrogenic precursors and chondrocytes in calcifying arteries. *Circ Res*. 2009;104:733-41. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.183053.
- Panizo S, Naves-Diaz M, Carrillo-López N, et al. MicroRNAs 29b, 133b, and 211 Regulate Vascular Smooth Muscle Calcification Mediated by High Phosphorus. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Mar;27(3):824-34. doi:10.1681/ASN.2014050520.
- Badi I, Mancinelli L, Polizzotto A, et al. miR-34a Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Calcification by Downregulating *SIRT1* (Sirtuin 1) and *Axl* (AXL Receptor Tyrosine Kinase). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(9):2079-90. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311298.
- Xia ZY, Hu Y, Xie PL, et al. Runx2/miR-3960/miR-2861 Positive Feedback Loop Is Responsible for Osteogenic Transdifferentiation of Vascular Smooth Muscle Cells. *Biomed Res Int*. 2015; doi:10.1155/2015/624037.
- Alkagiet S, Tziomalos K. Vascular calcification: the role of microRNAs. *Biomolecular Concepts*. 2017;24;8(2):119-23. doi:10.1515/bmc-2017-0001.
- Goettsch C, Rauner M, Pacyna N, et al. miR-125b regulates calcification of vascular smooth muscle cells. *Am J Pathol*. 2011;179:1594-600. doi:10.1016/j.ajpath.2011.06.016.
- Qiao W, Chen L, Zhang M. MicroRNA-205 regulates the calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *Cell Physiol Biochem*. 2014; 33(6):1945-53. doi:10.1159/000362971.
- Balderman JA, Lee HY, Mahoney CE, et al. Bone morphogenetic protein-2 decreases microRNA-30b and microRNA-30c to promote vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(6):e003905. doi:10.1161/JAHA.112.003905.
- Rangrez AY, M'Baya-Moutoula E, Metzinger-Le Meuth V, et al. Inorganic phosphate accelerates the migration of vascular smooth muscle cells: evidence for the involvement of miR-223. *PLoS One*. 2012;7:e47807. doi:10.1371/journal.pone.0047807.
- Taibi F, Metzinger-Le Meuth V, et al. miR-223: An inflammatory oncomiR enters the cardiovascular field. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842:1001-9. doi:10.1016/j.bbdis.2014.03.005.
- Massy ZA, Metzinger-Le Meuth V, Metzinger L. MicroRNAs are associated with uremic toxicity, cardiovascular calcification, and disease. *Contrib Nephrol*. 2017;189:160-8. doi:10.1159/000450774.
- Liu JH, Xiao X, Shen Y, et al. MicroRNA-32 promotes calcification in vascular smooth muscle cells: Implications as a novel marker for coronary artery calcification. *PLOS One*. 2017;12:19. doi:10.1371/journal.pone.0174138.
- Nakano-Kurimoto R, Ikeda K, Uraoka M, et al. Replicative senescence of vascular smooth muscle cells enhances the calcification through initiating the osteoblastic transition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:H1673-84. doi:10.1152/ajpheart.00455.2009.
- Liao XB, Zhang ZY, Yuan K, et al. MiR-133a modulates osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*. 2013;154:3344-52. doi:10.1210/en.2012-2236.
- Leopold JA. MicroRNAs regulate vascular medial calcification. *Cells*. 2014;3:963-80. doi:10.3390/cells3040963.
- Wu T, Zhou H, Hong Y, et al. miR-30 family members negatively regulate osteoblast differentiation. *J Biol Chem*. 2012;287:7503-11. doi:10.1074/jbc.M111.292722.
- Kochetov AG, Zhironov IV, Masenko VP, et al. Prospects of use of microRNAs in the diagnostics and treatment of heart failure. *Kardiovest*. 2014;2:62-7. (In Russ.) Кочетов А. Г., Жиров И. В., Масенко В. П. и др. Перспективы применения микроРНК в диагностике и терапии сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник*. 2014;2:62-7.
- Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*. 2008;18:997-1006. doi:10.1038/cr.2008.282.
- Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa E. MicroRNA in cardiovascular calcification: focus on targets and extracellular vesicle delivery mechanisms. *Circulation Research*. 2013;112:1073-84. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.300937.
- Boon A. and Dimmeler S. MicroRNAs in Myocardial Infarction. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12:135-42. doi:10.1038/nrcardio.2014.207.
- Qiu XK, Ma J. Alteration in microRNA-155 level correspond to severity of coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018 May;78(3):219-23. doi:10.1080/00365513.2018. 1435904.
- Howlett P, Cleal JK, Wu H, et al. MicroRNA 8059 as a marker for the presence and extent of coronary artery calcification. *Open Heart*. 2018;5(1):e000678. doi:10.1136/openhrt-2017-000678.
- Liu W, Ling S, Sun W, et al. Circulating microRNAs correlated with the level of coronary artery calcification in symptomatic patients. *Scientific Reports*. 2015;5:16099; doi:10.1038/srep16099.