

Роль микроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением

Т.А. Швангирадзе^{✉1}, И.З. Бондаренко², Е.А. Трошина²

¹АО «Клиника К+31», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Ожирение остается глобальной проблемой современного общества и часто ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Продолжается поиск высокоспецифичных и высокочувствительных биомаркеров ССЗ. В настоящее время активно проводятся исследования, направленные на изучение микроРНК (миРНК) в качестве новых потенциальных маркеров ССЗ. Роль миРНК описана для различных звеньев патогенеза ССЗ. Эндотелиальная дисфункция считается начальным этапом патогенеза многих ССЗ и атеросклероза в частности. Изменение экспрессии ряда миРНК ассоциируется с развитием эндотелиальной дисфункции, в том числе и при ожирении. Некоторые миРНК рассматриваются как потенциальные терапевтические мишени. Дальнейшее изучение роли миРНК в патогенезе ССЗ позволит персонализировать стратегию по выделению группы пациентов с более тяжелым прогнозом.

Ключевые слова: ожирение, атеросклероз, микроРНК, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А. Роль микроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 358–362. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200827

REVIEW

The role of microRNA in the diagnosis of cardiovascular diseases in obese patients

Teona A. Shvangiradze^{✉1}, Irina Z. Bondarenko², Ekaterina A. Troshina²

¹Clinic K+31, Moscow, Russia;

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Obesity remains a global problem in modern society. It is commonly associated with an increased risk of cardiovascular diseases (CVD). The search for specific and sensitive biomarkers of CVD continues. Currently, a lot of studies focused on the potential role of microRNA (miRNA) in CVD development and progression. miRNAs are involved in various pathological disorders associated with CVD. Endothelial dysfunction is considered as the initial step in the pathogenesis of many CVD, and atherosclerosis in particular. Altered expression of several miRNAs is associated with the development of endothelial dysfunction. Some miRNAs are considered as potential therapeutic targets. Further studies to evaluate the role of miRNAs in the pathogenesis of CVD are needed. It will improve the diagnosis and treatment of CVD in patients with obesity.

Keywords: obesity, atherosclerosis, microRNA, cardiovascular diseases, endothelial dysfunction

For citation: Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA. The role of microRNA in the diagnosis of cardiovascular diseases in obese patients. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 358–362. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200827

Введение

Ожирение остается существенной проблемой общественного здравоохранения во всем мире [1]. Ожирение рассматривается как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. ССЗ являются одной из наиболее частых причин смерти как в развивающихся, так и в развитых странах мира [3]. Несмотря на то, что в последние годы первичная профилактика ССЗ улучшилась, распространенность ССЗ продолжает расти.

Предложены различные механизмы, объясняющие причины развития ССЗ у пациентов с ожирением, и большинство из них связано с дисфункцией эндотелия [4].

Во многих исследованиях установлено, что эндотелиальную дисфункцию (ЭД) можно рассматривать как первый этап

прогрессирования ССЗ [5–8]. Таким образом, лучшее понимание медиаторов ЭД при ожирении поможет определить новые терапевтические цели, которые смогут предотвратить или отсрочить развитие ССЗ, связанных с ожирением. МикроРНК (миРНК) представляют собой некодирующие малые РНК, которые играют центральную роль в широком спектре биологических функций организма [9]. Отмечено, что измененная экспрессия миРНК связана с различными заболеваниями человека, включая нарушения развития нервной системы, метаболические и ССЗ [10, 11]. Нарушение регуляции миРНК влияет на состояние и функцию различных тканей и органов, включая ЭД, которая ведет к ССЗ при ожирении.

В диагностике ССЗ биомаркеры являются важным инструментом в арсенале клиницистов. Используемые на сегодня

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Швангирадзе Теона Альбертовна – канд. мед. наук, АО «Клиника К+31». E-mail: teona.endo@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7071-2837; SPIN-код: 9658-6509

Бондаренко Ирина Зиятовна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5178-6029; SPIN-код: 4524-4803

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» – дир. Института клинической эндокринологии. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702; SPIN-код: 8821-8990

✉ Teona A. Shvangiradze – Cand. Sci. (Med.), Clinic K+31. E-mail: teona.endo@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7071-2837; SPIN code: 9658-6509

Irina Z. Bondarenko – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-5178-6029; SPIN code: 4524-4803

Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702; SPIN code: 8821-8990

нашнейший день биомаркеры помогают в диагностике острого инфаркта миокарда (ОИМ), могут указывать на сердечную недостаточность, а также предсказать отторжение пересаженного сердца. Тем не менее не все биомаркеры являются надежными, сохраняется потребность в новых биомаркерах, которые помогут в диагностике и оценке прогноза ССЗ.

На сегодняшний день продолжаются исследования миРНК в качестве потенциальных биомаркеров ССЗ [12].

МикроРНК

МиРНК представляют собой небольшие (18–25 нуклеотидов) одноцепочечные некодирующие молекулы РНК, которые играют важную роль в различных клеточных процессах, таких как дифференцировка, пролиферация, апоптоз, ответ на стресс. Изменение их экспрессии способствует развитию многих патологических состояний, в том числе и ожирения [13].

На сегодняшний день открыто более 2500 миРНК человека [14], и каждая отдельная миРНК может регулировать экспрессию нескольких различных генов. Кроме того, разные миРНК могут совместно регулировать экспрессию таргетного гена. Эти данные указывают на высокую сложность регуляторной сети, включающей миРНК и их гены-мишени [15].

Ожирение, миРНК и ЭД

Эндотелий представлен монослоем эндотелиальных клеток (ЭК), покрывающих просвет сосудов, и является первой точкой контакта между компонентами крови и сосудистой стенкой [16–18]. В физиологических условиях эндотелий способен реагировать на физические и химические стимулы, высвобождая ряд факторов, играющих ключевую роль в регуляции клеточной адгезии, пролиферации гладкомышечных клеток, воспаления и тонуса сосудов [19, 20].

Дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилаторными маркерами является важной составляющей ССЗ и приводит к дисфункции эндотелия сосудов [21].

Клинические исследования показали, что у пациентов с ожирением наблюдается более низкий уровень биодоступности оксида азота (NO), что приводит к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации [22]. Установлено, что снижение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), фермента, ответственного за продукцию NO в эндотелии, является основной причиной ЭД при ожирении [23].

Кроме того, ожирение сопровождается развитием патологических процессов, включающих оксидативный стресс [24], стресс эндоплазматического ретикула [25, 26], нарушение аутофагии [27] и воспаление [28]. Все эти процессы снижают биодоступность NO при ожирении и, как следствие, приводят к ЭД [28].

Показано, что миРНК играют важную роль в регуляции eNOS. Установлена важная роль миРНК-24 в регуляции eNOS в сосудистой сети [29–32].

Предполагается, что миРНК-24 усугубляет атерогенез и способствует образованию атероматозных бляшек [33]. Эти сведения указывают на необходимость дальнейшего изучения индуцированной ожирением активации миРНК-24, что может выявить новые терапевтические стратегии для профилактики развития ЭД, индуцированной ожирением.

МиРНК-155 также рассматривается как важный регулятор экспрессии eNOS и функции эндотелия [34], и считается, что его ингибирование будет способствовать восстановлению функции эндотелия [34].

И инсулинорезистентность, и клеточное воспаление часто связаны с ЭД и рассматриваются как важные участники патогенеза ССЗ [35]. Некоторые авторы предполагают, что ингибирование миРНК-15b и миРНК-16 на животных моделях или у пациентов с ожирением будет защищать от деградации мРНК eNOS и потенциально может предотвращать ассоциированную с ожирением ЭД.

Показано, что другие миРНК могут влиять на eNOS через не прямые пути передачи сигналов, например такие, как протеинкиназа В – АКТ (миРНК-21, миРНК-26, миРНК-181b, миРНК-221/222 и миРНК-486) [36, 37].

МиРНК и развитие сердечно-сосудистой системы

Важная роль многих миРНК в развитии и функционировании сердца и кровеносных сосудов в организме человека продемонстрирована во многих исследованиях. МиРНК-1 и миРНК-133, которые имеют самые высокие уровни экспрессии в сердце, демонстрируют противоположные эффекты на сердечные клетки. МиРНК-1 способствуют, в то время как миРНК-133 ингибируют пролиферацию и дифференцировку сердечных клеток [38].

Более того, некоторые миРНК, такие как миРНК-1, миРНК-195, миРНК-133, миРНК-126, миРНК-16, миРНК-590, миРНК-199, миРНК-143, миРНК-208a, миРНК-499, миРНК-497, миРНК-126, миРНК-30-d, миРНК-208b, миРНК-15a/b и миРНК-16-1/2, участвуют в регуляции развития сердечно-сосудистой системы, кардиогенеза, пролиферации сердечных клеток и дифференцировки, росте и целостности клеток, коммуникации сердечных клеток, преждевременной остановке сердечного клеточного цикла и повреждении сердечных клеток из-за ишемии и/или гипоксии [39].

МиРНК, гипертрофия миокарда и сердечное ремоделирование

Ремоделирование миокарда имеет важное значение для адаптивных реакций сердца на стрессовые состояния или факторы стресса. При этом если ремоделирование продолжается длительное время, это приводит к патологической гипертрофии, фиброзу, инфаркту миокарда, аритмиям, некрозу тканей, кардиомиопатиям и сердечной недостаточности. Ремоделирование сердца подразделяется на апоптоз кардиомиоцитов, гипертрофию, интерстициальный фиброз и регенерацию. Некоторые исследования сообщили об участии различных миРНК в физиологической и патологической гипертрофии миокарда. В то время как миРНК-26, миРНК-9, миРНК-208a и b, миРНК-133a и b, миРНК-1, миРНК-195, миРНК-199, миРНК-18b, миРНК-124, миРНК-223, миРНК-98 и миРНК-499 регулируют гипертрофию сердца в физиологических или патологических условиях, миРНК-24, миРНК-101a и b, миРНК-30, миРНК-133, миРНК-21 и миРНК-29, как сообщается, участвуют в развитии сердечного фиброза. Более того, миРНК-221, миРНК-590, миРНК-33-b, миРНК-320, миРНК-34a могут участвовать в регенерации клеток миокарда [40].

МиРНК и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия – один из важнейших факторов развития атеросклероза, сердечной недостаточности, инсульта и заболеваний периферических артерий. Жесткость артерий, старение, воспаление, ренин-ангиотензин-альдостероновая система и ЭД являются значимыми компонентами в патогенезе гипертонии. Сообщается об участии некоторых миРНК, таких как миРНК-132, миРНК-155, миРНК-212, миРНК-143/145 и миРНК-145, в качестве регуляторов артериального давления у людей с помощью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [41].

В сыворотке или плазме человека некоторые миРНК, такие как миРНК-130a, миРНК-210, миРНК-150, миРНК-191, миРНК-23b, миРНК-1246 и миРНК-451, предложены в качестве биомаркеров ранней и точной диагностики артериальной гипертензии [42].

МиРНК и атеросклероз

В организме человека ЭК и гладкомышечные клетки сосудов играют решающую роль в поддержании целостности и функций сосудистых клеток. Аномальная экспрессия

миРНК может приводить к различным ССЗ, таким как атеросклероз, сосудистое воспаление, сахарный диабет (СД) с сосудистыми осложнениями, а также заболеваниями коронарных и периферических артерий. Сообщается, что миРНК-200, миРНК-34а, миРНК-217 и миРНК-146а высоко экспрессируются в условиях старения ЭК, которое характеризуется неконтролируемым апоптозом, тяжелым воспалением и сниженным синтезом и высвобождением NO эндотелием, приводящим к ЭД, атеросклерозу и его осложнениям [42].

ЭД влияет на ангиогенез и может вызвать усиление воспаления. Это усиленное воспаление в конечном итоге приводит к сосудистым заболеваниям, ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклерозу. МиРНК-126, миРНК-132, миРНК-16, миРНК-130, миРНК-101, миРНК-424, миРНК-17-92, миРНК-200-б и миРНК-23-24 специфически экспрессируются в сосудистых клетках/тканях, которые участвуют в ангиогенезе [42]. Кроме того, сосудистое воспаление сопровождается активацией и инфильтрацией лейкоцитов, а также выработкой и секрецией воспалительных цитокинов, факторов роста и адгезивных молекул, что может привести к изменениям экспрессии нескольких миРНК и их функций в ЭК. Некоторые исследования показали, что миРНК-31, миРНК-21, миРНК-10а, миРНК-17, миРНК-424, миРНК-181b, миРНК-106а, миРНК-17-92, миРНК-146, миРНК-17-5b, миРНК-150, миРНК-155 играют важную роль в развитии сосудистого воспаления [42].

Атеросклероз – патологическое состояние, имеющее много этапов развития, таких как ЭД, инфильтрация и миграция воспалительных клеток, нарушение целостности сосудистых клеток, образование уязвимых бляшек, образование окисленных пенных клеток, нарушение липидного обмена и дифференцировка гладкомышечных клеток сосудов, что может привести к ИБС, гипертонии, аневризме аорты, заболеваниям клапанов сердца, заболеваниям периферических артерий и инсульту. В некоторых исследованиях сообщается о важной роли миРНК в развитии атеросклероза как у людей, так и у животных. Продемонстрировано, что миРНК-31, миРНК-181-б, миРНК-10а/б, миРНК-126 и миРНК-17-3р участвуют в развитии атеросклероза при ЭД [43].

Развитие бляшек является одним из ключевых этапов развития атеросклероза. Формирование бляшек может сопровождаться изменением экспрессии миРНК-26а, миРНК-221, миРНК-155, миРНК-21 и миРНК-125а-5р [43].

МиРНК и ИБС

Из всех ССЗ ОИМ имеет наибольшее социальное значение. Разработаны биомаркеры, позволяющие быстро обнаружить ОИМ. Измерение сердечных тропонинов (либо тропонина I, либо тропонина T) является «золотым стандартом» диагностики ОИМ.

Тем не менее тропонины могут быть повышены в условиях, не связанных с ОИМ, включая миокардит и терминальную стадию почечной недостаточности. В таком случае тропонины обнаруживаются, как правило, в меньшей концентрации, чем после ОИМ, и имеют разную кинетику с течением времени из-за их длительного высвобождения. Любое повреждение миокарда может вызвать выброс тропонинов, при этом степень повреждения примерно коррелирует с уровнем тропонина. Таким образом, это чувствительный, но не специфический тест в диагностике ОИМ, что указывает на потребность в поиске биомаркеров с большей специфичностью [44].

ОИМ, являющийся одним из результатов атеросклероза, представляет собой опасное для жизни состояние с высокой смертностью и заболеваемостью. Разрыв уязвимой атеросклеротической бляшки, острая окклюзия коронарной артерии из-за образования тромба, сильная коронарная

вазоконстрикция являются важными компонентами патогенеза ОИМ [45].

Ранняя и точная диагностика, а также своевременное и соответствующее лечение очень важны для предотвращения осложнений ОИМ, включая летальный исход. В последние годы многие биомаркеры использовались для прогнозирования смертности и заболеваемости в мире. В качестве новых биомаркеров в условиях ОИМ также исследованы и миРНК. Измененная экспрессия миРНК обнаружена в сыворотке/плазме пациентов с ОИМ, и в прошлых исследованиях использовались в качестве новых биомаркеров для прогнозирования серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (миРНК-499, миРНК-636, миРНК-380, миРНК-133а, миРНК-17, миРНК-21, миРНК-29b, миРНК-192, миРНК-194, миРНК-499, миРНК-1915, миРНК-423, миРНК-328, миРНК-134, миРНК-1254, миРНК-1, миРНК-181с, миРНК-208b, миРНК-566, миРНК-7-1, миРНК-92а, миРНК-455-3р, миРНК-126, миРНК-423-5р, миРНК-636, миРНК-486 и миРНК-1291 активированы, тогда как миРНК-197, миРНК-106 и миРНК-223 подавлены) [42].

Более того, потенциальная роль миРНК-21 как нового прогностического биомаркера ремоделирования сердца после ОИМ показана в исследовании X. Liu и соавт. [46]. Как и в более ранних исследованиях, миРНК-21 положительно коррелировал с тропонином и имел высокую диагностическую точность [46]. С. Widera и соавт. [47] сообщили о связи между повышенным уровнем миРНК-208 и серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями через 6 мес, включая смертность или сердечную недостаточность.

Некоторые исследования сфокусировались на выявлении различий в экспрессии миРНК между ОИМ без подъема сегмента ST (NSTEMI) и ОИМ с подъемом сегмента ST (STEMI). Обнаружено, что уровни миРНК-133а, миРНК-208b, миРНК-499, миРНК-451 и миРНК-134 выше при STEMI по сравнению с NSTEMI.

МиРНК могут играть важную роль не только в диагностике, но и в прогнозе ОИМ. Продемонстрировано, что миРНК-133а ассоциирована со смертностью от всех причин после коррективки по возрасту и полу [48]. Однако в отличие от этих исследований другие исследования не подтвердили выводы предыдущих исследований о потенциальной прогностической роли миРНК-133а [48, 49].

G. Wang и соавт. [50] исследовали миРНК (миРНК-1, миРНК-133а, миРНК-499 и миРНК-208а) среди 66 участников и показали, что каждая миРНК повышена в условиях ОИМ. Они также сравнили ROC-кривые с тропонином I и обнаружили, что в лучшем случае миРНК-208а эквивалентна тропонину. Однако миРНК-208а экспрессируется на относительно низких уровнях и может быть трудно обнаруживаема в сыворотке/плазме крови.

В нашем исследовании (Т. Швангирадзе и соавт.) изучена экспрессия миРНК, ассоциированных с ССЗ среди пациентов с ожирением и СД типа 2, а также их взаимодействие с цитокинами, участвующими в процессах формирования и дестабилизации атеросклеротической бляшки. На основании данных 80 пациентов с ожирением, СД типа 2 и наличием или отсутствием ИБС обнаружены достоверные различия в экспрессии миРНК-21, миРНК-26а и миРНК-27а. Отмечено достоверное повышение экспрессии миРНК-21 ($p=0,011$), миРНК-27а ($p=0,021$) и снижение миРНК-26а ($p=0,021$) у пациентов с диагностированной ИБС, СД типа 2 и ожирением в сравнении с пациентами с СД типа 2 и ожирением [51].

Учитывая многофакторную и мультигенную этиологию ИБС, требуются дополнительные исследования с участием большего числа пациентов для определения потенциальной роли циркулирующих миРНК в развитии и диагностике стенотического поражения коронарных артерий у пациентов с ожирением и СД.

Заключение

Область исследований миРНК за последнее десятилетие значительно расширилась; тем не менее разработка терапии на основе миРНК остается сложной задачей. Имеющиеся данные указывают на то, что миРНК представляют собой хорошую мишень для воздействия в профилактике развития ЭД, ассоциированного с ожирением. Сложности с регуляцией экспрессии миРНК сводятся к возможным побочным эффектам, не связанным с влиянием на целевую мишень, поскольку миРНК неизбежно воздействуют на гены. Это происходит главным образом потому, что каждая миРНК может иметь разные мишени в зависимости от типа клетки или ткани, или потому, что другие миРНК действуют на одну и ту же мРНК.

Циркулирующие миРНК являются многообещающими новыми биомаркерами как для диагностики, так и для прогноза ССЗ. Клеточная или тканевая специфичность, стабильность в сыворотке или плазме, устойчивость к факторам деградации, таким как циклы замораживания-оттаивания, или ферментам в крови, а также кинетика быстрого высвобождения позволяют рассматривать миРНК в качестве маркеров как для ранней, так и для точной диагностики болезни.

Более того, сочетание миРНК с традиционными биомаркерами позволит улучшить стратификацию риска и долгосрочного прогноза. Терапевтические средства на основе миРНК могут быть более эффективными для лечения ССЗ с использованием новых платформ и вычислительных инструментов в сочетании с традиционными методами анализа.

Дальнейшее изучение роли миРНК в патогенезе ССЗ позволит персонализировать стратегию по выделению группы пациентов с более тяжелым прогнозом ИБС, что позволит более активно проводить первичную и вторичную профилактику в отношении коронарного атеросклероза и хронической сердечной недостаточности среди пациентов высокого риска – ожирением и СД типа 2.

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Khan LK, Bowman BA. Obesity: A major global public health problem. *Annu Rev Nutr.* 1999;19. DOI:10.1146/annurev.nutr.19.1.0
- Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med.* 2009;121. DOI:10.3810/pgm.2009.11.2074
- Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, et al. MiRNAs in cardiovascular diseases: Potential biomarkers, therapeutic targets and challenges review-article. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39. DOI:10.1038/aps.2018.30
- Jonk AM, Houben AJHM, De Jongh RT, et al. Microvascular dysfunction in obesity: A potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Physiology.* 2007;22. DOI:10.1152/physiol.00012.2007
- Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, et al. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2007;116. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681304
- Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction – The first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J.* 2009;73. DOI:10.1253/circj.CJ-08-1169
- Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A road to diabetes and heart disease. *Obes Res.* 2003;11. DOI:10.1038/oby.2003.174
- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34. DOI:10.1016/j.cjca.2017.12.005
- Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet.* 2011;12. DOI:10.1038/nrg3074
- Tüfekci KU, Öner MG, Meuwissen RLJ, Genç Ş. The role of microRNAs in human diseases. *Methods Mol Biol.* 2014;1107. DOI:10.1007/978-1-62703-748-8_3

- Pordzik J, Jakubik D, Jarosz-Popek J, et al. Significance of circulating microRNAs in diabetes mellitus type 2 and platelet reactivity: Bioinformatic analysis and review. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18. DOI:10.1186/s12933-019-0918-x
- Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., Шестакова М.В. МикроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. *Терапевтический архив.* 2016;88(10):87-92 [Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, Shestakova MV. MiRNAs in the diagnosis of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2016;88(10):87-92 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688687-92
- Iacomino G, Siani A. Role of microRNAs in obesity and obesity-related diseases. *Genes Nutr.* 2017;12. DOI:10.1186/s12263-017-0577-z
- Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. MiRBase: From microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019;47. DOI:10.1093/nar/gky1141
- Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW, et al. Prediction of Mammalian MicroRNA Targets. *Cell.* 2003;115. DOI:10.1016/S0092-8674(03)01018-3
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23. DOI:10.1161/01.ATV.0000051384.43104.FC
- Lerman A, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation.* 1992;86.
- Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: Cardiac events. *Circulation.* 2005;111. DOI:10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14
- Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J.* 1989;3. DOI:10.1096/fasebj.3.1.2642868
- Epstein FH, Vane JR, Ånggård EE, Botting RM. Regulatory Functions of the Vascular Endothelium. *N Engl J Med.* 1990;323. DOI:10.1056/nejm199007053230106
- Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15. DOI:10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA
- Stapleton PA, James ME, Goodwill AG, Frisbee JC. Obesity and vascular dysfunction. *Pathophysiology.* 2008;15. DOI:10.1016/j.pathophys.2008.04.007
- Avogaro A, De Kreutzenberg SV. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. *Clin Chim Acta.* 2005;360. DOI:10.1016/j.cccn.2005.04.020
- Gamez-Mendez AM, Vargas-Robles H, Ríos A, Escalante B. Oxidative stress-dependent coronary endothelial dysfunction in obese mice. *PLoS One.* 2015;10. DOI:10.1371/journal.pone.0138609
- Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ.* 2004;11. DOI:10.1038/sj.cdd.4401451
- Kaplan RE, Chung E, Reese L, et al. Activation of the unfolded protein response in vascular endothelial cells of Nondiabetic obese adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98. DOI:10.1210/jc.2013-1841
- Bharath LP, Cho JM, Park SK, et al. Endothelial Cell Autophagy Maintains Shear Stress-Induced Nitric Oxide Generation via Glycolysis-Dependent Purinergic Signaling to Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37. DOI:10.1161/ATVBAHA.117.309510
- Iantorno M, Campia U, Di Daniele N, et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014;28.
- Zhang W, Yan L, Li Y, et al. Roles of miRNA-24 in regulating endothelial nitric oxide synthase expression and vascular endothelial cell proliferation. *Mol Cell Biochem.* 2015;405. DOI:10.1007/s11010-015-2418-y
- Li HT, Wang J, Li SF, et al. Upregulation of microRNA-24 causes vasospasm following subarachnoid hemorrhage by suppressing the expression of endothelial nitric oxide synthase. *Mol Med Rep.* 2018;18. DOI:10.3892/mmr.2018.9050
- Zheng Y, Li Y, Liu G, et al. MicroRNA-24 inhibits the proliferation and migration of endothelial cells in patients with atherosclerosis by targeting importin-α3 and regulating inflammatory responses. *Exp Ther Med.* 2018;15. DOI:10.3892/etm.2017.5355
- Chen W, Ou HS. Regulation of miR-24 on vascular endothelial cell function and its role in the development of cardiovascular disease. *Sheng Li Xue Bao.* 2016;68.
- Ren K, Zhu X, Zheng Z, et al. MicroRNA-24 aggravates atherosclerosis by inhibiting selective lipid uptake from HDL cholesterol via the post-transcriptional repression of scavenger receptor class B type I. *Atherosclerosis.* 2018;270. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.045
- Sun HX, Zeng DY, Li RT, et al. Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase. *Hypertension.* 2012;60. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197301
- Muniyappa R, Sowers JR. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14. DOI:10.1007/s11154-012-9229-1
- Sayed D, Abdellatif M. AKT-ing via microRNA. *Cell Cycle.* 2010;9. DOI:10.4161/cc.9.16.12634
- Sun X, Lin J, Zhang Y, et al. MicroRNA-181b improves glucose homeostasis and insulin sensitivity by regulating endothelial function in white adipose tissue. *Circ Res.* 2016;118. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.308166
- Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet.* 2006;38. DOI:10.1038/ng1725
- Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev.* 2011;91. DOI:10.1152/physrev.00006.2010

40. Thum T, Catalucci D, Bauersachs J. MicroRNAs: Novel regulators in cardiac development and disease. *Cardiovasc Res.* 2008;79. DOI:10.1093/cvr/cvn137
41. Maegdefessel L. The emerging role of microRNAs in cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2014;276. DOI:10.1111/joim.12298
42. Arunachalam G, Upadhyay R, Ding H, Triggle CR. MicroRNA signature and cardiovascular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65. DOI:10.1097/FJC.0000000000000178
43. da Silva DCP, Carneiro FD, Almeida KC de, Bottino CFDS. Role of miRNAs on the pathophysiology of cardiovascular diseases. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111. DOI:10.5935/abc.20180215
44. Halushka PV, Goodwin AJ, MKH. Opportunities for microRNAs in the Crowded Field of Cardiovascular Biomarkers. *Annu Rev Pathol.* 2019;24:211-38. DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012827
45. Çakmak HA, Demir M. Microma and cardiovascular diseases. *Balkan Med J.* 2020;37:60-71. DOI:10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94
46. Liu X, Dong Y, Chen S, et al. Circulating MicroRNA-146a and MicroRNA-21 Predict Left Ventricular Remodeling after ST-Elevation Myocardial Infarction. *Cardiol.* 2015;132. DOI:10.1159/000437090
47. Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51. DOI:10.1016/j.jmcc.2011.07.011
48. Devaux Y, Mueller M, Haaf P, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain. *J Intern Med.* 2015;277. DOI:10.1111/joim.12183
49. Goretti E, Vausort M, Wagner DR, Devaux Y. Association between circulating microRNAs, cardiovascular risk factors and outcome in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013;168. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.06.092
50. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, et al. Circulating microRNA: A novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J.* 2010;31:659-66. DOI:10.1093/eurheartj/ehq013
51. Shvangiradze T, Bondarenko I, Troshina E, et al. Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Obe Metab.* 2016;13:34. DOI:10.14341/omet2016434-38

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.05.2021



OMNIDOCTOR.RU