

РОЛЬ МИКРОРНК В РЕГУЛЯЦИИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

© И.Ф. Гареев

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России,
Уфа, Российская Федерация

Артериальная гипертензия является основным фактором риска развития инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, почечной недостаточности и относится к числу основных компонентов метаболического синдрома, то есть ожирения, дислипидемии и гипергликемии / резистентности к инсулину. Это представляет собой значительную проблему для здоровья с основными рисками для хронических сердечно-сосудистых заболеваний и причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Поэтому неудивительно, что это расстройство представляет собой серьезную проблему для общества. Артериальная гипертензия представляет собой сложную, многофакторную болезнь, и ее развитие определяется сочетанием генетической восприимчивости и факторов окружающей среды. В основе патофизиологии гипертонии лежат множественные факторы, связанные с нарушением регуляции эндотелия, дисфункцией гладкой мускулатуры сосудов, синтезом оксида азота, повышенным окислительным стрессом, нарушением ангиогенеза, активацией симпатической нервной системы и измененной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). МикроРНК (miRNAs) представляют собой короткие, не кодирующие молекулы РНК, длиной 18-22 нуклеотида, которые на посттранскрипционном уровне функционируют как ингибиторы трансляции на матрице мРНК и участвуют практически во всех биологических процессах, включая клеточную пролиферацию, апоптоз и дифференцировку клеток. Основываясь на многофункциональности микроРНК и их непосредственного участия в патогенезе многих заболеваний, можно предположить, о том, что они играют одну из ключевых ролей в патофизиологических процессах, способствующих артериальной гипертензии. Многие аспекты развития гипертонической болезни на молекулярном уровне до сих пор неизвестны. Выяснение этих процессов и выявление профилей микроРНК, участвующих в патогенезе гипертонии, является очень ценной и захватывающей стратегией, которая в конечном итоге может привести к разработке новых подходов к лечению данной патологии. В этой статье рассматривается потенциальная роль микроРНК в механизмах, связанных с развитием артериальной гипертензии.

Ключевые слова: *МикроРНК, патогенез, артериальная гипертензия, эндотелий, экспрессия.*

THE ROLE OF MICRORNA IN THE REGULATION OF PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS IN ARTERIAL HYPERTENSION

© I.F. Gareev

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Hypertension is the major risk factor for the development of stroke, coronary artery disease, heart failure and renal disease and is among the major components of the metabolic syndrome, that is, obesity, dyslipidemia, and hyperglycemia/insulin resistance. It represents a significant



health problem with foremost risks for chronic cardiovascular disease and a significant cause of morbidity and mortality worldwide. Therefore, it is not surprising that this disorder constitutes a serious society. Hypertension is a complex, multifactorial disease, and its development is determined by a combination of genetic susceptibility and environmental factors. The pathophysiology of hypertension is based on multiple factors associated with dysregulation of the endothelium, dysfunction of vascular smooth muscle, nitric oxide synthesis, increased oxidative stress, impaired angiogenesis, activation of the sympathetic nervous system and altered activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). MicroRNAs (miRNAs) are short, non-coding RNA molecules, 18-22 nucleotides in length, which, at the post-transcriptional level, function as translation inhibitors on the mRNA matrix and are involved in virtually all biological processes, including cell proliferation, apoptosis and cell differentiation. Based on the multifunctional miRNA and their direct participation in the pathogenesis of many diseases, it can be assumed that they play a key role in the pathophysiological processes that contribute to arterial hypertension. Many aspects of the development of essential hypertension at the molecular level are still unknown. The elucidation of these processes regulated by microRNAs and the identification of novel microRNA profiles is a highly valuable and exciting strategy that may eventually lead to the development of novel treatment approaches of this pathology.

Keywords: *MicroRNA, pathogenesis, arterial hypertension, endothelium; expression.*

Артериальная гипертензия представляет собой одно из наиболее распространенных комплексных расстройств, затрагивающих примерно 40% мирового взрослого населения, а 51% смертей являются результатом ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний (ишемический инсульт и спонтанный геморрагический инсульт). В 2015 году было подсчитано, что распространенность гипертонии составляет 24,1% у мужчин и 20,1% у женщин, и к 2025 году она будет увеличиваться до 1,5 млрд. человек во всем мире. Распространенность гипертонии увеличивается с возрастом, поэтому примерно 90% людей, которые не имеют повышенное кровяное давление в течение 55 или 65 лет, в результате появятся к 80-85 годам [1,2].

МикроРНК представляют собой короткие, некодирующие РНК с длиной приблизительно 18-22 нуклеотидов, которые действуют как мощные посттранскрипционные регуляторы экспрессии генов. МикроРНК связываются с 3'-нетранслированными (3'-UTR) областями их мишеней (мРНК), белок-кодирующих генов, и отрицательно регулируют их трансляцию. Регуляция на посттранскрипционном уровне, реализуемая микроРНК в 3'UTR, зависит от степени комплементарности между ни-

ми и целевой мРНК. В связи с тем, что они имеют небольшие последовательности и действуют без необходимости полного спаривания, одна микроРНК может регулировать до 200 мРНК, и более одной микроРНК может регулировать одну мРНК [3]. Патофизиология гипертонии является многофакторной и включает эндотелиальную дисрегуляцию и дисфункцию гладкой мускулатуры сосудов, активации симпатической нервной системы и гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). МикроРНК оказывают регуляторную функцию на эти процессы. В этой статье мы представляем роль уже известных на сегодняшний день микроРНК в регуляции этих самых процессов в формировании данной патологии.

Роль микроРНК в патофизиологии артериальной гипертензии

Основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний является гипертония с дисфункциональным эндотелием, вызванная активацией эндотелиальных клеток (ЭК) в результате постоянного воздействия на них высокого внутрипросветного кровяного давления. Таким образом, повышенное кровяное давление изменяет фенотип и функцию ЭК. Все большее количество доказательств указы-

вае на дисрегуляцию микроРНК как один из основных факторов, приводящих к эндотелиальной дисфункции, влияя на эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOs, endothelial NOS), восстановления эндотелия, ангиогенез стенки сосудов и экспрессию воспалительных молекул [4]. Кроме того, усиленный окислительный стресс вызывает дисфункцию сосудов путем снижения уровней оксида азота (NO), которые снижают способность к вазодилатации кровеносного сосуда, что является еще одним потенциальным механизмом, опосредующий неблагоприятные эффекты гипертонии [5]. Таким образом, ключевые молекулы, участвующие в регуляции тонуса сосудов, как было показано, нацелены на несколько микроРНК.

В последние годы многие исследования показали, что изменения экспрессии нескольких циркулирующих микроРНК в плазме, а также aberrantная экспрессия эндогенных микроРНК в клетках, напрямую связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Simionescu и др. исследовали циркулирующие микроРНК в сыворотке, полученные от пациентов с гипергликемией / без гипертонической болезни, но страдающих острым коронарным синдромом или стабильной стенокардией [6]. Их результаты показали, что уровни экспрессии miR-223, miR-92a, miR-486, miR-122, miR-125a и miR-146a были выше в сыворотке у пациентов с гипергликемией с острым коронарным синдромом по сравнению с сывороткой у пациентов с нормогликемией, страдающих острым коронарным синдромом. Другие 5 микроРНК, miR-125a-5p, miR-146a, miR-10a, miR-21 и miR-33a были обнаружены в алипопротеиновой фракции из сыворотки, а miR-33a обнаружена в фракции β-липопротеинов [7]. Важно отметить, что уровни экспрессии циркулирующих miR-125a-5p и miR-146a были увеличены в сыворотке от гиперлипидемических и / или гипергликемических пациентов [7]. В работе, посвященном исследованию 3 циркулирующих микроРНК из 19 при инфаркте миокарда (ИМ), были количест-

венно определены в плазме 820 участников, где miR-126, главный регулятор эндотелиального гомеостаза и сосудистой целостности, показал положительную связь с ИМ, тогда как miR-223 и miR-197 были обратно связаны с риском заболевания [8]. Интересно, что miR-223 является антиангиогенным, предотвращая пролиферацию ЭК, по крайней мере, частично, путем нацеливания на β1-интегрин [9]. Следует отметить, что циркулирующая miR-223 была идентифицирована как биомаркер и терапевтическая цель при воспалении, раке и ожирении [10]. Поэтому сердечно-сосудистая система считается чрезвычайно чувствительной к изменениям уровней микроРНК. Соответственно, микроРНК могут быть важными игроками в патогенезе артериальной гипертензии связанной эндотелиальной дисфункцией путем модуляции компонентов РААС, синтеза эндотелиальных NO, воздействия окислительного стресса (ROS, Reactive Oxygen Species) а также регуляции воспалительных и ангиогенных реакций ЭК.

МикроРНК как модулятор выброса оксида азота

Оксид азота известен как важный регулятор вазодилатации и кровотока, являясь тем самым протектором сердечно-сосудистой системы. Многие исследования in vivo и in vitro подтвердили, что высвобождение NO может модулироваться микроРНК, а сосудистые осложнения при гипертонии часто связаны с нарушением регуляции микроРНК. В качестве примера в этом отношении было продемонстрировано, что miR-122 способствует эндотелиальной дисфункции при гипертонии, путем уменьшения синтеза L-аргинина и NO [11]. Хорошо известно, что L-аргинин является предшественником и существенным компонентом синтеза NO. В частности, было показано, что увеличение экспрессии miR-182 индуцирует активацию пути Akt / mTORC, что приводит к уменьшению синтеза NO и дисфункции эндотелия. Но в тоже время, увеличение экспрессии miR-155 обратно зависит от eNOS и высвобождения NO. Что касается

miR-155, который может изменять экспрессию eNOS и воздействовать на рецепторы ангиотензина II первого типа (AT1R), необходимых для сосудистого гомеостаза, вполне вероятно, что miR-155 будет участвовать в патогенезе гипертонии [12, 13]. MiR-155 является важным регулятором экспрессии eNOS и решающим фактором в вазорелаксации [12]. Как описано, miR-155 связывается с 3'-концом своей целевой мРНК для контроля экспрессии eNOS, тем самым способствуя биодоступности NO, ответственному за поддержание гомеостаза. Соответственно, miR-155 можно рассматривать как провоспалительный фактор, поскольку NO обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя адгезию лейкоцитов и предотвращая, таким образом, воспаление сосудов и нарушенную вазодилатацию при гипертонии [12]. Другим посредником регулирования высвобождения NO является кластер miR-221/222, который, по-видимому, несет ответственность за снижение выработки NO и более низкую экспрессию eNOS в ЭК. Кластер miR-221/222 также участвует в поддержании целостности эндотелия и поддержании клеточного фенотипа. В нескольких исследованиях было обнаружено отрицательная регуляция miR-221/222 на несколько ключевых генов, таких как факторы транскрипции Ets-1 и Ets-2 и белка STAT5a, которые являются регуляторами клеточного цикла [14]. Следует отметить, что кластер miR-221/222 подавляет эндотелиальное образование матричных металлопротеиназ (MMP, Matrix metalloproteinases), несколько ключевых адгезионных модуляторов (таких как молекула межклеточной адгезии-1 типа (ICAM-1, Intercellular Adhesion Molecule 1), молекула адгезии сосудистых клеток-1 типа (VCAM-1, Vascular cell adhesion molecule 1), интегрин-β3) и eNOS, что так же способствует эндотелиальной дисфункции. Кроме того, повышенная экспрессия miR-221/222 на ранних стадиях атеросклероза подавляет ангиогенное рекрутирование эндотелиоцитов, увеличивая апоптоз и

эндотелиальную дисфункцию [15]. Кроме того, в исследованиях на эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC, Human umbilical vein endothelial cell) с аторвастатином и симвастатином, было показано, что аторвастатин уменьшал экспрессию miR-221 и miR-222, тогда как симвастатин уменьшал только экспрессию miR-221. Поскольку статины приводили к снижению регуляции miR-221/222, они считались ответственными за увеличение уровней eNOS [16]. Эти результаты приводят новые данные о вкладе регуляции кластера miR-221/222 в индукцию высвобождения NO, опосредованную статинами.

МикроРНК и ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РААС играет решающую роль в регулировании баланса между жидкостью и электролитами, контроль сосудистого тонуса в периферических кровеносных сосудах, что позволяет поддерживать артериальное давление (АД). Чрезмерная активация РААС неразрывно связана с этиологии гипертонии и фармакологическая блокада РААС является первичным подходом к лечению артериальной гипертензии и других сосудистых расстройств. Имеются доказательства того, что микроРНК взаимодействуют с компонентами РААС, и эти связанные с РААС микроРНК принимают участие в физиологических и патофизиологических процессах, действуя либо как медиаторы, либо ингибиторы РААС [17,18]. В одном исследовании было показано, что сывороточный фактор ответа (SRF, Serum Response Element) контролирует экспрессию miR-143 и miR-145 в сосудистых гладкомышечных клетках (СГМК), и отсутствие этих микроРНК вызывает дисбаланс в циклах обратной связи, необходимых для гомеостаза цитоскелета в СГМК, компрометирующем сократительный фенотип из этих клеток [19]. MiR-145 действует путем подавления ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и, таким образом, путем контроля стимуляции ангиотензина II в СГМК, тем самым, способствуя со-

хранению его сократительного фенотипа и поддержанию нормального АД [20]. MiR-155 играет важную роль в регуляции ангиотензина II и эндотелина 1 (ET-1) [21]. В работе с HUVEC выявили высокую экспрессию miR-155 и miR-221, и они свидетельствуют о том, что miR-155 нацеливается на AT1R, и miR-155 и miR-221/222 на ET-1. К тому же ET-1, VCAM1, моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP1, Monocyte Chemoattractant Protein 1) и Fms-подобная тирозинкиназа 1 (FLT-1), проявили повышенную экспрессию в HUVEC, стимулированных ангиотензином II, и этот эффект был частично отменен сверхэкспрессией miR-155 и miR-221/222. Кроме того, сверхэкспрессия miR-155 уменьшала индуцированную ангиотензином II и AT1R-зависимую эндотелиальную миграцию [22]. Другие исследователи показали, что повышение экспрессии miR-155 выступает как ингибитор AT1R и уменьшает активацию сигнального пути ERK1/2 (Signal-Regulated Kinases 1/2) в HUVEC, индуцированную ангиотензином II. Кроме того в этих же исследованиях, повышенная экспрессия miR-155 в HUVEC ослабляет апоптотические факторы, индуцированные ангиотензином II, путем нацеливания на AT1R [23].

Симпатическая нервная система

Симпатическая активность на почки имеет связь в регулировании артериального давления с помощью микроРНК, что можно продемонстрировать в ряде исследований. В одной исследовательской работе было показано, что miR-181a связывает деятельность симпатической нервной системы и РААС [24]. Авторы предполагают, что почечная гипериннервация и усиленный синтез ренина посредством симпатической стимуляции опосредуются сниженной экспрессией miR-181a, что способствует гипертонии у мышей с ВРН/2J (генетически гипертензивные мыши, в которых гипертония является результатом усиленной деятельности симпатической нервной системы) [24]. После двусторонней почечной денервации, мыши ВРН/2J демонстрирует большее сни-

жение АД после введения эналаприла, более низкие уровни miR-181a и более высокая выраженность ренина по сравнению с нормотензивными мышами [25]. В другой работе оценивали влияние почечной симпатической денервации на уровни miR-133a в плазме крови. Они обнаружили повышенные уровни miR-133a в плазме пациентов с гипертонической болезнью через 6 месяцев после почечной симпатической денервации, демонстрируя корреляцию между систолическим АД и симпатической нервной системой [26].

Окислительный стресс

ROS играет одну из решающих ролей в сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как артериальная гипертония, сердечная недостаточность, атеросклероз, ишемический и геморрагический инсульт. В сосудистом ремоделировании при гипертонии окислительный стресс связан с несколькими аспектами, такими как эндотелиальная дисфункция, воспаление, миграция клеток, апоптоз и ангиогенез [27]. Повышенные уровни ROS наносят ущерб, как на транскрипционном, так и посттранскрипционном уровнях активности сосудистых эндотелиальных клеток, а также индуцируют изменения в митохондриальной ДНК. Впоследствии все эти эффекты ухудшают глобальные процессы антиоксидантной защиты. Существует много микроРНК, которые являются ключевыми игроками в регулировании реакции окислительного стресса при многочисленных сосудистых заболеваниях. Тем не менее, в настоящее время существует небольшое количество результатов исследований с экспрессией микроРНК и окислительным стрессом при гипертонии. Недавно было продемонстрировано, что miR-1 нацелен на редокс-связанные белки: супероксиддисмутазу Cu / Zn (SOD1, Superoxide Dismutase 1), глутаматцистеин-лигазу (Gclc, Glutamate-Cysteine Ligase Catalytic Subunit) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу (G6PD, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency), и она на посттранскрипционном уровне подавляет эти антиоксидантные гены. Этот

процесс способствует увеличению уровней ROS и усиливает уязвимость к окислительному стрессу миокарда у трансгенных мышей [28]. В результате этот отчет демонстрирует, что повышенные уровни miR-1 создают изменения в экспрессии белков, связанных с окислительным стрессом, которые могут способствовать нарушению работы сердца и, следовательно, могут вызвать эндотелиальную сосудистую дисфункцию. У пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), уровни экспрессии miR-1 также были увеличены. Кроме того, антиоксидантная терапия контролирует уровень окислителя / антиоксиданта, который может напрямую регулировать несколько уровней микроРНК, особенно miR-1. MiR-1 наряду с другими микроРНК, такими как miR-499, miR-133a и miR-133b, как представляется, приводит к дисбалансу в системе окислитель/антиоксидантная защита в миокарде при диабетической кардиомиопатии [29]. Многие другие исследования показали положительную корреляцию между уровнями циркулирующего miR-21 и артериальным давлением у пациентов с гипертонической болезнью. Во всяком случае, в недавних исследованиях наблюдалось значительное снижение АД и регресса гипертрофии левого желудочка после рекомбинантной адено-ассоциированной вирус-опосредованной доставки miR-21 у гипертонивных крыс (SHR, Spontaneously hypertensive rats) [30]. Объяснение, которое исходит от этих результатов, гласит, что сверхэкспрессия miR-21 регулирует генерацию ROS в митохондриях, что является частью компенсаторной реакцией [30]. Вновь эти данные заставляют нас задуматься, что открытие новых методов лечения, основанных на микроРНК, могут помочь пациентам с гипертонической болезнью и предотвратить его последствия.

Функция микроРНК при сосудистом воспалении

Поскольку воспалительный процесс сопровождается различными сосудистыми заболеваниями, важно знать и понимать меха-

низм действия воспалительных медиаторов и факторов, контролирующих их выработку. Воспаление инициируется окислительным стрессом посредством активации транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор kappa-b(NF-κB, Nuclear Factor kappa-B). Воспаление генерирует эндотелиальную дисфункцию, поэтому способствует артериальной гипертензии. Воспалительный процесс сохраняется до тех пор, пока патогены не будут устранены и ткань полностью не будет восстановлена. Кроме того, постоянный воспалительный процесс может вызвать гиперпроизводство ROS. При некоторых хронических воспалительных заболеваниях воспалительные стимулы вызывают аномальную экспрессию микроРНК. Еще в 2008 году было заявлено об участии микроРНК в активации и дисфункции эндотелиальных клеток. Продемонстрировали, что miR-126 уменьшает экспрессию VCAM-1 в эндотелиальных клетках путем связывания с ее 3'-UTR в ответ на фактор некроза опухоли (TNF-α, Tumor necrosis factor- α) , и поэтому воздействие лейкоцитов на эндотелий сосудов был уменьшен [31]. Кроме того, сообщалось, что miR-17-3p, miR-31, miR-181b регулируют функцию ЭК и воспалительный процесс в сосудах в ответ на различные патофизиологические стимулы. Что касается miR-17-3p, он нацелен на ICAM-1, в то время как miR-31 нацеливается на E-селектин. Они регулируют активацию ЭК, вызванную цитокином TNF-α, эффект, который впоследствии ингибирует адгезию лейкоцитов на эндотелии [32]. Как в исследованиях *in vitro*, так и *in vivo*, сообщается о том, что повышенная экспрессия эндогенного miR-181b в ЭК ингибирует действие importin-α3 и усиливает чувствительность к NF-κB, VCAM-1 и E-селектину [33]. Сверхэкспрессия miR-155 и кластера miR-221/222 уменьшают экспрессию VCAM-1, MCP-1 и FLT-1, через взаимодействия с Ets-1, с согласным снижением взаимодействий лейкоцитов с ЭК и ослаблением их миграции [21]. Было сообщено, что семейство miR-205 увеличивает проницае-

мость сосудов и способствует воспалению эндотелия путем нацеливания на тканевой ингибитор MMP-3 (TIMP-3, Tissue inhibitor of metalloproteinases-3) [32]. Гликированный альбумин индуцирует активацию интерлейкина-6 (IL-6). Обработка эндотелиальных клеток аорты человека с ангиотензином вызывало увеличение экспрессии miR-146a (регулятор транскрипции IL-6) и снижение экспрессии IL-6, защищая клетки от провоспалительного воздействия гликированного альбумина [34,35].

МикроРНК и сосудистый ангиогенез

Процесс ангиогенеза так же находится под контролем микроРНК, но их экспрессия также может контролироваться проангиогенными факторами, такими как факторы роста эндотелия сосудов (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor) и факторы роста фибробластов (FGF, Fibroblast Growth Factor). В эндотелиоцитах Dicer (рибонуклеаза из семейства РНКазы III), ответственная за генерацию микроРНК, играет важную роль в ангиогенезе. Как в *in vitro*, так и *in vivo*, отсутствие этого фермента приводит к аномальному ангиогенезу. Были идентифицированы несколько специфических микроРНК, участвующих в ангиогенезе. Исследования *in vivo* подтвердили, что miR-329 ингибирует экспрессию CD146 (молекула адгезии клеток меланомы) в кровеносных сосудах и ослабляет неоваскуляризацию [36]. Кроме того, повышенная экспрессия miR-24 приводила к умеренной плотности капилляров путем нацеливания на GATA2 (эндотелий-обогащенный транскрипционный фактор) и ген PAK4 (p21-активированная киназа) и уменьшала их экспрессию в эндотелиоцитах [37]. Сверхэкспрессия miR-217 в молодых эндотелиоцитах вызвала неполный ангиогенез, а ингибирование miR-217 в старых привело к усиленному ангиогенезу [38]. В HUVEC, человеческих аортальных ЭК, и ЭК коронарной артерии человека miR-217 способствует к снижению неоваскуляризации посредством ингибирования сиртуина 1 (SIRT1) и модуляции ацетилирования фактора транскрипции FoxO1 и

eNOS. Процесс разрежения (рарефикации) сосудов, вызывает повреждение органов-мишеней, одна из основных особенностей патогенеза и осложнения гипертонии. Экспрессия miR-16 и miR-21 *in vivo* была увеличена, а у их мишеней VEGF и регулятора апоптоза внутриклеточного фактора В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2, B-cell lymphoma 2) была уменьшена. Кроме того, установлено, что занятия тренировками снижает экспрессию miR-16 и miR-21 и увеличивает экспрессию miR-126, связанную с ревазуляризацией при гипертонии, что предотвращает микрососудистое разрежение при артериальной гипертонии, уравнивающее ангиогенную и апоптотную роль этих микроРНК [39]. Кроме того, было показано, что аэробная тренировка вызывает увеличение экспрессии miR-126, связанное с ангиогенезом, путем косвенной регуляции пути VEGF и прямой регуляции его мишеней, которые сходились при активации сигнальных ангиогенных путей, таких как MAPK и PI3K / Akt / eNOS. В другом исследовании было обнаружено увеличение экспрессии miR-505 у пациентов с эссенциальной гипертонией [40]. Прямой мишенью miR-505 был фактор роста фибробластов 18 (FGF18, Fibroblast Growth Factor 18), проангиогенный фактор, ответственный за антиангиогенные эффекты miR-505.

Эти исследования показывают, что регулировка экспрессии и функции микроРНК различными методами может приводить к регуляции ангиогенеза при артериальной гипертонии. Таким образом, новый метод лечения расстройств, связанных с аномальным патологическим ангиогенезом при гипертонии, может основываться на антагонизме ключевых микроРНК.

Заключение

Роль микроРНК в развитии и регуляции гипертонии неоспорима. Увеличивается число доказательств относительно связи между гипертонией и эндотелиальной дисфункцией. Идея о том, что микроРНК являются важными регуляторами различных экспрессий генов, может стать новой надеждой для понимания патогене-

неза артериальной гипертензии. Знания о природе микроРНК еще не совершенна, и идентификация специфических геномишеней микроРНК в каждом типе клеток или органе по-прежнему является серьезной проблемой в понимании их роли. Обнаружение взаимодействия между конкретными микроРНК и компонентами РААС, высвобождением NO, продуцированием ROS и идентификацией их роли в воспалительных и ангиогенных ответах, а также в дисфункции эндотелиальных

клетках, представляет собой важный этап исследований артериальной гипертензии. Нужно дальнейшее изучение для выяснения взаимодействия и точных механизмов участия микроРНК в эндотелиальной дисфункции и гипертензии. Более того, развитие микроРНК-терапии, путем ингибирования или активации специфических микроРНК, следует понимать как новый потенциальный метод в терапии артериальной гипертензии.

Литература

1. Brook R.D., Appel L.J., Rubenfire M., et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association // *Hypertension*. 2013. Vol. 61, №6. P. 1360-1383. doi:10.1161/HYP.0b013e318293645f
2. Sanner B., Hausberg M. Arterial Hypertension // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2017. Vol. 142, №15. P. 1128-1132. doi:10.1055/s-0043-110491
3. Steffy K., Allerson C., Bhat B. Perspectives in MicroRNA Therapeutics // *Pharmaceutical Technology*. 2011. Vol. 35. P. 18-25.
4. Neth P., Nazari-Jahantigh M., Schober A., et al. MicroRNAs in flow-dependent vascular remodeling // *Cardiovascular Research*. 2013. Vol. 99, №2. P. 294-303. doi:10.1093/cvr/cvt096
5. Li Q., Youn J.Y., Cai H. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension // *Journal of Hypertension*. 2015. Vol. 33, №6. P. 1128-1136. doi:10.1097/HJH.0000000000000587
6. Simionescu N., Niculescu L.S., Carnuta M.G., et al. Hyperglycemia determines increased specific micrnas levels in sera and HDL of acute coronary syndrome patients and stimulates micrnas production in human macrophages // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, №8. P. e0161201. doi:10.1371/journal.pone.0161201
7. Simionescu N., Niculescu L.S., Sanda G.M., et al. Analysis of circulating microRNAs that are specifically increased in hyperlipidemic and/or hyperglycemic sera // *Molecular Biology Reports*. 2014. Vol. 41, №9. P. 5765-5773. doi:10.1007/s11033-014-3449-2
8. Zampetaki A., Willeit P., Tilling L., et al. Prospective study on circulating microRNAs and risk of myocardial infarction // *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 60, №4. P. 290-299. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.056
9. Shi L., Fisslthaler B., Zippel N., et al. MicroRNAs-223 antagonises angiogenesis by targeting beta1 integrin and preventing growth factor signaling in endothelial cells // *Circulation Research*. 2013. Vol. 113, №12. P. 1320-1330. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301824
10. Wen D., Qiao P., Wang L. Circulating microRNA-223 as a potential biomarker for obesity // *Obesity Research & Clinical Practice*. 2015. Vol. 9, №4. P. 398-404. doi:10.1016/j.orcp.2015.01.006
11. Yang Z., Kaye D.M. Mechanistic insights into the link between a polymorphism of the 3'UTR of the SLC7A1 gene and hypertension // *Human Mutation*. 2009. Vol. 30, №3. P. 328-333. doi:10.1002/humu.20891
12. Sun H.X., Zeng D.Y., Li R.T., et al. Essential role of microRNA-155 in regulating endothelium dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase // *Hypertension*. 2012. Vol. 60, №6. P. 1407-1414. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197301
13. Pankratz F., Bemtgen X., Zeiser R., et al. MicroRNA-155 exerts cell-specific antiangiogenic but proarteriogenic effects during adaptive neovascularization // *Circulation*. 2015. Vol. 131, №18. P. 1575-1589. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014579
14. Celic T., Meuth V.M., Massy I.S., et al. The miR-221/222 cluster is a key player in vascular biology via the fine-tuning of endothelial cell physiology // *Current Vascular Pharmacology*. 2016. Vol. 15, №1. P. 1-7. doi:10.2174/1570161114666160914175149
15. Chistiakov D.A., Sobenin I.A., Orekhov A.N., et al. Human miR-221/222 in physiological and atherosclerotic vascular remodeling // *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 354517. doi:10.1155/2015/354517
16. Cerda A., Fajardo C.M., Basso R.G., et al. Role of microRNAs 221/222 on statin induced nitric oxide release in human endothelial cells // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015. Vol. 104, №3. P. 195-201. doi:10.5935/abc.20140192
17. Pacurari M., Tchounwou P.B. Role of microRNAs in reninangiotensin- aldosterone system-mediated cardiovascular inflammation and remodeling // *International Journal of Inflammation*. 2015. Vol. 2015. P. 101527. doi:10.1155/2015/101527

18. Wang H.B., Yang J. The role of renin-angiotensin aldosterone system related micro-ribonucleic acids in hypertension // *Saudi Medical Journal*. 2015. Vol. 36, №10. P. 1151-1155. doi:10.15537/smj.2015.10.12458
19. Xin M., Small E.M., Sutherland L.B., et al. MicroRNAs miR-143 and miR-145 modulate cytoskeletal dynamics and responsiveness of smooth muscle cells to injury // *Genes & Development*. 2009. Vol. 23. P. 2166-2178. doi:10.1101/gad.1842409
20. Boettger T., Beetz N., Kostin S., et al. Acquisition of the contractile phenotype by murine arterial smooth muscle cells depends on the Mir143/145 gene cluster // *Journal of Clinical Investigation*. 2009. Vol. 119. P. 2634-2647. doi:10.1172/JCI38864
21. Zhu N., Zhang D., Chen S., et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration // *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 215, №2. P. 286-293. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.024
22. Zampetaki A., Willeit P., Tilling L., et al. Prospective study on circulating microRNAs and risk of myocardial infarction // *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 60, N4. P. 290-299. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.056
23. Cheng W., Liu T., Jiang F., et al. MicroRNA-155 regulates angiotensin II type 1 receptor expression in umbilical vein endothelial cells from severely pre-eclamptic pregnant women // *International Journal of Molecular Medicine*. 2011. Vol. 27, №3. P. 393-399. doi:10.3892/ijmm.2011.598
24. Jackson K.L., Marques F.Z., Watson A.M., et al. A novel interaction between sympathetic overactivity and aberrant regulation of renin by miR-181a in BPH/2J genetically hypertensive mice // *Hypertension*. 2013. Vol. 62. P. 775-781. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01701
25. Head G.A., Gueguen C., Marques F.Z., et al. Effect of renal denervation on blood pressure and microRNA 181a in hypertensive Schlager mice // *Journal of Hypertension*. 2015. Vol. 33. P. e76. doi:10.1097/01.hjh.0000467556.72842.0d
26. Dorr O., Liebetrau C., Mollmann H., et al. Effect of renal sympathetic denervation on specific microRNAs as an indicator of reverse remodeling processes in hypertensive heart disease // *Journal of Clinical Hypertension*. 2016. Vol. 18. P. 497-502. doi:10.1042/CS20171398
27. Maejima Y., Kuroda J., Matsushima S., et al. Regulation of myocardial growth and death by NADPH oxidase // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2011. Vol. 50, №3. P. 408-416. doi:10.1016/j.yjmcc.2010.12.018
28. Wang L., Yuan Y., Li J., et al. MicroRNA-1 aggravates cardiac oxidative stress by post-transcriptional modification of the antioxidant network // *Cell Stress and Chaperones*. 2015. Vol. b20, №3. P. 411. doi:10.1007/s12192-014-0565-9
29. Yildirim S.S., Akman D., Catalucci D., et al. Relationship between downregulation of miRNAs and increase of oxidative stress in the development of diabetic cardiac dysfunction: junctin as a target protein of miR-1 // *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2013. Vol. 67, №3. P. 1397-1408. doi:10.1007/s12013-013-9672-y
30. Li H., Zhang X., Wang F., et al. MicroRNA-21 lowers blood pressure in spontaneous hypertensive rats by upregulating mitochondrial translation // *Circulation*. 2016. Vol. 134, №10. P. 734-751. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023926
31. Harris T.A., Yamakuchi M., Ferlito M., et al. Micro-RNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1 // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008. Vol. 105, №5. P. 1516-1521. doi:10.1073/pnas.0707493105
32. Kumar S., Kim C.W., Simmons R.D., et al. Role of flow-sensitive microRNAs in endothelial dysfunction and atherosclerosis // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014. Vol. 34, №10. P. 2206-2216. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303425
33. Sun X., Icli B., Wara A.K., et al. MicroRNA-181b regulates NF-kappaB-mediated vascular inflammation // *Journal of Clinical Investigation*. 2012. Vol. 122. P. 1973-1990. doi:10.1172/JCI61495
34. De Rosa S.A., Curcio A., Indolfi C. Emerging role of microRNAs in cardiovascular diseases // *Circulation Journal*. 2014. Vol. 78. P. 567-575. doi:10.1253/circj.CJ-14-0086
35. Wang H.J., Lo W.Y., Lin L.J. Angiotensin-(1-7) decreases glycated albumin-induced endothelial interleukin-6 expression via modulation of miR-146a // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013. Vol. 430. P. 1157-1163. doi:10.1016/j.bbrc.2012.12.018
36. Wang P., Luo Y., Duan H., et al. MicroRNA-329 suppresses angiogenesis by targeting cd146 // *Molecular and Cellular Biology*. 2013. Vol. 33, №18. P. 3689-3699. doi:10.1128/MCB.00343-13
37. Fiedler J., Jazbutyte V., Kirchmaier B.C., et al. MicroRNA-24 regulates vascularity after myocardial infarction // *Circulation*. 2011. Vol. 124, №6. P. 720-730. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039008
38. Menghini R., Casagrande V., Cardellini M., et al. MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1 // *Circulation*. 2009. Vol. 120, №15. P. 1524-1532. doi:10.1161/circulationaha.109.864629
39. Fernandes T., Magalhães F.C., Roque F.R., et al. Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic role of microRNAs- 16, -21 and -126 // *Hypertension*. 2012. Vol. 59, №2. P. 513-520. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.185801
40. Yang Q., Jia C., Wang P., et al. MicroRNA-505 identified from patients with essential hypertension impairs endothelial cell migration and tube formation // *International Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 177, №3. P. 925-934. doi:10.1016/

j.ijcard.2014.09.204

References

1. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2013;61(6):1360-83. doi:10.1161/HYP.0b013e318293645f
2. Sanner B, Hausberg M. Arterial Hypertension. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2017;142(15):1128-32. doi:10.1055/s-0043-110491
3. Steffy K, Allerson C, Bhat B. Perspectives in MicroRNA Therapeutics. *Pharmaceutical Technology*. 2011;35:18-25.
4. Neth P, Nazari-Jahantigh M, Schober A, et al. MicroRNAs in flow-dependent vascular remodeling. *Cardiovascular Research*. 2013;99(2):294-303. doi:10.1093/cvr/cvt096
5. Li Q, Youn JY, Cai H. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension. *Journal of Hypertension*. 2015;33(6):1128-36. doi:10.1097/HJH.0000000000000587
6. Simionescu N, Niculescu LS, Carnuta MG, et al. Hyperglycemia determines increased specific microRNAs levels in sera and HDL of acute coronary syndrome patients and stimulates microRNAs production in human macrophages. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161201. doi:10.1371/journal.pone.0161201
7. Simionescu N, Niculescu LS, Sanda GM, et al. Analysis of circulating microRNAs that are specifically increased in hyperlipidemic and/or hyperglycemic sera. *Molecular Biology Reports*. 2014;41(9):5765-73. doi:10.1007/s11033-014-3449-2
8. Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, et al. Prospective study on circulating microRNAs and risk of myocardial infarction. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(4):290-9. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.056
9. Shi L, Fisslthaler B, Zippel N, et al. MicroRNAs-223 antagonises angiogenesis by targeting beta1 integrin and preventing growth factor signaling in endothelial cells. *Circulation Research*. 2013;113(12):1320-30. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301824
10. Wen D, Qiao P, Wang L. Circulating microRNA-223 as a potential biomarker for obesity. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2015;9(4):398-404. doi:10.1016/j.orcp.2015.01.006
11. Yang Z, Kaye DM. Mechanistic insights into the link between a polymorphism of the 3'UTR of the SLC7A1 gene and hypertension. *Human Mutation*. 2009;30(3):328-33. doi:10.1002/humu.20891
12. 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(6):1407-14. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197301
13. Pankratz F, Bemtgen X, Zeiser R, et al. MicroRNA-155 exerts cell-specific antiangiogenic but proarteriogenic effects during adaptive neovascularization. *Circulation*. 2015;131(18):1575-89. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014579
14. Celic T, Meuth VM, Massy IS, et al. The miR-221/222 cluster is a key player in vascular biology via the fine-tuning of endothelial cell physiology. *Current Vascular Pharmacology*. 2016;15(1):1-7. doi:10.2174/1570161114666160914175149
15. Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN, et al. Human miR-221/222 in physiological and atherosclerotic vascular remodeling. *BioMed Research International*. 2015;B2015:354517. doi:10.1155/2015/354517
16. Cerda A, Fajardo CM, Basso RG, et al. Role of microRNAs 221/222 on statin induced nitric oxide release in human endothelial cells. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015;104(3):195-201. doi:10.5935/abc.20140192
17. Pacurari M, Tchounwou PB. Role of microRNAs in renin-angiotensin-aldosterone system-mediated cardiovascular inflammation and remodeling. *International Journal of Inflammation*. 2015;2015:101527. doi:10.1155/2015/101527
18. Wang HB, Yang J. The role of renin-angiotensin aldosterone system related micro-ribonucleic acids in hypertension. *Saudi Medical Journal*. 2015;36(10):1151-5. doi:10.15537/smj.2015.10.12458
19. Xin M, Small EM, Sutherland LB, et al. MicroRNAs miR-143 and miR-145 modulate cytoskeletal dynamics and responsiveness of smooth muscle cells to injury. *Genes & Development*. 2009;23:2166-78. doi:10.1101/gad.1842409
20. Boettger T, Beetz N, Kostin S, et al. Acquisition of the contractile phenotype by murine arterial smooth muscle cells depends on the Mir143/145 gene cluster. *Journal of Clinical Investigation*. 2009;119:2634-47. doi:10.1172/JCI38864
21. Zhu N, Zhang D, Chen S, et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):286-93. doi:10.1016/j.athero-sclerosis.2010.12.024
22. Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, et al. Prospective study on circulating microRNAs and risk of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(4):290-9. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.056
23. Cheng W, Liu T, Jiang F, et al. MicroRNA-155 regulates angiotensin II type 1 receptor expression in umbilical vein endothelial cells from severely pre-eclamptic pregnant women. *International Journal of Molecular Medicine*. 2011;27(3):393-9. doi:10.3892/ijmm.2011.598
24. Jackson KL, Marques FZ, Watson AM, et al. A novel interaction between sympathetic overactivity and aberrant regulation of renin by miR-181a in BPH/2J genetically hypertensive mice. *Hypertension*. 2013;62:775-81. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01701
25. Head GA, Gueguen C, Marques FZ, et al. Effect of renal denervation on blood pressure and micro-

- RNA 181a in hypertensive Schlager mice. *Journal of Hypertension*. 2015;33:e76. doi:10.1097/01.hjh.0000467556.72842.0d
26. Dorr O, Liebetrau C, Mollmann H, et al. Effect of renal sympathetic denervation on specific microRNAs as an indicator of reverse remodeling processes in hypertensive heart disease. *Journal of Clinical Hypertension*. 2016;18:497-502. doi:10.1042/CS20171398
27. Maejima Y, Kuroda J, Matsushima S, et al. Regulation of myocardial growth and death by NADPH oxidase. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2011;50(3):408-16. doi:10.1016/j.yjmcc.2010.12.018.
28. Wang L, Yuan Y, Li J, et al. MicroRNA-1 aggravates cardiac oxidative stress by post-transcriptional modification of the antioxidant network. *Cell Stress and Chaperones*. 2015;b20(3):411. doi:10.1007/s12192-014-0565-9
29. Yildirim SS, Akman D, Catalucci D, et al. Relationship between downregulation of miRNAs and increase of oxidative stress in the development of diabetic cardiac dysfunction: junctin as a target protein of miR-1. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2013;67(3):1397-408. doi:10.1007/s12013-013-9672-y
30. Li H, Zhang X, Wang F, et al. MicroRNA-21 lowers blood pressure in spontaneous hypertensive rats by upregulating mitochondrial translation. *Circulation*. 2016;134(10):734-51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023926
31. Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008; 105(5):1516-21. doi:10.1073/pnas.0707493105
32. Kumar S, Kim CW, Simmons RD, et al. Role of flow-sensitive microRNAs in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(10):2206-16. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303425
33. Sun X, Icli B, Wara AK, et al. MicroRNA-181b regulates NF-kappaB-mediated vascular inflammation. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122:1973-90. doi:10.1172/JCI61495
34. De Rosa SA, Curcio A, Indolfi C. Emerging role of microRNAs in cardiovascular diseases. *Circulation Journal*. 2014;78:567-75. doi:10.1253/circj.CJ-14-0086
35. Wang HJ, Lo WY, Lin LJ. Angiotensin-(1-7) decreases glycated albumin-induced endothelial interleukin-6 expression via modulation of miR-146a. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;430:1157-63. doi:10.1016/j.bbrc.2012.12.018
36. Wang P, Luo Y, Duan H, et al. MicroRNA-329 suppresses angiogenesis by targeting cd146. *Molecular and Cellular Biology*. 2013;33(18):3689-99. doi:10.1128/MCB.00343-13
37. Fiedler J, Jazbutyte V, Kirchmaier BC, et al. MicroRNA-24 regulates vascularity after myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124(6):720-30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039008
38. Menghini R, Casagrande V, Cardellini M, et al. MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1. *Circulation*. 2009;120(15):1524-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864629
39. Fernandes T, Magalhães FC, Roque FR, et al. Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic role of microRNAs-16, -21 and -126. *Hypertension*. 2012;59(2):513-20. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.185801
40. Yang Q, Jia C, Wang P, et al. MicroRNA-505 identified from patients with essential hypertension impairs endothelial cell migration and tube formation. *International Journal of Cardiology*. 2014; 177(3):925-34. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.204

Информация об авторах [Authors Info]

Гареев Ильгиз Фанилевич – аспирант кафедры медицинской реабилитации с курсами нейрохирургии ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Российская Федерация. e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4965-0835.

Ilgiz F. Gareev – PhD student Department of Medical Rehabilitation with Neurosurgery Courses IAPE, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4965-0835.

Цитировать: Гареев И.Ф. Роль микроРНК в регуляции патофизиологических механизмов при артериальной гипертензии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №4. С. 589-599. doi:10.23888/HMJ201864589-599

To cite this article: Gareev IF. The role of microRNA in the regulation of pathophysiological mechanisms in arterial hypertension. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(4):589-99. doi:10.23888/HMJ201864589-599

Поступила / Received: 13.07.2018
Принята в печать / Accepted: 17.12.2018