

**В. Н. Коваленко, Е. Б. Кучменко, Л. С. Мхитарян**

Государственное учреждение “Национальный научный центр  
“Институт кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско” НАМН Украины”, 03680 Киев

## **РОЛЬ ОДИНОЧНЫХ НУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ И микроРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (обзор литературы)**

Представлены современные данные о генетических и эпигенетических факторах риска возникновения и развития патологий сердечно-сосудистой системы. Приведены сведения об одиночных нуклеотидных полиморфизмах различных генов, вовлеченных в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, что в будущем может дать возможность идентифицировать пациентов с высоким риском развития такой патологии, а также проводить эффективную терапию в зависимости от генотипа пациента. Обсуждаются механизмы контроля развития сердечно-сосудистой патологии на посттранскрипционном уровне с помощью поэтапной и многокомпонентной регуляции экспрессии генов с участием микроРНК.

**Ключевые слова:** одиночные нуклеотидные полиморфизмы, микроРНК, сердечно-сосудистые заболевания.

Современные достижения молекулярной биологии, генетики и биохимии в корне изменили многие аспекты клинической практики. Использование информации о геноме человека в кардиологии открывает возможность для более глубокого понимания процессов инициации и прогрессирования заболеваний, ранней диагностики риска их развития при отсутствии характерной симптоматики, проведения профилактических мероприятий, а также направленной и эффективной терапии. Другим немаловажным направлением является усовершенствование терапевтических подходов и снижение токсичности лекарственных средств. Исследования генетических особенностей каждого пациента (так называемого генетического профиля), их анализ совместно с результатами клинических, лабораторных и инструментальных методов позволят индивидуализировать подбор лекарственных средств и тем самым повысить их эффективность и безопасность.

Согласно современным представлениям, сердечно-сосудистые заболевания человека являются следствием комплексного взаимодействия генетических, эпигенетических и средовых факторов [41, 54]. Физиологический ответ организма на определенный стимул определяется генетическими вариациями, большинство которых (именуемых полиморфизмами) включают тандемные повторы, замены/вставки/дубликации малых и больших сегментов ДНК, а также одиночные нуклеотидные полиморфизмы (*SNP* — *Single Nucleotide Polymorphism*). Именно *SNP* являются наиболее часто встречаемыми полиморфизмами, которые составляют около 90 % всех известных вариаций и встречаются через каждые 100-300 пар нуклеотидов в пределах кодирующих последовательностей генов, в некодирующих участках или в участках между генами.

*SNP* возникают в результате точечных мутаций и могут влиять на экспрессию генов во всех регионах генома. *SNP* кодирующих участков генов

В. Н. Коваленко — директор института, акад. НАМН Украины

### **Отдел биохимии**

Л. С. Мхитарян — руководитель отдела, д.м.н., профессор

Е. Б. Кучменко — с.н.с., д.б.н. (kuchmeb@yahoo.com)

© В. Н. Коваленко, Е. Б. Кучменко, Л. С. Мхитарян, 2014.

бывают 2 типов — синонимические и несинонимические. Синонимические *SNP* оставляют аминокислотную последовательность белка без изменений, а несинонимические *SNP* могут приводить к включению другой аминокислоты в структуру синтезируемого белка с последующим нарушением процесса сборки белка и его функциональной активности. *SNP* в регуляторных участках генов (*rSNP*) будут влиять на регуляцию экспрессии генов, сплайсинг (созревание мРНК), деградацию мРНК, связывание транскрипционных факторов.

*SNP* используют в генетическом картировании как маркеры с высоким разрешением благодаря их количеству и стабильной наследуемости [22, 32, 47, 63, 65].

Различные генетические вариации, в том числе и *SNP*, могут быть причиной развития множества как моногенных, так и мультифакторных заболеваний. Описано около 2,5 тыс. моногенных наследственных синдромов, при которых наблюдается вовлечение в патологический процесс сердца и/или сосудов [11].

Показана роль генетических изменений в патогенезе таких мультифакторных заболеваний сердечно-сосудистой системы, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность. Генетические факторы предрасположенности к развитию заболеваний более надежны по сравнению с патофизиологическими, так как их можно обнаружить до появления патологических изменений. В последние десятилетия было выявлено множество полиморфизмов генов, претендующих на роль генетических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний.

Мутации генов, в том числе однонуклеотидные полиморфизмы, присутствуют как в ядерном, так и в митохондриальном геномах, где частота их появления выше. Митохондриальная ДНК накапливает мутации более чем в десять раз быстрее по сравнению с ядерным геномом; это обусловлено отсутствием защитных гистонов и достаточно большим количеством активных метаболитов кислорода, а также малой эффективностью механизмов репарации. Пенетрантность митохондриальных мутаций варьирует в широких пределах и зависит от уровня гетероплазмии (смеси мутантных и нормальных молекул митохондриального генома), что обуславливает необходимость количественной оценки мутантного аллеля [13].

Митохондриальная ДНК человека содержит 37 генов, продукты которых участвуют в процессе образования энергии в цепи транспорта электронов в митохондриях. Большинство субъединиц ферментных комплексов дыхательной цепи коди-

руются ядерными генами, но 7 субъединиц I ферментного комплекса (НАДН-убихинон-оксидоредуктазы — 1, 2, 3, 4, 4L, 5, 6), 1 субъединица III ферментного комплекса (убихинон-цитохром *c*-оксидоредуктазы) (цитохром *c*), 3 субъединицы IV ферментного комплекса (цитохромоксидазы — COI, COII, COIII) и 2 субъединицы V ферментного комплекса (АТФазы — 6 и 8) кодируются структурными генами митохондриальной ДНК [9].

Поскольку митохондрии играют центральную роль в энергетическом обмене клетки, любое нарушение в них может негативно воздействовать на основные функции организма. В настоящее время выявлено множество генетических заболеваний, связанных с нарушениями митохондриальных процессов, многие из которых обусловлены дефектами митохондриального генома. Многие митохондриальные дефекты приводят к нарушению работы сердечной мышцы, часто причиной этого является недостаток или снижение активности цитохром-*c*-оксидазы и уменьшение пула функционально активного убихинона. Поскольку состояние миокарда зависит от окислительного метаболизма митохондрий, неудивительно, что генетические нарушения митохондриальной функции приводят к кардиомиопатиям. Большинство митохондриальных кардиомиопатий представляют собой мульти-системные нарушения, где патология сердца является основным компонентом. Кроме того, нарушения митохондриальной функции могут приводить к нарушениям сердечного ритма и развитию аритмий [6, 54].

Одним из социально значимых заболеваний является атеросклероз, лежащий в основе возникновения и развития ишемических заболеваний сердца, мозга. Атеросклероз имеет комплексную этиологию, включающую ряд генетических и средовых факторов. К генетическим факторам можно отнести полиморфные варианты генов, отвечающих за липидный обмен, воспалительные реакции, адгезию и факторы ремоделирования сосудов [22, 58]. Показано, что мутации T3336C, G13513A, G14459A митохондриальных генов субъединиц 1, 5 и 6 НАДН-убихинон-оксидоредуктазы ассоциированы с атеросклеротическими поражениями. Мутация C5178A, локализованная в гене субъединицы 2 НАДН-убихинон-оксидоредуктазы, преобладает в нормальной интиме, что указывает на ее антиатерогенный эффект [13]. Мутация в сигнальной последовательности СОД2 (митохондриальный изофермент) Ala16Val у человека является минорным маркером атеросклероза сонной артерии [4, 34], ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне развития диабета [31, 45]. Мутации гена СОД3 (экстрацеллюлярный изофермент) связаны с

нарушениями сердечно-сосудистой системы. Мутация СОД3 (*Arg213Gly*) ухудшает сродство изофермента к поверхности эндотелия, ослабляя антиоксидантную защиту сосудистой стенки [4]. У людей с наследуемой акаталазимией, обусловленной тремя мутациями (вставкой *GA* в экзон 2, вставкой *G* в экзон 2 и заменой *T* на *G* в интроне 7), обнаруживаются аномальный липидный профиль, повышенный уровень в плазме крови гомоцистеина и низкий — фолиевой кислоты. В результате этого происходит повышение уровня  $H_2O_2$  в крови, усиливающего адгезию тромбоцитов и нейтрофилов с эндотелием, и вызывающего окислительный стресс, к которому такие индивидуумы высокочувствительны, а также способствует риску более раннего развития у них атеросклероза и диабета [4]. Гипергомоцистеинемия является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистых заболеваний. Полиморфизмы гена метилентетрагидрофолатредуктазы *C677T* и *A1298C* ассоциированы с повышенным уровнем гомоцистеина вследствие снижения образования метилтетрагидрофолиевой кислоты, донора метильных групп в реакции образования метионина из гомоцистеина [60, 79]. Показана роль полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы *C677T* и матричной металлопротеиназы-3 *5A/6A* в развитии стеноза артерий [67]. Генетический дефицит глутатионпероксидазы-1 (мутация *Pro197Leu*), приводящий к уменьшению активности фермента, связан с развитием окислительного стресса в миокарде и сосудах, которые проявляются в виде сердечной недостаточности, дисфункции эндотелия [4, 61]. Мутация в промоторе гена глутатионпероксидазы-3 может быть ответственна за уменьшение ферментативной активности и тем самым быть генетическим фактором риска предрасположенности к тромбозам мозговых сосудов [4].

ИБС является одним из распространенных полигенных многофакторных заболеваний и клиническим проявлением атеросклероза. Нарушения метаболизма липидов и апобелков являются важными факторами развития ИБС. Согласно данным литературы, полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы *Glu298Asp* ассоциируется с развитием атеросклероза и ИБС [18]. ИБС ассоциируется с мутациями генов *UCP2* и *UCP3*, продукты которых имеют антиатерогенный эффект в сосудистой стенке, повышают толерантность сердца к ишемии и защищают кардиомиоциты от проявлений оксидативного стресса. Полиморфизм гена *UCP2* (*Uncoupling Protein 2*) *A55V* связан с дисфункцией белка и риском развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС [39]. Полиморфизм гена *IL-16 rs8034928 T/C*, иммунномодуляторного цито-

кина, принимающего участие в реакциях воспаления и аутоиммунных заболеваниях, может выступать предиктором развития ИБС [44]. Полиморфизм гена рецептора к глюкокортикоидам *NR3C1 Tth1111* ассоциируется с протективным эффектом развития ИБС [40]. Риск развития ИБС связывают и с полиморфизмом гена васпина — ингибитора сериновых протеаз, образующегося в висцеральной жировой ткани. Так, аллель *A* при полиморфизме *rs2236242* является независимой детерминантой развития ИБС [48]. ИБС ассоциирована также с полиморфизмом гена гидроксиметилглутарил-коэнзим *A* редуктазы *C911A* [21]. Полиморфизм гена *PPAR $\alpha$  L162V* связан с повышенным уровнем общего холестерина и холестерина ЛПНП у пациентов с ИБС и диабетом и может компенсироваться присутствием полиморфизма *PPAR $\gamma$  C161T* [77]. Продемонстрирована ассоциация 17 мутаций митохондриального генома, локализующихся в 6 генах транспортных РНК, генах субъединицы 12S-рибосомальной РНК, генах 2 и 5 субъединиц НАДН-убихинон-оксидоредуктазы [9].

Обратный транспорт холестерина является процессом, осуществляемым преимущественно с помощью ЛПВП и заключающимся в его транспорте из периферических тканей в плазму крови с последующим поступлением в печень. Ключевым белком-ферментом, обеспечивающим обратный транспорт холестерина, является белок, переносящий эфиры холестерина — *CETP* (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*) [2]. Механизм захвата ЛПВП опосредован скавенджер-рецепторами класса *BI* (*SR-BI*) гепатоцитов. У экспериментальных животных сверхэкспрессия *SR-BI* интенсифицирует обратный транспорт холестерина, снижает фенотипическое проявление атеросклероза несмотря на снижение уровня ЛПВП. *CETP* играет ключевую роль в метаболизме липопротеинов, осуществляя перенос эфиров холестерина с ЛПВП на аполипопротеин *B*-содержащие липопротеины, с последующим их захватом гепатоцитами. Высокая концентрация/активность *CETP*, как правило, связана с низким уровнем холестерина ЛПВП. Активность *CETP* находится в обратной зависимости с риском атеросклероза коронарных артерий [70]. *Tag1B*-полиморфизм в первом интроне гена *CETP* связан с концентрацией *CETP*, холестерина ЛПВП и с выраженностью атеросклероза коронарных артерий [2]. Известны также полиморфизмы *G2708A*, *G971A*, *C629A*, *CCC784A*, распространенность каждого из них довольно высока (от 31 % до 49 %). В частности, полиморфизм *C629A* в промоторном участке гена проявляется в снижении уровня *CETP* и повышении уровня холестерина ЛПВП [37]. Фармакологические ингибиторы *CETP* повышают

уровень холестерина ЛПВП, хотя существуют данные, свидетельствующие о том, что ингибирование активности этого фермента увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Комбинация ингибиторов *CETP* со статинами может приводить к повышению смертности. Высокие дозы статинов являются потенциальными ингибиторами, и поэтому их назначение пациентам с низкой активностью *CETP* может привести к негативным последствиям [2]. *CETP* играет также роль в гомеостазе холестерина макрофагов, эту функцию рассматривают как антиатерогенную при нормолипидемии [56]. Очевидно, баланс активности *CETP* является критическим в физиологии сосудов.

Важными факторами регуляции обмена липидов и развития в результате нарушений этого процесса дислипидопроteinемий являются микросомальный триглицеридтранспортирующий белок, пробелок конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (*PCSK9* — *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9*), и ангиопоэтин-подобный белок 3 (*ANGPTL3* — *ANGioPoieTin-Like 3 protein*), мутации в генах которых ассоциируются с развитием гипо- и гиперхолестеринемий,  $\alpha$ - и гипобеталипидопроteinемий, гиполипидемией, а также могут быть использованы для оценки эффективности применения различных лекарственных средств, в частности статинов. Так, показано, что полиморфизмы *PCSK9*, приводящие к снижению уровня белка, будут ассоциироваться с увеличением гиполипидемического эффекта статинов [10].

Параоксоназа-1 является ЛПВП-связанным ферментом, который гидролизует большое количество ароматических эфиров карбоновых кислот (в том числе липидные гидроперекиси), превращая окисленные ЛПНП. Полиморфизм *Gln192Arg* ассоциируется с эффективностью фермента гидролизовать окисленные липиды и противодействовать перекисидации ЛПНП. Кроме того, этот полиморфизм будет определять аффинность аллозима к апоА-I [5]. Параоксоназу-1 рассматривают в качестве кардиопротективного фермента. Определение уровня активности фермента может быть использовано в качестве диагностического теста для выявления нарушений сердечно-сосудистой системы, при развитии которых активность его в плазме крови значительно снижается, что ведет к усилению атерогенеза. Пониженный уровень ферментативной активности выявляется у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, причем снижение активности обнаруживается в течение 2 часов после начала симптомов приступа и остается на таком уровне в течение 1,5 месяцев. Снижение активностей (параоксоназной и арилэстеразной) фермента указывает на наличие окислительного стресса и может служить маркером прогноза разви-

тия сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гипертензией [5].

Сахарный диабет 2 типа характеризуется нарушением взаимодействия инсулина с клетками тканей организма как следствием изменения структуры или уменьшения количества специфических рецепторов для инсулина, изменения структуры инсулина или нарушения внутриклеточных механизмов передачи сигнала от рецепторов к органеллам клетки. Эти события обуславливают высокий суммарный уровень дальнейших кардиоваскулярных осложнений. *PPAR* (*Peroxisome Proliferators-Activated Receptors* — *PPAR $\alpha$* , *PPAR $\beta/\delta$* , *PPAR $\gamma$* ) являются ядерными рецепторами, принимающими участие в регуляции липидного и углеводного обменов, модуляции экспрессии генов во многих тканях — адипоцитах, эпителиальных клетках, гладкомышечных клетках, эндотелиальных клетках и макрофагах [1]. Так показано, что полиморфизм гена *PPAR $\gamma$  Pro12Ala* ассоциируется с более высоким уровнем систолического артериального давления и индекса массы тела, нарушением углеводного обмена и повышением атерогенности плазмы крови со снижением уровня холестерина ЛПВП и повышением общего холестерина, что может обуславливать более выраженные гемодинамические и метаболические нарушения. В целом, рецепторы семейства *PPAR* значимо экспрессируются в миокарде, играют важную роль в его метаболизме и могут служить в качестве маркеров поражения и терапевтических мишеней при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в частности атеросклероза, метаболического синдрома, сердечной недостаточности [1, 14].

*SNP* в местах связывания микроРНК могут модулировать взаимодействие микроРНК-мРНК, приводя к изменению регуляции генов-мишеней. Полиморфизмы *rs5750146* и *rs5999924* в 3'*UTR* гена *APOL6* и полиморфизм *rs11724758* в 3'*UTR* гена *FABP2* ассоциируются с развитием метаболического синдрома. У носителей полиморфизма *rs11724758* гена *FABP2* наблюдается повышенный уровень холестерина ЛПВП, сниженный уровень триглицеридов и глюкозы в плазме крови натощак [76].

Полиморфизм гена гаптоглобина в промоторной области ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [19]. Адипонектин играет важную роль в развитии гипертензии, атеросклероза, гипертрофии миокарда, сахарного диабета 2 типа. Сниженный уровень адипонектина и *SNP+45* играет важную роль в развитии фиброза миокарда у пациентов с гипертензией [74]. Также важным генетическим фактором развития сахарного диабета 2 типа являются мутации митохондриального генома, локализующиеся

в транспортной РНК лейцина, генах субъединицы 16S-рибосомальной РНК, генах 1, 2 и 6 субъединиц НАДН-убихинон-оксидоредуктазы [9].

Инфаркт миокарда, являясь клиническим проявлением атеросклероза коронарных артерий, имеет комплексную этиологию [22]. Показано участие полиморфизмов генов *PECAM 1 (Platelet/Endothelial Cell Adhesion Molecule 1) Leu125Val* и фактора VII *A/A* в развитии инфаркта миокарда [67]. Полиморфизмы генов факторов II и V, метилентетрагидрофолатредуктазы *C677T*,  $\beta$ -фибриногена *G455A* могут выступать факторами риска развития инфаркта миокарда у молодых женщин [71]. Полиморфизм гена коннексина *37 C1019T* потенциально играет роль в развитии острого инфаркта миокарда [68]. Полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы *GST $\mu$ 1* ассоциируется с протективным эффектом при развитии инфаркта миокарда, тогда как полиморфизм *GST $\theta$ 1* ассоциируется с увеличением риска развития инфаркта миокарда [33].

В развитии эссенциальной артериальной гипертензии генетический фактор является одним из основных факторов риска. Центральное место в регуляции солевого и жидкостного гомеостаза и поддержании сосудистого тонуса занимает ренин-ангиотензиновая система. Продемонстрирована взаимосвязь полиморфизмов гена ангиотензиногена (*M235T* и *T174M*) [9] и гена рецептора к ангиотензину II 1-го типа (*A1166C*) [16] с развитием артериальной гипертензии. Полиморфизм гена *SLC7A1 (cationic amino acid transporter) (rs41318021)* — транспортера аргинина и лизина в клетках млекопитающих — ассоциируется с изменением продукции NO и функции эндотелия, что может играть определенную роль в патогенезе гипертензии [51]. Полиморфизм гена параоксоназы-1 *Met55Leu* ассоциируется с развитием гипертензии у пациентов с системной красной волчанкой [23]. Как независимый маркер развития эссенциальной гипертензии может рассматриваться полиморфизм гена *CD36 — A273G* [50]. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента связан с повышением систолического давления [57]. С артериальной гипертензией ассоциируется также 12 мутаций митохондриального генома, локализирующихся в 3 генах транспортной РНК (изолейцина, глутамина и метионина) [9]. У пациентов с семейными и спорадическими формами идиопатической легочной артериальной гипертензии были обнаружены мутации гена *BMPR2 (Bone Morphogenetic Protein Receptor, type 2)*, приводящие к нерегулируемому росту эндотелиальных клеток легочной артерии и их блокированию [9]. Мутация гена каталазы *C262T* [34] и ксантиндегидрогеназы *G172R* и *N1109T* [75] ассоциируется с развитием гипертензии.

Особое влияние привлекает полиморфизм генов, которые влияют на семейство  $\beta$ -адренорецеп-

торов ( $\beta$ -АР) вследствие их широкого применения в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Известно двенадцать полиморфизмов  $\beta_1$ -АР и девять полиморфизмов  $\beta_2$ -АР в кодируемом участке гена. Из них для гена  $\beta_1$ -АР известно два клинически значимых полиморфизма гена, связанных с однонуклеотидными заменами, приводящими к аминокислотной замене: *Ser49Gly* (внеклеточный N-терминальный сайт) и *Arg389Gly* (внутриклеточный карбокситерминальный сайт); для гена  $\beta_2$ -АР значимыми являются *Gly16Arg*, *Gln27Glu* (внеклеточное окончание рецептора), *Val34Met* (первый трансмембранный портовый домен), *Thr164Ile* (трансмембранный домен) [11, 12]. Учитывая роль  $\beta_1$ -АР в регуляции сердечного ритма, полиморфизм гена влияет на частоту сердечных сокращений и может определять ответ на лечение  $\beta$ -адреноблокаторами. Полиморфизм гена  $\beta_2$ -АР *Gln27Glu* связан с повышением уровня артериального давления. Полиморфизм гена  $\beta_3$ -АР *Thr64Arg* связан с меньшим количеством секретируемого инсулина в ответ на введение глюкозы, что может лежать в основе раннего развития сахарного диабета 2 типа. Генетический полиморфизм  $\beta$ -АР позволяет выделить среди пациентов с сердечной недостаточностью чувствительных к  $\beta$ -адреноблокаторам, а высокая степень распространенности в популяциях отдельных видов полиморфизма генов  $\beta$ -АР делает возможным разработку индивидуальных схем лечения [11, 12].

Кардиомиопатии являются первичными невоспалительными поражениями миокарда, не связанными с клапанными пороками или внутрисердечными шунтами, артериальной или легочной гипертензией, ИБС или системными заболеваниями. Продемонстрирована роль трех функциональных полиморфизмов эндотелиальной NO-синтазы (*T786C* в 5'-фланкирующем регионе, *27bp VNTR* в интроне 4 и *G894T* в экзоне 7) в развитии дилатационной кардиомиопатии, в результате чего надпродукция NO в кардиомиоцитах может приводить к уменьшению сократительной возможности миокарда, систолической дисфункции и сердечной недостаточности [3, 55]. Также с развитием дилатационной кардиомиопатии связаны мутации в генах *COX2 Ala16Val* [4, 29], глутатионпероксидазы-1 *Pro197Leu* [34]. Показана связь гипертрофической кардиомиопатии с мутациями в генах тяжелых цепей  $\beta$ -миозина и  $\alpha$ -миозина, связывающего миозин белка C, сердечных тропонинов T, I и C,  $\alpha$ -тропомиозина, легких цепей миозина (обязательных и регуляторных), сердечного  $\alpha$ -актина, тайтина [9]. Кардиомиопатии также ассоциируются с 11 мутациями митохондриального генома, локализирующихся в гене 12S-субъединицы

рибосомальной РНК, 7 генах транспортных РНК, гене 1 субъединицы НАДН-убихинон-оксидоредуктазы и гене циклооксигеназы 2 [9].

С риском развития дисфункции левого желудочка ассоциируется полиморфизм гена апобелка E [35] и гена *NF-κB1* (*p50* субъединица) 94ATTG вставка/делеция (*rs28362491*) в промоторном участке [78], что может приводить к развитию сердечной недостаточности, а также наблюдается при врожденных заболеваниях сердца. Полиморфизм гена *KCNE G38S* может рассматриваться как фактор риска развития фибрилляции предсердий [42].

Патология сердечно-сосудистой системы является одной из важных причин ухудшения состояния и смертности пациентов с ревматоидным артритом. Неотъемлемой частью патогенеза ряда сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, атеросклероза) и воспалительных заболеваний опорно-двигательной системы (в частности, ревматоидного артрита как системного аутоиммунного заболевания) является хроническое воспаление [46, 73]. Одним из основных генетических маркеров риска развития ревматоидного артрита является *HLA-DRB1* [3]. Не менее важную роль в этиологии и патогенезе ревматоидного артрита играют провоспалительные цитокины — *TNFα*, *IL-1β*. Риск развития ревматоидного артрита ассоциирован с полиморфизмами в генах *TNFα* [20], *IL-β* [36], *IL-1* [36], *CD247* ( $\zeta$  цепь T-клеточного рецептора T3) [69], *Dectin-2* и *DC-SIGN* (лектины C-типа) [26], *MCP-1* (*Monocyte Chemoattractant Protein 1*) [26], *FOXJ3* [24]. Функциональный полиморфизм *Q192R* гена параоксоназы-1, приводящего к снижению активности фермента, ассоциируется с возрастанием риска формирования бляшек в сонной артерии у пациентов с ревматоидным артритом и может использоваться в качестве биомаркера риска развития нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с ревматоидным артритом [28]. Кроме того, продемонстрировано, что полиморфизм гена параоксоназы-1 *L55M* ассоциируется с риском развития ревматоидного артрита [43]. У пациентов, гомозиготных по *Arg16* гена  $\beta_2$ -адренорецептора в комбинации с *HLA-DRB1\*04*, наблюдается повышенный риск развития ревматоидного артрита. Интересно, что у пациентов, имеющих *Arg16* аллель, первые признаки заболевания проявляются в более молодом возрасте по сравнению с пациентами, не имеющими этого аллеля [53].

Кроме генетических вариаций, связанных с изменением первичной структуры молекулы ДНК, важной причиной возникновения и развития патологических состояний являются эпигенетические факторы регуляции генной экспрессии, к

которым можно отнести метилирование ДНК, модификацию гистонов, РНК-интерференцию (регуляцию на транскрипционном или посттранскрипционном уровне при помощи малых регуляторных некодирующих РНК, в частности микроРНК).

МикроРНК — это небольшие, длиной 19–25 нуклеотидов, некодирующие молекулы РНК, которые контролируют экспрессию около 60 % всех генов млекопитающих. Свое действие микроРНК проявляют путем связывания с 3'-нетранслируемым участком (3'-UTR) специфических мРНК, приводя к их деградации или репрессии трансляции. Существуют данные, что микроРНК могут также взаимодействовать с 5'-UTR, промоторным участком или даже с кодирующей последовательностью гена-мишени [3, 8, 15, 17]. Большинство генов микроРНК находятся в интронах и приблизительно одна треть — в межгенных участках. На первом этапе микроРНК транскрибируется при помощи РНК-полимеразы II с образованием при-микроРНК, которая затем при помощи комплекса, состоящего из фермента *Drosha* с РНКазой III активностью и *DGCR8* (*DiGeorge Critical Region 8*), превращается в пре-микроРНК. Экспорт пре-микроРНК из ядра в цитоплазму опосредуется экспортином 5 и его кофактором *RAN-GTP* (*RAS-related Nuclear protein-Guanosine-5'-TriPhosphate*) с последующим расщеплением, опосредуемым *Dicer* (РНКазой III эндонуклеазой) и ее партнером *TRBP* (*Transactivator RNA Binding Protein*), и образованием двухцепочечной микроРНК. После этого микроРНК связывается с *RISC* (*RNA-Induced Silencing Complex*), в результате чего расщепляется на две цепи. Одна цепь, как правило, деградирует, тогда как лидирующая цепь и ассоциируемый с ней *RISC* связывается с мРНК-мишенью, приводя к ее деградации (в редких случаях) или блокированию трансляции (рисунок) [3, 8, 15, 17].

Для микроРНК характерна тканеспецифическая экспрессия. Например, в кардиомиоцитах наблюдается экспрессия микроРНК-1, *let7*, микроРНК-133, микроРНК-126-3p, микроРНК-30c, микроРНК-26a, в гладких мышцах артерий экспрессируются микроРНК-145, микроРНК-125a, микроРНК-125b, микроРНК-23, микроРНК-143, *let7*, микроРНК-1, микроРНК-133 [7].

Различные кластеры микроРНК количественно изменяют экспрессию генов, подавляя или активируя основные процессы, связанные с развитием патологии. Каждая отдельная микроРНК регулирует отдельный каскад генов, активируя экспрессию одних генов каскада и подавляя экспрессию других. Некоторые группы микроРНК могут участвовать в регуляции нескольких процессов на клеточном уровне (таблица) [3, 7, 15, 17].

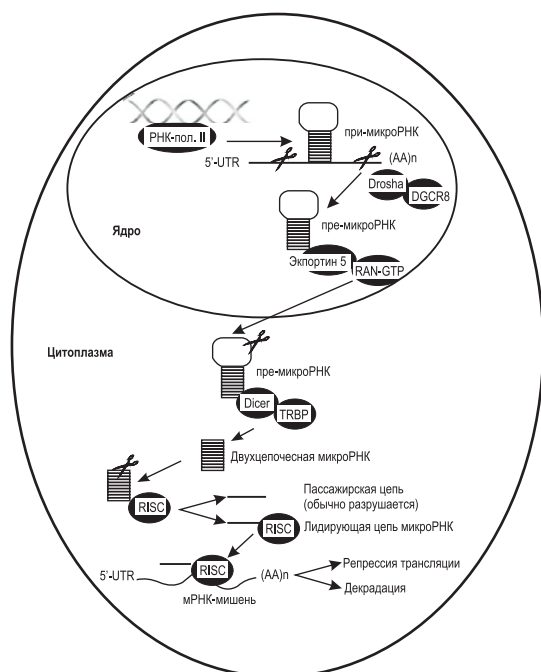


Схема биогенеза микроРНК [3].

Нарушения в процессе экспрессии микроРНК, ведущие к снижению или повышению уровня определенных микроРНК, или присутствие полиморфизмов в участке связывания микроРНК с мРНК-мишенью могут быть причиной возникновения различных патологических состояний или сопровождать их. Поэтому микроРНК могут быть использованы как потенциальные диагностические или прогностические биомаркеры, а также как ми-

шени для действия лекарственных средств. Кроме того, существует возможность использования антагонистов микроРНК для ингибирования действия соответствующих микроРНК.

Таким образом, с развитием технологий генетического анализа становится возможным количественная дифференциальная диагностика генетической предрасположенности к развитию определенной патологии. Оценка характера взаимодействий микроРНК и генов-мишеней позволяет составить картину вовлеченности того или иного гена в возможность развития патологического состояния и облегчить поиск мишеней для профилактических и терапевтических воздействий.

Результаты исследований в этой области могут быть перспективными для:

- изучения присутствия и распределения полиморфизмов в популяции жителей Украины и установления их индивидуального генетического профиля для выявления групп риска развития сердечно-сосудистой патологии;
- расширения представлений о механизмах развития патологических состояний сердечно-сосудистой системы;
- использования полиморфизмов и микроРНК как биомаркеров для прогноза течения заболевания, а также эффективности лечения;
- разработки подходов фармакогенетики к назначению лекарственных препаратов и оценки эффективности проводимого лечения;
- разработки лекарственных средств, специфически направленных на полиморфные варианты молекул белка и микроРНК.

#### Некоторые типы микроРНК, принимающие участие в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы

микроРНК	Мишень	Биологическое действие	Источник
микроРНК-1	<i>Bcl-2, HSP60, HSP70, кальмодулин, MEF2a, IGF1, PPP2R5a, CX43, KIR2.1</i>	Индукция апоптоза, инфаркт миокарда, дилатационная кардиомиопатия Электрическое ремоделирование сердца, желудочковая тахикардия	[7, 38, 52]
микроРНК-15a микроРНК-16	<i>BCL-2/Mcl1, DLK1, PDCD4, TIA1, Bim-1, MYBA, циклин-D1, циклин-E1</i>	Апоптоз, пролиферация	[30]
микроРНК-15	<i>ARL2, BCL-2</i>	Уровень АТФ, апоптоз	[52, 72]
микроРНК-16	<i>ARL2</i>	Уровень АТФ	[72]
микроРНК-16-1	<i>Bcl-2/Mcl1</i>	Апоптоз	[30]
микроРНК-17-92 (17-5p, 17-3p, 18a, 19a, 20a, 19b-1, 92-1)	<i>TSP-1, CTGF, HIF-16, ITGA5</i>	Индукция ангиогенеза, участие в регуляции гипоксии, фиброз	[7, 52]
микроРНК-17-92 (15-b, 16, 20a, 20b)	<i>VEGF, HIF-16</i>	Блокирование ангиогенеза, уход от гипоксии	[7]
микроРНК-18b	миостатин	Гипертрофия миокарда	[15]
микроРНК-21	<i>PDCD4, API1, PTEN, FasL, AKT, MMP-2, SPRY1</i>  <i>PINK1</i>	Снижение апоптоза в краевых областях инфаркта миокарда, деградация молекул межклеточного матрикса, инфильтрация фибробластами, контроль за распространением фиброза Митофагия	[7, 52, 72]

Продолжение таблицы.

микроРНК	Мишень	Биологическое действие	Источник
микроРНК-23a/b	<i>GLS</i>	Метаболизм митохондрий	[72]
микроРНК-23/27/24	<i>MuRF1</i>	Ангиогенез, апоптоз эндотелиоцитов, гипертрофия миокарда	[25, 52]
микроРНК-24	<i>Bcl-2/XIAP, Bim, GATA2, PAK4</i>	Апоптоз, ангиогенез	[52, 72]
микроРНК-26b	<i>GATA4, PLC<math>\gamma</math>1</i>	Гипертрофия миокарда	[52]
микроРНК-27	<i>THRB</i>	Переключение миозина ( $\alpha$ -миозин $\rightarrow$ $\beta$ -миозин)	[52]
микроРНК-27a	<i>PPAR<math>\gamma</math></i>	Гипертрофия миокарда, метаболизм углеводов и липидов	[52]
микроРНК-29	Коллаген	Регуляция фиброза, уменьшение повреждения миокарда	[7, 52]
микроРНК-29	Коллаген 1A1	Фиброз	[52]
микроРНК-30	Слияние митохондрий	Динамика митохондрий	[72]
микроРНК-30a		Митофагия	[72]
микроРНК-30c	<i>CTGF</i>	Фиброз	[52]
микроРНК-33, 33a, 33b	<i>SREBP-1, -2</i>	Метаболизм липидов	[52]
микроРНК-34a	СОД2, тиоредоксинредуктаза 2	Ингибирование продукции АФК митохондриями	[72]
микроРНК-101		Митофагия	[72]
микроРНК-124a	<i>CDK-1, MCP-1</i>	Апоптоз, воспаление	[30]
микроРНК-126	<i>SPRED-1, VCAM-1, интегрин <math>\beta</math>6, VEGF, FGF, IRS-1</i> Каталаза, СОД2	Регулирование развития коллатеральных сосудов Метаболизм митохондрий Ингибирование продукции АФК митохондриями Митофагия	[7, 52, 72]
микроРНК-130a	<i>GAX HOXA5</i>	Регуляция сигналинга в эндотелиоцитах	[7]
микроРНК-132		Воспаление, нейротрансмиссия, ангиогенез, фиброз	[30, 52]
микроРНК-133	Каспаза-9, TGF- $\beta$ <i>PP2Ac</i>  <i>CTGF, коллаген 1A1</i>	Блокирование апоптоза, электрическое ремоделирование сердца, желудочковая тахикардия, фиброз	[7, 52]
микроРНК-145	<i>Bnip3</i>	Блокирование апоптоза, продукции АФК митохондриями, нарушение структуры митохондрий	[49, 52, 72]
микроРНК-146a	<i>TRAF6, IRAK1, IRAK2, FADD, IRF-5, Stat-1, PTC1, FAF1</i>	Воспаление, апоптоз, ингибирование остеокластогенеза	[15, 27, 30, 64]
микроРНК-155	MMP-1, MMP-3, c-MAF, Bach-1, PU1, CEBP, SHIP-1, ZIC3, HIVEP, ZNF652, ARID2, SMAD5	Воспаление, противовирусный иммунитет	[30]
микроРНК-195	<i>ARL2</i> <i>BCL-2</i>	Уровень АТФ Апоптоз	[72]
микроРНК-199a	<i>HIF-1<math>\beta</math>, SIRT1</i>	Апоптоз	[52]
микроРНК-199b	<i>DYRK1a</i>	Гипертрофия миокарда	[52]
микроРНК-203	<i>MMP-1, IL-6</i>	Воспаление	[30]
микроРНК-204		Митофагия	[72]
микроРНК-208a	<i>GATA4</i>	Аритмия, электрическое ремоделирование сердца, гипертрофия миокарда	[52, 62]
микроРНК-208b	<i>THRAP1</i>	Переключение миозина ( $\alpha$ -миозин $\rightarrow$ $\beta$ -миозин), инфаркт миокарда	[38, 52]
микроРНК-210	<i>HIF-1<math>\beta</math>, EPH-3</i> <i>BCL-2</i> компоненты цепи транспорта электронов в митохондриях	Регуляция развития гипоксии, контроль ангиогенеза Апоптоз Метаболизм митохондрий	[7, 52, 72]
микроРНК-221	<i>c-KIT</i>	Блокирование пролиферации эндотелиоцитов, блокирование ангиогенеза	[7, 52]
микроРНК-223	<i>E2F1, CEBP</i>	Метаболизм глюкозы, гранулопоэз	[30]
микроРНК-320	<i>HSP20</i>	Активация апоптоза, увеличение зоны инфаркта миокарда	[7, 52]



Окончание таблицы.

микроРНК	Мишень	Биологическое действие	Источник
микроРНК-328	CD44 L-Ca <sup>2+</sup> -канал (1с, 1 субъединица)	Блокирование образования капиллярных структур, Электрическое ремоделирование сердца	[7, 52]
микроРНК-335	СОД2, тиоредоксинредуктаза 2	Ингибирование продукции АФК митохондриями	[72]
микроРНК-338	СОХIV	Уровень АТФ	[72]
микроРНК-346	ВТК, RIP140	Воспаление, гормональные и метаболические процессы	[30]
микроРНК-363		Воспаление, нейротрансмиссия,	[30]
микроРНК-365	BCL-2	Апоптоз	[72]
микроРНК-378	PGC1 $\beta$	Метаболизм митохондрий	[72]
микроРНК-424	ARL2, куллин2	Уровень АТФ, ангиогенез	[52, 72]
микроРНК-494	Биогенез митохондрий PTEN, ROCK1, SAMK1 $\beta$	Динамика митохондрий Апоптоз	[52, 72]
микроРНК-498		Воспаление, нейротрансмиссия,	[30]
микроРНК-499-5p	SOX6	Переключение миозина ( $\alpha$ -миозин $\rightarrow$ $\beta$ -миозин), инфаркт миокарда	[38, 52]

### Список использованной литературы

1. Бабак О. Я., Фадєєнко Г. Д., Ярмиш Н. В. та ін. Вплив поліморфізму гена PPAR $\gamma$  на клінічні вияви хвороби у пацієнтів з інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією // Укр. терапевт. журн. — 2010. — № 2. — С. 12-17.
2. Бабак О. Я., Хайсам А. Эффективность статинов в зависимости от полиморфизма гена CETP // Укр. терапевт. журн. — 2010. — № 1. — С. 11-18.
3. Воронков Л. Г., Городенко Н. Г., Мазур І. Д. та ін. Поліморфні варіанти T(-786)C і G(894)T гена ендотеліальної NO-синтази та стан вазодилатуючої функції ендотелію у хворих із хронічною серцевою недостатністю // Серце і судини. — 2012. — № 4. — С. 21-27.
4. Ефимцева Э. А., Челпанова Т. И. Генетическая регуляция активности антиоксидантных ферментов. Генетически обусловленный дефицит ферментов антиокислительной защиты // Успехи совр. биол. — 2009. — 129, № 5. — С. 440-453.
5. Ефимцева Э. А., Челпанова Т. И. Параоксоназа: молекулярно-генетические аспекты и клиническое значение // Успехи совр. биол. — 2012. — 132, № 3. — С. 282-296.
6. Капелько В. И. Редокс-регуляция ритма сердца // Биохимия. — 2012. — 77, вып. 11. — С. 1491-1503.
7. Коробов Г. А., Сазонова М. А., Собенин И. А., Постнов А. Ю. Ишемическая болезнь сердца: регулирование с помощью микроРНК // Кардиологический вестник. — 2011. — 6, № 2. — С. 5-9.
8. Лутай М. И., Лысенко А. Ф., Телегеев Г. Д., Дыбков М. В. Значение микрорибонуклеиновых кислот при сердечно-сосудистой патологии // Укр. кардиол. журн. — 2012. — № 6. — С. 17-24.
9. Митрофанов К. Ю., Желанкин А. В., Сазонова М. А. и др. Хронические заболевания невоспалительного генеза и мутации митохондриального генома человека // Кардиологический вестник. — 2012. — 7, № 1. — С. 57-61.
10. Панчишин Ю. М., Комариця О. Й. PCSK9, мікросомний тригліцеридтранспортний протеїн і ген ANGPTL3 як причини дисліпопротеїнемій та нова мішень їх лікування // Рациональная фармакотерапия. — 2013. — № 2. — С. 19-21.
11. Рудык Ю. С. Сердечная недостаточность и фармакогенетика: в фокусе — бета-адреноблокаторы // Укр. терапевт. журн. — 2010. — № 1. — С. 49-59.
12. Рудык Ю. С., Пивовар С. Н. Прикладное значение фармакогенетики в лечении больных с сердечной недостаточностью // Укр. терапевт. журн. — 2013. — № 1. — С. 84-92.
13. Сазонова М. А., Нурбаев С. Д., Желанкин А. В. и др. Ассоциация мутаций митохондриальных генов субъединиц 1, 2, 5 и 6 NADH-дегидрогеназы с липофиброзными бляшками аорты человека // Кардиологический вестник. — 2013. — 8, № 1. — С. 32-35.
14. Терещенко С. Н., Жиров И. В., Масенко В. П. и др. Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, и кардиоваскулярная патология: связь с гипертрофией миокарда и синдромом ишемии-реперфузии // Кардиологический вестник. — 2010. — 5, № 2. — С. 70-75.
15. Хуанг Й., Цанг Д. Л., Ксюе Л. Ю. и др. Молекулярные функции малых регуляторных некодирующих РНК // Биохимия. — 2013. — 78, вып. 3. — С. 303-313.
16. Целуйко В. И., Бреговдзе Т. Р., Мишук Н. Е., Вашкидзе З. С. Полиморфизм гена рецептора ангиотен-

- зиногена II 1-го типа и его влияния на эффективность терапии олесартаном у пациентов с гипертонической болезнью // Укр. кардиол. журн. — 2013. — № 4. — С. 21-27.
17. Шевелев А. Я., Каширина Н. М., Руткевич П. Н. и др. РНК-интерференция: система тестирования эффективности мишеней // Кардиологический вестник. — 2010. — 5, № 2. — С. 22-30.
  18. Abdel-Aziz T. A., Mohamed R. H. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with classical risk factors in development of premature coronary artery disease // Mol. Biol. Rep. — 2013. — 40, № 4. — P. 3065-3071.
  19. Adams J. N., Cox A. J., Freedman B. I. et al. Genetic analysis of haptoglobin polymorphisms with cardiovascular disease and type 2 diabetes in the diabetes heart study // Cardiovasc. Diabetol. — 2013. — 12. — P. 31-39.
  20. Aguillon J. C., Cruzat A., Aravena O. et al. Could single-nucleotide polymorphisms (SNPs) affecting the tumour necrosis factor promoter be considered as part of rheumatoid arthritis evolution? // Immunobiology. — 2006. — 211. — P. 75-84.
  21. Akadam-Teker B., Kurnaz O., Coskunpinar E. et al. The effect of age and gender on the relationship between HMGCR promoter-911 SNP (rs33761740) and serum lipids in patients with coronary heart disease // Gene. — 2013. — 528, № 2. — P. 93-98.
  22. Anderson J. L., Carlquist J. F., Horne B. D., Hopkins P. N. Progress in unraveling the genetics of coronary artery disease and myocardial infarction // Curr. Atheroscler. Rep. — 2007. — 9, № 3. — P. 179-186.
  23. Bahrehmand F., Vaisi-Raygani A., Ahmadi R. et al. Paraoxonase (PON1) 55 polymorphism and association with systemic lupus erythematosus // Iran J. Allergy Asthma Immunol. — 2013. — 12, № 3. — P. 211-219.
  24. Ban J. Y., Park H. J., Kim S. K. et al. Association of forkhead box J3 (FOXJ3) polymorphisms with rheumatoid arthritis // Mol. Med. Rep. — 2013. — 8, № 4. — P. 235-241.
  25. Bang C., Fiedler J., Thum T. Cardiovascular importance of microRNA-23/27/24 family // Microcirculation. — 2012. — 19, № 3. — P. 208-214.
  26. Caliz R., Canet L. M., Lupianez C. B. et al. Gender-specific effects of genetic variants within Th1 and Th17 cell-mediated immune response genes on the risk of developing rheumatoid arthritis // PLoS ONE. — 2013. — 8, № 8. — e72732. — doi: 10.1371/journal.pone.0072732.
  27. Chan E. K., Ceribelli A., Satoh M. MicroRNA-146a in autoimmunity and innate immune responses // Ann. Rheum. Dis. — 2013. — 72, Suppl. 2. — P. ii90-95.
  28. Charles-Schoeman C., Lee Y. Y., Shahbazian A. et al. Association of Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activity with carotid plaque in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2013. — 65, № 11. — P. 2765-2772.
  29. Charniot J. C., Sutton A., Bonnefont-Rousselot D. et al. Manganese superoxide dismutase dimorphism relationship with severity and prognosis in cardiogenic shock due to dilated cardiomyopathy // Free Radical Res. — 2011. — 45, № 4. — P. 379-388.
  30. Chatzikiyriakidou A., Voulgari P. V., Georgiou I., Drosos A. A. miRNA and related polymorphisms in rheumatoid arthritis susceptibility // Autoimmunity Revs. — 2012. — 11. — P. 636-641.
  31. Chen H., Yu M., Li M. et al. Polymorphic variations in manganese superoxide dismutase (MnSOD), glutathione peroxidase-1 (GPX1), and catalase (CAT) contribute to elevated plasma triglyceride levels in Chinese patients with type 2 diabetes or diabetic cardiovascular disease // Mol. Cell Biochem. — 2012. — 363, № 1-2. — P. 85-91.
  32. Chorley B. N., Wang X., Campbell M. R. et al. Discovery and verification of functional single nucleotide polymorphisms in regulatory genomic regions: Current and developing technologies // Mutat. Res. — 2008. — 659, № 1-2. — P. 147-157.
  33. Cora T., Tokac M., Acar H. et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes and myocardial infarction // Mol. Biol. Rep. — 2013. — 40, № 4. — P. 3263-3267.
  34. Crawford A., Fassett R. G., Geregthy D. P. et al. Relationships between single nucleotide polymorphisms of antioxidant enzymes and disease // Gene. — 2012. — 501. — P. 89-103.
  35. El-Tagui M. H., Hamdy M. M., Shaheen I. A. et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of left ventricular dysfunction among Egyptian  $\beta$ -thalassemia major // Gene. — 2013. — 524, № 2. — P. 292-295.
  36. Ferraccioli G., Carbonella A., Gremese E., Alivernini S. Rheumatoid arthritis and Alzheimer's disease: genetic and epigenetic links in inflammatory regulation // Discov. Med. — 2012. — 14, № 79. — P. 379-388.
  37. Gao J., Mao Y. M., Cong H. L. et al. Relationship between cholesteryl ester transfer protein gene -629C>A mutation with HDL-C levels and coronary heart disease // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. — 2013. — 41, № 5. — P. 399-405.
  38. Gidlöf O., Smith J. G., Miyazu K. et al. Circulating cardio-enriched microRNAs are associated with long-term prognosis following myocardial infarction // BMC Cardiovascular Disorders. — 2013. — 13. — P. 12. — doi: 10.1186/1471-2261-13-12.
  39. Gioli-Pereira L., Santos P. C. J. L., Sugaya L. S. et al. Association between UCP2 A55V polymorphism and risk of cardiovascular events in patients with multi-vessel coronary arterial disease // BMC Med. Genetics. — 2013. — 14. — P. 40-46.
  40. Gorący I., Gorący J., Safranow K. et al. Association of glucocorticoid receptor gene NR3C1 genetic variants with angiographically documented coronary artery disease and its risk factors // Arch. Med. Res. — 2013. — 44, № 1. — P. 27-33.
  41. Gvozdjakova A. Mitochondrial Medicine. Mitochondrial metabolism, diseases, diagnosis and therapy. — Springer-Verlag GmbH, 2008. — 600 p.
  42. Haijun M., Xiaohui Z., Ting M., Renner W. Association between KCNE1 (G38S) genetic polymorphism and non-valvular atrial fibrillation in an Uygur population // Wien Klin. Wochenschr. — 2012. — 124, № 21-22. — P. 737-741.

43. Hashemi M., Moazeni-Roodi A. K., Fazaeli A. et al. The L55M polymorphism of paraoxonase-1 is a risk factor for rheumatoid arthritis // *Genet. Mol. Res.* — 2010. — **9**, № 3. — P. 1735-1741.
44. Huang H., Zeng Z., Zhang L. et al. The association of interleukin-16 gene polymorphisms with susceptibility of coronary artery disease // *Clin. Biochem.* — 2013. — **46**, № 3. — P. 241-244.
45. Jones D. A., Prior S. L., Tang T. S. et al. Association between the rs4880 superoxide dismutase 2 (C>T) gene variant and coronary heart disease in diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Practice.* — 2010. — **90**. — P. 196-201.
46. Kerekes G., Szekanecz Z., Dér H. et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity // *J. Rheumatol.* — 2008. — **35**, № 3. — P. 398-406.
47. Lazaridis K. N., Petersen G. M. Genomics, genetic epidemiology? And genomic medicine // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — **3**. — P. 320-328.
48. Li H. L., Zhang H. L., Jian W. X. et al. Association of vaspin gene polymorphisms with coronary artery disease in Chinese population and function study // *Clin. Chim. Acta.* — 2013. — **415**. — P. 233-238.
49. Li R., Yan G., Li Q. et al. MicroRNA-145 protects cardiomyocytes against hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)-induced apoptosis through targeting the mitochondria apoptotic pathway // *PLoS ONE.* — 2012. — **7**, № 9. — e44907. — doi: 10.1371/journal.pone.0044907.
50. Liu X., Meng F., Yang P. Association study of CD36 single nucleotide polymorphisms with essential hypertension in the Northeastern Han Chinese // *Gene.* — 2013. — **527**, № 1. — P. 410-415.
51. Maatta K., Kunnsa T., Nikkari S. T. Contribution of SLC7A1 genetic variant to hypertension, the TAMRISK study // *BMC Med. Genet.* — 2013. — **14**. — P. 69.
52. Maha A. Differential expression of microRNAs in different disease state // *Circ. Res.* — 2012. — **110**. — P. 638-650.
53. Malysheva O., Pierer M., Wagner U. et al. Association between beta2 adrenergic receptor polymorphisms and rheumatoid arthritis in conjunction with human leukocyte antigen (HLA)-DRB1 shared epitope // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — **67**, № 12. — P. 1759-1764.
54. Marin-Garcia J. Mitochondria and the heart. — Springer, 2005. — 418 p.
55. Matsa L. S., Rangaraju A., Vengaldas V. et al. Haplotypes of NOS3 gene polymorphism in dilated cardiomyopathy // *PloS ONE.* — 2013. — **8**, № 7. — e70523. — doi: 10.1371/journal.pone.0070523.
56. Matsuura F., Wang N., Chen W. et al. HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE- and ABCG1-dependent pathway // *J. Clin. Invest.* — 2006. — **116**. — P. 1435-1442.
57. Meroufel D. N., Médiune-Benchekor S., Dumont J. et al. A study on the polymorphisms of the renin-angiotensin system pathway genes for their effect on blood pressure levels in males from Algeria // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2014. — **15**, № 1. — P. 1-6.
58. Miller D. T., Ridker P. M., Libby P., Kwiatkowski D. J. Atherosclerosis: the path from genomics to therapeutics // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — **49**, № 15. — P. 1589-1599.
59. Mishra A., Srivastava A., Mittal T., Garg N. Role of inflammatory gene polymorphisms in left ventricular dysfunction (LVD) susceptibility in coronary artery disease (CAD) patients // *Cytokine.* — 2013. — **61**, № 3. — P. 56-61.
60. Naghshtabrzi B., Shakerian F., Hajilooi M., Emami F. Plasma homocysteine level and its genotypes as a risk factor for coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography // *J. Cardiovasc. Dis. Res.* — 2013. — **4**, № 4. — P. 276-283.
61. Nemoto M., Nishimura R., Sasaki T. et al. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2007. — **6**. — P. 23-29.
62. Oliveira-Carvalho V., Carvalho V. O., Bocchi E. A. The emerging role of miR-208a in the heart // *DNA Cell Biol.* — 2013. — **32**, № 1. — P. 8-12.
63. Ouzounian M., Lee D. S., Gramolini A. O. et al. Predict, prevent and personalize: Genomic and proteomic approaches to cardiovascular medicine // *Can. J. Cardiol.* — 2007. — **23**, Suppl. A. — P. 28A-33A.
64. Pauley K. M., Satoh M., Chan A. L. et al. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients // *Arthritis Res. Therap.* — 2008. — **10**, № 4. — P. R101. — doi: 10.1186/ar2493.
65. Ramnrez-Bello J., Vargas-Alarcyn G., Tovilla-Zórate C., Fragoso J. M. Single nucleotide polymorphisms (SNPs): functional implications of regulatory-SNP (rsNP) and structural RNA (srSNPs) in complex diseases // *Gac. Med. Mex.* — 2013. — **149**, № 2. — P. 220-228.
66. Sadee W., Wang D., Papp A. C. et al. Pharmacogenomics of the RNA world: structural RNA polymorphisms in drug therapy // *Clin. Pharmacol. Therap.* — 2011. — **89**, № 3. — P. 355-365.
67. Sakowicz A., Fendler W., Lenonek M. et al. Genetic polymorphism and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age // *Biochem. Genet.* — 2013. — **51**. — P. 230-242.
68. Seifi M., Fallah S., Ghasemi A. et al. Mutation of the connexin 37 and 40 gap-junction genes in patients with acute myocardial infarction // *Clin. Lab.* — 2013. — **59**, № 3-4. — P. 343-348.
69. Teruel M., McKinney C., Balsa A. et al. Association of CD247 polymorphisms with rheumatoid arthritis: a replication study and a meta-analysis // *PLoS ONE.* — 2013. — **8**, № 7. — e68295. — doi: 10.1371/journal.pone.0068295.
70. Thompson A., Di Angelantonio E., Sarwar N. et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk // *JAMA.* — 2008. — **299**, № 23. — P. 2777-2788.

71. Tomaiuolo R., Bellia C., Caruso A. et al. Prothrombotic gene variants as risk factors of acute myocardial infarction in young women // *J. Transl. Med.* — 2012. — **10**. — P. 235. — doi: 10.1186/1479-5876-10-235.
72. Tomasetti M., Neuzil J., Dong L. MicroRNAs as regulators of mitochondrial function // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2013. — doi: 10.1016/j.bbagen.2013.09.002. [Epub ahead of print].
73. von Hundelshausen P., Weber C. Chronic inflammation and atherosclerosis // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2013. — **138**, № 37. — S. 1839-1844.
74. Yan C., Li S., Xiao Q. et al. Influence of serum adiponectin level and SNP+45 polymorphism of adiponectin gene on myocardial fibrosis // *J. Zhejiang Univ-Sci B (Biomed and Biotechnol.)*. — 2013. — **14**, № 8. — P. 721-728.
75. Yang J., Kamide K., Kokubo Y. et al. Associations of hypertension and its complications with variations in the xanthine dehydrogenase gene // *Hypertens. Res.* — 2008. — **31**, № 5. — P. 931-940.
76. Ye O., Zhao X., Xu K. et al. Polymorphisms in lipid metabolism related miRNA binding sites and risk of metabolic syndrome // *Gene.* — 2013. — **528**, № 2. — P. 132-138.
77. Yilmaz-Aydogan H., Kurnaz O., Kucukhuseyin O., Akadam-Teker B. Different effects of PPARA, PPARG and ApoE SNPs on serum lipids in patients with coronary heart disease based on the presence of diabetes // *Gene.* — 2013. — **523**, № 1. — P. 20-26.
78. Zhang D., Li L., Zhu Y. et al. The NFKB1 -94 ATG insertion/deletion polymorphism (rs28362491) contributes to the susceptibility of congenital heart disease in a Chinese population // *Gene.* — 2013. — **516**, № 2. — P. 307-310.
79. Zidan H.E., Rezk N.A., Mohammed D. MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and their relation to homocysteine level in Egyptian children with congenital heart diseases // *Gene.* — 2013. — **529**, № 1. — P. 119-124.

Получено 12.11.2013

## РОЛЬ ОДИНОЧНИХ НУКЛЕОТИДНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ ТА мікроРНК У ПАТОГЕНЕЗІ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ (огляд літератури)

В. М. Коваленко, О. Б. Кучменко, Л. С. Мхітарян

Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології  
ім. акад. М. Д. Стражеска” НАМН України”, 03680 Київ

Наведено сучасні дані щодо генетичних та епігенетичних чинників ризику виникнення та розвитку патологій серцево-судинної системи. Наведено відомості про одиночні нуклеотидні поліморфізми різних генів, залучених до патогенезу серцево-судинних захворювань, що у майбутньому може дати змогу ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком розвитку цієї патології, а також проводити ефективну терапію у залежності від генотипу пацієнта. Обговорюються механізми контролю розвитку серцево-судинної патології на посттранскрипційному рівні за допомогою поетапної та багатокомпонентної регуляції експресії генів за участю мікроРНК.

## THE ROLE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS AND microRNA IN PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES (review of literature)

V. M. Kovalenko, O. B. Kuchmenko, L. S. Mkhitarian

State institution “National Scientific Center “Acad. N. D. Strazhesko Institute of Cardiology”  
NAMS Ukraine”, 03680 Kyiv

Presented are the current data on genetic and epigenetic factors of risk of occurrence and development of cardiovascular pathology, including data on the single nucleotide polymorphisms of various genes involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases, which in the future will allow to identify patients at high risk for these diseases, as well as to conduct an effective treatment depending on the patient's genotype. The mechanisms of control of cardiovascular pathology at posttranscriptional level through a gradual and multi-component regulation of gene expression with the participation of microRNA are discussed.