

### МикроРНК КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

*Ивкин Дмитрий Юрьевич*, кандидат биологических наук, директор Центра экспериментальной фармакологии, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, тел.: (812) 234-13-29, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com.

*Лисицкий Дмитрий Сергеевич*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра экспериментальной фармакологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, тел.: (812) 234-13-29, e-mail: dmitrii.lisitskii@pharminnotech.com.

*Захаров Евгений Александрович*, старший научный сотрудник НИЛ системного кровообращения института экспериментальной медицины, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Россия, 194156, г. Санкт-Петербург, ул. Пархоменко, д. 15, тел.: (812) 702-51-68, e-mail: zh486@inbox.ru.

*Любишин Михаил Михайлович*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра экспериментальной фармакологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, тел.: (812) 234-13-29, e-mail: lubishin\_m@mail.ru.

*Карпов Андрей Александрович*, младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий института экспериментальной медицины, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Россия, 194156, г. Санкт-Петербург, ул. Пархоменко, д. 15, (812) 702-51-68, e-mail: a-karpoff@mail.ru.

*Буркова Наталья Владимировна*, доктор биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии и патологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, тел.: (812) 234-19-42, e-mail: n.burk@list.ru.

*Оковитый Сергей Владимирович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, тел.: (812) 234-13-29, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com.

*Тюкавин Александр Иванович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, тел.: (812) 234-19-42, e-mail: atuykavin@mail.ru.

МикроРНК представляют собой класс малых некодирующих белок РНК, которые являются важными регуляторами экспрессии генов. Недавние исследования показали, что различные формы микроРНК могут быть использованы для лечения и диагностики различных заболеваний. В настоящее время широко обсуждаются возможности применения микроРНК в таргетной терапии. Еще один важный вопрос касается способов доставки ингибиторов и аналогов эндогенных микроРНК в клетку. В обзоре обсуждена роль микроРНК в патогенезе различных видов патологий. Показаны перспективность и пути возможного применения различных микроРНК в качестве диагностических и фармакологических агентов, особенно актуальных при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** микроРНК, биосинтез, регуляторные механизмы, биологическая мишень, сердечно-сосудистая патология, диагностика, анти-микроРНК, способы доставки.

## MICRORNA AS PERSPECTIVE DIAGNOSTIC AND PHARMACOLOGIC AGENTS

*Ivkin Dmitry Yu.*, Cand. Sci. (Biol.), Director of the Center of Experimental Pharmacology, Associate Professor, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, 14 (A) Prof. Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia, tel.: (812) 234-13-29, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com.

*Lisitskiy Dmitry S.*, Cand. Sci. (Biol.), Senior research associate, Center of Experimental Pharmacology “Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy”, 14 (A) Prof. Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia, tel.: (812) 234-13-29, e-mail: dmitrii.lisitskii@pharminnotech.com.

*Zakharov Evgeny A.*, Senior research associate, Institute of Experimental Medicine “Federal Medical Research Center named after V.A. Almazov”, 15 Parkhomenko St., Saint Petersburg, 194156, Russia, tel.: (812) 702-51-68, e-mail: zh486@inbox.ru.

*Lubishin Mikhail M.*, Cand. Sci. (Biol.), Senior research associate, Center of Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, 14 (A) Prof. Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia, tel.: (812)234-13-29, e-mail: lubishin\_m@mail.ru.

*Karpov Andrey A.*, Junior research associate, Institute of Experimental Medicine, Federal Medical Research Center named after V. A. Almazov, 15 Parkhomenko St., Saint Petersburg, 194156, Russia, tel.: (812) 702-51-68, e-mail: a-karpoff@mail.ru.

*Burkova Natalya V.*, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, 14 (A) Prof. Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia, tel.: (812) 234-13-29, e-mail: n.burk@list.ru.

*Okovity Sergey V.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, 14 (A) Prof. Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia, tel.: (812) 234-13-29, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com.

*Tyukavin Alexander I.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, 14 (A) Prof. Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia, tel.: (812) 234-19-42, e-mail: atyukavin@mail.ru.

MicroRNAs (MiRNA) are a class of small noncoding RNAs that are important regulators of gene expression. Recent studies have shown that different miRNA forms can be possibly used in therapy as well as in diagnosis of various diseases. The principles of application of miRNA in target therapy are now widely discussed. Another important question includes methods of delivery of inhibitors and analogs of endogenous miRNAs into cell. The review focuses on the role of miRNAs in the pathogenesis of various types of pathology. Prospects and possible ways of applying different miRNAs as diagnostic and pharmacologic agents are shown, particularly relevant in the treatment of diseases of the cardiovascular system.

**Key words:** *microRNA, biosynthesis, regulatory mechanisms, biological target, cardiovascular pathology, diagnostics, anti-microRNA, delivery methods.*

**Введение.** МикроРНК – семейство маленьких некодирующих, не транслирующихся в белок РНК. Предшественники микроРНК образуются в ядре клетки, они имеют двухцепочную структуру, подобную «шпильке». Из ядра пре-микроРНК транспортируются в цитоплазму. В цитоплазме под влиянием ферментов из одного плеча «шпильки» формируется молекула микроРНК, состоящая из 21–25 нуклеотидов. Полагают, что микроРНК регулируют эффекторные молекулы, включая деацетилазы гистонов. Модификации гистонов, такие как ацетилирование, метилирование и фосфорилирование остатков лизина, играют ключевую роль в регуляции генной экспрессии. Регуляция экспрессии генов посредством микроРНК происходит на основе распознавания нуклеотидной последовательности информационной РНК. Изменения экспрессии генов с помощью микроРНК осуществляются путем модуляции процесса трансляции (ингибирование или стимуляция), что приводит в конечном итоге к снижению содержания белкового продукта гена [35].

Первая микроРНКlin-4, приводящая к нарушению метаморфоза нематоды *Caenorhabditis elegans*, была выявлена в 1993 г. учеными гарвардского университета под руководством V. Ambros [32]. Через 7 лет была открыта вторая микроРНКlet-7 с противоположным действием, способствующая процессу метаморфоза. Сегодня описано уже более 1 000 различных микроРНК с доказанными регуляторными функциями, в том числе у человека (табл. 1). В настоящее время в литературе широко обсуждается проблема совершенствования ранней молекулярной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также разработки с помощью антисенстехнологий агонистов и антагонистов

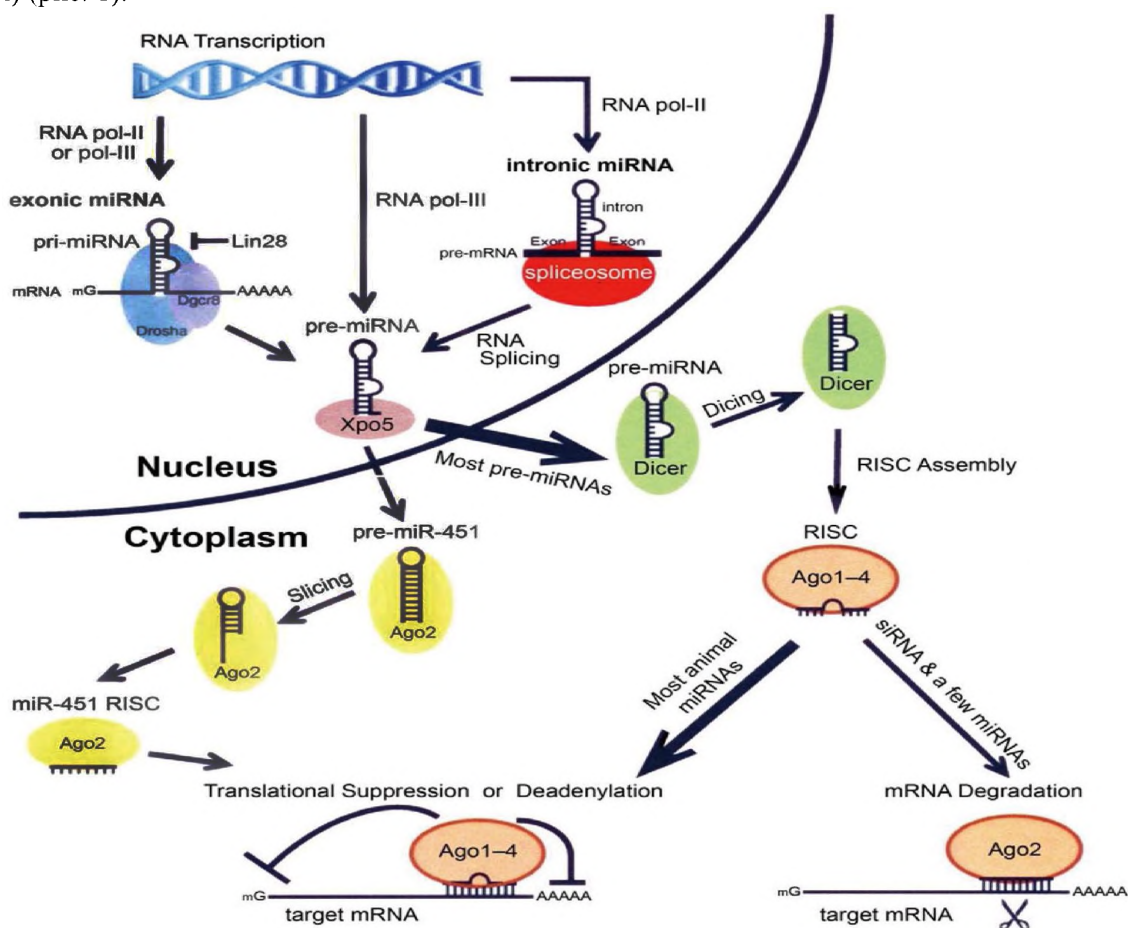
микроРНК (антагомиров) различных классов для персонализированной терапии заболеваний сердца и сосудов путем экспрессии или нокдауна генов.

Таблица 1

**Некоторые показатели по числу микроРНК и их мишеней, предсказанных разными методами для человека [44]**

Показатели	Базы данных			
	miRanda	PicTar-4way	PicTar-5way	Target ScanS
Число микроРНК	470	179	131	139
Число генов-мишеней	15 274	9152	3455	7709
Число сайтов связывания	284 714	154 894	28 870	22 837
Среднее число генов-мишеней на микроРНК	32,5	51,1	26,4	55,5
Среднее число сайтов связывания на miRNA	606	865	220	164
Среднее число сайтов связывания на ген	18,6	16,9	8,3	3,0
Межвидовая консервативность	2 вида	4 вида	5 видов	5 видов

**Регуляторные механизмы микроРНК.** МикроРНК являются важными компонентами программируемой регуляции метаболических процессов клеток эукариот. Предполагается, что микроРНК принимают участие в регуляции экспрессии 30% всех кодируемых генов и вовлечены в регуляцию всех клеточных процессов [6]. Они блокируют синтез определенных белков на уровне РНК, в основном через подавление трансляции гомологичных им последовательностей матричных РНК (мРНК) (рис. 1).



**Рис. 1. Биосинтез микроРНК (в левом верхнем углу отмечены неканонические пути) (цит. по S. de Rosa, 2010) [20]**

С одной стороны, каждая микроРНК потенциально может выступать регулятором экспрессии нескольких сотен мРНК, с другой стороны, экспрессия одного гена может регулироваться несколькими микроРНК. Таким образом, микроРНК представляют собой новый уровень координированной экспрессии генов, дополняющий действие белково-транскрипционных факторов, причем регуляция с помощью микроРНК отличается быстротой и обратимостью. Показано участие микроРНК в регуля-

ции таких важных клеточных процессов, как дифференцировка, пролиферация, апоптоз и реакция на стресс. Зачастую под контролем определенной микроРНК находятся сразу несколько участников регуляторных путей, отвечающих за определенное состояние клетки, поэтому нарушение экспрессии микроРНК приводит к дисрегуляции целой сигнальной сети и расстройствам функционирования клетки. Установлено, что нарушение правильного функционирования определенных микроРНК связано с опухолевой трансформацией клеток, возникновением неврологических заболеваний и различных видов патологии сердечно-сосудистой системы [8].

В многочисленных работах последних лет широко обсуждается роль некодирующих РНК как ведущих эпигенетических факторов в патогенезе сердечной недостаточности и гипертрофии миокарда [5, 45, 51]. Связывание этих молекул с рядом специфических белковых комплексов ведет к запуску модификации гистонов и метилирования ДНК. МикроРНК могут модулировать экспрессию генов за счет угнетения трансляции матричной РНК через ингибирование посттранскрипционных событий, деградации транскрипта либо прямого ингибирования трансляции [5]. Различную экспрессию некоторых микроРНК наблюдали при сравнении тканей в норме и при кардиомиопатии [43], а изменения экспрессии микроРНК – после разгрузки желудочков сердца с помощью механических вспомогательных устройств [37, 48].

Поскольку каждая микроРНК может быть связана с большим количеством однонаправленных процессов, потенциальная возможность управления такими сигналами для обратного развития патологических фенотипов является многообещающей [52]. По сути, они могут представлять потенциальные мишени для терапии в целях замедления или обратного развития кардиального ремоделирования либо фиброза. МикроРНК обнаруживаются в биологических жидкостях, в частности в плазме, и могут стать информативными биомаркерами патологических процессов. Кроме того, показано, что циркулирующие микроРНК сохраняют регуляторные свойства. Они способны участвовать в горизонтальном переносе информации, модулируя функции клеток, в которые они экспортировались [4]. Транспортёрами микроРНК могут быть и различные микрочастицы – микровезикулы, эндосомы, липопропротеиды, апоптозные тела.

**Диагностика сердечно-сосудистой патологии.** Раннюю прижизненную диагностику ишемического повреждения миокарда проводят с помощью биохимических тестов с определением тропонина, миоглобина и креатинфосфокиназы МВ (КФК-МВ). Наиболее часто в клинике и в практике доклинических испытаний фармакологических агентов для диагностики повреждения миокарда используют кардиотропонины I и T, структурные белки кардиомиоцитов, открытые во второй половине XX века; причем определение первого считают более чувствительным методом. К достоинствам определения тропонинов можно отнести возможность дифференцирования нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST. Недостатком диагностики тропонинов являются низкая чувствительность в первые 6 часов после развития острого коронарного синдрома (отсроченность), возможность получения ложноположительного результата вследствие недостаточной специфичности метода. Уровень тропонинов может повышаться при тахикардиях, брадикардиях, гипертоническом кризе, тяжелой легочной гипертензии, миокардитах, аневризме аорты, ушибе сердца, а также при инсультах, гипотиреозе, почечной недостаточности, токсическом воздействии, ожогах, сепсисе и других критических состояниях.

Специфичность теста КФК-МВ существенно снижается при повреждении скелетных мышц. Концентрация миоглобина как самого раннего, хотя и неспецифичного маркера некроза миокарда быстро нарастает, но также быстро снижается за счет интенсивного выведения почками. Представляется, что перспективной альтернативой триаде «миоглобин-тропонин-КФК-МВ» может быть оценка микроРНК.

МикроРНК могут использоваться в качестве ранних предикторов для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, что определяется специфическим профилем экспрессии и выходом нуклеотидных последовательностей из клеток в жидкие среды организма, в том числе и в кровь. На роль кардиоспецифичных маркеров при инфаркте миокарда рассматриваются микроРНК-1, -133а, -208а и -499. Показано, что только микроРНК-208а специфично экспрессируется в кардиомиоцитах. МикроРНК-1, -133а и -499 оказались неспецифичными, поскольку они экспрессируются и в скелетных мышцах [4]. Для прогноза риска смерти информативными оказались сочетанные изменения микроРНК-208а и -499 [4, 5, 6, 7]. Важным аспектом оценки состояния сердца является диагностика степени и специфичности повреждения сердечной мышцы в результате синдрома ишемии-реперфузии, который является неотъемлемым событием в миокарде при стентировании и аортокоронарном шунтировании сосудов сердца. Дело в том, что ишемическим и реперфузионным повреждениям подвер-

гаются не только кардиомиоциты, но и другие клетки, формирующие сердце (фибробласты, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов). Каждый из этих типов клеток при сохранении жизнедеятельности способен продуцировать в межклеточную среду тканеспецифические микроРНК. Первые исследования в направлении оценки профилей тканеспецифических повреждений при ишемии сердца показали, что микроРНК являются перспективными биомаркерами состояния клеток миокарда [4].

Таким образом, для определения органоспецифичности повреждения миокарда наиболее перспективной является оценка уровня микроРНК-208a. По уровню микроРНК-208a и -499c возможно прогнозировать риск смерти. Определение профилей тканеспецифических микроРНК отрывает перспективу персонализированной оценки повреждения миокарда с учетом всего пула клеток, пострадавших в результате ишемического и реперфузионного воздействия. Методы определения микроРНК, включающие в себя детекцию в фиксированных тканях с помощью гибридизации, а также прижизненную визуализацию с использованием олигонуклеотидных зондов и ПЦР-методики, представлены на рисунке 2.



Рис. 2. Использование ПЦР-методики для определения микроРНК

Диагностическая практика оценки профилей микроРНК существенно расширится с внедрением в рутинные научные исследования технологии секвенирования нового поколения (NGS) [5], позволяющей за короткий отрезок времени «прочитать» одновременно нуклеотидные последовательности сразу нескольких сотен микроРНК.

**МикроРНК в качестве мишеней терапии заболеваний сердца и сосудов.** В настоящее время описано множество микроРНК, влияя на которые, можно вызывать различные эффекты в органах и тканях сердечно-сосудистой системы (апоптотическое и антиапоптотическое, аритмогенное и антиаритмическое, ишемизирующее и антиишемическое и др.). Так, человеческая микроРНК hsa-микроРНК-1 вовлечена в формирование предрасположенности к заболеваниям сердечно-сосудистой системы (негативно регулирует экспрессию ассоциированных с гипертрофией генов кальмодулина и Mef2a). В качестве возможных механизмов ее воздействия рассматриваются: негативная регуляция экспрессии генов CALM и Mef2a, ассоциированных с гипертрофией; вклад в реэкспрессию генов канала синусового узла HCN2 и HCN4; регуляция аритмогенного потенциала путем воздействия на GJA1 и KCNJ2; посттранскрипционная репрессия HSP60, HSP70, влияющая на апоптоз; регуляция содержания Hand2 в период кардиомиогенеза.

Доказано, что кроме приведенных выше генов, мишенями для hsa-микроРНК-1 являются мРНК генов Hand2, HDAC4, TMSB4X, KCNJ2. Так, продукт гена Hand2 является транскрипционным фактором, определяющим экспансию кардиомиоцитов в желудочки при формировании сердца, а hsa-miR-1 «титрует» его эффект на критические сердечные регуляторные белки, контролирующие баланс между дифференциацией и пролиферацией во время кардиомиогенеза [61]. В соответствии с современными представлениями о влиянии одной и той же микроРНК на уровень трансляции ряда белков можно полагать, что hsa-микроРНК-1 участвует в регуляции экспрессии совокупности генов, продукты которых отвечают за развитие и функционирование сердца.

Регуляторный потенциал данного класса молекул может быть существенно выше. Согласно информации, содержащейся в различных базах данных (miRanda [63], TargetScan [64], Pictar [65]), для

микроРНК hsa-miR-1 потенциальными мишенями могут быть сотни генов (например, в базе miRanda для hsa-miR-1 к числу предполагаемых мишеней отнесен 901 ген). Относительно небольшая выборка этих генов, приведенная в качестве иллюстрации в табл. 2, свидетельствует о широком спектре физиологических процессов, в которые может быть вовлечена данная miRNA. В базе данных TargetScan указывается 584 потенциальных мишеней hsa-miR-1, которые содержат 636 консервативных и 136 слабоконсервативных сайтов связывания.

Таблица 2

**Некоторые потенциальные мишени miRNA hsa-miR-1 и их функция (по базе данных «Microsoms» Европейского биоинформационного института) [62]**

Процесс / функция / локализация	Гены-мишени
<b>Процессы</b>	
Регуляция роста	IHPK2
Метаболизм	PPIB, SFRS9, GTF2B, MON2, DDX5, SPTLC1, CEBPZ, MGAT4A, ERH, DUPS12, MRPS33, ORC6L, TGM3
Морфогенез	NCL, SLC33A1, GLI3, DLX5
Регуляция физиологических процессов	E2F5
Регуляция физиологических процессов в клетке	TRAPPC3, CLTC, MTX1, AP2A1
Ответ на биотический стимул	TLR3
Клеточные взаимодействия	PRKCSH, PDGFA
<b>Функция</b>	
Структурный компонент рибосом	MRPS33
Трансферазная активность	IHPK2, SPTLC1, MGAT4A, TGM3
Оксидоредуктазная активность	PGD
Гидроксилазная активность	DUPS12
Изомеразная активность	PPIB
Связывание нуклеиновых кислот	SFRS9, NCL, DMRT2, TLR3, E2F5, CEBPZ, GLI3, ORC6L, DLX5
Связывание ионов	GTF2B, PRKCSH, RP9
Связывание протеинов	MTX1, SMARCB1, ERH
Перенос ионов	MON2
Хеликазная активность	DDX5
GTP-азная регуляторная активность	DOCK9
Кофактор транспортной активности	SLC33A1
Активность рецепторов	NEONO2
Связывание с рецептором	PDGFA
<b>Компонент</b>	
Компоненты, ограниченные мембранами	IHPK2 SFRS9, GTF2B, TRAPPC3, DDX5, DMRT2, CEBPZ, DLX5
Полость органелл	PPIB
Немембранные органеллы	NCL, SMARCB1, TGM3
Мембраны	MON2, TLR3, SLC33A1, MTX1, SPTLC1, NEONO2, MGAT4A, ORC6L
Внутриклеточная	CLTC, E2F5, PRKCSH, AP2A1, GLI3, DUPS12
Внеклеточное	PDGFA
Рибонуклеопротеиновый комплекс	MRPS33
Рецепторный комплекс	RP9

**МикроРНК как терапевтическая мишень.** Исследование функциональной роли микроРНК в регуляции клеточных процессов совместно с анализом данных об изменении уровней микроРНК в ходе развития заболевания позволяет предсказать конкретные микроРНК, нарушение экспрессии которых может являться одним из факторов развития патологических процессов.

В настоящее время интенсивно изучается потенциал использования модифицированных синтетических олигонуклеотидов для диагностики и терапии микроРНК-зависимых состояний. Ряд свойств микроРНК делает их перспективными кандидатами на роль мишеней для новых лекарств. Во-первых, это небольшой размер и известные консервативные последовательности микроРНК. Во-вторых, под контролем конкретной микроРНК находится, как правило, несколько функционально связанных генов. Очевидно, что воздействие на конкретную микроРНК приведет к согласованному

изменению сразу нескольких компонентов сигнального пути, блокированию компенсаторных механизмов и, как следствие, может иметь более сильный регуляторный эффект. Это особенно актуально для усовершенствования схем терапии заболеваний, в основе патогенеза которых лежат нарушения функционирования нескольких сигнальных путей, а не единичных генов.

Для модулирования уровней микроРНК применяют две альтернативные стратегии в зависимости от того, повышение или понижение экспрессии эндогенной микроРНК рассматривается как причинный фактор развития заболевания. Эффекты отдельных микроРНК представлены в таблице 3 [1, 2, 3, 4, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 24, 25, 26, 31, 33, 38, 39, 40, 42, 53, 55, 57, 58, 59, 60].

Таблица 3

**Роль микроРНК в регуляции сердечно-сосудистой системы**

Тип микроРНК	Возможная мишень	Эффект	Область возможного применения
1	2	3	4
1	Cx43 (коннексин 43)	Селективная сердечная сверхэкспрессия уменьшает гипертрофию левого желудочка и предупреждает желудочковые тахикардии	Инфаркт миокарда, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), желудочковые тахикардии
2	Irx5 (гомеодоменный транскрипционный фактор), Kcnd2 (потенциалзависимый калиевый канал подсемейства D, тип 2)	Сочетанная потеря функции Irx5 и Irx4 вызывает аномальную реполяризацию желудочка и предрасположенность к аритмии	Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), укороченный интервал PR, удлиненный интервал QRS
7	Гиалуроновая кислота опосредует рецепторный сигнал эпидермального фактора роста (EGF-R)	Транскрипция активируется в старых клетках	Восстановление регенераторных возможностей при хронических повреждениях у пожилых пациентов
9	PDGFR-β (тромбоцитарный ростовой фактор)	Уменьшает ангиогенный паракринный потенциал кардиомиоцитов	ГЛЖ, фиброз
15a/16	VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), АКТ3	Относительное ингибирование циркулирующих проангиогенных клеток, улучшение потока постишемической крови, восстановление мышечной плотности артериол	Критическая ишемия
18/19	Тромбоспондин-1, фактор роста соединительной ткани	Подавление продукции коллагена	Инфаркт миокарда (ИМ)
20a	МКК3 (митогенактивированная протениназа киназа 3)	Подавление экспрессии МКК3 и VEGF-индуцированной миграции эндотелиальных клеток и ангиогенез	Сниженный ангиогенез в условиях ишемии
21	PDCD4 (программирующий смерть клетки белок 4)	Ингибирование обратного ремоделирования сосудов, активированного баллонным повреждением	Рестеноз
22	Мимекан/остеоглицин (OGN)SIRT-1	Активация процессов старения сердечных фибробластов. Усиление гипертрофии	ГЛЖ, ИМ
23a	–	Определение уровня наряду с предшественником N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида может усовершенствовать диагностику повреждения миокарда	Сердечная недостаточность (СН)

1	2	3	4
24	eNOS (эндотелиальные изо- формы NO-синтазы)	Увеличение ангиогенеза и кровоснабжения в зоне инфаркта миокарда, уменьшение размера инфаркта, индукция апоптоза фибробластов и улучшение сердечной функции	Постинфарктный период
26	KIR2.1 (белок, кодируемый геном KCNJ2)	Фибрилляция предсердий активирует NFAT (ядерный фактор активированных Т-клеток), повышает ее перемещение в ядро, где транскрипционно подавляет экспрессию микроРНК-26 генов	Фибрилляция предсердий
27	SEMA6A (семафорин 6A)	–	Ангиогенез, адипогенез, воспаление, метаболический синдром, оксидативный стресс, инсулинорезистентность и сахарный диабет II типа
30b	–	Повышенные уровни позволяют диагностировать сердечную не- достаточность у задышающихся пациентов	СН
33a	–	–	Атеросклероз и метаболический синдром
34	SIRT-1 Bcl2 Cdk4 Циклин D2	Активация процессов старения клеток эндотелия и проангиогенных клеток	СН
92a	KLF4 (Kruppel-like фактор 4), МКК4	Его инактивация позволяет запустить пролиферацию эндотелия и уменьшает гиперплазию неоинтимы после повреждения сосудов	Ангиогенез и рестеноз
98/let-7	Циклин D2	Его регуляция по тиоредоксину 1 ингибирует гипертрофию сердца	Гипертрофия левого желудочка
103	–	Повышенные уровни позволяют диагностировать сердечную недостаточность у задышающихся пациентов	СН
106	–	–	Атеросклероз и метаболический синдром
122	TGF-β1 (трансформирующий фактор ростаβета-1)	Обратно коррелирует с содержанием коллагена, способствует развитию миокардиального и аортального фиброза	Атеросклероз и метаболический синдром, подавляется при аортальном стенозе
125a-5p	ET-1 (эндотелин-1)	Снижение уровня подтверждает гипотезу спазма микрососудов в кардиомиопатии Takotsubo	Кардиомиопатия Такоцубо
126	Положительная регуляция через ангиопоэтиновый рецептор Tie-1, c-kit, ИЛ-8; CXCL12. VEGF, VEGF рецепторы через подавление Spred-1, угнетение через EGFL7	Стимуляция ангиогенеза	Атеросклероз, ИМ, СН



1	2	3	4
132	CREB, VEGF	Активация ангиогенеза, регуляция гипертрофии сердца и аутофагии, модуляция воспаления	СН; ИМ; ГЛЖ; атеросклероз
133a	–	Активируется при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, контролирует фенотипический выключатель гладкомышечных клеток сосудов после травмы; снижается при ГЛЖ	Рестеноз, ИМ, ГЛЖ
143/145	Acta1(актин alpha 2), Tnnc2 (тропонин С), Tnpi2 (тропонин I), Mylpf (легкая цепь мио- зина)	–	Аневризма аорты
146	IRAK, NOX4	Связана с воспалительным и окислительным ответом в эндотелиальных клетках человека	–
181a	–	Отрицательно коррелирует с провоспалительными цитокинами (IL-6, TNF). Положительно коррелирует с противовоспалительными цитокинами (TGF, IL-10)	Миокардит
199a-3p	–	Определение уровня наряду с предшественником N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида может усовершенствовать диагностику повреждения миокарда	Сердечная недостаточность
200	ZEB1	Индукция окислительным стрессом. Активация старения клеток эндотелия в пробирке	Эксперимент
204	КК	Экспрессия во время ишемии и СН, защитная роль за счет ослабления перегрузки кальцием	СН, ишемическая болезнь сердца (ИБС)
208	Тяжелый полипептид миозина Myh6, Myh7, Myh7b	Ее терапевтическое ингибирование улучшает сердечную функцию при СН	ГЛЖ, СН
214	Кальциевые каналы	Экспрессия во время ишемии и СН, защитная роль за счет ослабления перегрузки кардиомиоцита кальцием	ИБС
217	SIRT-1	Усиление процессов старения эндотелиальных клеток, снижение доступности эндотелиального релаксирующего фактора	–

1	2	3	4
223	IGF1-R (инсулиноподобный фактор роста-1)	Тромбоциты играют важную роль в патогенезе атеросклероза и инсульта через активное взаимодействие с нейтрофилами, моноцитами и сосудистыми эндотелиальными клетками. Выходя из тромбоцитов, эта микроРНК способствует апоптозу эндотелиальных клеток сосудов, вызванному конечными продуктами глубокого гликирования	Атеросклероз, инсульт
320	–	Элевация при инфаркте миокарда, проапоптотический фактор	ИМ
324-5p	–	Определение уровня наряду с предшественником N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида может усовершенствовать диагностику повреждения миокарда	СН
328	–	–	Фибрилляция предсердий
342-3p	–	Повышенные уровни позволяют диагностировать сердечную недостаточность у задыхающихся пациентов	Диагностика СН
350	Митоген-активированные протеинкиназы MAPK 11/14, MAPK 8/9	Активация в миокарде на поздних стадиях аортального стеноза. Ингибирование снижает гипертрофию сердца за счет уменьшения размера кардиомиоцита и апоптоза	Аортальный стеноз, ГЛЖ
370	–	–	Атеросклероз и метаболический синдром
467b	–	Обеспечение защиты от атеросклероза за счет снижения накопления липидов и производство воспалительных цитокинов аполипопротеина E	Атеросклероз
499	MRFs, Eos	Сердечная регенерация путем регуляции сердечной дифференцировки и пролиферации; генперепрограммирование сердца; антиапоптотическая; регулирует стресс-гены реагирования	ИМ; ГЛЖ; фиброз и нарушения сердечной проводимости
590-3p	–	–	Фибрилляция предсердий
622	–	Элевация при сердечно-сосудистой патологии	Диагностический маркер СН, при диспноэ
675	–	Элевация при сердечно-сосудистой патологии	Диагностический маркер СН, при диспноэ
758	–	–	Атеросклероз и метаболический синдром
1248	GAPVD1 Cdk2	Участие в воспалительных путях (NF-kB)	–
1254	–	Элевация при сердечно-сосудистой патологии	Диагностический маркер СН, при диспноэ

**Ингибиторы эндогенных микроРНК.** В тех случаях, когда необходимо понизить уровень эндогенной микроРНК, используют короткие одонитевые олигонуклеотиды, комплементарные данной микроРНК. Такие синтетические молекулы получили название анти-микроРНК (*anti-microRNA*). В клетке анти-микроРНК взаимодействуют с комплементарной эндогенной микроРНК и нарушают ее репрессирующие функции. Точный механизм действия анти-микроРНК до конца не установлен [50]. Для повышения чувствительности и специфичности связывания с мишенью, а также устойчивости к деградации в состав анти-микроРНК вводят ряд модифицированных нуклеотидов – LNA-нуклеотиды, аналоги 2'-О-метил и 2'-О-метоксиэтила [18, 19, 30]. Дополнительно стабильность анти-микроРНК может быть повышена за счет введения межнуклеотидных фосфотиоатных групп, а конъюгация анти-микроРНК с холестерином улучшает эффективность внутриклеточной доставки [47].

**Аналоги эндогенных микроРНК.** В норме многие микроРНК подавляют развитие патологических процессов. Поэтому уменьшение уровней микроРНК, например, обладающих функциями опухолевых супрессоров, вызывает развитие соответствующих заболеваний [34]. В таких случаях восстановить функционирование нарушенных сигнальных путей можно за счет повышения уровня эндогенной микроРНК. Для этого используют короткие двунитевые РНК, сконструированные таким образом, что одна нить дуплекса идентична зрелой микроРНК [56]. Двунитевая структура аналогов микроРНК необходима для распознавания клеточной машинерией РНК-зависимой регуляции экспрессии генов. Для правильного включения в эффекторный комплекс нити идентичной зрелой микроРНК применяют дополнительные химические модификации РНК в составе синтетического дуплекса [36].

После попадания в клетку синтетические аналоги микроРНК включаются в эффекторный комплекс, функционально замещают дерегулированные эндогенные микроРНК и восстанавливают сигнальные пути, функционирующие в норме. Аналоги микроРНК не отличаются от эндогенных молекул и поэтому маловероятно, что их введение приведет к неспецифическим побочным эффектам. Поскольку аналоги и эндогенные микроРНК имеют одинаковую нуклеотидную последовательность, можно ожидать, что синтетический аналог будет регулировать тот же набор генов, что и эндогенная микроРНК в норме. Важно отметить, что лекарственный препарат на основе синтетического аналога будет действовать на все эндогенные мишени микроРНК, в том числе и на те, которые пока неизвестны.

**Способы доставки в клетку ингибиторов и аналогов эндогенных микроРНК.** В настоящее время применяется несколько способов доставки агентов на основе микроРНК в экспериментальных животных моделях и системах культивации *in vitro*.

Одной из систем доставки аналогов микроРНК являются вирусные вектора, кодирующие предшественники микроРНК. В этом случае для созревания функциональной короткой двунитевой РНК необходим дополнительный внутриклеточный процессинг транскрипта предшественника с участием белков Drosha и Dicer. Преимуществом этого метода доставки является высокая эффективность трансфекции и продолжительная экспрессия экзогенной микроРНК. Ограничивает использование векторных конструкций трудоемкость их изготовления, а также сложности, связанные с иммуногенностью и токсичностью [28, 46].

Альтернативным способом является непосредственная доставка синтетических коротких одонитевых ингибиторов микроРНК или двунитевых аналогов микроРНК. В этом случае доставка может быть опосредована каким-либо носителем, например, липосомами. Особое внимание уделяется разработке способов направленной доставки микроРНК. Для этого поверхности носителей покрывают тканеспецифичными лигандами [11, 27]. Высокая стабильность модифицированных синтетических олигонуклеотидов позволяет доставлять их в клетки и без носителя. Синтетические олигонуклеотиды без носителя могут применяться в культурах клеток. Показано, что LNA-модифицированные фосфотиоатные олигонуклеотиды эффективно поглощаются клетками *in vitro* и участвуют в специфичной регуляции генов [49, 54]. Использование этого метода позволяет избежать возможного побочного воздействия реагентов для трансфекции на исследуемую систему.

В экспериментальных моделях на животных синтетические олигонуклеотиды также могут доставляться без носителя. Одним из распространенных способов является системная доставка посредством внутривенного или подкожного введения раствора олигонуклеотида в физиологическом буфере. В течение нескольких часов после введения уровни аналогов или ингибиторов микроРНК в плазме уменьшаются за счет поглощения их клетками. В случае ингибиторов микроРНК показано, что после системного введения эти молекулы формируют гетеродуплексы с собственными микроРНК и таким образом подавляют их активность [18]. При этом высокая метаболическая стабильность синтетических олигонуклеотидов позволяет им находиться в функциональном состоянии в тканях в течение нескольких недель [21, 29]. Эффекты от введения аналогов или ингибиторов некоторых

микроРНК проявляются не сразу, что, вероятно, обусловлено необходимостью запуска или выключения множества последовательных регуляторных событий, которые контролируются эндогенными микроРНК [44].

В настоящее время микроРНК-регуляцию наряду с метилированием относят к одному из ведущих фундаментальных механизмов эпигенетического управления внутриклеточными процессами в организме человека и животных. Установлено, что дисрегуляторные влияния микроРНК опосредуют не только развитие заболеваний сердца и сосудов, но и патологию других органов и тканей. Небольшие по размеру некодирующие РНК являются молекулярными программированными регуляторами процессов регенерации тканей и на их основе конструируются принципиально новые противоопухолевые фармакологические агенты. Некоторые молекулы уже находятся в стадии клинического изучения (онкология), другие ждут своего применения по мере экспериментального обоснования точек их приложения (клеточная терапия и др.). Все это позволяет рассматривать исследования роли молекул микроРНК в патологии как наиболее перспективные для поиска диагностических маркеров, а также терапевтических мишеней, воздействие на которые позволит принципиально изменить современные медицинские технологии управления функциями здорового и больного организма.

### Список литературы

1. Бабушкина, Н. П. Генетическая основа функционирования малых регуляторных РНК у человека / Н. П. Бабушкина // Генетика человека и патология : сборник научных трудов / под ред. В. П. Пузырева. – Томск : Печатная мануфактура, 2007. – Вып. 8. – С. 219–228.
2. Вильгельм, А. Э. Интерференция РНК : биология и перспективы применения в биомедицине и биотехнологии / А. Э. Вильгельм, С. П. Чумаков, В. С. Прасолов // Молекулярная биология. – 2006. – Т. 40, № 3. – С. 387–403.
3. Катохин, А. В. МикроРНК – новые регуляторы активности генов у эукариот / А. В. Катохин, Т. Н. Кузнецова, Н. А. Омелянчук // Информационный Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 2 – С. 241–272.
4. Кондратов, К. МикроРНК как маркер повреждения миокарда / К. Кондратов // Трансляционная медицина / под ред. Е. В. Шляхто. – СПб. : Фонд высоких медицинских технологий, 2015. – С. 235–239.
5. Конради, А. О. Эпигенетические механизмы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии и ее осложнений / А. О. Конради // Трансляционная медицина / под ред. Е. В. Шляхто. – СПб. : Фонд высоких медицинских технологий, 2015. – С. 375–387.
6. Попов, Б. В. Введение в клеточную биологию стволовых клеток : учебно-методическое пособие / Б. В. Попов. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 319 с.
7. Федоров, А. В. Современные методы модулирования и визуализация эндогенных микроРНК / А. В. Федоров, А. А. Костарева // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2012. – № 5. – С. 77–81.
8. Федоров, А. В. Перспективы использования микроРНК в качестве биомаркера ишемического повреждения миокарда / А. В. Федоров, А. А. Костарева, М. М. Галагудза, С. М. Минасян, Д. И. Курапеев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 3 (43). – С. 69–75.
9. Федоров, А. В. Повышение уровня микроРНК-208а в цельной крови после ишемии-реперфузии миокарда у крыс / А. В. Федоров, С. М. Минасян, А. А. Костарева, В. О. Кабанов, М. М. Галагудза, Д. И. Курапеев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 2 (42). – С. 66–71.
10. Шляхто, Е. В. Кардиопротекция : фундаментальные и клинические аспекты / Е. В. Шляхто, Н. Н. Петрищев, М. М. Галагудза, Т. Д. Власов, Е. М. Нифонтов – СПб. : ООО Студия «НП-Принт», 2013. – С. 249–255.
11. Anand, S. MicroRNA-132-mediated loss of p120RasGAP activates the endothelium to facilitate pathological angiogenesis / S. Anand, B. K. Majeti, L. M. Acevedo, E. A. Murphy, R. Mukthavaram, L. Schepke, M. Huang, D. J. Shields, J. N. Lindquist, P. E. Lapinski, P. D. King, S. M. Weis, D. A. Cheresch // Nat. Med. – 2010. – Vol. 16. – P. 909–914.
12. Asada, S. Down regulation of Dicer expression by serum withdrawal sensitizes human endothelial cells to apoptosis / S. Asada, T. Takahashi, K. Isodono, A. Adachi, H. Imoto, T. Ogata, T. Ueyama, H. Matsubara, H. Oh // Am. J. Heart. Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 295. – P. 2512–2521.
13. Bernshtein, E. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference / E. Bernshtein, A. A. Caudy, S. M. Hammond, G. J. Hannon // Nature. – 2001. – Vol. 409. – P. 363–366.
14. Carmell, M. A. The argonaute family : tentacles that reach into RNAi, developmental control, stem cell maintenance, and tumorigenesis / M. A. Carmell, Zh. Xuan, M. Q. Zhang, G. J. Hannon // Genes and development. – 2002. – Vol. 16. – P. 2733–2742.
15. Chen, J. F. Targeted deletion of Dicer in the heart leads to dilated cardiomyopathy and heart failure / J. F. Chen, E. P. Murchison, R. Tang, T. E. Callis, M. Tatsuguchi, Z. Deng, M. Rojas, S. M. Hammond, M. D. Schneider, C. H. Selzman, G. Meissner, C. Patterson, G. J. Hannon, D. Z. Wang // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2008. – Vol. 105, № 6. – P. 2111–2116.

16. Chendrimada, T. P. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing (Letler) / T. P. Chendrimada, R. I. Gregory, E. Kumaraswamy, J. Norman, N. Cooch, K. Nishikura, R. Shiekhattar // *Nature*. – 2005. – Vol. 436. – P. 740–744.
17. Cuellar, T. L. MicroRNAs and endocrine biology / T. L. Cuellar, M. T. McManus // *J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 187. – P. 327–332.
18. Elmen, J. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates / J. Elmen, M. Lindow, S. Schutz, M. Lawrence, A. Petri, S. Obad, M. Lindholm, M. Hedtjörn, H. F. Hansen, U. Berger, S. Gullans, P. Kearney, P. Sarnow, E. M. Straarup, S. Kauppinen // *Nature*. – 2008. – Vol. 452. – P. 896–899.
19. Esau, C. MiR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting / C. Esau, S. Davis, S. F. Murray, X. X. Yu, S. K. Pandey, M. Pear, L. Watts, S. L. Booten, M. Graham, R. McKay, A. Subramaniam, S. Propp, B. A. Lollo, S. Freier, C. F. Bennett, S. Bhanot, B. P. Monia // *Cell Metab.* – 2006. – Vol. 3. – P. 87–98.
20. Fichtlscherer, S. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease / S. Fichtlscherer, S. De Rosa, H. Fox, T. Schwietz, A. Fischer, C. Liebetrau, M. Weber, C. W. Hamm, T. Röxe, M. Müller-Ardogan, A. Bonauer, A. M. Zeiher, S. Dimmeler // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107. – P. 677–684.
21. Geary, R. S. Pharmacokinetics of phosphorothioate antisense oligodeoxynucleotides / R. S. Geary, R. Z. Yu, A. A. Levin // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2001. – Vol. 2. – P. 562–573.
22. Gregory, R. I. The microprocessor complex mediates the genesis of micro RNAs / R. I. Gregory, K. P. Yan, G. Amuthan, T. Chendrimada, B. Doratotaj, N. Cooch, R. Shiekhattar // *Nature*. – 2004. – Vol. 432. – P. 235–240.
23. Grishok, A. Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *elegans* development timing / A. Grishok, A. E. Pasquelli, D. Conte, N. Li, S. Parrish, I. Ha, D. L. Baillie, A. Fire, G. Ruvkun, C. C. Mello // *Cell*. – 2001. – Vol. 106. – P. 23–34.
24. Han, J. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing / J. Han, Y. Lee, K. H. Yeom, Y. K. Kim, H. Jin, V. N. Kim // *Genes and Dev.* – 2004. – Vol. 18. – P. 3016–3027.
25. Harvey, S. J. Podocyte-specific deletion of dicer alters cytoskeletal dynamics and causes glomerular disease / S. J. Harvey, G. Jarad, J. Cunningham, S. Goldberg, B. Schermer, B. D. Harfe, M. T. McManus, T. Benzing, J. H. Miner // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 2150–2158.
26. Horikawa, Y. Single nucleotide polymorphism of microRNA machinery genes modify the risk of renal cell carcinoma / Y. Horikawa, C. G. Wood, H. Yang, H. Zhao, Y. Ye, J. Gu, J. Lin, T. Habuchi, X. Wu // *Clinical. Cancer research*. – 2008. – Vol. 14. – P. 7956–7962.
27. Kim, J. K. Molecular imaging of a cancer-targeting theragnostics probe using a nucleolin aptamer and microRNA-221 molecular beacon-conjugated nanoparticle / J. K. Kim, K. J. Choi, M. Lee, M. H. Jo, S. Kim // *Biomaterials*. – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 207–217.
28. Kota, J. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model / J. Kota, R. R. Chivukula, K. A. O'Donnell, E. A. Wentzel, C. L. Montgomery, H. W. Hwang, T. C. Chang, P. Vivekanandan, M. Torbenson, K. R. Clark, J. R. Mendell, J. T. Mendell // *Cell*. – 2009. – Vol. 137. – P. 1005–1017.
29. Krutzfeldt, J. Specificity, duplex degradation and subcellular localization of antagomirs / J. Krutzfeldt, S. Kuwajima, R. Braich, K. G. Rajeev, J. Pena, T. Tuschl, M. Manoharan, M. Stoffel // *Nucleic Acids Res.* – 2007. – Vol. 35. – P. 2885–2892.
30. Krutzfeldt, J. Silencing of microRNAs in vivo with antagomirs / J. Krutzfeldt, N. Rajewsky, R. Braich, K. G. Rajeev, T. Tuschl, M. Manoharan, M. Stoffel // *Nature*. – 2005. – Vol. 438. – P. 685–689.
31. Landthaler, M. The human DiGeorge syndrome critical region gene 8 and Its D. melanogaster homolog are required for miRNA biogenesis / M. Landthaler, A. Yalcin, T. Tuschl // *Curr. Biol.* – 2004. – Vol. 14, № 23. – P. 2162–2167.
32. Lee, R. C. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* / R. C. Lee, R. L. Feinbaum, V. Ambros // *Cell*. – 1993. – Vol. 75, № 5. – P. 843–854.
33. Lee, Y. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II / Y. Lee, M. Kim, J. Han, S. Lee, S. H. Baek, V. N. Kim // *EMBO J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 4051–4060.
34. Lu, J. MicroRNA expression profiles classify human cancers / J. Lu, G. Getz, E. A. Miska, E. Alvarez-Saavedra, J. Lamb, D. Peck, A. Sweet-Cordero, B. L. Ebert, R. H. Mak, A. A. Ferrando, J. R. Downing, T. Jacks, H. R. Horvitz, T. R. Golub // *Nature*. – 2005. – Vol. 435. – P. 834–838.
35. Mann, D. L. MicroRNAs and the failing heart / D. L. Mann // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 2644–2645.
36. Martinez, J. Single-stranded antisense siRNAs guide target RNA cleavage in RNAi / J. Martinez, A. Patkaniowska, H. Urlaub, R. Lührmann, T. Tuschl // *Cell*. – 2002. – Vol. 110. – P. 563–574.
37. Matkovich, S. J. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support / S. J. Matkovich, D. J. Van Booven, K. A. Youker, G. Torre-Amione, A. Diwan, W. H. Eschenbacher, L. E. Dorn, M. A. Watson, K. B. Margulies, G. W. Dorn 2nd // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 1263–1271.
38. Melo, S. A. A TARBP2 mutation in human impairs microRNA processing and DICER1 function / S. A. Melo, S. Repero, C. Moutinho, L. A. Aaltonen, H. Yamamoto, G. A. Calin, S. Rossi, A. F. Fernandez, F. Carneiro, C. Oliveira, B. Ferreira, C. G. Liu, A. Villanueva, G. Capella, S. Jr. Schwartz, R. Shiekhattar, M. Esteller // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 365–370.

39. Merritt, W. M. Dicer and Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer / W. M. Merritt, Y. G. Lin, L. Y. Han, A. A. Kamat, W. A. Spannuth, R. Schmandt, D. Urbauer, L. A. Pennacchio, J. F. Cheng, A. M. Nick, M. T. Deavers, A. Mourad-Zeidan, H. Wang, P. Mueller, M. E. Lenburg, J. W. Gray, S. Mok, M. J. Birrer, G. Lopez-Berestein, R. L. Coleman, M. Bar-Eli, A. K. Sood // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2641–2650.
40. Milhavet, O. RNA interference in biology and medicine / O. Milhavet, D. S. Gary, M. P. Mattson // *Pharmacological reviews.* – 2003. – Vol. 55. – P. 629–648.
41. Montgomery, R. L. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure / R. L. Montgomery, T. G. Hullinger, H. M. Semus, B. A. Dickinson, A. G. Seto, J. M. Lynch, C. Stack, P. A. Latimer, E. N. Olson, E. van Rooij // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, № 14. – P. 1537–1547.
42. Mourelatos, Z. MiRNPs : A novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs / Z. Mourelatos, J. Dostie, S. Paushkin, A. Sharma, B. Charroux, L. Abel, J. Rappsilber, M. Mann, G. Dreyfuss // *Genes and Dev.* – 2002. – Vol. 16. – P. 720–728.
43. Naga Prasad, S. V. Unique microRNA profile in end-stage heart failure indicates alterations in specific cardiovascular signaling networks / S. V. Naga Prasad, Z. H. Duan, M. K. Gupta, V. S. Surampudi, S. Volinia, G. A. Calin, C. G. Liu, A. Kotwal, C. S. Moravec, R. C. Starling, D. M. Perez, S. Sen, Q. Wu, E. F. Plow, C. M. Croce, S. Karnik // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284. – P. 27487–27499.
44. Nam, S. MiRGator : an integrated system for functional annotation of microRNAs / S. Nam, B. Kim, S. Shin, S. Lee // *Nucl. Acids Res.* – Vol. 36. – P. 159–164.
45. Rao, P. K. Loss of cardiac microRNA-mediated regulation leads to dilated cardiomyopathy and heart failure / P. K. Rao, Y. Toyama, H. R. Chiang, S. Gupta, M. Bauer, R. Medvid, F. Reinhardt, R. Liao, M. Krieger, R. Jaenisch, H. F. Lodish, R. Blelloch // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 105, № 6. – P. 585–594.
46. Rayner, K. J. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis / K. J. Rayner, Y. Suarez, A. Davalos, S. Parathath, M. L. Fitzgerald, N. Tamehiro, E. A. Fisher, K. J. Moore, C. Fernández-Hernando // *Science.* – 2010. – Vol. 328. – P. 1570–1573.
47. Rooij, E. The art of microRNA research / E. Rooij // *Circ. Res.* – 2011. – Vol. 108. – P. 219–234.
48. Schipper, M. E. Changes in regulatory microRNA expression in myocardium of heart failure patients on left ventricular assist device support / M. E. Schipper, J. van Kuik, N. de Jonge, H. F. Dullens, R. A. de Weger // *J. Heart. Lung. Transplant.* – 2008. – Vol. 27. – P. 1282–1285.
49. Stein, C. A. Efficient gene silencing by delivery of locked nucleic acid antisense oligonucleotides, unassisted by transfection reagents / C. A. Stein, J. B. Hansen, J. Lai, S. Wu, A. Voskresenskiy, A. Hög, J. Worm, M. Hedtjörn, N. Souleimanian, P. Miller, H. S. Soifer, D. Castanotto, L. Benimetskaya, H. Ørum, T. Koch // *Nucleic Acids Res.* – 2010. – Vol. 38, № 1. – P. 3.
50. Stenvang, J. Inhibition of microRNA function by anti-miR oligonucleotides / J. Stenvang, A. Petri, M. Lindow, S. Obad, S. Kauppinen // *Silence.* – 2012. – Vol. 3. – P. 1–17.
51. Sucharov, C. MiRNA expression in the failing human heart : functional correlates / C. Sucharov, M. R. Bristow, J. D. Port // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2008. – Vol. 45. – P. 185–192.
52. Suckau, L. Long-term cardiac-targeted RNA interference for the treatment of heart failure restores cardiac function and reduces pathological hypertrophy / L. Suckau, H. Fechner, E. Chemaly, S. Krohn, L. Hadri, J. Kockskämper, D. Westermann, E. Bisping, H. Ly, X. Wang, Y. Kawase, J. Chen, L. Liang, I. Sipo, R. Vetter, S. Weger, J. Kurreck, V. Erdmann, C. Tschöpe, B. Pieske, D. Lebeche, H. P. Schultheiss, R. J. Hajjar, W. C. Poller // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 1241–1252.
53. Tapocik, J. D. Identification of candidate genes and gene networks specifically associated with analgesic tolerance to morphine / J. D. Tapocik, N. Lewin, C. L. Mayo, B. Frank, T. Luu, O. Achinike, C. House, R. Williams, G. I. Elmer, N. H. Lee // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 29. – P. 5295–5307.
54. Torres, A. G. Potent and sustained cellular inhibition of miR-122 by lysine-derivatized peptide nucleic acids (PNA) and phosphorothioate locked nucleic acid (LNA)/2'-O-methyl (OMe) mixmer anti-miRs in the absence of transfection agents / A. G. Torres, R. N. Threlfall, M. J. Gait // *Artif. DNA PNA XNA.* – 2011. – Vol. 2. – P. 71–78.
55. Wernberg, M. S. Short non-coding RNA biology and neurodegenerative disorders : novel disease targets and therapeutics / M. S. Wernberg, J. A. Wood // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18. – P. 27–39.
56. Xiao, J. Novel approaches for genespecific interference via manipulating actions of microRNAs : examination on the pacemaker channel genes HCN2 and HCN4 / J. Xiao, B. Yang, H. Lin, Y. Lu, X. Luo, Z. Wang // *J. Cell. Physiol.* – 2007. – Vol. 112. – P. 285–292.
57. Yang, H. Evaluation of genetic variants in miRNA-related genes and risk of bladder cancer / H. Yang, C. P. Dinney, Y. Ye, Y. Zhu, H. B. Grossman, X. Wu // *Cancer. Res.* – 2008. – Vol. 68, № 7. – P. 2530–2537.
58. Ye, Y. Genetic variations in micro RNA-related genes are novel susceptibility loci for esophageal cancer risk / Y. Ye, K. K. Wang, J. Gu, H. Yang, J. Lin, J. A. Ajani, X. Wu // *Cancer prevention research.* – 2008. – Vol. 1. – P. 460–469.
59. Yi, R. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs / R. Yi, Y. Qin, I. G. Macara, B. R. Cullen // *Gen. and Dev.* – 2003. – Vol. 17. – P. 3011–3016.
60. Zeng, Y. RNA : structure, metabolism, and catalysis : Efficient Processing of Primary microRNA Hairpins by Drosha Requires Flanking Nonstructured RNA Sequences / Y. Zeng, B. R. Cullen // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 27595–27603.

61. Zhao, Y. Serum response factor regulates a muscle-specific micro-RNA that targets Hand2 during cardiogenesis / Y. Zhao, E. Samal, D. Srivastava // *Nature*. – 2005. – Vol. 435. – P. 214–220.
62. MicroCosm Targets Version 5. The European Bioinformatics Institute. Режим доступа: <http://www.ebi.ac.uk/enright-srv/microcosm/htdocs/targets/v5>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 12.11.2015.
63. Targets and Expression. Predicted microRNA targets & target downregulation scores. Experimentally observed expression patterns. Режим доступа: <http://www.microrna.org/microrna/getDownloads.do>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 12.11.2015.
64. NCBI. dbSNP Short Genetic Variations. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 12.11.2015.
65. TargetScanHuman. Prediction of microRNA targets. Режим доступа: <http://www.targetscan.org>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 12.11.2015.

## References

1. Babushkina N. P. Geneticheskaya osnova funkcionirovaniya mal'kikh regul'yatornykh RNK u cheloveka [Genetic basis of functioning of small regulatory RNA in human]. *Genetika cheloveka i patologiya: sbornik nauchnykh trudov* [Human genetics and pathology: Collection of scientific works]. Ed. by V. P. Puzyrev. Tomsk, Pechatnaya manufaktura, 2007, pp. 219–228.
2. Vil'gel'm A. E., Chumakov S. P., Prasolov V. S. Interferentsiya RNK : biologiya i perspektivy primeneniya v biomeditsine i biotekhnologii [RNA interference: biology and prospects of application in biomedicine and biotechnology]. *Molekulyarnaya biologiya* [Molecular biology], 2006, vol. 40, no. 3, pp. 387–403. [pp. 339–354 – страницы в переводной версии].
3. Katokhin A. V., Kuznetsova T. N., Omel'yanchuk N. A. MikroRNK – novye regul'yatory aktivnosti genov u eukariot [MiRNA – new regulators of genes activity in eukaryotes]. *Informatsionnyy vestnik VOGiS* [VOGiS Herald]. 2006, vol. 10, no. 2, pp. 241–272.
4. Kondratov K. MikroRNK kak marker povrezhdeniya miokarda [MicroRNA as a marker of myocardial injury]. *Translyatsionnaya meditsina* [Translational medicine]. Ed. by E. V. Shlyakhto. Saint Petersburg, Fond vysokikh meditsinskikh tekhnologiy [High tech medical foundation], 2015, pp. 235–239.
5. Konradi A. O. Epigeneticheskie mekhanizmy v stanovlenii i progressirovanii arterial'noy gipertenzii i ee oslozhneniy [Epigenetic mechanisms in formation and progressing of arterial hypertension and its complications]. *Translyatsionnaya meditsina* [Translational medicine]. Ed. by E. V. Shlyakhto. Saint Petersburg, Fond vysokikh meditsinskikh tekhnologiy [High tech medical foundation], 2015, pp. 375–387.
6. Popov B. V. Vvedenie v kletochnyuyu biologiyu stvolovykh kletok : uchebno-metodicheskoe posobie [Introduction to cell biology of stem cells: guidance manual]. Saint Petersburg, SpetsLit, 2010, 319 p.
7. Fedorov A. V., Kostareva A. A. Sovremennyye metody modulirovaniya i vizualizatsiya endogennykh mikroRNK [Modern methods of modulation and visualization of endogenous microRNA]. *Byulleten' Federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V. A. Almazova* [Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre Newsletter], 2012, no. 5, pp. 77–81.
8. Fedorov A. V., Kostareva A. A., Galagudza M. M., Minasyan S. M., Kurapeev D. I. Perspektivy ispol'zovaniya mikroRNK v kachestve biomarkera ishemicheskogo povrezhdeniya miokarda [MicroRNA as biomarkers of myocardial ischemic injury: a perspective]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya* [Regional Haemodynamics and Microcirculation], 2012, vol. 11, no. 3 (43), pp. 69–75.
9. Fedorov A. V., Minasyan S. M., Kostareva A. A., Kabanov V. O., Galagudza M. M., Kurapeev D. I. Povyshenie urovnya mikroRNK-208a v tsel'noy krovi posle ishemii-reperfuzii miokarda u krysa [Circulating microRNA-208a level is elevated after myocardial ischemia-reperfusion in the rat]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya* [Regional Haemodynamics and Microcirculation], 2012, vol. 11, no. 2 (42), pp. 66–71.
10. Shlyakhto E. V., Petrishchev N. N., Galagudza M. M., Vlasov T. D., Nifontov E. M. Kardioprotektsiya: fundamental'nye i klinicheskie aspekty [Cardioprotection: fundamental and clinical aspects]. Saint Petersburg, OOO Studiya «NP-Print» [Studio NP-Print Ltd], 2013, pp. 249–255.
11. Anand S., Majeti B. K., Acevedo L. M., Murphy E. A., Mukthavaram R., Schepke L., Huang M., Shields D. J., Lindquist J. N., Lapinski P. E., King P. D., Weis S. M., Cheres D. A. MicroRNA-132-mediated loss of p120RasGAP activates the endothelium to facilitate pathological angiogenesis. *Nat. Med.*, 2010, vol. 16, pp. 909–914.
12. Asada S., Takahashi T., Isodono K., Adachi A., Imoto H., Ogata T., Ueyama T., Matsubara H., Oh H. Downregulation of Dicer expression by serum withdrawal sensitizes human endothelial cells to apoptosis. *Am. J. Heart. Circ. Physiol.*, 2008, vol. 295, pp. 2512–2521.
13. Bernshtein E., Caudy A. A., Hammond S. M., Hannon G. J. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature*, 2001, vol. 409, pp. 363–366.
14. Carmell M. A., Xuan Zh., Zhang M. Q., Hannon G. J. The argonaute family : tentacles that reach into RNAi, developmental control, stem cell maintenance, and tumorigenesis. *Genes and development*, 2002, vol. 16, pp. 2733–2742.

15. Chen J. F., Murchison E. P., Tang R., Callis T. E., Tatsuguchi M., Deng Z., Rojas M., Hammond S. M., Schneider M. D., Selzman C. H., Meissner G., Patterson C., Hannon G. J., Wang D. Z. Targeted deletion of Dicer in the heart leads to dilated cardiomyopathy and heart failure. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2008, vol. 105, no. 6, pp. 2111–2116.
16. Chendrimada T. P., Gregory R. I., Kumaraswamy E., Norman J., Cooch N., Nishikura K., Shiekhattar R. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing (Letler). *Nature*, 2005, vol. 436, pp. 740–744.
17. Cuellar T. L., McManus M. T. MicroRNAs and endocrine biology. *J. Endocrinol.*, 2005, vol. 187, pp. 327–332.
18. Elmen J., Lindow M., Schutz S., Lawrence M., Petri A., Obad S., Lindholm M., Hedtjörn M., Hansen H. F., Berger U., Gullans S., Kearney P., Sarnow P., Straarup E. M., Kauppinen S. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates. *Nature*, 2008, vol. 452, pp. 896–899.
19. Esau C., Davis S., Murray S. F., Yu X. X., Pandey S. K., Pear M., Watts L., Booten S. L., Graham M., McKay R., Subramaniam A., Propp S., Lollo B. A., Freier S., Bennett C. F., Bhanot S., Monia B. P. MiR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab.*, 2006, vol. 3, pp. 87–98.
20. Fichtlscherer S., De Rosa S., Fox H., Schwietz T., Fischer A., Liebetrau C., Weber M., Hamm C. W., R xe T., M ller-Ardogan M., Bonauer A., Zeiher A. M., Dimmeler S. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ. Res.*, 2010, vol. 107, pp. 677–684.
21. Geary R. S., Yu R. Z., Levin A. A. Pharmacokinetics of phosphorothioate antisense oligodeoxynucleotides. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2001, vol. 2, pp. 562–573.
22. Gregory R. I., Yan K. P., Amuthan G., Chendrimada T., Doratotaj B., Cooch N., Shiekhattar R. The microprocessor complex mediates the genesis of micro RNAs. *Nature*, 2004, vol. 432, pp. 235–240.
23. Grishok A., Pasquelli A. E., Conte D., Li N., Parrish S., Ha I., Baillie D. L., Fire A., Ruvkun G., Mello C. C. Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *C. elegans* development timing. *Cell*, 2001, vol. 106, pp. 23–34.
24. Han J., Lee Y., Yeom K. H., Kim Y. K., Jin H., Kim V. N. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. *Genes and Dev.*, 2004, vol. 18, pp. 3016–3027.
25. Harvey S. J., Jarad G., Cunningham J., Goldberg S., Schermer B., Harfe B. D., McManus M. T., Benzing T., Miner J. H. Podocyte-specific deletion of dicer alters cytoskeletal dynamics and causes glomerular disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, vol. 19, pp. 2150–2158.
26. Horikawa Y., Wood C. G., Yang H., Zhao H., Ye Y., Gu J., Lin J., Habuchi T., Wu X. Single nucleotide polymorphism of microRNA machinery genes modify the risk of renal cell carcinoma. *Clinical. Cancer research*, 2008, vol. 14, pp. 7956–7962.
27. Kim J. K., Choi K. J., Lee M., Jo M. H., Kim S. Molecular imaging of a cancer-targeting theragnostics probe using a nucleolin aptamer and microRNA-221 molecular beacon-conjugated nanoparticle. *Biomaterials*, 2012, vol. 33, no. 1, pp. 207–217.
28. Kota J., Chivukula R. R., O'Donnell K. A., Wentzel E. A., Montgomery C. L., Hwang H. W., Chang T. C., Vivekanandan P., Torbenson M., Clark K. R., Mendell J. R., Mendell J. T. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model. *Cell*, 2009, vol. 137, pp. 1005–1017.
29. Krutzfeldt J., Kuwajima S., Braich R., Rajeev K. G., Pena J., Tuschl T., Manoharan M., Stoffel M. Specificity, duplex degradation and subcellular localization of antagomirs. *Nucleic Acids Res.*, 2007, vol. 35, pp. 2885–2892.
30. Krutzfeldt J., Rajewsky N., Braich R., Rajeev K. G., Tuschl T., Manoharan M., Stoffel M. Silencing of microRNAs in vivo with antagomirs. *Nature*, 2005, vol. 438, pp. 685–689.
31. Landthaler M., Yalcin A., Tuschl T. The human DiGeorge syndrome critical region gene 8 and Its D. melanogaster homolog are required for miRNA biogenesis. *Curr. Biol.*, 2004, vol. 14, no. 23, pp. 2162–2167.
32. Lee R. C., Feinbaum R. L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993, vol. 75, no. 5, pp. 843–854.
33. Lee Y., Kim M., Han J., Lee S., Baek S. H., Kim V. N. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J.*, 2004, vol. 23, pp. 4051–4060.
34. Lu J., Getz G., Miska E. A., Alvarez-Saavedra E., Lamb J., Peck D., Sweet-Cordero A., Ebert B. L., Mak R. H., Ferrando A. A., Downing J. R., Jacks T., Horvitz H. R., Golub T. R. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 2005, vol. 435, pp. 834–838.
35. Mann D. L. MicroRNAs and the failing heart. *N. Engl. J. Med.*, 2007, vol. 356, pp. 2644–2645.
36. Martinez J., Patkaniowska A., Urlaub H., L hrmann R., Tuschl T. Single-stranded antisense siRNAs guide target RNA cleavage in RNAi. *Cell*, 2002, vol. 110, pp. 563–574.
37. Matkovich S. J., Van Booven D. J., Youker K. A., Torre-Amione G., Diwan A., Eschenbacher W. H., Dorn L. E., Watson M. A., Margulies K. B., Dorn 2nd G. W. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support. *Circulation.*, 2009, vol. 119, pp. 1263–1271.
38. Melo S. A., Repero S., Moutinho C., Aaltonen L. A., Yamamoto H., Calin G. A., Rossi S., Fernandez A. F., Carneiro F., Oliveira C., Ferreira B., Liu C. G., Villanueva A., Capella G., Schwartz S. Jr., Shiekhattar R., Esteller M. A TARBP2 mutation in human impairs microRNA processing and DICER1 function. *Nat. Genet.*, 2009, vol. 41, no. 3, pp. 365–370.



39. Merritt W. M., Lin Y. G., Han L. Y., Kamat A. A., Spannuth W. A., Schmandt R., Urbauer D., Pennacchio L. A., Cheng J. F., Nick A. M., Deavers M. T., Mourad-Zeidan A., Wang H., Mueller P., Lenburg M. E., Gray J. W., Mok S., Birrer M. J., Lopez-Berestein G., Coleman R. L., Bar-Eli M., Sood A. K. Dicer and Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359, pp. 2641–2650.
40. Milhavet O., Gary D. S., Mattson M. P. RNA interference in biology and medicine. *Pharmacological reviews*, 2003, vol. 55, pp. 629–648.
41. Montgomery R. L., Hullinger T. G., Semus H. M., Dickinson B. A., Seto A. G., Lynch J. M., Stack C., Latimer P. A., Olson E. N., van Rooij E. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure. *Circulation*, 2011, vol. 124, no. 14, pp. 1537–1547.
42. Mourelatos Z., Dostie J., Paushkin S., Sharma A., Charroux B., Abel L., Rappsilber J., Mann M., Dreyfuss G. MiRNPs : A novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs. *Genes and Dev.*, 2002, vol. 16, pp. 720–728.
43. Naga Prasad S. V., Duan Z. H., Gupta M. K., Surampudi V. S., Volinia S., Calin G. A., Liu C. G., Kotwal A., Moravec C. S., Starling R. C., Perez D. M., Sen S., Wu Q., Plow E. F., Croce C. M., Karnik S. Unique microRNA profile in end-stage heart failure indicates alterations in specific cardiovascular signaling networks. *J. Biol. Chem.*, 2009, vol. 284, pp. 27487–27499.
44. Nam S., Kim B., Shin S., Lee S. MiRGator : an integrated system for functional annotation of microRNAs. *Nucl. Aci. Res.*, vol. 36, pp. 159–164.
45. Rao P. K., Toyama Y., Chiang H. R., Gupta S., Bauer M., Medvid R., Reinhardt F., Liao R., Krieger M., Jaenisch R., Lodish H. F., Blulloch R. Loss of cardiac microRNA-mediated regulation leads to dilated cardiomyopathy and heart failure. *Circ. Res.*, 2009, vol. 105, no. 6, pp. 585–594.
46. Rayner K. J., Suarez Y., Davalos A., Parathath S., Fitzgerald M. L., Tamehiro N., Fisher E. A., Moore K. J., Fernández-Hernando C. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science*, 2010, vol. 328, pp. 1570–1573.
47. Rooij E. The art of microRNA research. *Circ. Res.*, 2011, vol. 108, pp. 219–234.
48. Schipper M. E., van Kuik J., de Jonge N., Dullens H. F., de Weger R. A. Changes in regulatory microRNA expression in myocardium of heart failure patients on left ventricular assist device support. *J. Heart. Lung. Transplant.*, 2008, vol. 27, pp. 1282–1285.
49. Stein C. A., Hansen J. B., Lai J., Wu S., Voskresenskiy A., Hög A., Worm J., Hedtjörn M., Souleimanian N., Miller P., Soifer H. S., Castanotto D., Benimetskaya L., Ørum H., Koch T. Efficient gene silencing by delivery of locked nucleic acid antisense oligonucleotides, unassisted by transfection reagents. *Nucleic Acids Res.*, 2010, vol. 38, no. 1, pp. 3.
50. Stenvang J., Petri A., Lindow M., Obad S., Kauppinen S. Inhibition of microRNA function by antimiR oligonucleotides. *Silence*, 2012, vol. 3, pp. 1–17.
51. Sucharov C. M., Bristow R., Port J. D. MiRNA expression in the failing human heart : functional correlates. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2008, vol. 45, pp. 185–192.
52. Suckau L., Fechner H., Chemaly E., Krohn S., Hadri L., Kockskämper J., Westermann D., Bisping E., Ly H., Wang X., Kawase Y., Chen J., Liang L., Sipo I., Vetter R., Weger S., Kurreck J., Erdmann V., Tschope C., Pieske B., Lebeche D., Schultheiss H. P., Hajjar R. J., Poller W. C. Long-term cardiac-targeted RNA interference for the treatment of heart failure restores cardiac function and reduces pathological hypertrophy. *Circulation*, 2009, vol. 119, pp. 1241–1252.
53. Tapocik J. D., Lewin N., Mayo C. L., Frank B., Luu T., Achinike O., House C., Williams R., Elmer G. I., Lee N. H. Identification of candidate genes and gene networks specifically associated with analgesic tolerance to morphine. *J. Neurosci.*, 2009, vol. 29, pp. 5295–5307.
54. Torres A. G., Threlfall R. N., Gait M. J. Potent and sustained cellular inhibition of miR-122 by lysine-derivatized peptide nucleic acids (PNA) and phosphorothioate locked nucleic acid (LNA)/2'-O-methyl (OMe) mixmer anti-miRs in the absence of transfection agents. *Artif. DNA PNA XNA*, 2011, vol. 2, pp. 71–78.
55. Wernberg M. S., Wood J. A. Short non-coding RNA biology and neurodegenerative disorders : novel disease targets and therapeutics. *Hum. Mol. Genet.*, 2009, vol. 18, pp. 27–39.
56. Xiao J., Yang B., Lin H., Lu Y., Luo X., Wang Z. Novel approaches for genespecific interference via manipulating actions of microRNAs : examination on the pacemaker channel genes HCN2 and HCN4. *J. Cell. Physiol.*, 2007, vol. 212, pp. 285–292.
57. Yang H., Dinney C. P., Ye Y., Zhu Y., Grossman H. B., Wu X. Evaluation of genetic variants in microRNA-related genes and risk of bladder cancer. *Cancer. Res.*, 2008, vol. 68, no. 7, pp. 2530–2537.
58. Ye Y., Wang K. K., Gu J., Yang H., Lin J., Ajani J. A., Wu X. Genetic variations in micro RNA-related genes are novel susceptibility loci for esophageal cancer risk. *Cancer prevention research*, 2008, vol. 1, pp. 460–469.
59. Yi R., Qin Yi., Macara I. G., Cullen B. R. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Gen. and Dev.*, 2003, vol. 17, pp. 3011–3016.
60. Zeng Y., Cullen B. R. RNA : structure, metabolism, and catalysis : Efficient Processing of Primary microRNA Hairpins by Drosha Requires Flanking Nonstructured RNA Sequences. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, pp. 27595–27603.

61. Zhao Y., Samal E., Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific micro-RNA that targets Hand2 during cardiogenesis. *Nature*, 2005, vol. 435, pp. 214–220.
62. MicroCosm Targets Version 5. The European Bioinformatics Institute. Available at: [www.ebi.ac.uk/enright-srv/microcosm/htdocs/targets/v5](http://www.ebi.ac.uk/enright-srv/microcosm/htdocs/targets/v5) (accessed 12 November 2015).
63. Targets and Expression. Predicted microRNA targets & target downregulation scores. Experimentally observed expression patterns. Available at: <http://www.microrna.org/microrna/getDownloads.do> (accessed 12 November 2015).
64. NCBI. dbSNP Short Genetic Variations. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP> (accessed 12 November 2015).
65. TargetScanHuman. Prediction of microRNA targets. Available at: <http://www.targetscan.org> (accessed 12 November 2015).

УДК 616.45-001.1/3

03.03.00 – Физиология

© М.А. Самоутруева, М.У. Сергалиева, А.Л. Ясенявская,  
М.В. Мажитова, Д.Л. Теплый, Б.И. Кантемирова, 2015

### **ИНФОРМАЦИОННЫЙ СТРЕСС: ПРИЧИНЫ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ, ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНИЗМ**

*Самотруева Марина Александровна*, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

*Сергалиева Мариям Утежановна*, ассистент кафедры химии фармацевтического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina astr@mail.ru.

*Ясенявская Анна Леонидовна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-188-04-10, e-mail: yasen\_9@mail.ru.

*Мажитова Марина Владимировна*, доктор биологических наук, заведующая кафедрой химии фармацевтического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-285-02-17, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

*Теплый Давид Львович*, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Шаумяна, д. 1, тел.: 8-905-362-12-98, e-mail: physiology-agu@mail.ru.

*Кантемирова Бэла Исмаиловна*, доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-192-75-91, e-mail: niikipagma@mail.ru.

В обзоре рассмотрены литературные данные, раскрывающие вопросы изучения моделей информационного стресса, особенностей его влияния на функциональные системы организма, а также профилактики и коррекции индуцируемых нарушений. Дана характеристика экспериментальной модели информационного стресса на животных, заключающаяся в формировании сложного пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте. Представлена модель формирования информационного стресса у человека, включающая в себя задания, связанные с процессом обучения, профессиональной направленностью, а также с воздействием на сенсорные системы организма. Показано, что на фоне информационного стресса изменяется функциональное состояние иммунной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем.

**Ключевые слова:** стресс, информационный стресс, стресс-реакция, информационная нагрузка, экспериментальная модель.