

Довгі некодуєчі РНК як регулятори фізіологічних та патологічних процесів серцево-судинної системи

М. Хецуріані, В. Є. Досенко

Інститут фізіології імені Богомольця НАН України, Київ; e-mail: michael.khetsuriani@gmail.com

Значна частина геному людини транскрибується у некодуєчі РНК. Цей огляд присвячений довгим некодуєчим РНК (lncRNAs), що беруть участь у регуляції експресії генів. Нами розглянуто відомості про молекулярні механізми функціонування lncRNAs, особливості їх взаємодії із мікроРНК, мРНК, ДНК та участь у фізіологічних та патологічних процесах серцево-судинної системи. Зокрема, в огляді показана роль lncRNAs у диференціації клітин серця, ішемічному пошкодженні міокарда, серцевій гіпертрофії та у порушенні функції ендотелію і гладеньких м'язів. Суттєві зміни експресії окремих lncRNAs при розвитку серцевих патологій дають змогу використовувати ці молекули у діагностичних цілях та як можливі терапевтичні мішені.

Ключові слова: довгі некодуєчі РНК (lncRNAs); мікроРНК (miRNA); некодуєчий геном; серцево-судинна система.

ВСТУП

За даними проекту ENCODE, понад 80% геному людини представлені генами, що транскрибуються. При цьому гени, котрі кодують білки, складають не більше ніж 2% геному [1]. Не задіяна до кодування білків ДНК досить довгий час вважалася «сміттевою» [2]. Проте завдяки вдосконаленню технологічних можливостей вдалося зазирнути у глибини «темної матерії» ДНК та пролити світло на роль некодуєчих нуклеїнових кислот.

Цікаво, що кількість кодуєчих генів у людини та, до прикладу, дощового черв'яка майже однакова. Проте у людини некодуєчих генів значно більше. Згідно з даними бази NONCODE, ідентифіковано 96 308 генів та 172 216 транскриптів довгих некодуєчих РНК (long non-coding RNAs – lncRNAs) людини. Кількість генів, що кодують lncRNAs у людини майже в п'ять разів перевищує кількість білок кодуєчих генів. Встановлено, що некодуєчі РНК є регуляторами численних функцій клітин та тканин. За останнє десятиліття ідентифіко-

вано чимало lncRNAs, задіяних у формування та функціонування серцево-судинної системи, а також у патогенез захворювань серця та судин. Залучення їх до механізмів розвитку серцево-судинних захворювань дає змогу використовувати ці молекули як діагностичні маркери, а також мішені для терапії [3].

Класифікація та властивості довгих некодуєчих РНК

Некодуєчі РНК розподіляються на дві великі групи: малі та довгі. LncRNAs прийнято вважати некодуєчі рибонуклеїнові кислоти, розмір яких перевищує 200 нуклеотидів. Біогенез lncRNAs подібний до такого у матричних РНК (мРНК). Транскрипція lncRNAs, як і мРНК, забезпечується промоторними елементами, транскрипційними факторами, а також певними модифікаціями гістонових білків [4]. Як і мРНК, lncRNAs піддаються сплайсингу, 5'-кепуванню та 3'-поліаденілюванню для утворення зрілих форм молекул [5].

Поки невідомо, чи усі lncRNAs мають

біологічні функції. Враховуючи це, загальноприйнятою є класифікація lncRNAs за їхньою геномною локалізацією (рис. 1).

На відміну від мРНК та мікроРНК (miRNAs), lncRNAs мають відносно низький рівень консервативності. Відомо, що вони є важливими регуляторами багатьох біологічних процесів як у серці, судинах, так і в інших органах і тканинах [6]. Якщо miRNAs знижує експресію генів переважно індукуванням деградації мРНК, регуляція експресії генів lncRNAs відбувається за допомогою більш різноманітних механізмів. Розглянемо основні із них.

Сигнальні lncRNAs

Прикладом сигнальної lncRNA є довга некодуюча РНК KCNQ1OT1. LncRNA KCNQ1OT1 взаємодіє із метилтрансферазою G9a та комплексом PRC2, що призводить до метилювання лізину H3K9 та H3K27 (рис. 2). Таким чином здійснюється пригнічення експресії генів, розташованих як в цис-, так і транс-положенні [7, 8]. Сигнальними

деякі lncRNAs називаються через те, що їхня експресія відбувається лише в певний час, під впливом деяких стимулів.

lncRNAs як молекулярні пастки

LncRNAs можуть зв'язуватися з факторами транскрипції, ферментами, що залучені до модифікацій хроматину, а також з miRNAs. Одним із таких прикладів є lncRNAs MALAT1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1), яка може зв'язуватися з серин/аргініновими факторами сплайсингу в інтерхроматинових гранулах. Таким чином контролюється альтернативний сплайсинг [9]. Чимало lncRNAs, що функціонують як молекулярні пастки, представлені і в регуляції патологічних процесів у серцево-судинній системі. Наприклад, lncRNA CHRF (Cardiac Hypertrophy-Related Factor) є молекулярною губкою для miR-489, що в свою чергу призводить до розвитку гіпертрофії, оскільки мішенню miR-489 є ген адапторного білка MyD88, який задіяний до розвитку гіпертрофії серцевого м'яза (рис. 2) [10].

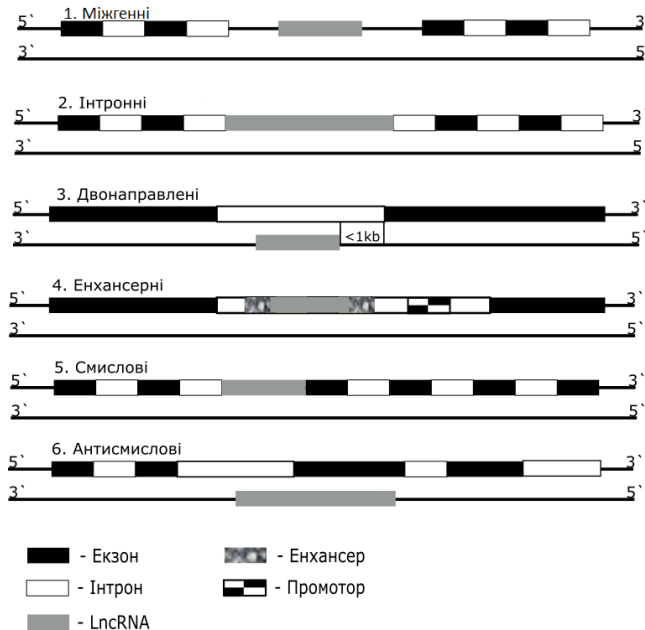


Рис. 1. Класифікація lncRNAs з огляду на їх геномну локалізацію. 1. Міжгенні – розташовуються між двома білоккодуєчими генами. 2. Інтронні – розташовані всередині інтрона. 3. Двонаправлені – транскрибуються за участю двонаправленого промотора, розмір якого не перевищує 1000 пар основ (1 kb). 4. Енхансерні – транскрибуються з енхансерної ділянки геному. 5. Смыслові – транскрибуються зі смыслового ланцюга білоккодуєчих генів. 6. Антисмыслові – транскрибуються з антисмыслового ланцюга білоккодуєчих генів

LncRNAs як навігаційні молекули

LncRNAs можуть зв'язуватися з активаторами та репресорами експресії генів, рекрутуючи утворені рибонуклеопротеїнові комплекси до промоторів цільових генів. Наприклад, lncRNAs FENDRR утворює комплекс із PRC2 (polycomb repressive complex 2), що зв'язується із промоторами генів FOXF1 та PITX2 та пригнічує експресію цих генів [11]. Цікаво, що lncRNAs FENDRR може також зв'язуватися із регуляторами структури хроматину на експресії генів – білками групи Trithorax, таким чином активуючи експресію генів (див. рис. 2) [11].

Енхансерні lncRNAs

Деякі довгі некодуєчі РНК беруть участь у взаємодії енхансеру з промотором. Це енхансерні lncRNAs, які досить широко представлені в регуляції роботи серцево-судинної системи. Одним із таких прикладів є lncRNAm85, яка, зв'язуючись з енхансером, посилює експресію мРНК міокардину – транскрипційного коактиватора білка SRF (Serum Response Factor), що бере участь у кардіогенезі та міогенезі (див. рис. 2) [12].

LncRNAs як адапторні молекули

Деякі lncRNAs можуть одночасно зв'язуватися з декількома молекулярними комплексами, котрі відіграють роль активаторів і репресорів транскрипції генів. Це так звані адапторні lncRNAs, однією із яких є lncRNA ANRIL (CDKN2B-AS1). LncRNA ANRIL взаємодіє із комплексами PRC1 та PRC2. Це призводить до пригнічення експресії локусу INK4b-ARF-INK4a, що збільшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця та дисфункції лівого шлуночка після інфаркту міокарда (див. рис. 2) [13–15].

Варто відзначити, що більшість lncRNAs можуть проявляти різні типи функціональної активності, що в результаті спричинює пригнічення чи посилення експресії генів. Наприклад, lncRNA HOTAIR (HOX Transcript Antisense RNA) за різних умов може бути сигнальною lncRNA, молекулярною пасткою і навігаційною РНК [16].

Інтерактом довгих некодуєчих РНК

LncRNAs взаємодіють не тільки із miRNAs та білками, а із іншими РНК (формуючи дуплекси) та навіть із ДНК (формуючи триплекси). Розглянемо більш детально особливості інтерактому lncRNAs.

Взаємодії із мікроРНК та теорія конкурентних ендегенних РНК

Як відомо, мікроРНК можуть взаємодіяти з матричними РНК приєднанням до специфічних послідовностей мРНК, що зветься MRE (miRNA responsive element). У 2011 р. була запропонована теорія конкурентних ендегенних РНК (ceRNA – competitive endogenous RNA). Її суть полягає в тому, що некодуєчі РНК та miRNAs впливають один на одного, формуючи величезну мережу, що регулює трансляцію матричних РНК. Згідно з цією теорією, мРНК, lncRNAs, циркулярні РНК, транскрипти псевдогенів та інші РНК конкурують між собою за зв'язування з miRNAs [17]. Пов'язано це із тим, що різні некодуєчі РНК можуть мати однакові із мРНК MREs. Таким чином, ендегенні конкурентні РНК, взаємодіючи із miRNAs, утворюють високоорганізовану регуляторну мережу у транскриптомі. У кінцевому рахунку, конкурентне зв'язування lncRNAs із miRNAs призводить до змін у трансляції цільових мРНК [18].

Взаємодії із мРНК

Регуляція трансляції мРНК lncRNAs здійснюється не тільки через взаємодії із miRNAs, а і безпосередньо із мРНК. LncRNAs можуть зв'язуватися з комплементарними ділянками мРНК, впливаючи на стабільність мРНК, сплайсинг і процесинг мРНК [19]. Варто зазначити, що переважна більшість інформації про дуплекси lncRNA-мРНК надходить з результатів біоінформаційного аналізу і не підтверджена експериментальними дослідженнями. Припускається, що взаємодії lncRNAs із пре-мРНК відіграють важливу роль у альтернативному сплайсингу. З огляду на те, що понад 90% генів у людей піддаються альтернативному сплайсингу, взаємодії

lncRNA-мРНК можуть відігравати значну роль у розвитку, фізіологічних і патологічних процесах [19]. Регуляція сплайсингу lncRNAs здійснюється двома шляхами: lncRNA безпосередньо зв'язується з мРНК, що блокує збірку сплайсосоми, або ж lncRNA взаємодіє із факторами сплайсингу, як згадана вище MALAT1.

Формування триплексів lncRNA-ДНК

LncRNAs можуть взаємодіяти не тільки із іншими РНК, а і з ДНК, формуючи триплекси lncRNA-ДНК. Такі структури формуються внаслідок утворення хугстінівських пар.

Це альтернативний варіант зв'язування нуклеотидів не за канонічною, уотсон-кріківською взаємодією. Залежно від орієнтації lncRNA до комплементарного ланцюга, триплекси lncRNA-ДНК можуть бути як паралельними, так і антипаралельними [20]. Згадана вище lncRNAs FENDRR регулює експресію генів FOXF1 та PITX2 якраз за рахунок формування триплексу із промоторними ділянками цих генів, після чого FENDRR взаємодіє із комплексом PRC2. Прикладом некодуючої РНК, що формує триплекси, є кардіоспецифічна lncRNAs Khps1. Вона

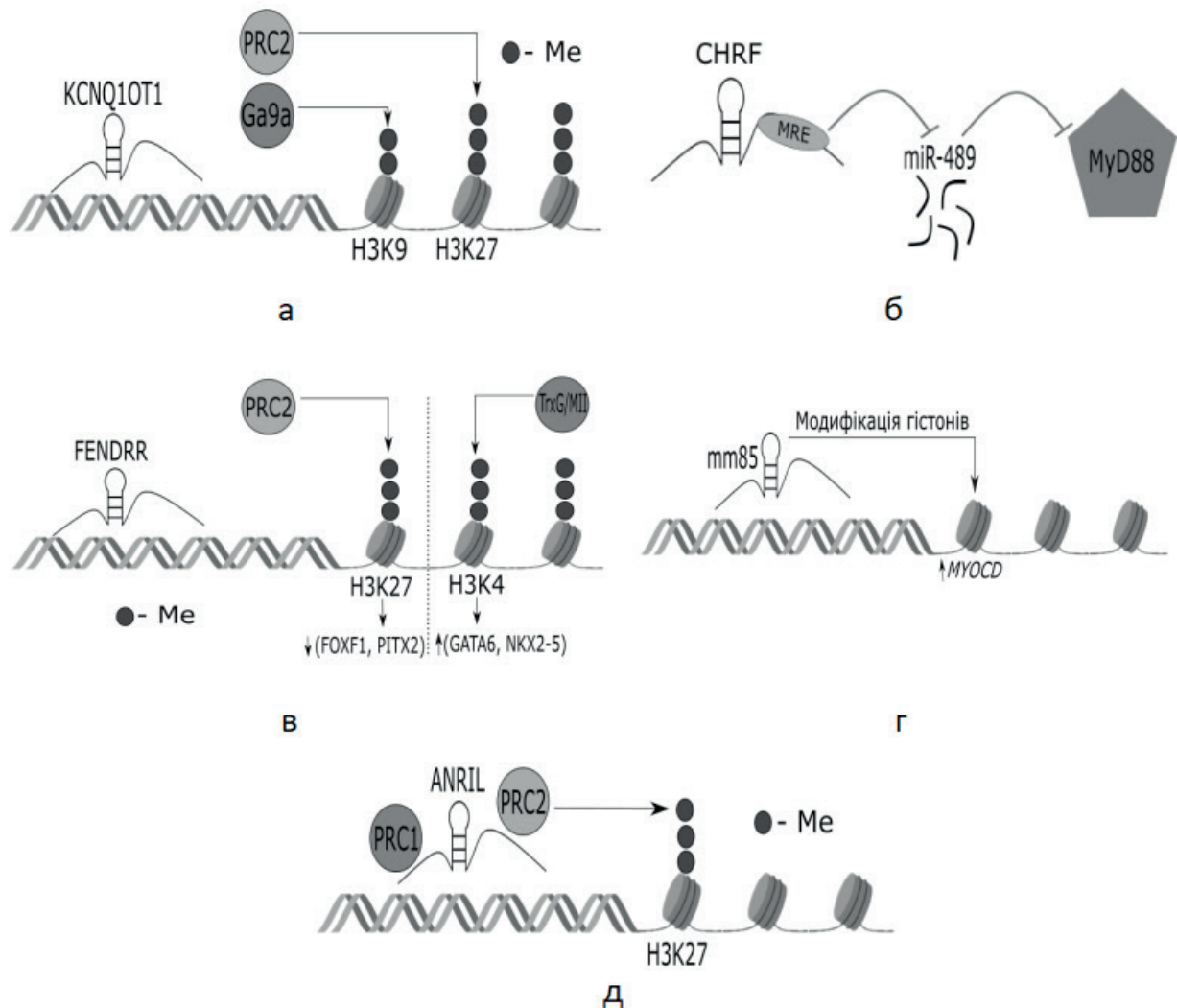


Рис. 2. Механізм дії lncRNAs: а – сигнальні lncRNAs, б – молекулярні пастки, в – навігаційні молекули, г – енансерні lncRNAs, д – адапторні молекули

взаємодіє із триплексоформуючим гомопуриновим ланцюгом промотора сфінгозинкінази 1 (SPHK1) та рекрутує гістонацетилтрансферазу p300/CBP. Ацетилювання лізинових залишків на гістонах ферментом p300/CBP призводить до зв'язування транскрипційного фактора E2F1, що і посилює експресію сфінгозинкінази SPHK1 [21].

Роль lncRNAs у фізіології серцево-судинної системи

Наразі вже ідентифіковано низку кардіоспецифічних lncRNAs та описані молекулярні механізми їх функціонування. Пошук некодуєчих РНК, що експресуються під час ембріогенезу серця та розвитку певних захворювань продовжується, і вважається надзвичайно складним та масштабним проектом світової наукової спільноти. Більшість ідентифікованих кардіоспецифічних РНК описані для мишей. Зокрема, глибокий аналіз послідовностей нуклеїнових кислот серця миші після інфаркту міокарда дав змогу визначити нові кардіоспецифічні lncRNAs, що переважно пов'язані з енхансерами та специфічними особливостями стану хроматину [22]. Та, незважаючи на популярність lncRNAs, як об'єкта досліджень упродовж останніх 10 років, їх функції у серцево-судинній діяльності вивчені недостатньо. Отримано опосередковані докази того, що lncRNAs регулюють метаболізм кардіоміоцитів, гіпертрофію, диференціювання та проліферацію [11]. В ендотеліальних клітинах вони беруть участь у регулюванні міграції та диференціації [23]. У фібробластах lncRNAs контролюють структуру теломер, а також пов'язані з процесами старінням [24]. Наразі достеменно невідомо, чи беруть вони участь у регуляції запалення та фіброзу. Розглянемо детальніше роль окремих кардіоспецифічних lncRNAs у розвитку серця та патологічних процесів серцево-судинної системи.

Численні дослідження ембріональних стовбурових клітин демонструють, що

lncRNAs мають важливе значення у клітинній диференціації та кардіогенезі. Виявлено понад 1000 lncRNAs, експресія яких суттєво змінюється під час клітинної диференціації [25]. Подальший аналіз транскриптому ембріональних та диференційованих клітин серця мишей дав змогу ідентифікувати декілька lncRNAs, що залучені до процесу клітинної диференціації та розвитку серцевих тканин [26].

BVHT

LncRNA Braveheart (BVHT) – перша з ідентифікованих lncRNAs, що бере безпосередню участь у клітинній диференціації та розвитку серцевих тканин у мишей. Експресія lncRNAs BVHT досить велика під час ембріонального розвитку серця. Цікаво, що заглушення інтерферуючими РНК експресії цієї lncRNA спричинює уповільнення кардіоспецифічної диференціації – утворюється значно менше кардіоміоцитів, які здатні скорочуватися [27]. Для кардіоспецифічної диференціації вкрай важливим є експресія транскрипційного фактора Mesp1, який відіграє важливу роль у розвитку мезодерми серця. Виявляється, що експресія гена MESP та низки інших кардіоспецифічних генів відбувається саме за участю lncRNAs BVHT. Ця lncRNA діє як пастка для комплексу білків PRC2, що призводить до інактивації останнього. У свою чергу інактивація PRC2 активує транскрипцію гена MESP, завдяки чому запускається нормальна диференціація стовбурових клітин у клітини з кардіоспецифічним фенотипом [27].

CARMEN

LncRNAs CARMEN (cardiac mesoderm enhancer-associated non-coding RNA) відіграє важливу роль як регулятор клітинної диференціації та спеціалізації. Рівень експресії CARMEN суттєво підвищений у клітинах-попередниках кардіоміоцитів людини під час їх диференціації [28]. CARMEN транскрибується в безпосередній близькості від важливого для розвитку серця локусу

мікроРНК miR-143 та miR-145. LncRNA CARMEN взаємодіє із субодинами комплексу PRC2 – SUZ12 та EZH2, що вказує на можливість регуляції експресії цією некодуєчою РНК. Встановлено, що нокдаун CARMEN пригнічує диференціацію клітин-попередників кардіоміоцитів незалежно від експресії miR-143 та miR-145 [28].

FENDRR

Ще одна lncRNA, що задіяна в розвитку серцевих тканин – FENDRR. Ця некодуєча РНК цікава тим, що може взаємодіяти як репресорами (PRC2), так і активаторами експресії (білки групи Trithorax). LncRNA FENDRR експресується в тканинах латеральної мезодерми, де регулює активність генів, що відповідають за синтез транскрипційних факторів *Foxf1* та *Pitx2*, які є важливими для клітинної диференціації [11].

Значення lncRNAs у патології серця та судин

LncRNAs та ішемія міокарда

Незважаючи на те, що сучасні методики діагностики та лікування інфаркту міокарда дали змогу суттєво покращити якість життя та виживання пацієнтів, ця хвороба все ще залишається однією з основних причин смертності у світі [29]. Вивчення механізмів розвитку ішемії та інфаркту міокарда продовжується досі. Зокрема, ідентифіковано низку lncRNAs, експресія яких змінюється за умов ішемічної хвороби серця.

ANRIL

За допомогою біоінформатичних методів дослідження вдалося встановити зв'язок між локусом INK4 та ризиком розвитку коронарних захворювань серця, в тому числі і інфаркту міокарда. Цей локус відіграє важливу роль у регулюванні клітинного циклу та клітинного росту. У локусі INK4 розташовані гени-супресори пухлин CDKN2A та CDKN2B, а також lncRNAs ANRIL [30]. На-

разі вдалося ідентифікувати декілька лінійних та циркулярних ізоформ lncRNAs ANRIL, які специфічно експресуються у певних тканинах та за певних умов (зокрема, при хворобах серцево-судинної системи). Встановлено, що lncRNAs ANRIL є одним із регуляторів клітинної проліферації, хоча механізм такої регуляції досі не встановлений [31]. LncRNA ANRIL – РНК, що циркулює у крові, і збільшення її концентрації спостерігається при дисфункції лівого шлуночка серця [32]. У цьому самому дослідженні були описані і інші lncRNAs, концентрація яких у циркулюючій крові збільшується при інфаркті міокарда. Це lncRNAs MIAT (Myocardial Infarction–Associated Transcript) та MALAT1 [32].

Mirt1 та Mirt2

Дослідження експресії lncRNAs при моделюванні інфаркту міокарда на мишах дало змогу виявити низку lncRNAs, рівень експресії яких змінюється за різних умов. Одними з найбільш цікавих у цьому ракурсі виявилися *Mirt1* та *Mirt2* (Myocardial infarction–associated transcript 1 та 2) [33]. Експресія цих lncRNAs сягає свого піку через 24 год після інфаркту міокарда, але через 48 год – повертається до базального рівня експресії. Такі коливання експресії *Mirt1* та *Mirt2* свідчать про їхнє залучення до патологічного процесу. Показано, що їх експресія корелює з рівнем експресії генів, які впливають на зворотне ремоделювання лівого шлуночка, що вказує на протективні властивості цих некодуєчих РНК. Дослідження *Mirt1* та *Mirt2* показують можливість їх терапевтичного використання у разі виявлення їх гомологів у людей.

ZFAS1

ZFAS1 (Zinc finger antisense 1) – кардіоспецифічна lncRNAs, концентрація якої різко знижується у крові пацієнтів із інфарктом міокарда [34]. LncRNA ZFAS1 також експресується у щурів. Встановлено, що вона

зростає у пошкодженому міокарді тварин протягом 48 год після інфаркту. Потім експресія ZFAS1 знижується впродовж 1-2 тиж, після чого знов збільшується до нормальних показників [35]. Встановлено, що ZFAS1 взаємодіє із miR-150 та відіграє роль молекулярної губки для останньої. Нокдаун ZFAS1 або надекспресія miR-150 уповільнювали зниження життєздатності кардіоміоцитів та зменшували пошкодження серцевого м'яза у щурів протягом тижня після інфаркту міокарда [35].

APF

Дані щодо ролі аутофагії при ішемічному пошкодженні міокарда є суперечливими. Як відомо, певний рівень аутофагії при ішемії має кардіопротективний ефект [36], але з іншого боку накопичення аутофагосом у кардіоміоцитах збільшує вірогідність клітинної смерті, зокрема при пост-ішемічній реперфузії [37]. Однією із lncRNAs, що регулює аутофагію, є APF (autophagy-promoting factor), вміст якої зростає під час ішемії-реперфузії. Вона є молекулярною губкою для miR-188-3p. Таким чином, збільшення експресії APF призводить до зниження вмісту miR-188-3p та збільшення експресії гена ATG7 (ген-мішень для miR-188-3p), що є ініціатором аутофагії [38]. З огляду на роль APF та miR-188-3p, обидві ці РНК розглядаються як потенційні мішені для терапії.

HIF1A-AS1 та HIF1A-AS2

HIF1A-AS1 та HIF1A-AS2 – антисенс-транскрипти для мРНК фактора, що індукується гіпоксією – HIF-1 α . Встановлено, що рівень експресії HIF1A-AS2 (також відома як *aHIF*) у плазмі крові збільшується при серцевій недостатності, а також при інфаркті міокарда [32]. Вірогідно, що і HIF1A-AS1 також має себе поводити аналогічно, проте даних щодо цієї некодуючої РНК за умов ішемічного ушкодження міокарда наразі немає.

Участь lncRNAs у розвитку гіпертрофії серця

З появою високоточних методів аналізу послідовностей РНК було проведено низку

досліджень з вивчення експресії lncRNAs при гіпертрофії серця. Для деяких lncRNAs встановлені молекулярні механізми їх про- чи антигіпертрофічних властивостей.

CHRF

Показано, що збільшення експресії CHRF (Cardiac Hypertrophy Related Factor) сприяє розвитку гіпертрофії серця, і молекулярний механізм такої відповіді полягає у зв'язуванні із miR-489, для якої мішенню є ген цитозольного адапторного білка MyD88. Таким чином, надекспресія CHRF призводить до посилення експресії гена MyD88, який відіграє одну із ключових ролей у розвитку серцевої гіпертрофії [39].

Chaer

Дослідження різних некодуючих РНК виявили більше ніж 20 lncRNAs, експресія яких зазнавала суттєвих змін у моделі гіпертрофії серця у миші [40]. Серед них Chaer – кардіальний, асоційований з гіпертрофією епігенетичний регулятор (Cardiac Hypertrophy-Associated Epigenetic Regulator), який може безпосередньо взаємодіяти з каталітичною субодиницею комплексу PRC2, інгібуючи метилювання 27-го лізину гістона H3 у промоторних ділянках генів, що беруть участь у гіпертрофії серця, і, таким чином, сприяє розвитку цього патологічного процесу [40]. Разом з іншими lncRNAs, що взаємодіють з PRC2, а саме FENDRR та BVHT, Chaer також є епігенетичною регуляторною lncRNA. Її інактивація може бути терапевтичною методикою при патологічному ремоделюванні, зумовленому гіпертрофічною кардіоміопатією [40].

Chast

Chast (Cardiac Hypertrophy-Associated Transcript) – lncRNA, що асоційована з гіпертрофією серця. Ця РНК проявляє цис-регулюючу активність стосовно гена, що розташований на протилежному ланцюгу - Plekhm1 (Pleckstrin homology domain-containing protein family member 1). В експерименті на мишах встановлено, що рівень експресії Chast збільшується з 4-го до 13-

го тижня після операції зі звуження дуги аорти з піком експресії на 6-му тижні [41]. Пікова експресія гомолога *Chast* у людини також спостерігається при гіпертрофії серця, що продемонстровано на тканинах серця пацієнтів з аортальним стенозом [41]. Показано, що *Chast* негативно регулює *Plekhm1*. Рівень експресії *Plekhm1* був мінімальний саме на 6-му тижні після операції зі звуження дуги аорти. Як відомо, *Plekhm1* знижує рівень аутофагії, що призводить до інтенсифікації процесів ремоделювання міокарда [42].

ROR

ROR – ще одна lncRNA, рівень експресії якої суттєво підвищується при операції зі звуження поперечної частини аорти у мишей, а також у культурі кардіоміоцитів з додаванням фенілефрину. Встановлено, що сайленсинг ROR знижує рівень гіпертрофії кардіоміоцитів, індукованої фенілефрином. Молекулярний механізм дії ROR полягає у тому, що вона функціонує як молекулярна губка для miR-133 [43]. В одному з досліджень було продемонстровано, що для miR-133 існують дві мішені: RhoA – ГТФ-аза, залучена до регуляції серцевої гіпертрофії; Cdc42, що відіграє роль антигіпертрофічного молекулярного перемикача. Таким чином, збільшення експресії miR-133 призводить до зменшення розмірів кардіоміоцитів, а також до зниження експресії генів, залучених до розвитку гіпертрофії. Зменшення експресії miR-33 (в тому числі, індуковане збільшенням експресії ROR) призводить до зворотного ефекту. Таким чином, ROR, відіграючи роль молекулярної губки для miR-133, проявляє прогіпертрофічні властивості [44].

MIAT

У культурі клітин мишей та у клітинах H9c2 рівень експресії lncRNA MIAT (Myocardial Infarction-Associated Transcript) суттєво зростає за умов гіпертрофії, індукованої ангіотензином II (AngII). З іншого боку, пригнічення експресії MIAT зменшує рівень

серцевої гіпертрофії викликованої AngII, а також експресію генів передсердного натрійуретичного гормону (ANP), натрійуретичного пептиду типу В (ANB) та гена важких ланцюгів β -міозину (β -MHC). Під час розвитку гіпертрофії MIAT діє як губка для miR-150. Надекспресія MIAT призводить до суттєвого зниження рівня miR-150 у клітинах H9c2, а надекспресія miR-150 знижує рівень експресії маркерних генів серцевої гіпертрофії [45]. Показано, що MIAT відіграє роль молекулярної губки не тільки для miR-150, а й для miR-93, рівень експресії якої також зменшувався у культурі клітин з додаванням AngII. Мішенню для miR-93 є TLR4 (Toll-like receptor 4). Таким чином, MIAT збільшує експресію TLR4, що сприяє розвитку гіпертрофії. В одному з досліджень показано, що TLR4 сприяє розвитку гіпертрофії збільшенням рівня факторів запалення та зменшенням протизапальних цитокінів [46]. Крім того, продемонстровано, що до TLR4-опосередкованої гіпертрофії серця також залучений і PI3K/Akt/mTOR сигнальний шлях [47].

H19

lncRNA H19 є однією із перших описаних lncRNAs. H19 задіяна в регуляції багатьох фізіологічних та патологічних процесів у серцево-судинній системі, тому віднести її до якогось конкретного захворювання чи процесу неможливо. Встановлено, що H19 є прекурсором для miR-675, що пригнічує гіпертрофію кардіоміоцитів. Надекспресія H19 призводить до збільшення експресії і miR-675-3p, що спричинює зменшення розміру кардіоміоцитів та зменшення експресії мРНК генів, залучених до гіпертрофії серця. Дослідження із використанням люциферазного репортерного гена показало, що мішенню для miR-675-3p є мРНК CaMKII δ (кальцій/кальмодулінзалежна протеїнкіназа II δ). Таким чином, заглушення miR-675-3p призводить до збільшення експресії CaMKII δ та, відповідно, збільшення рівня серцевої гіпертрофії [48].

Участь lncRNAs у дисфункції клітин ендотелію і гладеньких м'язів судин

Васкулярне ремоделювання, що переважно характеризується дисфункцією судинних ендотеліальних клітин та проліферацією гладеньких м'язів судин, тісно пов'язане з численними патологічними процесами, такими як атеросклероз, атеротромбоз із розвитком гострого інфаркту міокарда. Як виявилось, lncRNA беруть участь у регуляції ремоделювання судин.

MALAT1 і TGFB2-OT1 та дисфункція клітин ендотелію

Встановлено, що експресія lncRNAMALAT1 (Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1) висока у клітинах ендотелію та суттєво збільшується при гіпоксії. Її пригнічення за допомогою гапмерів призводить до інгібування проліферації ендотеліальних клітин. Гапмери – це антисмислові олігонуклеотиди, які ефективно гальмують специфічні ядерні мішені. Продемонстровано, що фармакологічне пригнічення експресії MALAT1 за допомогою гапмерів зменшує відновлення кровотоку та щільність капілярів при ішемії задніх кінцівок. Інгібування MALAT1 також призводить і до зниження експресії низки генів, залучених до регуляції клітинного циклу [49].

Показано, що lncRNAs TGFB2-OT1 (TGFB2 Overlapping Transcript 1) пов'язана із дисфункцією ендотеліальних клітин. TGFB2-OT1 в HUVECs (ендотеліальні клітини пуповини людини) регулює вміст miR-3960, miR-4459 і miR-4488, а також експресію мішеней цих мікроРНК, а саме: CERS1, NAT8L та LARP1, з яких NAT8L і CERS1 можуть брати участь у аутофагії, регулюючи мітохондріальну функцію. Більше того, надмірна експресія TGFB2-OT1 індукуює продукцію інтерлейкінів IL-6 та IL-8 у клітинах ендотелію. Це вказує на те, що TGFB2-OT1 викликає запалення [50].

LncRNA-p21 в проліферації клітин гладеньких м'язів судин

Встановлено, що експресія lncRNA-p21 знижується в атеросклеротичних бляшках

АроЕ(-/-) мишей. lncRNA-p21 може пригнічувати проліферацію клітин гладеньких м'язів судин та індукувати апоптоз *in vitro*. Крім того, було підтверджено, що lncRNA-p21 є перспективною транскрипційною мішенню для p53. Інгібування lncRNA-p21 призводить до зміни експресії генів-мішеней p53. Експресія цієї lncRNA була значно знижена в тканинах коронарної артерії пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Ці дані висвітлюють важливу роль lncRNA-p21 в ангиогенезі [51].

LncRNAs у діагностиці та терапії серцево-судинних захворювань

LncRNAs як біомаркери серцевих захворювань

Сьогодні жваво обговорюється ідея створення персоналізованої серцево-судинної медицини. Доступні інструменти та методи все ще не дають змоги впровадити таку практику, і вивчення молекулярних механізмів виникнення серцево-судинних патологій може суттєво покращити якість діагностики серцевих патологій. Наразі виявлено декілька пептидних біомаркерів, які використовуються для діагностики серцевих захворювань. Розроблені на основі РНК анализи, які спочатку базувалися на профілі експресії мРНК, а згодом і циркулюючих мікроРНК, використовуються як біомаркери, що мають великий потенціал для персоналізованої медицини [55]. Специфічна експресія lncRNAs при певних патологічних станах наводить на думку, що ці молекули також можуть бути використані як біомаркери для серцево-судинних захворювань.

На тваринних моделях серцевої недостатності було показано, що експресія 32 lncRNAs змінюється при патології не тільки в тканинах серця тварин, але і в зразках крові та плазми [56]. Підтверджується думка, що кров є резервуаром для lncRNAs, які можуть бути використані як біомаркери серцево-судинних захворювань, особливо з огляду на те, що lncRNAs наявні в екзосомах, отриманих

з плазми. Дослідження рівня експресії MT-LIPCAR (мітохондріальної lncRNA, яка вказує на ремоделювання лівого шлуночка після інфаркту міокарда) у плазмі була першим доказом того, що lncRNAs в плазмі крові можуть бути використані як біомаркери прогнозу серцево-судинних захворювань [57]. Профілі експресії lncRNAs у клітинах крові також показали можливість використання їх як біомаркерів. Рівні експресії HIF1A-AS2, KCNQ1OT1 та MALAT1 підвищуються, тоді як ANRIL знижується у людей з інфарктом міокарда порівняно зі здоровими людьми. Крім того, встановлено, що високий рівень експресії ANRIL, KCNQ1OT1, MALAT1 та MIAT вказує на дисфункцію лівого шлуночка після інфаркту міокарда [32].

lncRNAs вже розглядаються як важливі функціональні молекули в розвитку серцево-судинної системи та серцево-судинних захворювань. Слід встановити, чи є циркулюючі довгі некодуючі РНК стабільними. Інкрементне значення довгих некодуючих РНК на додаток до наявних маркерів ще доведеться оцінити. Крім того, варто визначити локалізацію lncRNAs у плазматичних компартментах, незалежно від того чи вони активно секретуються, чи можуть діяти як паракринні медіатори.

На нашу думку, цінність lncRNAs як діагностичних маркерів у високій інформативності цих молекул вже на початку патологічних змін, які не можуть бути визначені за допомогою наявних лабораторних та інструментальних досліджень. З огляду на величезну кількість lncRNAs, широкий спектр їх функцій, а також основні положення теорії "Світу РНК", можна припустити, що зміни в експресії саме некодуючих РНК є першим адаптивним кроком, за яким вже йде ланцюжок інших перетворень.

lncRNAs як мішені для терапії

При розгляді терапевтичного потенціалу нової групи таких біологічних речовин як lncRNAs, потрібно вирішити деякі важливі питання. Яка точна біологічна роль цих

lncRNAs у кожному серцевому або судинному захворюванні? Чи можна фармакологічно пригнічувати або імітувати їх функцію і чи безпечно це робити? Які можливі несприятливі наслідки залежно від їх функції в інших органах? Яка найкраща модель *in vivo* чи *in vitro* для проведення доклінічних досліджень, та як ці дані інтерпретувати та застосувати на людському організмі? Інгібування lncRNAs може бути досягнуто з використанням гапмерів. Гетеродуплекси РНК-ДНК, утворені після послідовно-специфічного зв'язування антисмислових олігонуклеотидів з їхньою таргетною lncRNAs, розщеплюються ферментом РНКазою H. Остання зустрічається як у ядрі, так і в цитоплазмі всіх клітин, і гідролізує РНК РНК-ДНК гетеродуплексів. Таким чином, гапмери можна розглядати як потужні інгібітори lncRNAs [52].

Перш ніж інгібування lncRNAs у терапевтичних цілях для людей може стати реальністю, варто відповісти на деякі питання. Яке поєднання гапмерів найкраще, щоб отримати достатній рівень їх проникності у тканини і клітини? Наскільки такі заходи є безпечними і який період напіввиведення цих препаратів? Чи є альтернативи для гапмерів? Які їх несприятливі наслідки? З іншого боку, якщо врахувати, що довгі некодуючі РНК, як мікроРНК, також можуть проявляти захисні властивості від розвитку захворювання, чи можливо досягти мімікрії функції lncRNAs? Наразі імітація функції некодуючих РНК *in vivo* залишається складною і недосягнутою метою в РНК-терапії.

Можливість використання lncRNAs як мішеней для терапії серцево-судинних захворювань вперше була представлена на тваринних моделях ангиогенезу та клітинного росту. Зокрема, було встановлено, що сайленсинг MALAT1 пригнічує капілярний ріст не тільки при ішемії задніх кінцівок у мишей [49], але і у щурів при діабетичній ретинопатії [53].

Інгібування інтергенної lncRNA-p21 сприяє утворенню неоінтимі у мишей з

нокаутуванням Ароє геном при ушкодженні сонних артерій [51]. Репресія Mhrt у серці миші призводить до прогресування серцевої гіпертрофії та інфаркту міокарда, а відновлення експресії до нормального рівня запобігає розвитку кардіоміопатії [54]. Незважаючи на достовірні дані про участь вищезгаданих некодуючих РНК у фізіологічних і патологічних процесах, дослідження на тваринах ще не виявили явного терапевтичного потенціалу lncRNAs при серцево-судинних запальних процесах або при фіброзі.

Описані вище результати були отримані в експериментах на гризунах з кореляцією на рівень експресії у серці чи крові у людей, пов'язаних з прогресуванням захворювання. Враховуючи те, що lncRNAs, на відміну від miRNAs, не є консервативними між різними видами, екстраполяція результатів на тваринних моделях до людини надзвичайно складна. Використання відповідних клітинних ліній людини може допомогти подолати ці обмеження у вищезгаданих дослідженнях. Ідентифікація специфічних для людини lncRNAs, людських ортологів, знайдених у гризунів, або lncRNAs, що були експресовані під час диференціації ембріональних стовбурових клітин у кардіоміоцитах, є ключовим для подальшого пошуку терапевтичних препаратів на основі lncRNAs у людей. Незважаючи на те, що зв'язок між lncRNAs та серцево-судинними захворюваннями вказує на можливість їх використання як нових терапевтичних мішеней, багато завдань та питань залишаються відкритими, перш ніж поставлена мета буде досягнута.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

М. Хецуриани, В.Е. Досенко

ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК КАК РЕГУЛЯТОРЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Значительная часть генома человека транскрибируется в некодирующие РНК. Этот обзор посвящен длинным некодирующим РНК (lncRNAs), участвующим в регуляции экспрессии генов. Нами рассмотрены сведения о молекулярных механизмах их функционирования, особенности их взаимодействия с микроРНК, мРНК, ДНК и участие lncRNAs в физиологических и патологических процессах сердечно-сосудистой системы. В частности, в обзоре показана роль lncRNAs в дифференциации клеток сердца, ишемическом повреждении миокарда, сердечной гипертрофии и в нарушении функций эндотелия и гладких мышц. Существенные изменения экспрессии отдельных lncRNAs при развитии сердечных патологий дают возможность использовать эти молекулы в диагностических целях и в качестве возможных терапевтических мишеней.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК (lncRNAs); микроРНК (miRNA); некодирующий геном; сердечно-сосудистая система.

М. Khetsuriani, V. Dosenko

LONG NON-CODING RNAs AS REGULATORS OF PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL PROCESSES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine;
e-mail: michael.khetsuriani@gmail.com*

A large part of the human genome is transcribed into non-coding RNA. This review focuses on long noncoding RNAs (lncRNAs) involved in the regulation of gene expression. We considered information about the molecular mechanisms of lncRNAs functioning, features of their interaction with miRNAs, mRNAs, DNA and the participation of lncRNAs in physiological and pathological processes of the cardiovascular system. In particular, the review shows the role of lncRNAs in cardiac cell differentiation, ischemic myocardial damage, cardiac hypertrophy, endothelial and smooth muscle dysfunction. Significant changes in the expression of individual lncRNAs in cardiac pathologies allow the use of these molecules for diagnostic purposes and as possible therapeutic targets.

Key words: long noncoding RNA (lncRNAs); microRNA (miRNA); noncoding genome; cardiovascular system.

REFERENCES

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001 Feb 15;409(6822):860-921.
2. Comings DE. The structure and function of chromatin. *Adv Hum Genet*. 1972;3:237-431.
3. Goretti E, Wagner DR, Devaux Y. miRNAs as biomarkers of myocardial infarction: a step forward towards personalized medicine. *Trends Mol Med*. 2014 Dec;20(12):716-25.
4. Amort T, Soulière MF, Wille A, Jia XY, Fiegl H, Wörle H, et al. Long non-coding RNAs as targets for cytosine methylation. *RNA Biol*. 2013 Jun;10(6):1003-8.
5. Yoon JH, Abdelmohsen K, Gorospe M. Posttranscriptional gene regulation by long noncoding RNA. *J Mol Biol*. 2013 Oct 9;425(19):3723-30.
6. Pang KC, Frith MC, Mattick JS. Rapid evolution of noncoding RNAs: lack of conservation does not mean lack of function. *Trends Genet*. 2006 Jan;22(1):1-5.
7. Peters AH, Kubicek S, Mechtler K, O'Sullivan RJ, Derijck AA, Perez-Burgos L, et al. Partitioning and plasticity of repressive histone methylation states in mammalian chromatin. *Mol Cell*. 2003 Dec;12(6):1577-89.
8. Czermin B, Melfi R, McCabe D, Seitz V, Imhof A, Pirrotta V. Drosophila enhancer of Zeste/ESC complexes have a histone H3 methyltransferase activity that marks chromosomal Polycomb sites. *Cell*. 2002 Oct 18;111(2):185-96.
9. Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, Song DY, Pan Q, Watt AT, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Mol Cell*. 2010 Sep 24;39(6):925-38.
10. Wang K, Liu F, Zhou LY, Long B, Yuan SM, Wang Y, et al. The long noncoding RNA CHRF regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-489. *Circ Res*. 2014 Apr 25;114(9):1377-88.
11. Grote P, Wittler L, Hendrix D, Koch F, Währisch S, Beisaw A, et al. The tissue-specific lncRNA Fendrr is an essential regulator of heart and body wall development in the mouse. *Dev Cell*. 2013 Jan 28;24(2):206-14.
12. Li W, Notani D, Ma Q, Tanasa B, Nunez E, Chen AY, et al. Functional roles of enhancer RNAs for oestrogen-dependent transcriptional activation. *Nature*. 2013 Jun 27;498(7455):516-20.
13. Aguilo F, Zhou MM, Walsh MJ. Long noncoding RNA, polycomb, and the ghosts haunting INK4b-ARF-INK4a expression. *Cancer Res*. 2011 Aug 15;71(16):5365-9.
14. Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013 Jan;45(1):25-33.
15. Vausort M, Wagner DR, Devaux Y. Long noncoding RNAs in patients with acute myocardial infarction. *Circ Res*. 2014 Sep 12;115(7):668-77.
16. Ounzain S, Micheletti R, Beckmann T, Schroen B, Alexanian M, Pezzuto I, et al. Genome-wide profiling of the cardiac transcriptome after myocardial infarction identifies novel heart-specific long non-coding RNAs. *Eur Heart J*. 2015 Feb 7;36(6):353-68a.
17. Pu M, Chen J, Tao Z, Miao L, Qi X, Wang Y, et al. Regulatory network of miRNA on its target: coordination between transcriptional and post-transcriptional regulation of gene expression. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Feb;76(3):441-51.
18. Chan JJ, Tay Y. Noncoding RNA:RNA Regulatory Networks in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 27;19(5):E1310.
19. Romero-Barrios N, Legascue MF, Benhamed M, Ariel F, Crespi M. Splicing regulation by long noncoding RNAs. *Nucl Acids Res*. 2018 03 16;46(5):2169-84.
20. Bacolla A, Wang G, Vasquez KM. New Perspectives on DNA and RNA Triplexes As Effectors of Biological Activity. *PLoS Genet*. 2015 Dec;11(12):e1005696.
21. Nagano T, Mitchell JA, Sanz LA, Pauler FM, Ferguson-Smith AC, Feil R, et al. The Air noncoding RNA epigenetically silences transcription by targeting G9a to chromatin. *Science*. 2008 Dec 12;322(5908):1717-20.
22. Zhou X, Chen J, Tang W. The molecular mechanism of HOTAIR in tumorigenesis, metastasis, and drug resistance. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2014 Dec;46(12):1011-5.
23. Michalik KM, You X, Manavski Y, Doddaballapur A, Zörnig M, Braun T, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth. *Circ Res*. 2014 Apr 25;114(9):1389-97.
24. Porro A, Feuerhahn S, Delafontaine J, Riethman H, Rougemont J, Lingner J. Functional characterization of the TERRA transcriptome at damaged telomeres. *Nat Commun*. 2014 Oct 31;5:5379.
25. Guttman M, Donaghey J, Carey BW, Garber M, Grenier JK, Munson G, et al. lincRNAs act in the circuitry controlling pluripotency and differentiation. *Nature*. 2011 Aug 28;477(7364):295-300.
26. Werber M, Wittler L, Timmermann B, Grote P, Herrmann BG. The tissue-specific transcriptomic landscape of the mid-gestational mouse embryo. *Development*. 2014 Jun;141(11):2325-30.
27. Klattenhoff CA, Scheuermann JC, Surface LE, Bradley RK, Fields PA, Steinhauser ML, et al. Braveheart, a long noncoding RNA required for cardiovascular lineage commitment. *Cell*. 2013 Jan 31;152(3):570-83.
28. Ounzain S, Burdet F, Ibberson M, Pedrazzini T. Discovery and functional characterization of cardiovascular long noncoding RNAs. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Dec;89(Pt A):17-26.
29. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016 11 7;37(42):3232-45.
30. Broadbent HM, Peden JF, Lorkowski S, Goel A, Ongen H, Green F, et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum Mol Genet*. 2008 Mar 15;17(6):806-14.
31. Holdt LM, Hoffmann S, Sass K, Langenberger D, Scholz M, Krohn K, et al. Alu elements in ANRIL non-coding RNA at chromosome 9p21 modulate atherogenic cell

- functions through trans-regulation of gene networks. *PLoS Genet.* 2013;9(7):e1003588.
32. Vausort M, Wagner DR, Devaux Y. Long noncoding RNAs in patients with acute myocardial infarction. *Circ Res.* 2014 Sep 12;115(7):668-77.
 33. Zangrando J, Zhang L, Vausort M, Maskali F, Marie PY, Wagner DR, et al. Identification of candidate long non-coding RNAs in response to myocardial infarction. *BMC Genomics.* 2014 Jun 10;15:460.
 34. Zhang Y, Sun L, Xuan L, Pan Z, Li K, Liu S, et al. Reciprocal Changes of Circulating Long Non-Coding RNAs ZFAS1 and CDR1AS Predict Acute Myocardial Infarction. *Sci Rep.* 2016 Mar 1;6:22384.
 35. Wu T, Wu D, Wu Q, Zou B, Huang X, Cheng X, et al. Knockdown of Long Non-Coding RNA-ZFAS1 Protects Cardiomyocytes Against Acute Myocardial Infarction Via Anti-Apoptosis by Regulating miR-150/CRP. *J Cell Biochem.* 2017 10;118(10):3281-9.
 36. Gottlieb RA, Mentzer RM. Autophagy during cardiac stress: joys and frustrations of autophagy. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:45-59.
 37. Ma X, Liu H, Foyil SR, Godar RJ, Weinheimer CJ, Hill JA, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to cardiomyocyte death in ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 2012 Jun 26;125(25):3170-81.
 38. Wang K, Liu CY, Zhou LY, Wang JX, Wang M, Zhao B, et al. APF lncRNA regulates autophagy and myocardial infarction by targeting miR-188-3p. *Nat Commun.* 2015 Apr 10;6:6779.
 39. Wang K, Liu F, Zhou LY, Long B, Yuan SM, Wang Y, et al. The long noncoding RNA CHRF regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-489. *Circ Res.* 2014 Apr 25;114(9):1377-88.
 40. Wang Z, Zhang XJ, Ji YX, Zhang P, Deng KQ, Gong J, et al. The long noncoding RNA Chaer defines an epigenetic checkpoint in cardiac hypertrophy. *Nat Med.* 2016 10;22(10):1131-9.
 41. Viereck J, Kumarswamy R, Foinquinos A, Xiao K, Avramopoulos P, Kunz M, et al. Long noncoding RNA Chast promotes cardiac remodeling. *Sci Transl Med.* 2016 Feb 17;8(326):326ra22.
 42. Taneike M, Yamaguchi O, Nakai A, Hikoso S, Takeda T, Mizote I, et al. Inhibition of autophagy in the heart induces age-related cardiomyopathy. *Autophagy.* 2010 Jul;6(5):600-6.
 43. Jiang F, Zhou X, Huang J. Long Non-Coding RNA-ROR Mediates the Reprogramming in Cardiac Hypertrophy. *PLoS ONE.* 2016;11(4):e0152767.
 44. Carè A, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Addario A, Gallo P, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med.* 2007 May;13(5):613-8.
 45. Zhu XH, Yuan YX, Rao SL, Wang P. LncRNA MIAT enhances cardiac hypertrophy partly through sponging miR-150. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 09;20(17):3653-60.
 46. Li Y, Wang J, Sun L, Zhu S. LncRNA myocardial infarction-associated transcript (MIAT) contributed to cardiac hypertrophy by regulating TLR4 via miR-93. *Eur J Pharmacol.* 2018 Jan 5;818:508-17.
 47. Ha T, Li Y, Hua F, Ma J, Gao X, Kelley J, et al. Reduced cardiac hypertrophy in toll-like receptor 4-deficient mice following pressure overload. *Cardiovascul Res.* 2005 Nov 1;68(2):224-34.
 48. Liu L, An X, Li Z, Song Y, Li L, Zuo S, et al. The H19 long noncoding RNA is a novel negative regulator of cardiomyocyte hypertrophy. *Cardiovascul Res.* 2016 07 1;111(1):56-65.
 49. Michalik KM, You X, Manavski Y, Doddaballapur A, Zörnig M, Braun T, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth. *Circ Res.* 2014 Apr 25;114(9):1389-97.
 50. Huang S, Lu W, Ge D, Meng N, Li Y, Su L, et al. A new microRNA signal pathway regulated by long noncoding RNA TGFB2-OT1 in autophagy and inflammation of vascular endothelial cells. *Autophagy.* 2015;11(12):2172-83.
 51. Wu G, Cai J, Han Y, Chen J, Huang ZP, Chen C, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation.* 2014 Oct 21;130(17):1452-65.
 52. Lee JE, Bennett CF, Cooper TA. RNase H-mediated degradation of toxic RNA in myotonic dystrophy type 1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012 Mar 13;109(11):4221-6.
 53. Liu JY, Yao J, Li XM, Song YC, Wang XQ, Li YJ, et al. Pathogenic role of lncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus. *Cell Death Dis.* 2014 Oct 30;5:e1506.
 54. Han P, Li W, Lin CH, Yang J, Shang C, Nuernberg ST, et al. A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy. *Nature.* 2014 Oct 2;514(7520):102-6.
 55. Elashoff MR, Wingrove JA, Beineke P, Daniels SE, Tingley WG, Rosenberg S, et al. Development of a blood-based gene expression algorithm for assessment of obstructive coronary artery disease in non-diabetic patients. *BMC Med Genomics.* 2011 Mar 28;4:26.
 56. Li D, Chen G, Yang J, Fan X, Gong Y, Xu G, et al. Transcriptome analysis reveals distinct patterns of long noncoding RNAs in heart and plasma of mice with heart failure. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e77938.
 57. Kumarswamy R, Bauters C, Volkmann I, Maury F, Fetisch J, Holzmann A, et al. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure. *Circ Res.* 2014 May 9;114(10):1569-75.

Матеріал надійшов до редакції 11.06.2020