

УДК 577.29

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

© 2014 г. В. Х. Хавинсон^{1,2,3}, Н. С. Линькова^{2,4}, Е. А. Морозова^{2,4},
Е. О. Гутон², Е. В. Елашкина²

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

⁴Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

В обзоре, с точки зрения молекулярной персонализированной медицины, рассматривается прикладная значимость изучения экспрессии различных генетических и эпигенетических факторов (микроРНК, хемокины, цитокины, молекулы адгезии, факторы пролиферации и апоптоза эндотелия сосудов) как инновационного подхода к диагностике и лечению атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда. Приводятся данные о разработке новых биологически активных вазо- и кардиопротекторов на основе пептидов, способных регулировать синтез сигнальных молекул – маркеров сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: сигнальные молекулы, пептиды, микроРНК, предиктивная медицина, сердечно-сосудистая патология.

Сердечно-сосудистая патология (ССП) занимает первое место в мире среди заболеваний с высоким уровнем риска смертности. В экономически развитых странах основной причиной смертности является ишемическая болезнь сердца (ИБС) (12.2%), на втором месте (9.7%) – атеросклероз (World Health Statistics, 2008). Также согласно статистике ВОЗ более чем в 30% случаев причиной смерти является инфаркт миокарда (ИМ). В России ССП составляет примерно 55% в структуре причин общей смертности.

На сегодняшний день наблюдается тенденция к снижению среднего возраста манифестации ССП. За последние годы наибольший рост заболеваемости ССП в России наблюдается у лиц старше 25 лет [1–3, 30, 52].

Наиболее распространенной формой ССП является атеросклероз – заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения липидного обмена и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеидов в интимае сосудов. Диагностика заболевания заключается в определении липидного баланса крови и концентрации холестерина и использовании физических методов исследования сосудов (рентгенологическое, ультразвуковое и др.). Поздние стадии

атеросклероза коронарных артерий сердца являются причиной развития ИБС, патологическому состоянию, характеризующемуся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда. Острой стадией ИБС является ИМ. Диагностика ИБС включает в себя неинвазивные (эхокардиография, холтеровское мониторирование, нагрузочные тесты и др.) и инвазивные методы (селективная коронарография) [31].

При терапии атеросклеротического поражения сосудов широкое применение получили препараты, относящиеся к группам статинов, фибратов, секвестрантов жирных кислот и др. Для профилактики и лечения ИБС и ИМ применяют различные антигипертензивные средства, к которым относятся блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы β -адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды и др. Применение лекарственной терапии оказывает выраженный профилактический и терапевтический эффекты. Тем не менее, медикаментозное лечение не является универсальным и корректным для всех пациентов, что выражается в значительном снижении терапевтического действия препарата при длительном применении и возникновении побочных эффектов [11].

Поиск новых видов лечения ССП является одной из актуальных задач современной медицины. При этом для создания лекарственных средств нового поколения, безопасных и эффективных, необходимо использование методов молекулярной медицины (ММ).

ММ изучает молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе возникновения и развития патологических процессов в организме человека. Предиктивная медицина (ПМ) представляет собой раздел ММ, занимающийся диагностикой, профилактикой и лечением социально значимых заболеваний. Современные биомедицинские исследования опровергают представление о том, что лекарственные препараты универсальны для лечения определенного вида заболевания. В проявлении фармакологической активности лекарственного средства важную роль играют различные генетические и эпигенетические факторы, среди которых ключевое место занимают сигнальные молекулы, осуществляющие нейроиммуноэндокринные взаимодействия между различными органами и тканями. Известно, что в основе патогенеза многих заболеваний лежат нарушения передачи информации между клетками. Таким образом, ПМ представляет собой инновационный индивидуальный подход в терапии ССП. Рассмотрим различные подходы к молекулярной диагностике и лечению ССП [6, 11].

Для диагностики и прогноза течения ССП предложено использовать показатель процентной частоты различных субпопуляций *T*-лимфоцитов. Известно, что лимфоциты присутствуют в атеросклеротических бляшках, причем большинство из них представляют собой $CD3^+CD4^+α/β$ *T*-клетки. Клетки с таким фенотипом составляют приблизительно 2/3 от всех $CD3^+$ *T*-клеток в очагах развития ИМ. Лимфоциты секретируют $γ$ -интерферон (*IFN-γ*), интерлейкин-2 (*IL-2*), факторы некроза опухоли (*TNF-α* и *TNF-β*), которые активируют макрофаги и индуцируют развитие сосудистого воспаления. Полагают, что *IFN-γ* участвует в повреждении бляшки посредством уменьшения фиброзного утолщения [7, 13, 14, 48].

Развитие атеросклеротических бляшек индуцируют *TH1*-цитокины, выделяемые *T*-лимфоцитами-хэлперами, факторы роста фибробластов (*FGF*) и тромбоцитарный фактор роста (*PDGF*) являются факторами роста, продуцируемыми макрофагами. *TH1*-цитокины включают в себя такие сигнальные молекулы как *IL-1*, *IL-12*, *IFN-γ*, *TNF-α*, функциональная активность которых заключается в стимулировании цитотоксических *T*-клеток и естественных киллеров. Таким образом, *TH1*-цитокины являются основными индук-

торами клеточно-опосредованного иммунного ответа и ассоциированных с ним воспалительных реакций в поврежденной сосудистой стенке. Установлено, что факторы роста *FGF* и *PDGF* также обладают значительным влиянием на развитие атеросклероза. В частности, белок *PDGF* стимулирует деление гладкомышечных клеток из меди и интиму сосуда. *FGF* активирует пролиферацию не только гладкомышечных клеток, но также профибробластов и эндотелиоцитов [7, 26, 33, 48, 53–54].

Также существует способ определения предрасположенности к атеросклерозу. На первой стадии осуществляется выявление в образце крови процентной частоты клеток, экспрессирующих активирующие цитокины, хемокины, интегрин и селектины. Далее проводится определение частоты встречаемости трансмембранных гликопротеинов, ответственных за активацию клеток [7, 48].

Кроме того, информация для диагностики ССП может быть получена из биоптата сосуда. В нем исследуют экспрессию *IL-1*, *IL-17*, *IFN-α*, $β$, $γ$, *TNF-α*, $β$, *FGF*, *PDGF*, колониестимулирующих факторов *G-CSF*, *GM-CSF*, *M-CSF* и трансформирующего фактора роста *TGF-β*. Кроме того, важную диагностическую информацию может дать исследование экспрессии хемокинов [48].

Дендритные клетки, стимулирующие манифестацию атеросклероза, скапливаются в артериях и атеросклеротических тканях и продуцируют хемокин *CCL17*, являющиеся молекулой, ингибирующей механизмы дезактивации иммунной системы. Присутствие хемокина *CCL17* объясняет, почему стадия воспаления поврежденной ткани переходит в хроническую форму заболевания. Таким образом, используя антитела против хемокинов *CCL17*, можно диагностировать раннее развитие атеросклероза [59].

На поздней стадии атеросклероз может привести к возникновению ИБС – мультифакторному сердечно-сосудистому заболеванию, характеризующемуся патологическими изменениями кардиомиоцитов (КМЦ). Нарушения структурно-функциональной организации КМЦ затрагивают процессы апоптоза, ангиогенеза и интерстициального фиброза, которые регулируются на посттранскрипционном уровне путем изменения экспрессии генов, кодирующих синтез белковых факторов, ассоциированных с развитием заболевания. Каждый из этих генов служит мишенью для специфических микроРНК, которые различным образом регулируют степень их экспрессии (рис. 1) [8, 40].

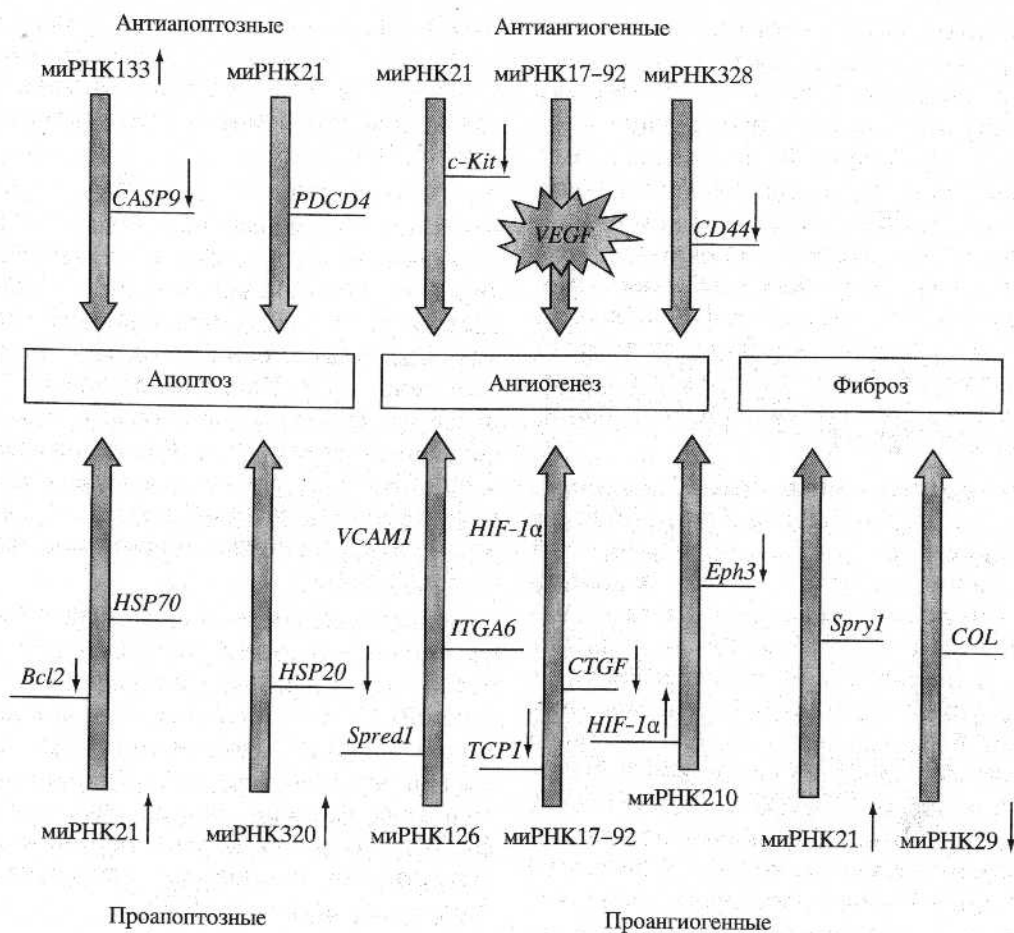


Рис. 1. Механизм генетической регуляции развития ишемической болезни сердца [8].

Различные кластеры микроРНК изменяют экспрессию генов путем индукции или ингибирования основных процессов, связанных с развитием ИБС. Приведенная схема (рис. 1) иллюстрирует связь между изменением количества микроРНК, вовлеченной в конкретный процесс, и характером изменения экспрессии гена, на который действует данная микроРНК.

Экспрессии микроРНК свойственна тканеспецифичность. В частности, в КМЦ наблюдается экспрессия микроРНК-1, *let7*, микроРНК-133, микроРНК-126-3р, микроРНК-30с и микроРНК-26а [49, 58, 61], в гладких мышцах артерий экспрессируются микроРНК-145, микроРНК-125b, микроРНК-125a, микроРНК-23, микроРНК-143, *let7*, микроРНК-1 и микроРНК-133 [44, 58, 61]. В эндотелиоцитах нарушение процессинга микроРНК приводит к изменению морфогенеза и экспрессии рецепторов факторов роста сосудов (*VEGFR1*, *VEGFR2*) и тромбоспондина (*Tsp-1*) [8, 44]. Функциональная активность микроРНК проявляется в специфической регуляции уровня экспрессии определенных каскадов генов. Оказывая стиму-

лирующее влияние на экспрессию определенной группы генов, в то же время, та же микроРНК может ингибировать экспрессию другой группы генов.

В случае оксидативного стресса КМЦ подвергается апоптозу, что коррелирует со снижением экспрессии гена *Bcl-2*, регулирующей микроРНК-1. Модуляция генетического блока *Bcl-2* осуществляется связыванием микроРНК-1 с 3'-нетранслируемой областью (3'-НТО) этого гена. С другой стороны, микроРНК-1 регулирует функции генов белков теплового шока (*HSP60* и *HSP70*), связываясь с 3'-НТО этих генов и снижая их экспрессию. Изменение функциональной активности этих генов приводит к изменению формирования ответа клетки на тепловой или химический стресс. Кроме того, микроРНК-133 регулирует экспрессию генов белков теплового шока *HSP60* и *HSP70*, что приводит к блокировке апоптоза [8].

Некоторые группы микроРНК могут участвовать в регуляции сразу нескольких процессов на клеточном уровне. Например, микроРНК-21

участвует в подавлении апоптоза, ангиогенеза и в развитии фиброза, взаимодействуя с геном программируемой гибели клеток (*PDCD4*) и с геном, активирующим фактор транскрипции *API*. Установлено, что микроРНК-21 принадлежит важная роль в регуляции жизнеспособности фибробластов. МикроРНК-21 является ингибитором экспрессии гена *Spry1* (sprout homolog 1) путем активации сигнального каскада *MAP*-киназ – молекул межклеточного матрикса в фибробластах. Подавление экспрессии гена *Spry1* активирует фактор роста фибробластов *FGF* и, как следствие, способствует снижению выраженности интерстициального фиброза [8, 55].

Мишенью действия микроРНК-29 являются мРНК белков, вовлеченных в фиброз, таких как коллаген, фибриллин и эластин. Существует обратная зависимость между экспрессией микроРНК-29 и синтезом коллагена в клетке. Снижение экспрессии микроРНК-29 индуцирует экспрессию коллагена, а ее оверэкспрессия ингибирует экспрессию коллагена [8]. Действие микроРНК может быть как проангиогенным, так и антиангиогенным. Проангиогенные микроРНК – это большой класс микроРНК, представленных различными группами. МикроРНК-126 закодирована в интроне 7 гена *Egfl domain-7* (Epidermal growth factor like-7) и экспрессируется в эндотелиоцитах [29, 60]. Мишенями микроРНК-126 являются гены *Spre-1* (sprouty – related protein-1), *VCAM-1* и ген интегрина альфа-6 (*ITGA-6*) [57]. Было показано участие микроРНК-126 в процессах регуляции экспрессии генов *VEGF* и *FGF*, участвующих в развитии коллатеральных сосудов при ишемии миокарда [35].

Семейство микроРНК-17-92 включает группу микроРНК, имеющих несколько альтернативных мишеней. К этой группе относятся микроРНК-17-5р, микроРНК-17-3р, микроРНК-18а, микроРНК-19а, микроРНК-20а, микроРНК-19-б-1 и микроРНК-92-1 [51]. Это семейство микроРНК регулирует процесс роста сосудов, ингибируя фактор тромбоспондина-1 (*TSP-1*) и тканевый фактор *CTGF* (Connective Tissue Growth Factor). Важнейшим геном-мишенью для данной группы микроРНК является *HIF-1α* (Hypoxia Inducible Factor -1α), экспрессия которого ведет к гипоксии и запускает синтез белков, активирующих гены ангиогенеза [55]. МикроРНК-130 принимает участие в сигналинге, происходящем в эндотелиоцитах в присутствии про- и антиангиогенных факторов, регулируя экспрессию гена *GAX* [36]. Степень гипоксии при ИБС зависит от активности *HIF-1α* и эфрина-А3 (*Eph-3*, *ephrin-A3*), которые в свою очередь регулируются с помощью микроРНК-210.

Пушковым механизмом для активации экспрессии микроРНК-210 является связывание с геном *HIF-1α*. В то же время, микроРНК-210 подавляет экспрессию гена *Eph-3*, вызывая ангиогенез [41, 50].

Антиангиогенные микроРНК представлены несколькими семействами микроРНК, осуществляющими регулирование замедления и блокировки ангиогенеза. Например, микроРНК-221 способствует блокировке пролиферации эндотелиальных клеток и ангиогенеза, снижая экспрессию гена *c-Kit*. Клинически эффект этого процесса проявляется в замедлении восстановления сосудистой стенки [56]. Биологическое действие микроРНК-328 проявляется в связывании с геном рецептора гиалуроновой кислоты *CD44*, что приводит к подавлению образования капиллярных структур [42].

Большое семейство микроРНК-17-92 включает группу микроРНК, проявляющих антиангиогенное действие. Было показано, что экспрессия микроРНК-15-б, микроРНК-16, микроРНК-20а и микроРНК-20б резко снижается при развитии гипоксии, что объясняется их влиянием на экспрессию гена фактора индуцированного гипоксией *HIF-1α*. Также под действием данных микроРНК существенно подавляется экспрессия ключевого фактора ангиогенеза *VEGF* [33].

Таким образом, одной из основных задач ПМ является установление характера взаимодействия различных кластеров микроРНК и их генов-мишеней. Способом оценки предрасположенности к ССП и динамики развития ИБС служит количественный анализ уровня экспрессии генов, кодирующих белки-маркеры апоптоза КМЦ, фиброза и неоваскулогенеза.

Дальнейшее развитие ИБС может привести к возникновению ИМ – широко распространенной патологии ССС. ИМ представляет собой заболевание, обусловленное развитием очагов ишемического некроза в сердечной мышце [13]. В молекулярной диагностике ИМ важную роль играет анализ сигнальных молекул, участвующих в программированной клеточной гибели КМЦ и эндотелиоцитов, интенсивность синтеза которых характеризует эффективность лечения ИМ и его связь с функциями эндотелия и воспалительным процессом в сосудах.

В основе патогенеза ИМ лежит нарушение внутриклеточной проводимости, которое может быть обусловлено снижением количества или изменением структуры белков коннексинов – специализированных мембранных структур, осуществляющих прямую связь с соседними клетками.

У человека идентифицировано 20 видов коннексинов, в миокарде предсердий преобладающим является коннексин-40 (*Cx40*). Так, многообразие коннексинов придаст специфические свойства межклеточным контактам для контроля потока молекулярной информации и определяет свойства проводящей системы сердца в норме и в патологии. Установлено, что при дефиците белкового продукта гена *Cx40* наблюдается замедление проведения нервного импульса между предсердиями, увеличивается риск развития аритмий и дисфункции синусового узла [34, 39].

Однонуклеотидные полиморфные маркеры (ОНП) в области промотора гена *Cx40* (-44G->A), снижающие его активность, приводят к аномальному распределению *gap*-каналов, и электрофизиологической гетерогенности. Этот эффект наблюдается у лиц с пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне функционирования дополнительных путей проводящей системы, где миокард предсердий более уязвим к возникновению *misgo re-entry* [43].

Динамика экспрессии ряда сигнальных молекул при апоптозе была изучена в ходе сравнительного анализа образцов сыворотки больных с острым ИМ и здоровых волонтеров. Было установлено, что в течение первых 3 дней от начала ИМ в сыворотке крови 74% больных повышается уровень *sFas* – белкового фактора семейства TNF, ответственного за рецепторный тип развития апоптоза. В группе больных острой стадией ИМ повышалась концентрация адгезивных молекул *ICAM-3* и *CD38*. Кроме того, была выявлена корреляция между экспрессией сигнальных молекул *sFas* и *sICAM-1*, что свидетельствует о наличии патогенетической общности между процессами апоптоза КМЦ и дисфункцией эндотелия и/или сосудистым воспалением у больных с ИМ [5].

Таким образом, для оценки эффективности лечения и прогноза течения ИМ можно использовать исследование уровня экспрессии сигнальных молекул *sFas*, *sICAM-1*, *ICAM-3*, *CD38*, как основных показателей степени апоптоза и активности воспалительных процессов в постинфарктном периоде.

Другим маркером апоптоза, вовлеченным в патогенез развития ССП, является транскрипционный протеин *p53*, активируемый через ангиотензин-II (*AngII*). *AngII* секретируется эндотелием сосудов и способствует активации белка *p53* путем его фосфорелирования в цитозоле клетки (рис. 2). Затем активированный протеин *p53* проникает в ядро, где регулирует экспрессию фактора, индуцирующего гипоксию (*hypoxia inducible*

factor, Hif-1), который, в свою очередь, регулирует экспрессию *VEGF*. Кроме того, *AngII* вовлечен в другой путь регуляции ангиогенеза, реализуемый через сигнальные молекулы *Jagged1* и *Notch* [38]. При развитии эндотелиальной дисфункции и нарушении продукции *AngII* происходит изменение скорости фосфорелирования цитозольной формы *p53* и активации сигнального каскада *Notch*, что является одним из механизмов нарушения васкулогенеза.

Установлено, что повышенное содержание молекулы адгезии эндотелиоцитов сосудов *VCAM-1* (*CD106*) связано с высоким риском развития ИМ. Кроме того, молекула *VCAM-1*, экспрессируемая эндотелиоцитами, является маркером регенерации после ИМ, способствуя адгезии мезенхимальных стволовых клеток в область поврежденного сосудистого эндотелия [11].

Таким образом, анализ уровня экспрессии различных эпигенетических и генетических факторов позволяет учесть индивидуальные особенности течения ССП, что важно для подбора эффективного метода профилактики и лечения в каждом отдельном случае.

Одним из новых подходов в терапии ССП является применение коротких регуляторных пептидов. Пептидные биорегуляторы, разработанные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии под руководством профессора Хавинсона, обладают выраженным вазопротекторным эффектом [12, 17–23, 45–47]. В частности, пептид везуген (*Lys-Glu-Asp*) в сочетании с общепринятым лечением у 53 пациентов с атеросклерозом артерий оказался более эффективным по сравнению с применением только стандартной терапии (контроль – 34 пациента). Возраст пациентов, участвовавших в рандомизированном исследовании, составил 50–82 года. Пептид применяли перорально во время еды по 2 капсулы 2 раза в день в течение 20–30 дней в зависимости от степени выраженности заболевания (содержание активного вещества в 1 капсуле 0.1 мг). Применение везугена способствовало нормализации сна, уменьшению проявлений нарушения сердечного ритма и урежению приступов стенокардии у больных с ИБС. У пациентов с гипертонической болезнью применение трипептида в сочетании с гипотензивной терапией способствовало достижению долговременной ремиссии между гипертоническими кризами и снижению уровня общего холестерина и липопротеидов очень низкой плотности в крови [10].

Пероральное применение везугена (по 1 капсуле 2 раза в день в течение 30 дней) у работаю-

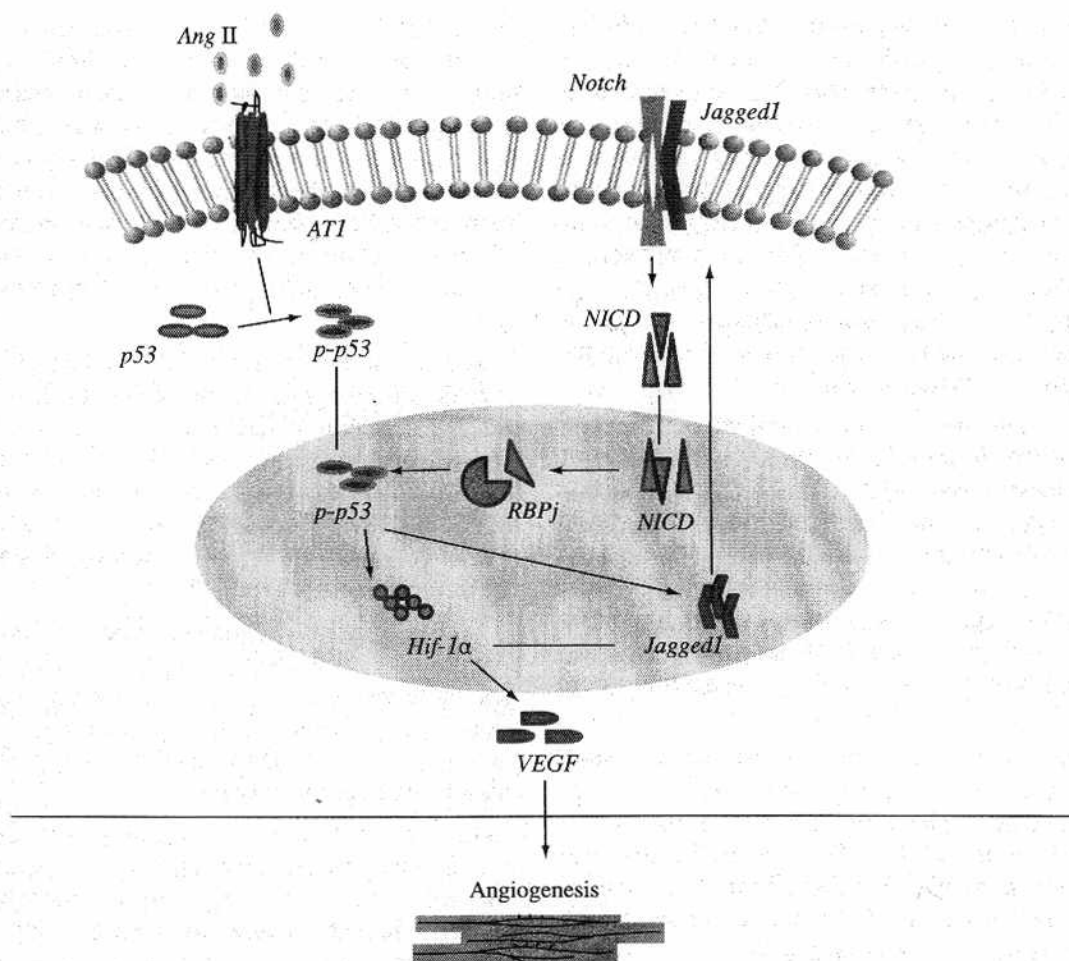


Рис. 2. Схема регуляции ангиогенеза с участием ангиотензина-II, проапоптотического протеина *p53* и фактора [38].

щих во вредных производственных условиях в возрасте 20–75 лет (водители автотранспорта, 150 человек) способствовало улучшению функций памяти, внимания, мышления, ускорению перцептивно-моторных реакций, повышению умственной работоспособности, уменьшению степени постарения центральной нервной системы [4].

Предполагаемым механизмом действия пептида *Lys-Glu-Asp* является связывание с определенным участком молекулы ДНК. В органотипических культурах клеток, полученных от молодых и старых животных, и в диссоциированных культурах эндотелиоцитов сосудов при их старении везуген стимулировал синтез пролиферотропного белка *Ki67*, экспрессия которого при старении клеток снижалась. Методами молекулярного докинга была выявлена возможность связывания везугена с промоторными участками гена *MKI67* (гена белка *Ki-67*) по сайту связывания *CATC*, локализованном в коровом промоторе 5'-*agcctcaaccatca ggaaaacaagagt-3'*. Таким образом, вазопротектор-

ный эффект пептида везугена, выявленный ранее у людей разного возраста, может реализовываться через эпигенетическую регуляцию экспрессии гена, кодирующего пролиферативный белок *Ki67* [6, 15–19, 24–25].

Другим перспективным подходом к терапии ССП является использование синтетических аналогов энкефалинов тетрапептидной структуры "EP91-5". Известно, что энкефалины не только играют важную роль в регуляции болевых рефлексов [37], но и могут выступать в качестве кардиопротекторов при ишемии коронарных сосудов [9, 32]. Были получены положительные экспериментальные результаты при введении новых синтетических аналогов энкефалинов тетрапептидной структуры в модели острого инфаркта миокарда у крыс линии *CD*. Кардиопротекторная активность была обнаружена у двух аналогов энкефалинов "EP91" и "EP94" при однократном и при многократном профилактическом введении. Выраженный терапевтический эффект является основанием для дальнейших доклинических

и клинических исследований данных препаратов [27–28].

В последнее время применение молекулярных методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний находит все более широкое применение, поскольку традиционные способы являются недостаточно эффективными.

На современном этапе исследования молекулярных основ патогенеза ССП происходит накопление данных по исследованию корреляции уровня синтеза различных сигнальных молекул, экспрессии генов и развития атеросклероза, ИБС, ИМ. На основании полученных фундаментальных данных о роли ключевых сигнальных молекул – регуляторов функций эндотелия (интерлейкины, хемокины, молекулы адгезии, тканеспецифические микроРНК, пептидные факторы) создаются биологически активные вещества – таргетно регулирующие функции эндотелия сосудов и препятствующие развитию ССП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Секция атеросклероза ВНОК, 2005. 32 с.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Секция ишемической болезни сердца ВНОК, 2004. 37 с.
3. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2-й пересмотр. ВНОК, 2004. 28 с.
4. Башкирёва А.С., Артамонова В.Г. Пептидергическая коррекция невротических состояний у водителей грузового автотранспорта // Успехи геронтологии. 2012. Т. 25. № 4. С. 718–728.
5. Белоусов С.С., Новиков И.И. Роль молекулярно-иммунологических нарушений в патогенезе инфаркта миокарда и их модуляции в клинической практике // Медицинский альманах. 2010. Т. 11. № 2. С. 66–69.
6. Ванюшин Б.Ф. Материализация эпигенетики, или небольшие изменения в ДНК с большими последствиями // Химия и жизнь. 2004. № 2. С. 32–37.
7. Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12. № 1. С. 40–45.
8. Коробов Г.А., Сазонова М.А., Собенин И.А. и др. Ишемическая болезнь сердца: регулирование с помощью микроРНК // Кардиологический вестник. 2011. Т. 6. № 18. С. 5–10.
9. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В. и др. Гипоксическое прекондиционирование, как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца // Ангиология и сосудистая хирургия. 2011. Т. 17. № 3. С. 27–36.
10. Морозов В.Г., Рыжак Г.А., Малинин В.В., Рутковская В.Н. Цитогены. Биологически активные добавки к пище // Методические рекомендации. СПб.: Коста, 2011. 40 с.
11. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. Сигнальные молекулы: место в персонализированной диагностике, лечении и профилактике социально значимых заболеваний // Молекулярная медицина. 2012. № 5. С. 4–8.
12. Рыжак А.П., Кузник Б.И., Рутковская В.Н. и др. Антиатеросклеротическое действие пептидного герпротектора // Успехи геронтологии. 2012. Т. 25. № 1. С. 139–143.
13. Титов В.Н. Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и экологии // Успехи соврем. биологии. 2009. Т. 129. № 2. С. 124–143.
14. Уразалина С.Ж., Бойцов С.А. Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 1. № 12. С. 40–45.
15. Федорева Л.И., Киреев И.И., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Проникновение коротких флуоресцентно-меченных пептидов в ядро в клетках HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибонуклеотидами и ДНК in vitro // Биохимия. 2011. Т. 76. Вып. 11. С. 1505–1516.
16. Федорева Л.И., Смирнова Т.А., Коломийцева Г.Я. и др. Взаимодействие коротких пептидов с FITC-мечеными гистонами пшеницы и их комплексами с дезоксирибонуклеотидами // Биохимия. 2013. Т. 78. Вып. 2. С. 230–242.
17. Хавинсон В.Х. Молекулярные основы пептидергической регуляции старения. СПб.: Наука, 2011. 50 с.
18. Хавинсон В.Х. Тканеспецифическое действие пептидов // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2001. Т. 132. № 8. С. 228–229.
19. Хавинсон В.Х., Соловьев А.Ю., Линькова Н.С. и др. Механизм биологической активности коротких пептидов: проникновение в клетку и эпигенетическая регуляция экспрессии генов // Усп. соврем. биол. 2013. Т. 133. № 3. С. 310–316.
20. Хавинсон В.Х., Бондарев И.Э., Бутогов А.А., Смирнова Т.Д. Пептид способствует преодолению лимита деления соматических клеток человека // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2004. Т. 137. № 5. С. 613–616.
21. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Полякова В.О. и др. Пептиды тканеспецифически стимулируют диффе-

- ренцировку клеток при их старении // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2012. № 1. С. 34–37.
22. Хавинсон В.Х., Соловьёв А.Ю., Жилинский Д.В. и др. Эпигенетические аспекты пептидергической регуляции старения // Успехи геронтологии. 2012. Т. 25. № 1. С. 11–23.
 23. Хавинсон В.Х., Соловьёв А.Ю., Жилинский Д.В. и др. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции старения // Успехи геронтологии. 2012. Т. 25. № 1. С. 11–16.
 24. Хавинсон В.Х., Федорева Л.И., Ванюшин Б.Ф. Сайт-специфическое взаимодействие коротких пептидов с ДНК модулирует действие эукариотических эндонуклеаз // Бюл. эксп. биол. мед. 2011. Т. 151. № 1. С. 76–81.
 25. Хавинсон В.Х., Чернова А.А., Шатаева Л.К. Влияние регуляторных пептидов на транскрипцию генов // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2003. Т. 136. № 9. С. 328–330.
 26. Черепашин Д.И., Базылев В.В., Евтюшкин И.А. и др. Современные маркеры в диагностике атеросклероза // Ишемическая болезнь сердца. 2012. № 3. С. 26–29.
 27. Шайхутдинова Э.Р. Экспериментальное исследование кардиопротекторных эффектов новых синтетических аналогов энкефалинов. Автореф. Дис. канд. мед. наук. Томск: Институт биоорганической химии им. Академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 2013. 21 с.
 28. Шайхутдинова Э.Р., Боброва И.А., Хохлова О.Н. и др. Фармакологические подходы к повышению устойчивости миокарда на модели острого инфаркта у крыс CD // Биомедицина. 2012. № 1. С. 102–105.
 29. Bonauer A., Carmona G., Iwasaki M. et al. MicroRNA-92a Controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice // Science. 2009. Т. 324. № 5935. P. 1710–1713.
 30. Cobble M. Coronary heart disease in women // J. Fam Pract. 2014. Vol. 63. № 2. P. 9–14.
 31. Cournot M., Taraszkiwicz D., Cambou J.P. et al. Additional prognostic value of physical examination, exercise testing, and arterial ultrasonography for coronary risk assessment in primary prevention // АНЖ. 2009. V. 158. № 5. P. 845–851.
 32. Dickson E.W., Ludwig P.S., Ackermann L.W. et al. Met5-enkephalin-Arg6-Phe7 (MEAP): a cardioprotective hormonal opioid // Acad Emerg Med. 2006. Т. 13. № 8. P. 813–819.
 33. Douvaras P., Antonatos D.G., Kekou K. et al. Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction // Cardiology. 2009. V. 114. № 1. P. 11–18.
 34. Firouzi M., Ramanna H., Kok B. et al. Association of Human Connexin40 Gene Polymorphisms With Atrial Vulnerability as a Risk Factor for Idiopathic Atrial Fibrillation // Circulation Research. 2004. V. 95. P. 29.
 35. Fish J.E., Santoro M.M., Morton S.U. et al. Deepak Srivastava miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity // Dev Cell. 2008. V. 15. № 2. P. 272–284.
 36. Ghosh G., Indira V. Subramanian, Neeta Adhikari et al. Hypoxia-induced microRNA-424 expression in human endothelial cells regulates HIF- α isoforms and promotes angiogenesis // J. Clin. Invest. 2010. V. 120. № 11. P. 4141–4154.
 37. Gross G. Role of opioids in acute and delayed preconditioning // J. Mol. Cell. Cardiol. 2003. V. 5. P. 709–718.
 38. Guan A., Gong H., Ye Y., Jia et al. Regulation of p53 by jagged1 contributes to angiotensin II-induced impairment of myocardial angiogenesis // PLoS One. 2013. V. 8. № 10. P. 1345–1349.
 39. Hagendorff A., Schumacher B., Kirchhoff S. et al. Conduction disturbances and increased atrial vulnerability in Connexin 40-deficient mice analyzed by transesophageal stimulation // Circulation. 1999. V. 99. № 11. P. 1508–1515.
 40. Harada M., Luo X., Murohara T. et al. MicroRNA Regulation and Cardiac Calcium Signaling: Role in Cardiac Disease and Therapeutic Potential // Circ Res. 2014. V. 114. № 4. P. 689–705.
 41. Hu S., Huang M., Li Z. et al. MicroRNA-210 as a novel therapy for treatment of ischemic heart disease // Circulation. 2010. № 122. P. 124–131.
 42. Hua Z., Qing Lv., Ye W. et al. MiRNA-directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia // PLoS One December. 2006. № 1. P. 1–13.
 43. Jackson K.E., Farias M., Stanfill A.S. et al. Transient arterial occlusion in the canine sinoatrial node and improves vagal bradycardia // Auton. Neurosci. Basic Clin. 2001. V. 256. P. 84–92.
 44. Ji R., Cheng Y., Yue J. et al. Dean and chunxiang zhang microRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of microRNA in vascular neointimal lesion formation // Circ Res. 2007. V. 100. P. 1579–1588.
 45. Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S., Polyakova V.O. et al. Tetrapeptide H-Ala-Glu-Asp-Arg-OH Stimulates Expression of Cytoskeletal and Nuclear Matrix Proteins. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine (Cell Technologies in Biology and Medicine). 2012. № 2. P. 559–562.
 46. Khavinson V.Kh., Solovyova D.V. Genetic predisposition to the ischemic heart disease in the elderly // The Gerontologist. Special issue 1. 1999. V. 39. P. 150.
 47. Kuznik B.I., Linkova N.S., Tarnovskaya S.I. et al. Cytokines and Regulatory Peptides: Age-Related Changes, Atherosclerosis, and Thrombotic Diseases // Advances in Gerontology. 2013. V. 3. № 4. P. 243–254.

48. Lee W.H. et al. Prevalence of foam cells and helper-T cells in atherosclerotic plaques of Korean patients with carotid atheroma // *The Korean J. of Int. Med.* V. 15. № 2. P.117–121.
49. Lagos-Quintana M., Rauhut R., Yalcin A. et al. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Curr. Biol.* 2002. T. 12. № 9. P. 735–739.
50. Li Y., Song Y.-H., Li F. et al. MicroRNA-221 regulates high glucose induced endothelial dysfunction // *Biochem Biophys Res Commun.* 2009. Vol. 381. № 1. P. 81–83.
51. Lu Y., Thomson J.M., Yuen H., Wang F. et al. Hogan Transgenic over-expression of the microRNA miR-17–92 cluster promotes proliferation and inhibits differentiation of lung epithelial progenitor cells // *Dev Biol.* 2007. Vol. 310. № 2. P. 442–453.
52. Mathers P., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.* 2006. T. 3. № 11. P. 1655–1661.
53. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice // *Circulation* 2003. V. 107. P. 499–511.
54. Roldán V., Vilchez J.A., Manzano-Fernández S. et al. Usefulness of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Stroke Risk Prediction in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation // *Stroke.* 2014.
55. Taguchi A., Yanagisawa A., Tanaka M. et al. Identification of hypoxia-inducible factor-1a as a novel target for miR-17–92 MicroRNA Cluster // *Cancer Res.* 2008. № 68. P. 5540–5545.
56. Wang P.H., Lee D.Y., Deng Z. et al. MicroRNA miR-328 regulates zonation morphogenesis by targeting CD44 expression // *PLoS One* June. 2008. V. 3. № 6. P. 1–14.
57. Wang S., Aurora A.B., Johnson B.A. An endothelial-specific microRNA governs vascular integrity and angiogenesis // *Dev Cell.* 2008. T. 15. № 2. P. 261–271.
58. Wang Z., Luo X., Lu Y., Yang B. MiRNAs at the heart of the matter // *J. Mol. Med.* 2008. № 86. P. 771–783.
59. Weber P., Meiler S., Döring Y. et al. CCL17-expressing dendritic cells drive atherosclerosis by restraining regulatory T cell homeostasis in mice // *J. Clin. Invest.* 2011. T. 121. № 7. P. 2898–2910.
60. Wu F., Yang Z., Li G. Role of specific microRNAs for endothelial function and angiogenesis // *Biochem Biophys Res Commun.* 2009. T. 386. № 4. P. 1–11.
61. Yu S., Li G. MicroRNA expression and function in cardiac ischemic injury // *J. Cardiovas. Transl. Res.* 2010. T. 3. № 3. P. 241–245.

Поступила в редакцию
1.02.2014 г.

Molecular Mechanisms of Cardiovascular Disease

V. Kh. Khavinson^{1,2,3}, N. S. Linkova^{2,4}, E. A. Morozova^{2,4},
E. O. Gutop², E. V. Elashkina²

¹*Pavlov Institute of Physiology RAS,*

²*Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology,*

³*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,*

⁴*St. Petersburg State Polytechnical University*

There are the point of molecular personified medicine view the applied importance of studying the expression of a variety of genetic and epigenetic factors (*miRNAs*, chemokines, cytokines, adhesion molecules, proliferation and apoptosis factors of vessel endothelium) as an innovative approach to the diagnostics and treatment of atherosclerosis, coronary heart disease, myocardial infarction. The review has described the data, which is connected with development new biological active vaso- and cardioprotective substances on the peptides base. These substances can regulate the expression of signaling molecules – the molecular markers of cardiovascular diseases.

Key words: signaling molecules, peptides, microRNA, predictive medicine, cardiovascular disease.