

УДК 616.13-004.6-092+616.379-008.64

## Сахарный диабет и атеросклероз: эпигенетические механизмы патогенеза. Обзор литературы

Л.К. Соколова, В.М. Пушкарев, Е.И. Ковзун, В.В. Пушкарев, Н.Д. Тронько

*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атеросклероз, сахарный диабет, эпигенетические модификации, микроРНК

Пациенты с сахарным диабетом (СД) характеризуются возрастанием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Особенностью СД, способствующего этому, является ускоренное развитие атеросклероза (АС) [56]. Ключевым событием, инициирующим атерогенез, считают эндотелиальную дисфункцию (ЭД), которая может возникнуть в результате СД, артериальной гипертензии, повышенного уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме. Увеличение проницаемости эндотелия ведет к накоплению путем диффузии апоВ-содержащих ЛПНП, взаимодействующих с внеклеточным матриксом (ЕСМ), что удерживает их в стенке сосуда, где ЛПНП подвергаются окислению с помощью активных форм кислорода (АФК). Окисленные ЛПНП (оЛПНП) затем стимулируют эндотелиальные клетки (ЭК), усиливая образование молекул клеточной адгезии (ICAM1, Р-селектин, E-selectin, VCAM1), белков хемотаксиса, факторов роста и подавляя продукцию оксида азота (NO). Моноциты, происходящие из костного мозга или селезенки, рекрутируются из крови в интиму, привлекаемые хемокинами (CCL2), с соответствующими рецепторами CCR2, CCR5, CX3CR1, которые экспрессируются эндотелием [53]. В субэндотелиальном пространстве внутренней оболочки, моноциты дифференцируются в макрофагов, которые захватывают оЛПНП в стенку сосуда путем фагоцитоза через рецепторы-скавенджеры [71]. Поглощение оЛПНП приводит к накоплению капель холестерина в цитоплазме макрофа-

гов, создавая канонические пенистые клетки, характерные для ранних атеросклеротических образований. Т-клетки, в частности CD4+ Th1-клетки, также мобилизуются в ранние очаги повреждения сосудов и распознают аутоантигены, в том числе оЛПНП и HSP60. Th1-клетки, продуцируют интерферон  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), активирующий макрофаги, что ведет к выработке цитокинов и хемокинов, активации тромбоцитов, усилению воспаления. Секреция воспалительных цитокинов макрофагами стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. ГМК интимы продуцируют ЕСМ, который дает начало образованию фиброзной крышки. Такой комплекс бляшки подвержен дестабилизации, разрушению и наложению тромбоза, что может привести к острой окклюзии сосудов [40]. Атеросклеротические бляшки при СД характеризуются усиленной кальцификацией, образованием некротических ядер, наличием рецепторов для конечных продуктов гликозилирования. Увеличивается также количество заживленных бляшек с разрывами и перестроек сосудов [56]. Эти особенности могут способствовать развитию более тяжелого АС.

### Эпигенетические механизмы

Хроническая гипергликемия при СД 2-го типа вызывает низкоуровневое воспаление, приводящее к ЭД. Все больше данных свидетельствуют о том, что эпигенетические модификации участвуют в инициации, поддержке и прогрессировании макро- и микрососудистых ос-

Пушкарьов Володимир Михайлович, д. біол. н., гол. наук. співр. відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69. Тел.: +380 (44) 468-89-98, +380 (44) 254-12-40 E-mail: pushkarev.vm@gmail.com

ложнений СД [50]. Действие гипергликемии вызывает эпигенетические изменения, которые могут стать необратимыми – так называемая метаболическая память. Повреждения сосудов при хронической гипергликемии связаны с избытком АФК. Другие механизмы включают образование AGE, активацию PKC, а также накопление полиолов и гексозаминов. Вместе они активируют несколько воспалительных каскадов и, в первую очередь, ядерный фактор  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), который контролирует регуляцию и экспрессию провоспалительных генов, а также индуцирует секрецию цитокинов и других провоспалительных белков [2, 56]. Однако все известные сигнальные пути не объясняют патофизиологию сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при СД. Даже описание полиморфизма генов, с использованием полногеномного поиска ассоциаций мало повлияло на прогнозирование риска развития этих осложнений. Эпигенетические изменения – метилирование ДНК, образование некодирующих РНК (нкРНК) и посттрансляционные изменения (PTM) гистонов, играют важную роль в активности генов. Эпигеномика включает все изменения в ДНК и хромосомах, влияющие на транскрипцию. Получены данные, подтверждающие роль эпигенетики в дерегуляции  $\beta$ -клеток у больных СД, а также в процессах воспаления, окислительном стрессе и ЭД, характерных для ССО при СД [50]. Эпигенетика изучает наследуемые изменения экспрессии генов, которые происходят без изменений последовательности ДНК. ДНК свернута в хроматин белками гистонов и другими факторами сборки хроматина. Гистоны считались структурными элементами хроматина, но затем установили, что они влияют на экспрессию генов при переходе из активного (эухроматин) в неактивное (гетерохроматин) состояние. Эпигенетические модификации объединяют как не наследуемые изменения, которые позволяют клеткам адаптироваться к внезапным изменениям окружающей среды, так и наследуемые – в ответ на длительно действующие стимулы [50].

### Метилирование ДНК

Метилирование – перенос метильной группы ДНК-метилтрансферазами (DNMT) от S-аденозиметионина к нуклеотидам ДНК – цитозину в позиции С5 кольца или аденину [29]. ДНК метилируется в основном по специфическим динуклеотидным сайтам в геноме – CpG-островкам.

В нормальных клетках по всему геному человека большинство динуклеотидов CpG метилированы, в то время как CpG-островки, содержащие длинные участки CpG, обычно свободны. Такие состояния клеток, как дифференциация или импринтинг, могут вызвать метилирование CpG-островков промоторов, что приводит к репрессии генов [26]. Гипометилирование ДНК связано с активацией, гиперметилирование ДНК может приводить к молчанию генов.

Все больше данных свидетельствует о том, что изменения паттерна метилирования ДНК наблюдаются при инициации и развитии АС. На животных моделях аберрантное метилирование ДНК наблюдалось до поражений сосудов [72]. Полногеномный анализ выявил снижение метилирования геномной ДНК человека при атеросклеротических поражениях. К генам с измененным паттерном метилирования ДНК, связанным с АС, относятся: рецепторы эстрогенов ER $\alpha$  и ER $\beta$ , супероксиддисмутаза SOD3, apoE, рецептор ЛПНП. У больных АС были идентифицированы также гены *COL15A1*, *HECA*, *EBF1* и *NOD2*, которые были гипометилированы, в то время как гены *SLC16A3*, *MAP4K4* и *ZEB1* – гиперметилированы [69, 72]. При заболевании венечных артерий наблюдалось гиперметилирование в промоторе гена *DDAH2* в эндотелиальных клетках-предшественниках (ЭКП), что может нарушать их функцию [47]. Факторы риска ССЗ также могут способствовать развитию АС через эпигенетические механизмы. Повышенная концентрация гомоцистеина в плазме может привести к гипометилированию ДНК. Другой фактор риска АС – ЛПНП, подавляют экспрессию эндотелиального KLF2 (Krüppel-like factor 2) в результате метилирования ДНК, что приводит к ЭД [31]. KLF2 является транскрипционным фактором, который необходим для эндотелийзависимого гомеостаза сосудов. Метилирование важно для регуляции экспрессии воспалительных цитокинов. Так, липополисахариды снижают метилирование промотора фактора некроза опухоли (TNF) и увеличивают экспрессию фактора в макрофагах. Интерлейкин-6 (IL-6) оказывает влияние на метилирование ДНК, индуцируя экспрессию гена DNMT1. Кроме влияния на DNMT, IL-6 может вызывать ингибирование SOCS (супрессоры сигналинга цитокинов) посредством гиперметилирования [75].

MMP участвуют в регуляции целостности ECM и процесса ремоделирования сосудов.

Избыток MMP способствует развитию АС, ускоряя образование бляшек и их разрывов. Повышенные уровни MMP в плазме рассматриваются как потенциальные биомаркеры АС. Метилирование ДНК может влиять на экспрессию генов MMP и формирование внеклеточного матрикса [75].

Кровоток вызывает напряжение сдвига на сосудистых стенках. Однонаправленное, ламинарное напряжение сдвига (LS) или стабильный поток (s-flow) характерен для нормальной функции сосудов, тогда как нарушенный поток (d-flow), характеризующийся низким и реверсивным осцилляторным напряжением сдвига (OS), вызывает ЭД и АС. Паттерн экспрессии генов ЭК изменяется при воздействии d-потока, сравнительно с s-потоком [12]. АС преимущественно развивается в областях с d-потоком, где дисфункциональный фенотип ЭК инициирует и поддерживает накопление бляшек. Известно, что ДНК-метилтрансферазы регулируются напряжением сдвига, и что они контролируют экспрессию эндотелиальных генов, а также развитие АС. Поток крови регулирует транскрипцию KLF4 в ЭК аорты через метилирование ДНК, опосредованное DNMT3A [24]. KLF4 – один из медиаторов функции эндотелия, поддерживающий противовоспалительное состояние ЭК в условиях стабильного потока. D-поток усиливает экспрессию DNMT3A, гиперметилирующей промотор KLF4, что снижает связывание с MEF2 (myocyte enhancer factor-2) и подавляет транскрипцию KLF4. Ингибиторы DNMT – 5-AZA и RG108 препятствовали индуцированной d-потоком гиперэкспрессии CCL2 и потери мишеней KLF4 – эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и тромбомодулина. Доказано, что d-поток может вызвать изменения метилирования ДНК, влияющие на генную экспрессию глобально и способствующие АС, регулируя DNMT-зависимое метилирование ДНК по всему геному. Анализ генов, гиперметилованных в своих промоторных областях, выявил таких 11: *HoxA5*, *Klf3*, *Tmem184b*, *Adamts15*, *Cmkr11*, *Pkp4*, *Acvr11*, *Dok4*, *Spry2*, *Zfp46* и *F2r11*. Пять из них (*HoxA5*, *Klf3*, *Cmkr11*, *Acvr11* и *Spry2*) содержат cAMP-респонсивные элементы (CRE) в своих промоторах. *HoxA5* и *Klf3* кодируют транскрипционные факторы, и статус метилирования этих локусов может служить в качестве механо-чувствительного переключателя экспрессии генов [12]. Таким образом, d-поток контролирует паттерн

эпигеномного DNMT-зависимого метилирования ДНК, изменяет экспрессию эндотелиальных генов и индуцирует АС. Метилирование ДНК также может влиять на модификации гистонов через взаимодействие DNMT с гистон-метилтрансферазами и деацетилазами.

### Посттрансляционные модификации гистонов

Гистоны – белки, окружающие ДНК, образуя тетрамерную структуру, нуклеосому. Описаны пять семейств гистонов: H1, H2A, H2B, H3 и H4. Гистоны играют важную роль в эпигенетике, регулируя экспрессию генов. N-концевая часть гистонов подвергается посттрансляционным модификациям (PTM): ацетилированию, метилированию, убиквитинизации, SUMO-илированию, фосфорилированию, изменяющим структуру хроматина и связывание факторов транскрипции с ДНК [3]. PTM гистонов также участвуют в регуляции экспрессии генов, формируя якорные участки для коактиваторов, ко-супрессоров и других регуляторных белков хроматина [72]. Известно, что модификации гистонов участвуют в модуляции экспрессии генов, вовлеченных в патогенез АС. Так, экспрессия eNOS регулируется модификациями гистонов. В ЭК основной промотор eNOS и проксимальные кодирующие участки контактируют с ацетилированными гистонами H3 и H4 и, метилированным по 4 лизину, гистоном H3. Окисленные ЛПНП уменьшают ацетилирование H3 и H4 и диметилирование H3K4, одновременно увеличивая триметилирование H3K9 промотора eNOS, что подавляет транскрипцию eNOS и нарушает функцию эндотелия [13]. ЛПНП также приводят к ЭД через угнетение экспрессии KLF2. Этот эффект опосредуется EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) – метилтрансферазы гистонов, метилирующей промотор KLF2 [31]. Пролиферация ГМК сосудов играет одну из ключевых ролей в процессе АС. Почти все маркерные гены ГМК содержат в последовательности ДНК своих промоторов CA<sub>2</sub>G-боксы, который имеет большое значение для транскрипции. Показано, что способность SRF (serum response factor) и его кофактора миокардина связывать и активировать CA<sub>2</sub>G-элементы маркерных генов ГМК, регулируется ацетилированием гистонов [42], уровень которого определяется противодействием гистондеацетилаз (HDAC) и гистонацетилаз (HAT). HDAC играют важную

роль в регуляции гомеостаза клеток сосудов, и их дерегуляция может быть частично ответственной за патогенез АС [16]. HDAC3 необходима для поддержания целостности эндотелия, и ее выключение приводит к АС и разрывам сосудов у ароЕ-дефицитных мышей. HDAC3 также играет важную роль в эндотелиальном воспалении. Подавление деацетилазы в ЭК может ингибировать экспрессию VCAM-1, индуцированную TNF- $\alpha$ , что приводит к снижению адгезии моноцитов к эндотелию. Сверхэкспрессия непроцессированной изоформы HDAC7 (HDAC7u) может подавлять пролиферацию ГМК за счет ингибирования циклина D1 и остановки клеточного цикла [72, 76]. Кроме того, HDAC7 контролирует рост ЭК, взаимодействуя и модулируя транслокацию  $\beta$ -катенина, что удерживает ЭК от деления. HDAC2 деацетирует CIITA (class II transactivator) – медиатора вызванного макрофагами хронического воспаления и инициированного ГМК ремоделирования сосудов, нарушая его взаимодействие с регуляторным фактором X5 и противодействуя транскрипционной активности CIITA в макрофагах и ГМК [30]. HDAC2 может задерживать атерогенный процесс, блокируя активацию Т-клеток и стабилизируя атеросклеротические бляшки. Экспрессия митохондриального адаптера p66Shc в эндотелии негативно регулируется SIRT1, гистондеацетилазой III класса. Сверхэкспрессия SIRT1 снижала связывание ацетилированного гистона H3 с промоторной областью p66Shc, ингибирование SIRT1 вызывало обратный эффект [77].

В то же время, в культивируемых ЭК, LS инактивирует HDAC, активирует HAT, индуцирует ацетилирование гистонов H3/H4 и фосфорилирование H3, что регулирует eNOS и ключевые транскрипционные факторы ЭК – KLF2, KLF4 с помощью MEF2. OS, напротив, вызывает избыточную экспрессию HDAC, ингибирование которой предотвращает вызванную OS пролиферацию и воспаление ЭК *in vivo* и *in vitro* [12]. В сути таких противоречивых эффектов HDAC еще предстоит разобраться.

### Некодирующие РНК

Некодирующие РНК – функциональные РНК, которые не транслируются в полипептиды. Они представлены двумя формами, участвующими в эпигенетических механизмах: микроРНК, длиной 20–22 нуклеотидов и длинными некодирующими РНК (нкРНК) – более 200 нуклеотидов

[50]. Эти РНК регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, воздействуя на нетранслируемые 3'-участки матричной РНК (мРНК) и влияя на их трансляцию, деградацию или секвестрацию. МикроРНК регулируют до 90 % генов [18]. Функция нкРНК до конца не выяснена. Есть данные, что они регулируют структуру хроматина и организуют белковые комплексы на хромосомах, а также активируют транскрипцию на дистальных промоторах [48, 50]. МикроРНК влияют на развитие АС, регулируя различные клеточные процессы, включая воспаление, регенерацию клеток и липидный обмен. При каноническом биогенезе первичные транскрипты микроРНК 500–3000 нуклеотидов со шпилькой процессируются комплексом рибонуклеазы III (Drosha) и кофактора Pasha (DGCR8), формируя в ядре предшественники микроРНК [7, 41], которые после переноса в цитоплазму при помощи RanGTP/Exportin 5, превращаются другой РНКазой III – Dicer в микроРНК-гетеродуплексы. Дуплекс микроРНК загружается в пре-RISC (RNA-induced silencing complex) и подвергаются отбору. В зрелом RISC цепь микроРНК связывается с мРНК и ингибирует трансляцию или опосредует ее деградацию [41]. Кроме того, микроРНК могут генерироваться неканоническими путями, независимыми от активности Drosha или Dicer (например, микроРНК-320 или микроРНК-451) [7]. МикроРНК воздействует на мРНК путем соединения специальных последовательностей микроРНК (нуклеотидов 2-8 на 5'-конце) и микроРНК-респонсивных элементов (MRE) в РНК. Хотя MRE чаще находятся в 3'-нетранслируемых областях (UTR) РНК-мишени, некоторые микроРНК могут связываться с мишенями посредством соединения с их кодирующими областями или 5'UTR. Основными мишенями микроРНК являются мРНК, но микроРНК могут воздействовать на широкий спектр молекул РНК, включая псевдогены, интергенные некодирующие РНК, рРНК, тРНК, малые ядерные РНК, а также другие микроРНК [46].

### Эндотелиальные клетки

ЭК распределены по всей ССС в виде монослоя и непосредственно подвержены действию гипергликемии. Эпигенетические изменения при ССО у пациентов с СД начинаются в эндотелии [4]. Даже временное воздействие гипергликемии может вызвать эпигенетические измене-

ния в промоторе р65-субъединицы NF-κB, в культивируемых клетках аорты. Гипергликемия также приводит к модификациям гистонов – увеличение H3K4 и снижение H3K9 в ЭК аорты. Количественные измерения РТМ гистонов и экспрессии генов показывают, что изменения являются глюкозозависимыми [4]. Обнаружено, что в ЭК человека в условиях гипергликемии, митохондриальный адаптер р66Shc эпигенетически активирован деметилированием CpG промотора и ацетилированием H3. Избыточная экспрессия продолжалась даже при возврате в условия нормогликемии и подавлялась только фармакологическими средствами [50].

Хотя факторы транскрипции, в частности NF-κB, играют важную роль в регуляции синтеза мРНК молекул, связанных с воспалением в ЭК, сигнальные пути регулируются также вне контроля транскрипции. Некодирующие РНК представляют собой новый класс внутри- и межклеточных сигнальных молекул, модулирующих воспаление в ЭК. В частности, показано, что микроРНК регулируют воспаление, модифицируя гены-мишени на разных уровнях трансдукции сигнала. NF-κB регулируется механизмами, связанными с микроРНК. Исследования *in vitro*, а также *in vivo* показали важную роль микроРНК в патологии АС. МикроРНК регулируют реакцию эндотелия, подавляя гены, кодирующие провоспалительные агонисты или их рецепторы. МикроРНК-125a/b-5p ингибирует экспрессию эндотелина-1, микроРНК-155 действует на рецептор ангиотензина II типа 1 (AT1R) и ослабляет активацию эндотелия ангиотензином [65], микроРНК-33 репрессирует ключевые гены, участвующие в метаболизме клеточного холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), окислении жирных кислот и метаболизме глюкозы. Дефицит микроРНК-33 снижает прогрессирование атеросклеротической бляшки у мышей apoE<sup>-/-</sup>. Мишенью некоторых микроРНК является DNMT, что прямо или косвенно регулирует уровень метилирования ДНК, способствуя патогенезу АС. Так, микроРНК-29b непосредственно выключает DNMT3a и DNMT3b путем отжига с 3'UTR их генов и вызывает глобальное гипометилирование ДНК. МикроРНК-152 подавляет DNMT1, которая влияет на метилирование промотора гена эстрогенового рецептора (ERα), усиливая его экспрессию [72]. МикроРНК-126 кодируется 7 экзонами гена *Egfl7* и интенсивно экспрессируется в ЭК. МикроРНК-126-3p регулирует

целостность сосудов и ангиогенез путем воздействия на Sprd-1 (sprouty-related, EVH1 domain-containing protein 1) и PIK3R2 (phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit beta). Кроме того, микроРНК-126-3p регулирует воспаление сосудов, действуя в ЭК на VCAM1 [46]. МикроРНК участвуют в модуляции ЭД, например, микроРНК-10a, которая ингибирует ряд провоспалительных генов в ЭК, включая VCAM-1, E-селектин и сигнальный каскад NF-κB. МикроРНК-10a подавляет активацию NF-κB, воздействуя на два фактора, вовлеченные в активацию комплекса IKK/IκB, – TAK1 и β-TRC (β-transducin-repeat containing gene), предотвращая фосфорилирование IκBα [65]. Этот каскад также модулируется микроРНК-181b, мишенью которой является KPNA4 (importin subunit alpha-4), белок, необходимый для транслокации NF-κB в ядро. МикроРНК-126, микроРНК-31 и микроРНК-17-3p регулируют воспаление сосудов, контролируя экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина [1]. МикроРНК-126 – фактор противодействующий ЭД. Она преимущественно экспрессируется в ЭК и может действовать как отрицательный модулятор сосудистого воспаления за счет снижения индуцированной TNF-α экспрессии VCAM-1 [72]. Напряжение сдвига также регулирует активацию ЭК посредством микроРНК. Атеропротекторный ламинарный поток снижает образование микроРНК-92a, увеличивая экспрессию мишеней этой микроРНК, таких как KLF2 или KLF4 [14].

Миграция и пролиферация ЭК – важные процессы для патогенеза АС. В них участвует микроРНК-21, экспрессия которой возрастает в ЭКП при гипоксии. При этом активируется каскад трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor-β, TGF-β) и подавляется деление клеток прямым воздействием на WW-домен-содержащий белок-1 [18]. МикроРНК-21, экспрессируемая в ЭК, является первым членом семейства онко-микроРНК. Мишенями микроРНК-21 являются член семейства Rho B (Ras homolog B), PTEN (phosphatase and tensin homolog), PPARα (peroxisome proliferator-activated receptor-α) в ЭК и Sprouty 1 и 2, PDCD4 (programmed cell death protein 4), Vcl-2, рецепторы TGF-β 2-го типа, MEF2C в других типах клеток [65]. МикроРНК-21 способствует клеточной пролиферации и подавляет апоптоз в клетках поврежденной сонной артерии крысы посредством влияния на PTEN [72].

МикроРНК-126 также необходима для поддержания пролиферативной способности ЭК сосудов. МикроРНК-126-5p подавляет ингибитор рецептора Notch1 – DLK1 (Delta-like 1 homolog), усиливая пролиферацию эндотелия после травмы или гиперлипидемического стресса. Она же защищает от повреждений артериального дерева у мышей, проявляя атеропротекторный эффект [54]. МикроРНК-495 может стимулировать пролиферацию ЭК и ингибировать апоптоз путем подавления CCL2, который способствует АС, рекрутируя моноциты в атеросклеротические бляшки и индуцируя апоптоз ЭК [18]. МикроРНК-155 значительно уменьшает способность ЭК к миграции, действуя на AT1R. К тому же, микроРНК-155 и кластер микроРНК-221/222 подавляют экспрессию VCAM1, CCL2 и FLT1 и уменьшают адгезию Jurkat Т-клеток к ЭК активированным ангиотензином II (АТII), влияя на ключевой фактор транскрипции эндотелия – Ets-1, контролирующей гены, участвующие в воспалении и формировании сосуда [79]. МикроРНК-150 может служить сигнальной молекулой, опосредующей межклеточную коммуникацию при регулирования миграции. Повышение количества экзогенной микроРНК-150 снижает экспрессию транскрипционного фактора с-Myb и усиливает клеточную миграцию [74]. Несколько микроРНК могут влиять как на пролиферацию, так и на миграцию ЭК. Так, микроРНК-152 непосредственно действует на металлопептидазу ADAM17 – фермент, расщепляющий пре-TNF- $\alpha$ , и ингибирующий клеточную пролиферацию и миграцию ЭК пупочной вены. Уровни циркулирующей микроРНК-152 у больных АС ниже, чем в контроле [64]. Количество микроРНК-135b-5p и микроРНК-499a-3p значительно возрастает у пациентов с АС венечной артерии. Эти микроРНК подавляют фактор транскрипции MEF-2C и способствуют делению и миграции ЭК [68].

МикроРНК регулируют экспрессию белков межклеточных соединений ЭК и контролируют целостность их структуры. Основными компонентами плотных соединений являются клаудины и окклюдин. Белки плотных соединений положительно регулируются микроРНК-126, микроРНК-107 и микроРНК-21 и негативно – микроРНК-181a, микроРНК-98 и микроРНК-150. Нарушение регуляции экспрессии этих белков микроРНК сопровождается ишемией артерий и другими заболеваниями сосудов [80]. Ос-

новными компонентами адгезивных соединений являются VE-кадгерин,  $\beta$ -катенин, плакоглобин, P120 и винкулин. VE-кадгерин и  $\beta$ -катенин регулируются микроРНК-9, микроРНК-99b, микроРНК-181a, непосредственно влияя на стабильность комплекса VE-кадгерин- $\beta$ -катенин, а также на эмбриональный ангиогенез и развитие сосудов. Показано, что микроРНК-155 и микроРНК-126 регулируют PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1), влияют на прокатывание нейтрофилов и целостность ЭК-соединений. В фокальных адгезионных соединениях основными компонентами являются интегрин  $\beta$ 4, паксиллин и FAK (focal adhesion kinase). Интегрин  $\beta$ 4 регулируется микроРНК-184, микроРНК-205 и микроРНК-9. Паксиллин регулируется микроРНК-137, микроРНК-145 и микроРНК-218 в разных моделях. FAK регулируется микроРНК-7, микроРНК-138 и микроРНК-135 [80].

Старение ЭК приводит к ослаблению их функции, с последующей необратимой остановкой роста. Многие факторы, такие как деацетилаза SIRT1, АФК, eNOS, теломераза и ассоциированные с аутофагией гены, могут влиять на старение ЭК. SIRT1, уменьшая ацетилирование p53 и H3K56, предотвращает клеточное старение [60]. МикроРНК-217, которая экспрессируется в атеросклеротических поражениях человека, способствует сенесценции, формированию фенотипа старения и приводит к нарушению ангиогенеза путем ингибирования осей SIRT1-FoxO1 (Forkhead box O transcription factor 1) и SIRT1-eNOS в ЭК [41, 43]. МикроРНК-34a участвует в старении эндотелия путем подавления SIRT1. МикроРНК-34a также регулирует апоптоз ЭК через путь SIRT1-p53 и ингибирует опосредованный ЭКП ангиогенез. Известно, что АФК индуцируют клеточную гибель и старение. Продуктами реактивных соединений в ЭК являются митохондриальная дыхательная цепь, eNOS и оксидаза NADPH (NOX). NOX является основным источником АФК в ЭК [70]. Мишенью miR-146a, замедляющей старение в ЭК, является белок NOX4, который действует как кислородный сенсор и катализирует восстановление молекулярного кислорода до АФК, участвующих в формировании фенотипа сенесцентной клетки [61]. Старение ЭК связано с уменьшением экспрессии eNOS, продуцирующей атеропротектор NO. Показано, что микроРНК-155 снижает экспрессию eNOS и образование NO, связыва-

ясь с 3'UTR мРНК eNOS. IRS-1 и TNF- $\alpha$  ингибируют экспрессию eNOS за счет апрегуляции микроРНК-155. Ингибирование микроРНК-155 уменьшает продукцию АФК и повышает содержание NO за счет активации сигнального пути PI3K/Akt в ЭК микрососудов мозга человека [38]. МикроРНК-27b нарушает стабильность и активность eNOS и ингибирует продукцию NO в ЭК легочной артерии человека, подавляя PPAR $\gamma$ . С другой стороны, микроРНК-21 может усиливать фосфорилирование Akt, которая активирует eNOS в ЭК и приводит к повышению содержания NO за счет негативного регулирования PTEN [18].

Аутофагия – процесс самопереваривания клеток, опосредованный системой лизосом. При старении клеток эффективность аутофагии снижается и накапливаются внутриклеточные отходы. Исследования показали, что содержание микроРНК-216a отрицательно коррелирует с факторами аутофагии Beclin1 и ATG5 во время старения ЭК пупочной вены. Сверхэкспрессия микроРНК-216a подавляет аутофагию, вызванную оЛПНП в молодых ЭК, путем прямого воздействия на Beclin1. Напротив, ингибирование микроРНК-216a в старых ЭК сохраняет способность индуцировать защитную аутофагию в ответ на оЛПНП [44]. Высокожировая диета значительно активизирует микроРНК-30, что снижает защитные эффекты аутофагии в ЭК и ускоряет развитие АС у мышей apoE $^{-/-}$ , подавляя трансляцию Beclin1 [73]. В ЭКП от пациентов с СД 2-го типа микроРНК-130a, действуя на RUNX3 (runt-related transcription factor 3), уменьшает аутофагию и накопление аутофагосом, ингибируя Beclin1 и увеличивая количество антиапоптотического белка Bcl2 [67].

Имеются данные, что микроРНК секретируются ЭК и функционируют как сигнальные молекулы. Апоптотные тела, высвобождаемые из ЭК, обогащены микроРНК-126, которая передает паракринные анти-атеросклеротические сигналы. Моноциты секретируют микроРНК-15a, целью которой является с-Myb в ЭК. В ЭК кластерные гены микроРНК-143/145 могут быть трансаktivированы KLF2 в ответ на напряжение сдвига или статины. Эндотелиальные микроРНК передаются в виде внеклеточных везикул в ГМК, оказывая атеропротектное действие. Так, микроРНК-145 ингибирует пролиферацию ГМК, модулирует их сократимость, дифференцировку

и реакцию на повреждение, воздействуя на гены-мишени, такие как KLF4 и KLF5 [65, 72].

### Гладкомышечные клетки сосудов

Исследования на мышцах показали, что гипергликемия повышает экспрессию генов, кодирующих воспалительные факторы, и индуцирует проатерогенные реакции в ГМК сосудов. Показано, что в ГМК в условиях гипергликемии количество защитных эпигенетических маркеров H3K9me3 на промоторах воспалительных генов у мышей с СД снижалось. В первичных клетках сосудов человека, ацетилирование гистона H3 по остаткам лизина K9 и K14 также индуцируется гипергликемией. Кроме того, эти изменения связаны обратной корреляционной зависимостью с метилированием ДНК [51]. Показано также, что высокие уровни микроРНК-125b коррелировали со снижением H3K9me3 в промоторной области воспалительных генов, одновременно с увеличением экспрессии цитокинов [62].

Эволюции от жировых отложений до фиброзной атеромы способствует пролиферация ГМК в неоинтима. Дифференцировка и апоптоз клеток сосудов регулируется TGF- $\beta$ , который является известной мишенью микроРНК-26a [41]. Сигнальный путь TGF- $\beta$  играет важную роль в дифференцировке клеток, пролиферации, накоплении ECM и восстановлении тканей [66]. Семейство TGF- $\beta$  проявляет свои плеiotропные эффекты на ЭК через специфические рецепторы 1-го и 2-го типа и транскрипционные факторы Smad. МикроРНК-26a, воздействуя на Smad-1 и Smad-4, ингибирует дифференцировку и апоптоз, а также способствует пролиферации и миграции ГМК [32]. МикроРНК-599 подавляет пролиферацию и миграцию ГМК, а также ингибирует экспрессию PCNA (ядерного антигена пролиферирующих клеток) и Ki-67 посредством воздействия на мРНК TGF- $\beta$ 2. Увеличение количества TGF- $\beta$ 2 снимает индуцированное микроРНК-599 ингибирование пролиферации ГМК и экспрессии генов матрикса, включая коллаген I и V типов и протеогликан [66]. Деление клеток и их миграция могут быть инициированы белками, связанными с клеточным циклом, включая циклины, CDK и ингибиторы CDK, которые могут регулироваться микроРНК [28, 52]. МикроРНК-181b способствует пролиферации и миграции ГМК путем активации PI3K и MAPK. Сверхэкспрессия микроРНК-181b значительно

повышает содержание комплексов циклин D1-CDK4 и снижает уровень ингибиторов CDK (p21 и p27), что приводит к активации чекпойнтов G1/S и G2/M клеточного цикла [53]. Напротив, микроРНК-25 ингибирует пролиферацию ГМК воздействуя на CDK6. При этом экспрессию микроРНК-25 ингибирует TNF- $\alpha$  [52]. МикроРНК-365 также является антипролиферативным фактором, регулирующим деление и миграцию ГМК, блокируя G1/S переход воздействием на циклин D1. Некоторые стимулы (тромбоцитарный фактор роста-bb, ATII, сыворотка) могут способствовать пролиферации ГМК, понижая уровень микроРНК-365 [28]. Количество микроРНК-638, которая экспрессируется в ГМК, снижается после стимуляции PDGF. Дифференцирующая среда может усиливать экспрессию микроРНК-638 в ГМК. МикроРНК-638 ингибирует пролиферацию и миграцию ГМК путем влияния на сигнальный путь – ядерный рецептор NOR1/циклин D [33].

Окисленные ЛПНП играют важную роль в образовании пенных клеток и пролиферации, апоптозе, миграции и дифференцировке ГМК. Окисленные ЛПНП усиливают экспрессию IGF-2, но уменьшают экспрессию микроРНК-490-3p с последующей активацией ее генамишени – паппализина 1, усиливая протеолиз IGFBP4 (insulin-like growth factor binding protein 4). Все эти эффекты в итоге способствуют пролиферации ГМК [58].

Фактор стволовых клеток (SCF) – лиганд для протоонкогена c-Kit, активируется в ГМК после повреждения сосудов. Сверхэкспрессия SCF в клетках A10 индуцирует пролиферацию и миграцию. МикроРНК-34c был идентифицирован как новый модулятор, который ингибирует деление ГМК и неоинтиму, действуя на SCF. МикроРНК-34c уменьшает фосфорилирование ERK и увеличивает экспрессию KLF4, p21, p27 и Bax, что предполагает участие в регуляции ГМК сигнального пути SCF/ERK [9].

Металлопротеиназы (MMP), такие как MMP2/9, контролируют пролиферацию ГМК. Содержание MMP регулируется DNMT3b, метилтрансферазой, которая блокирует экспрессию этих генов. Показано, что микроРНК-29b активируется в ГМК, обработанных оЛПНП, и воздействует на MMP2, подавляя миграцию ГМК [41].

В ГМК IGF-1 активирует рецепторную тирозинкиназу IGF-1R, формируя сигналы для выживания и роста клеток, и является важным факто-

ром для поддержания стабильности бляшек при AC [59]. МикроРНК-133 может усиливать экспрессию IGF-1R, продлевая период полураспада его мРНК. У мышей apoE $^{-/-}$  ГМК из поздних атеросклеротических поражений характеризуются более низкими уровнями экспрессии микроРНК-133a/IGF-1R и ослаблением IGF-1-стимулированной пролиферации. Предшественник микроРНК-133a может усиливать деление ГМК, стимулированное IGF-1.

LRRFIP1 (leucine-rich repeat flightless-interacting protein 1) может регулировать работу тромбоцитов и влиять на клеточный цикл. LRRFIP1 является мишенью микроРНК-132, которая ингибирует пролиферацию ГМК через сигнальный путь LRRFIP1-ERK1/2. Сверхэкспрессия микроРНК-132 также ингибирует миграцию ГМК и индуцирует апоптоз. В модели поврежденной раны сонной артерии микроРНК-132 снижает экспрессию LRRFIP1 и пролиферацию неоинтими [8].

ГМК сосудистой стенки, окружающей пенные клетки и липидное ядро, характеризуются возможностью переключения с сократительного на синтетический фенотип. МикроРНК-143/145 является важным фактором для формирования сократительного фенотипа ГМК. МикроРНК-143/145-дефицитные мыши демонстрируют смещение от сократительных к синтетическим ГМК, а потеря сократительных способностей ГМК благоприятствует развитию поражения неоинтими. Процесс переключения модулируется микроРНК-145, способствующей сократительному фенотипу, за счет стимуляции образования KLF4 и миокардина [39]. Перегрузка оЛПНП в клетках сосудов может сопровождаться трансдифференцировкой в макрофагальный фенотип. Фиброатерома развивается в более сложную бляшку, часто характеризующуюся кальцификацией, которая регулируется в ГМК микроРНК-125b, действующей на фактор транскрипции остеобластов SP7 (Osterix) [19]. Усиление функции микроРНК-663 – модулятора фенотипической регуляции ГМК, заметно увеличивает экспрессию маркеров дифференцировки ГМК, таких как SM22 $\alpha$  (smooth muscle 22 $\alpha$ ), SMA (smooth muscle  $\alpha$ -actin), кальпонин и MYH11 (smooth muscle myosin heavy chain). МикроРНК-663 способствует развитию синтетического фенотипа ГМК путем воздействия на путь JunB/MYL9. Суперэкспрессия микроРНК-663 уменьшает повреждения неоин-



тимы на модели лигирования сонных артерий мышей [34]. Количество микроРНК-18a-5p возрастает в дифференцированных ГМК и модели повреждения раны сонной артерии крысы и снижается в дедифференцированных. Суперэкспрессия микроРНК-18a-5p снижает количество продукта ее гена-мишени – синдикана 4, увеличивает экспрессию Smad2, что приводит к экспрессии SMA и SM22 $\alpha$  [27]. Напротив, количество микроРНК-23b снижается в модели повреждения раны сонной артерии крысы. МикроРНК-23b также способствует экспрессии маркерных генов дифференцировки ГМК, таких как SMA и MYH11. Примечательно, что микроРНК-23b модулирует переключатель фенотипа ГМК *in vitro*, действуя на урокиназный активатор плазминогена, Smad3 и транскрипционный фактор FOXO4. Сверхэкспрессия микроРНК-23b заметно уменьшает гиперплазию неоинтимы в поврежденных артериях [23].

Артериальная кальцификация тесно связана с фенотипическим переходом ГМК в остеобластоподобные клетки, что является важным патологическим процессом АС, усиливающимся при СД. МикроРНК-133a была идентифицирована *in vitro*, как ключевой отрицательный регулятор, контролирующей трансдифференцировку ГМК в остеобластоподобные клетки воздействуя на Runx2 [36].

### Макрофаги

Поглощение липидов и воспалительные реакции в моноцитах/макрофагах при развитии бляшки регулируются микроРНК-155 и микроРНК-125a-5p. В результате уменьшается накопление пенистых клеток и жировых отложений в интиме, которые являются основным детерминантом развития бляшки и ее нестабильности. Правда, данные о микроРНК-155 неоднозначны, так как было также показано, что микроРНК-155 в макрофагах стимулирует экспрессию CCL2 и активность NF- $\kappa$ B [41].

МикроРНК могут способствовать дифференцировке моноцитов посредством комбинаторной регуляции. МикроРНК-155, микроРНК-222, микроРНК-424 и микроРНК-503, активируемые в процессе дифференцировки клеток THP-1, индуцированной PMA (форбол-12-миристан-13-ацетат), могут стимулировать как дифференцировку моноцитов, так и остановку клеточного цикла в экспериментах с избыточной экспрессией микроРНК [17]. Гемато-

поэтический дефицит микроРНК-155 уменьшает количество резидентных моноцитов и увеличивает долю воспалительных моноцитов в циркуляции. Напротив, микроРНК-199a-5p может ингибировать дифференцировку моноцитов в макрофаги на модели THP-1, действуя на активин А типа 1B (ACVR1B), который является положительным регулятором дифференцировки моноцитов. Даунрегуляция ACVR1B уменьшает фосфорилирование Smad2/3, что приводит к снижению экспрессии C/EBP $\alpha$  и ингибированию дифференцировки моноцитов/макрофагов [37]. В зависимости от сигналов микроокружения макрофаги поляризуются в два основных фенотипа: провоспалительный M1 (классически активированный макрофаг) и противовоспалительный M2 (альтернативно активированный макрофаг). МикроРНК-33 непосредственно контролирует поляризацию макрофагов путем воздействия на энергетический сенсор и ключевой интегратор гомеостаза клеточной энергии – AMP-активированную протеинкиназу, уменьшая окисление жирных кислот и поляризуя макрофаги в состояние M1. *In vivo* использование анти-микроРНК-33 на мышах с нокаутом рецепторов ЛПНП, содержащихся на высокожировой диете, приводит к накоплению в бляшках FOXP3+ Treg, атеропротекторных макрофагов M2 и тормозит развитие АС [49]. Сверхэкспрессия микроРНК-125a-5p уменьшает выражение фенотипа M1 и способствует экспрессии маркеров M2, действуя на транскрипционный фактор KLF13, который участвует в активации и воспалении Т-лимфоцитов [18].

Некоторые микроРНК связаны с воспалительными реакциями в макрофагах. Так, регуляторный тандем микроРНК-342-5p/микроРНК-155 усиливает воспалительную активацию макрофагов при АС [46]. Показано, что дефицит микроРНК-155 в лейкоцитах приводит к уменьшению размеров атеросклеротических бляшек и количества воспалительных макрофагов у мышей apoE $^{-/-}$  с частичной каротидной лигировкой, за счет апрегуляции фактора транскрипции Vcl6, подавляющего экспрессию CCL2 в макрофагах [46]. Повышенная экспрессия микроРНК-155 усиливает воспалительные реакции в макрофагах, влияя на SOCS-1 [11]. Нокаут микроРНК-155 у мышей apoE $^{-/-}$  ослаблял АС, подавляя воспалительные реакции макрофагов и усиливая выток холестерина, что формировало антиатерогенный профиль лейкоцитов. С

другой стороны, показано, что молчание эндогенной микроРНК-155 в оЛПНП-стимулированных клетках ТНР-1 значительно усиливает поглощение липидов, экспрессию скавенджер-рецепторов и секрецию цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ , за счет модуляции сигнального пути MyD88/NF- $\kappa$ B [22]. Сообщается также, что недостаточность гемопоэтических микроРНК-155 у мышей с гиперлипидемией приводит к увеличению размера атеросклеротических бляшек, снижению их стабильности, увеличению количества воспалительных макрофагов и экспрессии SOCS-1 в макрофагах без липидной нагрузки, но не в пенистых клетках [10]. Обнаружено, что микроРНК-155 проявляет антиатеросклеротический эффект, и ее количество значительно выше как у мышей с АС, так и у пациентов с ишемической болезнью сердца. МикроРНК-155 также подавляет синтез воспалительных цитокинов и ингибирует MAPK-каскад в оЛПНП-индуцированных макрофагах и у мышей apoE $^{-/-}$  [78].

С воспалительными реакциями макрофагов связаны еще несколько микроРНК. МикроРНК-342-5p, количество которой значительно увеличивается в макрофагах, может усиливать АС и нитрооксидативный стресс. Ее непосредственной мишенью является Akt1, экспрессию которой микроРНК-342-5p подавляет. Ингибирование Akt1 способствует экспрессии провоспалительных медиаторов (NOS2, TNF $\alpha$ , IL-6) в макрофагах за счет активирования микроРНК-155. Следовательно, микроРНК-342-5p способствует воспалительной активации макрофагов через зависимые от Akt1 и микроРНК-155 пути [63]. Длинная нкРНК – RP5-833A20.1 может снижать экспрессию анти-атеросклеротического ядерного фактора IA (NFIA) путем индукции экспрессии hsa-микроРНК-382-5p в клетках ТНР-1. Активация пути RP5-833A20.1/hsa-микроРНК-382-5p/NFIA увеличивает циркуляцию воспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF) С-реактивного белка и способствует формированию пенистых клеток [21]. И наоборот, микроРНК-146a, микроРНК-21 и микроРНК-590 способствуют снижению секреции провоспалительных цитокинов и накопления липидов в макрофагах. МикроРНК-146a и микроРНК-21 механически взаимодействуют с TLR4, тогда как мишенью микроРНК-590 является липаза липопротеинов. МикроРНК-124a и микроРНК-150 отрицательно коррелируют с воспалением и пролиферацией миелоидных клеток. Фактор

транскрипции KLF2 повышает уровень экспрессии микроРНК-124a и микроРНК-150 и уменьшает экспрессию провоспалительных посредников в макрофагах. Интересно, что CCL2 оказался мишенью микроРНК-124a [18].

### **Эпигенетика макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета**

PTM гистонов и изменения метилирования ДНК связаны с ССЗ. Исследованием больших когорт пациентов, которые включают и лиц с СД, установлено, что микроРНК могут считаться потенциальными прогностическими биомаркерами при ССЗ, что предполагает их участие в диабетических сердечно-сосудистых патологиях. Так, rs2168518 полиморфизм микроРНК-4513 был связан с повышенной распространенностью таких факторов риска развития ССЗ, как уровень глюкозы натощак, частота развития СД2 и низкая выживаемость больных [35]. Уровни микроРНК-9 и микроРНК-370 были значительно выше у пациентов с ССЗ и СД2 по сравнению с больными СД или ССЗ, а микроРНК-126 оказалась предиктором инфаркта миокарда [45, 50]. Ее количество было низким в циркулирующих эндотелиальных микрочастицах больных СД с ССЗ. Одним из регуляторов диабетических заболеваний периферических артерий является микроРНК-503, количество которой увеличивается в ишемизированных конечностях мышей с СД [6]. Были охарактеризованы 12 различных циркулирующих микроРНК в периферической крови пациентов с СД 2-го типа и атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий, хотя прогностическая ценность этих микроРНК пока неясна [57].

Клинические исследования подтвердили значение эпигенетических модификаций в микроангиопатической патофизиологии вместе с более ранними данными, полученными на экспериментальных животных. Найдено 187 генов, отличающихся по метилированию ДНК, выделенной из слюны больных СД, по сравнению с контрольной группой [50]. Кроме того, многие микроРНК участвуют в воспалении эндотелия, непосредственно воздействуя на гены, ответственные за рекрутирование лейкоцитов. Среди них микроРНК-126, микроРНК-31 и микроРНК-17-3p, действующие на E-селектин и ICAM-1. Участие микроРНК в патогенезе АС суммировано в *таблице*.

Таблица

Влияние микроРНК на клетки и процессы, связанные с атеросклерозом

Процесс	Положительный эффект (усиление процесса)	Отрицательный эффект (подавление процесса)
Пролиферация ЭК	миРНК-126-5р, -495, -135b-5р, -499a-3р	микроРНК-21, -152
Активация, воспаление и дисфункция ЭК	микроРНК-633, -21	микроРНК-10a, -181b, -126, -31, -17-3р, -92a, -152, -125a/b-5р
Миграция ЭК	микроРНК-135b-5р, -499a-3р, -150	микроРНК-152, -155, -221, -222
Сенесценция и дисфункция ЭК	микроРНК-217, -34a, -146a, -200c, -155, -216a, -27b, -30, -130a	микроРНК-126, -21, -146a
Коммуникация ЭК	микроРНК-126, -107, -21 (пс) микроРНК-9, -99b, -155, -126 (ас)	микроРНК-181a, -98, -150
Пролиферация ГМК	микроРНК-133a, -26a, -181, -135b-5р, -499a-3р	микроРНК-599, -132, -25, -365, -490-3р, -34c
Миграция ГМК	микроРНК-135b-5р, -499a-3р, -26a, -181	микроРНК-599, -132, -29b
Дифференциация ГМК	микроРНК-663, -23b, -18a-5р, -125b	микроРНК-26a, -146, -145
Дифференциация моноцитов	микроРНК-155, -222, -424, -503, -199a-5р	
Дифференциация макрофагов	микроРНК-33 (M1) микроРНК-125a-5р (M2)	
Воспаление, индуцированное макрофагами	микроРНК-342-5р, -382-5р	микроРНК-146, -21, -590, -124a
Уровень холестерина в плазме	микроРНК-122	микроРНК-370
Уровень холестерина ЛПВП		микроРНК-33
Накопление липидов и образование пенистых клеток		микроРНК-155, -125a-5р
Нестабильность бляшек	микроРНК-146a, -29, -365	микроРНК-21, -221/222
Уменьшение размера бляшек	микроРНК-145	микроРНК-33

### Эпигенетические биомаркеры для атеросклероза

Перед клиническими проявлениями АС часто наблюдается длительная бессимптомная фаза. Поэтому важно идентифицировать биомаркеры, сопровождающие развитие болезни. С-реактивный белок и количество моноцитов в силу слабой специфичности не являются надежными биомаркерами. Поэтому для ранней диагностики и лечения АС необходимы новые биомаркеры. Эпигенетические изменения не только приводят к изменению активности генов, но и предсказывают сдвиги в общей картине экспрессии генов. Таким образом, эпигенетические метки могут служить диагностическими маркерами для АС [50, 55].

Измененный статус метилирования ДНК в геноме связан с АС. Он также может служить для клинической характеристики риска или прогрессирования АС. Глобальный статус метилирования ДНК, определенный в таких транспозонах, как LINE-1 (long interspersed nucleotide element 1) и ALU (*Arthrobacter luteus*), является потенциальным биомаркером риска развития АС [5]. Изучение статуса метилирования промоторов в

генах, связанных с патологией АС, является перспективным направлением. Исследования показали связь между дифференциальным метилированием критических генов в метаболизме липопротеинов – CETP (cholesteryl ester transfer protein, белок – переносчик эфиров холестерина), LPL (lipoprotein lipase, липопротеинлипаза) и различными метаболическими нарушениями холестерина ЛПВП, а также размером ЛПВП-частиц у пациентов с семейной гиперхолестеринемией [20]. Обнаружено также, что более высокие уровни метилирования ДНК в промоторе гена ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) способствуют изменчивости в концентрациях ХС ЛПВП в плазме и связаны с ССЗ у мужчин. У пациентов с ишемической болезнью сердца метилирование FOXP3 в регуляторных Т-клетках связано с тяжестью заболевания, а это свидетельствует о том, что Treg-специфический деметилированный участок в FOXP3, модифицированный эпигенетиками, может прогнозировать развитие АС [25].

Нарушение регуляции микроРНК тесно связано с развитием АС. Изменение паттерна экспрессии микроРНК при АС привело к гипотезе,

согласно которой экспрессия микроРНК может служить биомаркером болезни. В нескольких исследованиях были выявлены циркулирующие микроРНК, которые могут быть потенциальными биомаркерами для АС [45]. Уровни циркуляции микроРНК-126, микроРНК-17, микроРНК-92а и микроРНК-155 были значительно снижены у пациентов с ССЗ [15].

С ростом достижений эпигенетики, открываются возможности поиска диагностических биомаркеров и разработки новых лекарств. Экспериментальные модели СД и ССЗ показывают, что ингибирование или активация ферментов, таких как ацетилазы и деацетилазы гистонов или деметилазы ДНК, может уменьшить ущерб от гипергликемии в клетках сосудов. Гипергликемия, а также изменения вызванные СД, приводят к устойчивой экспрессии профиброзных и провоспалительных генов [50]. Так как гипергликемия влияет на различные клетки, не совпадающие с эпигеномом ССС, нет уверенности, что системная фармакотерапия, ориентированная на метилирование ДНК или РТМ гистонов, будет позитивно влиять на ССО при СД. Потенциал эпигенетики при лечении СД и связанных с ним ССЗ может быть использован в производстве индуцированных плюрипотентных стволовых клеток для регенеративных процессов в ССС, путем модификации программирования взрослых клеток. Макрофаги являются ключевыми клетками в развитии АС, и ингибирование HDAC в макрофагах может снижать атерогенность. Эпигенетику можно использовать для изучения патофизиологии ССО СД, а в недалекой перспективе – для формирования новых терапевтических подходов при лечении этих заболеваний. Необходимо также проверить прогностическую полезность микроРНК, предсказывающих вероятность развития конкретных ССО у пациентов с СД 2-го типа [50].

## Выводы

Таким образом, эпигенетические модификации участвуют в инициации и развитии ССО при СД. Изучение РТМ гистонов, метилирования ДНК и спектра микроРНК имеет большой диагностический и прогностический потенциал. Существует терапевтическая перспектива для больных СД с уже установленными ССЗ, которая может быть реализована путем использования

тканеспецифических эпигенетических препаратов-модификаторов.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: поиск источников литературы, анализ материала – Л.С., В.М.П.; написание статьи – Л.С., В.М.П., В.В.П.; редактирование статьи – Е.К., Н.Т.*

## Литература

1. Asgeirsdottir S.A., van Solingen C., Kurniati N.F. et al. MicroRNA-126 contributes to renal microvascular heterogeneity of VCAM-1 protein expression in acute inflammation // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2012. – Vol. 302. – P. F1630–F1639.
2. Baker R.G., Hayden M.S., Ghosh S. NF-kappaB, inflammation, and metabolic disease // *Cell. Metab.* – 2011. – Vol. 13 (1). – P. 11–22.
3. Bannister A.J., Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications // *Cell Res.* – 2011. – Vol. 21 (3). – P. 381–395.
4. Brasacchio D., Okabe J., Tikellis C. et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58 (5). – P. 1229–1236.
5. Cash H.L., Mcgarvey S.T., Houseman E.A. et al. Cardiovascular disease risk factors and DNA methylation at the LINE-1 repeat region in peripheral blood from Samoan Islanders // *Epigenetics.* – 2011. – Vol. 6 (10). – P. 1257–1264.
6. Caporali A., Meloni M., Vollenkle C. et al. Deregulation of microRNA-503 contributes to diabetes mellitus-induced impairment of endothelial function and reparative angiogenesis after limb ischemia // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123 (3). – P. 282–291.
7. Chamorro-Jorganes A., Araldi E., Penalva L.O. et al. MicroRNA-16 and microRNA-424 regulate cell-autonomous angiogenic functions in endothelial cells via targeting vascular endothelial growth factor receptor-2 and fibroblast growth factor receptor-1 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 2595–2606.
8. Choe N., Kwon J.S., Kim J.R. et al. The microRNA miR-132 targets Lrrfp1 to block vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 229. – P. 348–355.
9. Choe N., Kwon J.S., Kim Y.S. et al. The microRNA miR-34c inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia by targeting stem cell factor // *Cell. Signal.* – 2015. – Vol. 27. – P. 1056–1065.
10. Donners M.M., Wolfs I.M., Stoger L.J. et al. Hematopoietic miR155 deficiency enhances atherosclerosis and decreases plaque stability in hyperlipidemic mice // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. e35877.
11. Du F., Yu F., Wang Y. et al. MicroRNA-155 deficiency results in decreased macrophage inflammation and attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 759–767.
12. Dunn J., Simmons R., Thabet S., Jo H. The role of epigenetics in the endothelial cell shear stress response and atherosclerosis // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2015. – Vol. 67. – P. 167–176.
13. Fang F., Yang Y., Yuan Z. et al. Myocardin-related transcription factor A mediates oxLDL-induced endothelial injury // *Circ. Res.* – 2011. – Vol. 108 (7). – P. 797–807.
14. Fang Y., Davies P.F. Site-specific microRNA-92a regulation of Kruppel-like factors 4 and 2 in atherosusceptible endothelium // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 979–987.
15. Fichtlscherer S., De Rosa S., Fox H. et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107 (5). – P. 677–684.
16. Findeisen H.M., Gizard F., Zhao Y. et al. Epigenetic regulation of vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation by histone deacetylase inhibition // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31 (4). – P. 851–860.
17. Forrest A.R., Kanamori-Katayama M., Tomaru Y. et al. Induction of microRNAs, mir-155, mir-222, mir-424 and mir-503, promotes monocytic differentiation through combinatorial regulation //

- Leukemia.– 2010.– Vol. 24.– P. 460–466.
18. Gao Y., Peng J., Ren Z. et al. Functional regulatory roles of microRNAs in atherosclerosis // *Clin. Chim. Acta.*– 2016.– Vol. 460.– P. 164–171.
19. Goettsch C., Rauner M., Pacyna N. et al. miR-125b regulates calcification of vascular smooth muscle cells // *Am. J. Pathol.*– 2011.– Vol. 179.– P. 1594–1600.
20. Guay S.P., Brisson D., Lamarche B. et al. DNA methylation variations at CETP and LPL gene promoter loci: new molecular biomarkers associated with blood lipid profile variability // *Atherosclerosis.*– 2013.– Vol. 228 (2).– P. 413–420.
21. Hu YW., Zhao J.Y., Li S.F. et al. RP5-833A20.1/miR-382-5p/NFIA-dependent signal transduction pathway contributes to the regulation of cholesterol homeostasis and inflammatory reaction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2015.– Vol. 35.– P. 87–101.
22. Huang R.S., Hu G.Q., Lin B. et al. MicroRNA-155 silencing enhances inflammatory response and lipid uptake in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human THP-1 macrophages // *J. Invest. Med.*– 2010.– Vol. 58.– P. 961–967.
23. Iaconetti C., De Rosa S., Polimeni A. et al. Down-regulation of miR-23b induces phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo // *Cardiovasc. Res.*– 2015.– Vol. 107.– P. 522–533.
24. Illingworth R., Kerr A., Desousa D. et al. A novel CpG island set identifies tissue-specific methylation at developmental gene loci // *PLoS Biol.*– 2008.– Vol. 6.– P. e22.
25. Jia L., Zhu L., Wang J.Z. et al. Methylation of FOXP3 in regulatory T cells is related to the severity of coronary artery disease // *Atherosclerosis.*– 2013.– Vol. 228 (2).– P. 346–352.
26. Jones P.A. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond // *Nat. Rev. Genet.*– 2012.– Vol. 13 (7).– P. 484–492.
27. Kee H.J., Kim G.R., Cho S.N. et al. MiR-18a-5p microRNA increases vascular smooth muscle cell differentiation by down-regulating Syndecan4 // *Korean Circ. J.*– 2014.– Vol. 44.– P. 255–263.
28. Kim M.H., Ham O., Lee S.Y. et al. MicroRNA-365 inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells by targeting cyclin D1 // *J. Cell. Biochem.*– 2014.– Vol. 115.– P. 1752–1761.
29. Kohli R.M., Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation // *Nature.*– 2013.– Vol. 502 (7472).– P. 472–479.
30. Kong X., Fang M., Li P. et al. HDAC2 deacetylates class II transactivator and suppresses its activity in macrophages and smooth muscle cells // *J. Mol. Cell. Cardiol.*– 2009.– Vol. 46 (3).– P. 292–299.
31. Kumar A., Kumar S., Vikram A. et al. Histone and DNA methylation-mediated epigenetic downregulation of endothelial Kruppel-like factor 2 by low-density lipoprotein cholesterol // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2013.– Vol. 33 (8).– P. 1936–1942.
32. Leeper N.J., Raiesdana A., Kojima Y. et al. MicroRNA-26a is a novel regulator of vascular smooth muscle cell function // *J. Cell. Physiol.*– 2011.– Vol. 226.– P. 1035–1043.
33. Li P., Liu Y., Yi B. et al. MicroRNA-638 is highly expressed in human vascular smooth muscle cells and inhibits PDGF-BB-induced cell proliferation and migration through targeting orphan nuclear receptor NOR1 // *Cardiovasc. Res.*– 2013.– Vol. 99.– P. 185–193.
34. Li P., Zhu N., Yi B. et al. MicroRNA-663 regulates human vascular smooth muscle cell phenotypic switch and vascular neointimal formation // *Circ. Res.*– 2013.– Vol. 113.– P. 1117–1127.
35. Li Q., Chen L., Chen D. et al. Influence of microRNA-related polymorphisms on clinical outcomes in coronary artery disease // *Am. J. Transl. Res.*– 2015.– Vol. 7 (2).– P. 393–400.
36. Liao X.B., Zhang Z.Y., Yuan K. et al. MiR-133a modulates osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells // *Endocrinology.*– 2013.– Vol. 154.– P. 3344–3352.
37. Lin H.S., Gong J.N., Su R. et al. miR-199a-5p inhibits monocyte/macrophage differentiation by targeting the actin a type 1B receptor gene and finally reducing C/EBPalpha expression // *J. Leukoc. Biol.*– 2014.– Vol. 96.– P. 1023–1035.
38. Liu Y., Pan Q., Zhao Y. et al. MicroRNA-155 regulates ROS production, no generation, apoptosis and multiple functions of human brain microvessel endothelial cells under physiological and pathological conditions // *J. Cell. Biochem.*– 2015.– Vol. 116.– P. 2870–2881.
39. Lovren F., Pan Y., Quan A. et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126.– P. S81–S90.
40. Lynch M., Barallobre-Barreiro J., Jahangiri M., Mayr M. Vascular proteomics in metabolic and cardiovascular diseases // *J. Intern. Med.*– 2016.– Vol. 280 (4).– P. 325–338.
41. Madrigal-Matute J., Rotllan N., Aranda J.F., Fernández-Hernando C. MicroRNAs and atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.*– 2013.– Vol. 15 (5).– P. 322.
42. McDonald O.G., Wamhoff B.R., Hoofnagle M.H., Owens G.K. Control of SRF binding to CArG box chromatin regulates smooth muscle gene expression in vivo // *J. Clin. Invest.*– 2006.– Vol. 116 (1).– P. 36–48.
43. Menghini R., Casagrande V., Cardellini M. et al. MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1 // *Circulation.*– 2009.– Vol. 120.– P. 1524–1532.
44. Menghini R., Casagrande V., Marino A. et al. MiR-216a: a link between endothelial dysfunction and autophagy // *Cell Death Dis.*– 2014.– Vol. 5.– P. e1029.
45. Motawae T.M., Ismail M.F., Shabayek M.I., Seleem M.M. MicroRNAs 9 and 370 association with biochemical markers in T2D and CAD complication of T2D // *PLoS ONE.*– 2015.– Vol. 10 (5).– P. e0126957.
46. Nazari-Jahantigh M., Egea V., Schober A., Weber C. MicroRNA-specific regulatory mechanisms in atherosclerosis // *J. Mol. Cell. Cardiol.*– 2015.– Vol. 89 (Pt A).– P. 35–41.
47. Niu P.P., Cao Y., Gong T. et al. Hypermethylation of DDAH2 promoter contributes to the dysfunction of endothelial progenitor cells in coronary artery disease patients // *J. Transl. Med.*– 2014.– Vol. 12.– P. 170.
48. Orom U.A., Shiekhattar R. Long noncoding RNAs usher in a new era in the biology of enhancers // *Cell.*– 2013.– Vol. 154 (6).– P. 1190–1193.
49. Ouimet M., Ediriweera H.N., Gundra U.M. et al. MicroRNA-33-dependent regulation of macrophage metabolism directs immune cell polarization in atherosclerosis // *J. Clin. Invest.*– 2015.– Vol. 125 (12).– P. 4334–4448.
50. Pasquier J., Hoarau-Véchet J., Fakhro K. et al. Epigenetics and cardiovascular disease in diabetes // *Curr. Diab. Rep.*– 2015.– Vol. 15 (12).– P. 108.
51. Pirola L., Balcerczyk A., Tothill R.W. et al. Genome-wide analysis distinguishes hyperglycemia regulated epigenetic signatures of primary vascular cells // *Genome Res.*– 2011.– Vol. 21 (10).– P. 1601–1615.
52. Qi L., Zhi J., Zhang T. et al. Inhibition of microRNA-25 by tumor necrosis factor alpha is critical in the modulation of vascular smooth muscle cell proliferation // *Mol. Med. Rep.*– 2015.– Vol. 11.– P. 4353–4358.
53. Ruparella N., Chai J.T., Fisher E.A., Choudhury R.P. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies // *Nat. Rev. Cardiol.*– 2017.– Vol. 14 (3).– P. 133–144.
54. Schober A., Nazari-Jahantigh M., Wei Y. et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1 // *Nat. Med.*– 2014.– Vol. 20.– P. 368–376.
55. Siemelink M., Van Der Laan S., Timmers L. et al. Taking risk prediction to the next level. Advances in biomarker research for atherosclerosis // *Curr. Pharm. Des.*– 2013.– Vol. 19 (33).– P. 5929–5941.
56. Siracuse J.J., Chaikof E.L. The Pathogenesis of diabetic atherosclerosis // *Diabetes and peripheral vascular disease* / Eds. G.V. Shrikhande, J.F. McKinsey.– N.-Y., 2012.– 243 p.
57. Stather P.W., Sylvius N., Wild J.B. et al. Differential microRNA expression profiles in peripheral arterial disease // *Circ. Cardiovasc. Genet.*– 2013.– Vol. 6 (5).– P. 490–497.
58. Sun Y., Chen D., Cao L. et al. MiR-490-3p modulates the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by oxLDL through targeting PAPP-A // *Cardiovasc. Res.*– 2013.– Vol. 100.– P. 272–279.
59. von der Thusen J.H., Borensztajn K.S., Moimas S. et al. IGF-1 has plaque-stabilizing effects in atherosclerosis by altering vascular smooth muscle cell phenotype // *Am. J. Pathol.*– 2011.– Vol. 178.– P. 924–934.
60. Togliatto G., Trombetta A., Dentelli P. et al. Unacylated ghrelin induces oxidative stress resistance in a glucose intolerance and peripheral artery disease mouse model by restoring endothelial cell miR-126 expression // *Diabetes.*– 2015.– Vol. 64.– P. 1370–1382.
61. Vasa-Nicotera M., Chen H., Tucci P. et al. miR-146a is modulated in human endothelial cell with aging // *Atherosclerosis.*– 2011.– Vol. 217.– P. 326–330.
62. Villeneuve L.M., Kato M., Reddy M.A. et al. Enhanced levels of microRNA-125b in vascular smooth muscle cells of diabetic db/db mice lead to increased inflammatory gene expression by targeting the histone methyltransferase Suv39h1 // *Diabetes.*– 2010.– Vol. 59 (11).– P. 2904–2915.
63. Wei Y., Nazari-Jahantigh M., Chan L. et al. The microRNA-342-5p fosters inflammatory macrophage activation through an Akt1- and

- microRNA-155-dependent pathway during atherosclerosis // *Circulation*.– 2013.– Vol. 127.– P. 1609–1619.
64. Wu Y., Huang A., Li T. et al. MiR-152 reduces human umbilical vein endothelial cell proliferation and migration by targeting ADAM17 // *FEBS Lett.*– 2014.– Vol. 588.– P. 2063–2069.
65. Xiao L., Liu Y., Wang N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2014.– Vol. 306 (3).– P. H317–H325.
66. Xie B., Zhang C., Kang K., Jiang S. MiR-599 inhibits vascular smooth muscle cells proliferation and migration by targeting TGF $\beta$ 2 // *PLoS One*.– 2015.– Vol. 10.– P. e0141512.
67. Xu Q., Meng S., Liu B. et al. MicroRNA-130a regulates autophagy of endothelial progenitor cells through Runx3 // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*– 2014.– Vol. 41.– P. 351–357.
68. Xu Z., Han Y., Liu J. et al. MiR-135b-5p and MiR-499a-3p promote cell proliferation and migration in atherosclerosis by directly targeting MEF2C // *Sci. Rep.*– 2015.– Vol. 5.– P. 12276.
69. Yamada Y., Nishida T., Horibe H. et al. Identification of hypo- and hypermethylated genes related to atherosclerosis by a genome-wide analysis of DNA methylation // *Int. J. Mol. Med.*– 2014.– Vol. 33 (5).– P. 1355–1363.
70. Yamakuchi M. Endothelial senescence and microRNA // *Biomol. Concepts*.– 2012.– Vol. 3.– P. 213–223.
71. Yamamoto S., Narita I., Kotani K. The macrophage and its related cholesterol efflux as a HDL function index in atherosclerosis // *Clin. Chim. Acta.*– 2016.– Vol. 457.– P. 117–122.
72. Zhang B.K., Lai X., Jia S.J. Epigenetics in atherosclerosis: a clinical perspective // *Discov. Med.*– 2015.– Vol. 19 (103).– P. 73–80.
73. Zhang T., Tian F., Wang J. et al. Endothelial cell autophagy in atherosclerosis is regulated by miR-30-mediated translational control of ATG6 // *Cell. Physiol. Biochem.*– 2015.– Vol. 37.– P. 1369–1378.
74. Zhang Y., Liu D., Chen X. et al. Secreted monocytic miR-150 enhances targeted endothelial cell migration // *Mol. Cell.*– 2010.– Vol. 39.– P. 133–144.
75. Zhang Y., Zeng C. Role of DNA methylation in cardiovascular diseases // *Clin. Exp. Hypertens.*– 2016.– Vol. 38 (3).– P. 261–267.
76. Zhou B., Margariti A., Zeng L. et al. Splicing of histone deacetylase 7 modulates smooth muscle cell proliferation and neointima formation through nuclear beta-catenin translocation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2011.– Vol. 31 (11).– P. 2676–2684.
77. Zhou S., Chen H.Z., Wan Y.Z. et al. Repression of P66Shc expression by SIRT1 contributes to the prevention of hyperglycemia-induced endothelial dysfunction // *Circ. Res.*– 2001.– Vol. 109 (6).– P. 639–648.
78. Zhu J., Chen T., Yang L. et al. Regulation of microRNA-155 in atherosclerotic inflammatory responses by targeting MAP3K10 // *PLoS One*.– 2012.– Vol. 7.– P. e46551.
79. Zhu N., Zhang D., Chen S. et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration // *Atherosclerosis*.– 2011.– Vol. 215.– P. 286–293.
80. Zhuang Y., Peng H., Mastej V., Chen W. MicroRNA regulation of endothelial junction proteins and clinical consequence // *Mediators Inflamm.*– 2016.– Vol. 2016.– P. 5078627.

Надійшла 02.07.2017 р.

## Цукровий діабет і атеросклероз: епігенетичні механізми патогенезу. Огляд літератури

Л.К. Соколова, В.М. Пушкар'єв, О.І. Ковзун, В.В. Пушкар'єв, М.Д. Тронько

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ*

В огляді літератури узагальнено і проаналізовано матеріал, присвячений епігенетичним змінам, які супроводжують серцево-судинні ускладнення при цукровому діабеті. Представлено дані про участь епігенетичних модифікацій у патологічних змінах клітин ендотелію, гладеньком'язової мускулатури і макрофагів, що ведуть до атеросклерозу. Описана роль різних мікроРНК у диференціюванні, активації, запаленні, проліферації і міграції клітин судин. Показано, що модифікації гістонів, метилювання ДНК і зміна спектра мікроРНК беруть участь в ініціації і розвитку серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті, а їх вивчення і застосування отриманих знань має великий діагностичний, прогностичний, а в перспективі і терапевтичний потенціал.

**Ключові слова:** атеросклероз, цукровий діабет, епігенетичні модифікації, мікроРНК.

## Diabetes and atherosclerosis: epigenetic mechanisms of pathogenesis. A review

L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, O.I. Kovzun, V.V. Pushkarev, M.D. Tronko

*SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

The review summarizes and analyzes epigenetic changes accompanying cardiovascular complications in diabetes. Data on the participation of epigenetic modifications in pathological changes of endothelial cells, smooth muscle cells and macrophages leading to atherosclerosis are presented. The role of various miRNAs in the differentiation, activation, inflammation, proliferation and migration of vascular cells is described. It has been shown that histone modifications, DNA methylation and miRNA spectrum change participate in the initiation and development of cardiovascular diseases in diabetes, and their study and application of the acquired data has great diagnostic, prognostic, and therapeutic potential.

**Key words:** atherosclerosis, diabetes, epigenetic modifications, miRNA.