

УДК 577.21 : 616.1

## ЭКСПРЕССИЯ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК *MALAT1*, *GAS5*, *TUG1* ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Л. В. Топчиева<sup>1\*</sup>, И. В. Курбатова<sup>1</sup>, В. А. Корнева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН» (ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия, 185910), \*topchieva@ya.ru

<sup>2</sup> Петрозаводский государственный университет (пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия, 185910)

Проведен сравнительный анализ относительного уровня экспрессии длинных некодирующих РНК (днРНК) в лейкоцитах периферической крови больных артериальной гипертензией (АГ) I-II стадии и условно здоровых людей. Относительный уровень транскриптов *MALAT1* был значительно выше в ЛПК пациентов с АГ, которые не принимали антигипертензивные препараты по сравнению с условно здоровыми людьми ( $p = 0,023$ ). Содержание днРНК *GAS5* в ЛПК гипертоников без антигипертензивной терапии, напротив, было меньше, чем в группе условно здоровых людей ( $p < 0,001$ ). Относительный уровень экспрессии днРНК *TUG1* в ЛПК людей из контрольной группы и группы пациентов с артериальной гипертензией не различался ( $p > 0,05$ ). Впервые показано, что прием пациентами с АГ антигипертензивных препаратов (метопролола или бисопролола) способствует нормализации относительного уровня экспрессии данных типов днРНК (т. е. достижению уровня, характерного для условно здоровых людей). Показано, что содержание днРНК *GAS5* в ЛПК здоровых людей отрицательно коррелирует с экспрессией гена *NR3C2*, кодирующего минералокортикоидный рецептор ( $r = -0,79$ ;  $p = 0,018$ ). Выявлена тесная связь содержания *MALAT1* с относительным уровнем экспрессии гена *MTOR* ( $r = 0,77$ ;  $p = 0,022$ ) и с относительным уровнем экспрессии гена *NLRP3* ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,007$ ) в ЛПК гипертоников. Таким образом, формирование АГ сопровождается изменением относительного уровня экспрессии днРНК *MALAT1* и *GAS5* в лейкоцитах периферической крови. Выявленная тесная связь содержания *MALAT1* и *GAS5* с относительным уровнем экспрессии генов *NR3C2*, *MTOR* и *NLRP3*, по всей вероятности, указывает на их участие в регуляции воспаления при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; длинные некодирующие РНК; *MALAT1*; *GAS5*; *TUG1*

Для цитирования: Топчиева Л. В., Курбатова И. В., Корнева В. А. Экспрессия длинных некодирующих РНК *MALAT1*, *GAS5*, *TUG1* при артериальной гипертензии // Труды Карельского научного центра РАН. 2024. № 7. С. 16–27. doi: 10.17076/eb1973

Финансирование. Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (№ FMEN-2022-0009).

# L. V. Topchieva<sup>1\*</sup>, I. V. Kurbatova<sup>1</sup>, V. A. Korneva<sup>2</sup>. EXPRESSION OF LONG NON-CODING RNAs MALAT1, GAS5, AND TUG1 IN ARTERIAL HYPERTENSION

<sup>1</sup> Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences (11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia), \*topchieva@ya.ru

<sup>2</sup> Petrozavodsk State University (33 Lenin Ave., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia)

The expression levels of long non-coding RNAs (lncRNAs) in peripheral blood leukocytes were comparatively analyzed in patients with arterial hypertension (stages I-II) and in healthy individuals. The level of *MALAT1* transcripts was significantly higher in the PBL of patients with arterial hypertension who did not take antihypertensive drugs compared to healthy individuals ( $p = 0.023$ ). The content of *GAS5* lncRNA in the PBL of hypertensive patients without antihypertensive therapy, on the contrary, was lower than in healthy individuals ( $p < 0.001$ ). The PBL levels of *TUG1* lncRNA did not differ between individuals from the control group and the group of patients with arterial hypertension ( $p > 0.05$ ). We show for the first time that antihypertensive drug therapy (metoprolol or bisoprolol) helps normalize the expression of these lncRNAs in patients with hypertension (bringing it to a level characteristic of formally healthy individuals). The *GAS5* lncRNA content in the PBL of healthy people was found to negatively correlate with the expression of the mineralocorticoid receptor-coding *NR3C2* gene ( $r = -0.79$ ;  $p = 0.018$ ). *MALAT1* content proved to correlate closely with *MTOR* gene expression ( $r = 0.77$ ;  $p = 0.022$ ) and the level of *NLRP3* gene transcripts ( $r = 0.52$ ;  $p = 0.007$ ) in the PBL of hypertensive patients. Thus, the development of hypertension is accompanied by a change in the levels of *MALAT1* and *GAS5* lncRNA expression in peripheral blood leukocytes. The close relationship revealed between the content of *MALAT1* and *GAS5* and the expression levels of the *NR3C2*, *MTOR* and *NLRP3* genes most likely indicates their participation in the regulation of inflammation in arterial hypertension.

**Keywords:** arterial hypertension; long non-coding RNA; *MALAT1*; *GAS5*; *TUG1*

For citation: Topchieva L. V., Kurbatova I. V., Korneva V. A. Expression of long non-coding RNAs *MALAT1*, *GAS5*, and *TUG1* in arterial hypertension. *Trudy Kareli'skogo nauchnogo tsentra RAN = Transactions of the Karelian Research Centre RAS*. 2024. No. 7. P. 16–27. doi: 10.17076/eb1973

**Funding.** The study was funded from the Russian federal budget through state assignment to KarRC RAS (№ FMEN-2022-0009).

## Введение

В эпигенетической регуляции давления крови участвуют длинные некодирующие РНК (днРНК). ДнРНК имеют длину более 200 нуклеотидов. Они классифицируются в соответствии с их геномным расположением или способом действия: межгенные днРНК, интронные днРНК, двунаправленные днРНК, энхансерные днРНК, смысловые днРНК и, наконец, антисмысловые днРНК [Busscher et al., 2022]. Они могут взаимодействовать как с различными белками, так и с другими нуклеиновыми кислотами, модулируя их структуру и функцию, что приводит к изменению процессов передачи сигналов в клетках [Guha et al., 2024; Nickerson, Momen-Heravi, 2024; Poltronieri, 2024]. ДнРНК участвуют также в регуляции экспрессии генов посредством эпигенетических механизмов, которые включают ремоделирование хроматина, регуляцию сплайсинга и уровня экспрессии микроРНК (конкурентные днРНК) [Poltronieri, 2024].

Нарушение их экспрессии связано с риском формирования большого числа патологий, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний [Singh et al., 2023; Guha et al., 2024].

Эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции давления крови. Клетки эндотелия (ЭК) непрерывно вырабатывают огромное количество важнейших биологически активных веществ, ряд вазоактивных факторов, в том числе оксид азота (NO) [Naderi-Meshkin, Setyaningsih, 2024]. Нарушение целостности ЭК или их функциональных свойств приводит к дисфункции эндотелия (ЭД) и развитию артериальной гипертензии (АГ). В эндотелиальных клетках многие днРНК, включая *TUG1* (taurine upregulated gene 1), *MEG3* (maternally expressed gene 3) и *MALAT1* (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1), экспрессируются на высоком уровне, что указывает на их участие в регуляции физиологических параметров эндотелия [Michalik et al., 2014]. Скрининг профилей экспрессии днРНК в аорте спонтанно

гипертензивных крыс (SHR) и крыс Wistar-Kyoto (WKY) с использованием микрочиповых технологий позволил выявить 68 днРНК с повышенным и 167 днРНК с пониженным уровнем экспрессии в аорте SHR по сравнению с крысами WKY [Yao et al., 2017]. В модулировании пролиферации, гибели эндотелиальных и гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов важную роль играют днРНК *MALAT1*, *GAS5* (growth arrest-specific transcript 5), *TUG1* [Shi et al., 2018; Liu et al., 2019; Correia et al., 2021; Esawy et al., 2023]. Оказалось, что днРНК *MALAT1* тесно связана с микрососудистой дисфункцией, вызванной диабетом [Liu et al., 2014]. Ингибирование *MALAT1* в клетках пупочной вены человека (HUVEC) вызывало усиление их миграции с одновременным снижением пролиферативных способностей при культивировании [Michalik et al., 2014]. У мышей с нокаутом *MALAT1* (*MALAT1*<sup>-/-</sup>) при гипоксии, вызванной перевязкой бедренной артерии и вены, наблюдали переключение фенотипа эндотелиальных клеток на промиграционный, антипролиферативный, что приводило к снижению роста сосудов сетчатки глаза [Michalik et al., 2014]. Shi с соавторами обнаружили, что днРНК *TUG1* экспрессируется на высоком уровне в аорте SHR и способствует пролиферации и миграции ГМК сосудов [Shi et al., 2018]. ДнРНК *GAS5*, напротив, способна ослаблять пролиферацию и миграцию ГМК, таким образом, играть положительную роль в защите от АГ [Liu et al., 2019]. Указанные днРНК могут модулировать не только выживаемость и пролиферацию ЭК и ГМК, но и процессы воспаления при АГ. Так, уровень днРНК *MALAT1* положительно коррелирует с содержанием провоспалительных цитокинов и растворимых маркеров ЭД [Li et al., 2022]. Сверхэкспрессия *GAS5* связана со снижением уровня транскриптов генов, вовлеченных в регуляцию активности воспалительных процессов в кардиомиоцитах, в частности, *TLR4* (Toll-подобный рецептор 4), *RELA* (p65 субъединица транскрипционного фактора NF-κB), гена *NLRP3* (криопирин) [Fu et al., 2024]. У мышей днРНК *TUG1* при индуцированном липополисахаридом воспалении гепатоцитов усиливает экспрессию гена *Tnf* посредством взаимодействия с микроРНК-140 [Liu et al., 2021]. Следовательно, указанные днРНК могут участвовать в регуляции давления крови, влияя на процессы апоптоза и пролиферации ЭК и ГМК, а также контролируя уровень воспаления в сосудистом русле и стенках сосудов. В связи с этим днРНК *MALAT1*, *TUG1*, *GAS5* могут выступать как терапевтические мишени, а их уровень – служить в качестве биомаркера кардиоваскулярных рас-

стройств, в том числе и АГ [Correia et al., 2021; Zhang et al., 2021; Ali et al., 2023].

В представленной работе уровень экспрессии днРНК изучали в лейкоцитах периферической крови (ЛПК). Лейкоциты периферической крови в условиях воспаления за счет усиления трансэндотелиальной миграции проникают в интиму сосудов, почки, секретируют провоспалительные цитокины и хемокины, привлекают нейтрофилы и моноциты в места повреждения, индуцируют воспаление, окислительный стресс. Таким образом, они вносят существенный вклад в формирование ЭД и АГ.

Важно отметить, что исследования профиля экспрессии днРНК при артериальной гипертензии по-прежнему малочисленны и в основном выполнены на модельных животных.

Цель исследования – изучить относительный уровень транскриптов днРНК *MALAT1*, *GAS5*, *TUG1* в лейкоцитах периферической крови (ЛПК), содержание в плазме крови растворимых форм VCAM, ICAM, а также выявить корреляционную связь между этими показателями при артериальной гипертензии.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 25 здоровых индивидов без вредных привычек (курение табака, алкогольная зависимость), с индексом массы тела < 30 кг/м<sup>2</sup>, и 43 пациента с АГ I-II стадии (из них 20 человек до назначения антигипертензивных препаратов и 23 человека, принимающих более года метопролол (25 мг/сут) или биспролол (5–10 мг/сут)). Средний возраст здоровых людей составил 41,41 ± 3,65 года, пациентов с АГ – 52,42 ± 4,25 года. Диагноз АГ (I-II стадии) установлен врачами ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница скорой и экстренной медицинской помощи» с учетом существующих клинических рекомендаций по артериальной гипертензии для взрослых Российского кардиологического общества [Кобалова и др., 2020]. Венозная кровь здоровых людей получена при их добровольном согласии в ходе обычного медицинского обследования. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом, перенесшие в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания, с индексом массы тела ≥ 30 кг/м<sup>2</sup> были исключены из исследования. Информированное согласие на исследование также получено от пациентов. Данное исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Одобрение предоставлено Комитетом по этике Минздравсоцразвития РК и ПетрГУ.

Обследованные люди являлись жителями Республики Карелия, преимущественно города Петрозаводска.

Относительный уровень транскриптов генов оценивали в лейкоцитах периферической крови (ЛПК) с помощью ПЦР в режиме реального времени на приборе Light Cycler (Roche, Германия) с использованием набора qPCRMix-HS SYBR («Евроген», Россия). Тотальную РНК из ЛПК выделяли с помощью реагента PureZole (BioRad, США), обрабатывали ДНКазой (1 о. е.). Для синтеза кДНК использовали набор MMLV RT kit («Евроген», Россия). ПЦР повторяли не менее 3 раз. Эффективность ПЦР оценивали с помощью стандартной кривой. В качестве референсных генов использовали гены *GAPDH* и *18S rRNA*. Относительный уровень транскриптов оценивали по  $\Delta Ct$  ( $\Delta Ct = 2(Ct \text{ референсного гена} - Ct \text{ гена интереса})$ , где  $Ct$  – значение порогового цикла).

Данные о нуклеотидной последовательности анализируемых днРНК заимствовали из базы данных NCBI GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) в разделе Gen. Дизайн праймеров, расчет температуры плавления, анализ вторичных структур выполняли с помощью программы Beacon Designer 5. Использованные в работе праймеры представлены в таблице 1.

Содержание в плазме крови растворимых форм VCAM, ICAM (пг/мл) определяли мето-

дом иммуноферментного анализа, используя наборы Human ICAM1 ELISA Kit (ELK Biotechnology, Китай), Human sVCAM ELISA Kit (ELK Biotechnology, Китай), согласно протоколам производителя на микропланшетном ридере CLARIOstar (BMG Labtech, Германия). Измерения проводили в двукратной аналитической повторности.

Определение концентрации малонового диальдегида (МДА) (мкм/мл) в сыворотке крови проводили по реакции с тиобарбитуровой кислотой [Senthilkumar et al., 2021]. Концентрацию МДА определяли спектрофотометрически при длине волны 532 нм на микропланшетном ридере CLARIOstar (BMG Labtech, Германия) в трехкратной аналитической повторности.

Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prism v.7. При сравнении уровня экспрессии генов в ЛПК, содержания растворимых форм молекул адгезии, МДА в плазме использован непараметрический критерий *U* Вилкоксона – Манна – Уитни. Данные на рисунках и в таблице представлены в виде медианы (Me), 25% и 75% процентилей (Q1; Q3). Проведен корреляционный анализ по Спирмену. Возраст индивидов, включенных в исследование, представлен в виде средних значений и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Таблица 1. Праймеры для проведения ПЦР в режиме реального времени

Table 1. Primers for real-time PCR

Ген Gene	Forward (F), Reverse (R)	Нуклеотидная последовательность праймера 5'....3' Primer nucleotide sequence 5'....3'
<i>GAPDH</i>	F	GAAGGTGAAGGTCGGAGTC
	R	GAAGATGGTGATGGGATTTTC
<i>18S rRNA</i>	F	AGAAACGGCTACCACATCCA
	R	CACCAGACTTGCCCTCCA
<i>NLRP3</i>	F	GGACAATGACAGCATCGGGT
	R	TGGTCAGTTAATAGAAAGATAGCGG
<i>MTOR</i>	F	TTGCTTGAGGTGCTACTG
	R	GGGCCATACAGGACACGAAG
<i>NR3C2</i>	F	AACTGAGGAAGATGGTAACTAAG
	R	GGACTCTCGGAAGGTGTAG
<i>MALAT1</i>	F	ACGAGTTGTGCTGCTATCTTAG
	R	GATTCTGTGTTATGCCTGGTTAG
<i>GAS5</i>	F	GACTCCTGTGAGGTATGGTG
	R	GCTATTCTCATCCTCCTTGGG
<i>TUG1</i>	F	CGGAGGATGGTTGGTTGTG
	R	TACAGAGTGACTCGCCTAAGG

## Результаты

Относительный уровень экспрессии днРНК *MALAT1* оказался выше в ЛПК пациентов с АГ без гипотензивной терапии, чем в ЛПК условно здоровых людей и больных, принимающих метопролол или бисопролол ( $p = 0,003$  и  $0,005$  соответственно) (рис. 1).

Содержание транскриптов *GAS5* было ниже в ЛПК пациентов с АГ до назначения гипотензивных препаратов, чем людей из контрольной группы ( $p = 0,0008$ ) (рис. 2). Количество транскриптов *GAS5* в ЛПК условно здоровых людей и

пациентов, принимающих метопролол или бисопролол, не отличалось ( $p = 0,650$ ) (рис. 2).

Относительный уровень экспрессии днРНК *TUG1* в ЛПК людей из всех групп исследования не различался ( $p > 0,05$ ) (рис. 3).

Для изучения роли анализируемых днРНК в развитии воспаления, регуляции клеточного цикла (пролиферации/апоптоза) и ответа на стресс нами проанализирована связь относительного уровня экспрессии с содержанием транскриптов генов, продукты которых участвуют в реализации этих процессов, а также с уровнем биохимических маркеров ЭД.

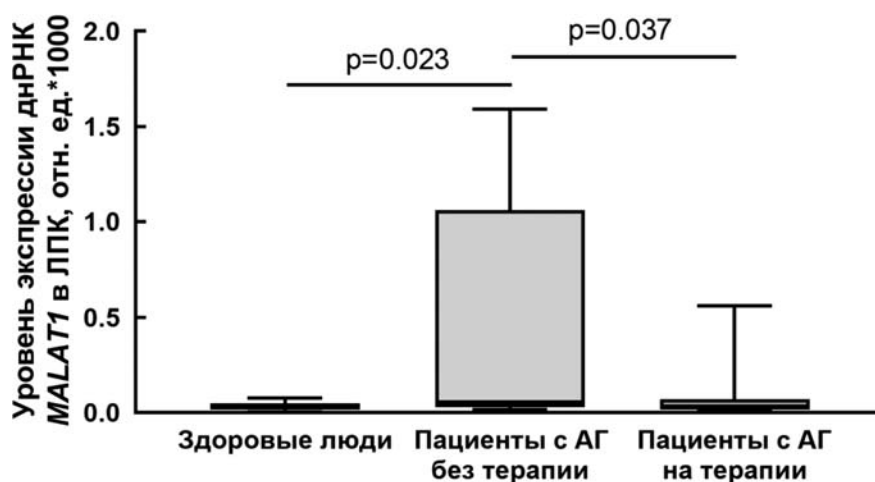


Рис. 1. Относительный уровень экспрессии днРНК *MALAT1* в ЛПК условно здоровых людей и пациентов с АГ

Fig. 1. Relative expression level of the *MALAT1* lncRNA in PBL of conditionally healthy individuals and patients with hypertension

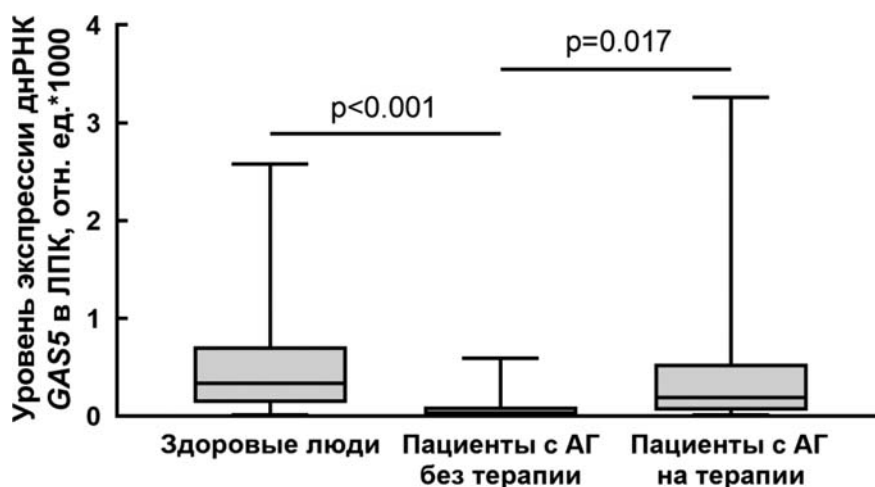


Рис. 2. Относительный уровень экспрессии днРНК *GAS5* в ЛПК условно здоровых людей и пациентов с АГ

Fig. 2. Relative expression level of the *GAS5* lncRNA in PBL of conditionally healthy individuals and patients with hypertension

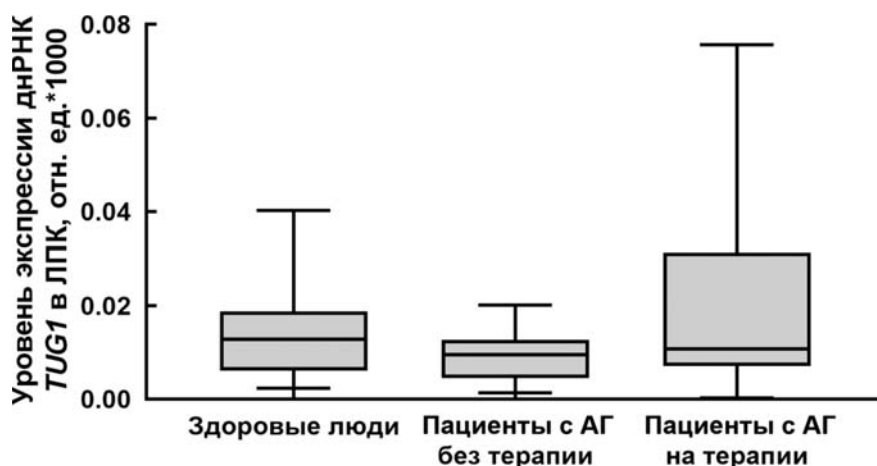


Рис. 3. Относительный уровень экспрессии днРНК *TUG1* в ЛПК условно здоровых людей и пациентов с АГ

Fig. 3. Relative expression level of the *TUG1* lncRNA in PBL of conditionally healthy individuals and patients with hypertension

Уровень относительной экспрессии транскриптов гена *MTOR* (mechanistic target of rapamycin kinase) в ЛПК условно здоровых людей и пациентов с АГ был практически одинаковым ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Содержание мРНК генов *NLRP3* (криопирин) и *NR3C2* (рецептор минералокортикоидов) было значительно выше в ЛПК пациентов с АГ без антигипертензивной

терапии ( $p = 0,0004$  и  $0,002$  соответственно) (табл. 2). Уровень биохимических маркеров ЭД (МДА, sICAM, sVCAM) в плазме крови пациентов с АГ без терапии был выше, чем у здоровых людей (табл. 2). У пациентов, принимающих метопролол или бисопролол, содержание в плазме МДА, sVCAM было ниже, чем у пациентов до назначения гипотензивных препаратов (табл. 2).

Таблица 2. Относительный уровень экспрессии генов *MTOR*, *NR3C2*, *NLRP3* в ЛПК и содержание sVCAM, sICAM и АДМА в плазме крови условно здоровых людей и пациентов с АГ

Table 2. Relative expression level of the *MTOR*, *NR3C2*, *NLRP3* genes in PBL and the content of the sVCAM, sICAM and ADMA in the blood plasma of conditionally healthy people and patients with hypertension

Показатель Parameter	Условно здоровые люди (n=25) Control (n=25)	Пациенты с АГ без терапии (n=20) Patients with hypertension without therapy (n=20)	Пациенты с АГ на терапии (n=23) Patients with hypertension on therapy (n=23)
Уровень транскриптов гена <i>MTOR</i> , отн. ед. The <i>MTOR</i> gene transcript level, rel. units	0,0075 (0,0037–0,0095)	0,0074 (0,0037–0,0083)	0,0065 (0,0054–0,0076)
Уровень транскриптов гена <i>NR3C2</i> , отн. ед. The <i>NR3C2</i> gene transcript level, rel. units	0,0025 (0,0015–0,0031)	0,0076 <sup>a</sup> (0,0022–0,0088)	0,0023 <sup>b</sup> (0,0017–0,0029)
Уровень транскриптов гена <i>NLRP3</i> , отн. ед. The <i>NLRP3</i> gene transcript level, rel. units	0,0025 (0,0016–0,0042)	0,0230 <sup>a</sup> (0,0032–0,0570)	0,0059 (0,0003–0,0788)
МДА, мкМ/мл MDA, μM/ml	26,31 (21,67–31,58)	31,40 <sup>a</sup> (27,14–34,79)	25,61 <sup>b</sup> (22,46–29,86)
sVCAM, пг/мл sVCAM, pg/ml	0,427 (0,198–0,534)	0,560 <sup>a</sup> (0,412–0,768)	0,424 <sup>b</sup> (0,363–0,538)
sICAM, пг/мл sVICAM, pg/ml	606,42 (340,76–876,39)	981,79 <sup>a</sup> (800,00–1258,52)	1002,46 <sup>a</sup> (638,25–1161,55)

Примечание. Данные представлены в виде медианы и значений нижнего и верхнего квартилей в скобках. <sup>a</sup>Различия значимы при сравнении групп условно здоровых людей и пациентов с АГ без терапии. <sup>b</sup>Различия значимы при сравнении групп пациентов с АГ без гипотензивной терапии и пациентов с АГ, принимающих кардиоселективные блокаторы β-адренорецепторов.

Note. Data are presented as median and lower and upper quartile values in brackets. <sup>a</sup>Differences are significant when comparing groups of conditionally healthy individuals and patients with hypertension without therapy. <sup>b</sup>Differences are significant when comparing groups of patients with hypertension without antihypertensive therapy and patients with hypertension taking cardioselective β-adrenergic receptor blockers.

Проведен корреляционный анализ уровня экспрессии генов *NR3C2*, *NLRP3*, *MTOR* с содержанием днРНК *MALAT1*, *GAS5*, *TUG1*. Относительный уровень экспрессии *MALAT1* в ЛПК гипертоников коррелировал с содержанием транскриптов гена *MTOR* ( $r = 0,77$ ;  $p = 0,022$ ) и с уровнем относительной экспрессии *GAS5* ( $r = -0,79$ ;  $p = 0,018$ ). Содержание транскриптов *GAS5* в ЛПК больных АГ людей обратно коррелировало с уровнем относительной экспрессии гена *NR3C2* ( $r = -0,79$ ;  $p = 0,018$ ). В группе условно здоровых людей выявлена положительная корреляция уровня относительной экспрессии *MALAT1* с содержанием транскриптов гена *NLRP3* ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,007$ ) и количеством днРНК *TUG1* ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,008$ ). Корреляция уровней относительной экспрессии транскриптов днРНК с содержанием в плазме крови растворимых молекул адгезии (sVCAM, sICAM) и малонового диальдегида не выявлена.

## Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования, формирование АГ сопровождается изменением относительного уровня экспрессии днРНК *MALAT1* и *GAS5*. Прием пациентами с АГ метопролола или бисопролола, вероятно, способствует нормализации относительного уровня экспрессии этих днРНК. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований. Так, показано, что количество днРНК *GAS5* негативно коррелирует с возрастом, показателями систолического и диастолического давления крови [Esawy et al., 2023]. Указанные днРНК могут участвовать в регуляции давления крови, вероятнее всего, через модулирование свойств эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов. ДнРНК *GAS5* моделирует WNT/ $\beta$ -catenin сигнальный путь [Esawy et al., 2023]. Дисрегуляция WNT сигналинга является патогенетической чертой сердечно-сосудистых заболеваний [Богданова и др., 2020; Kasacka et al., 2022]. WNT сигнальный путь, регулируя межклеточные контакты, играет важную роль в контроле роста и функций эндотелиальных клеток [Cheng et al., 2003]. На клеточном уровне активность WNT характеризуется аккумуляцией в цитоплазме и ядрах внутриклеточного мессенджера  $\beta$ -катенина [Wang et al., 2018]. Передача сигналов WNT/ $\beta$ -катенин играет ключевую роль в поддержании гомеостаза, который нарушается при гипертонии. Экспрессия генов *Wnt4*, *Wnt10a*,  $\beta$ -катенина в надпочечниках крыс со спонтанной гипертензией (SHR) снижена по сравнению с крысами с нормальным давлением крови, что свидетель-

ствует о нарушении канонического пути WNT сигналинга в надпочечниках гипертонических крыс [Kasacka et al., 2022]. Модулируя активность WNT сигналинга, *GAS5* регулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и эндотелиальных клеток сосудов [Wang et al., 2016].

С другой стороны, повышенная экспрессия *GAS5* может способствовать увеличению скорости апоптоза клеток других тканей, например нейронов, таким образом влияя на площадь поражения в результате инфаркта мозга [Deng et al., 2020]. Как оказалось, днРНК *GAS5* взаимодействует с MAP4K4 (митоген-активируемая протеинкиназа-киназа-киназа-киназа 4). Ген *DNMT3B* (метилтрансфераза) был идентифицирован как прямой ген-мишень *GAS5*. Введение днРНК *GAS5* подавляло экспрессию MAP4K4 за счет рекрутирования *DNMT3B* в первичных кортикальных нейронах мышей [Deng et al., 2020]. Сайленсинг *GAS5* способствовал ингибированию метилирования гена *MAP4K4* и снижал повреждение нейронов при экспериментально вызванном инфаркте мозга [Deng et al., 2020]. Обнаружено прямое взаимодействие между *GAS5* и метилтрансферазой гистонов EZH2, что способствует EZH2-опосредованной репрессии транскрипции генов *NRF2* (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) и *SOCS3* (suppressor of cytokine signaling 3) в клетках микроглии [Li et al., 2022a]. Транскрипционный фактор NRF2 регулирует транскрипцию генов антиоксидантных и детоксифицирующих ферментов, которые представляют собой мощную защитную систему клетки, а белок SOCS3 является компонентом супрессии передачи сигналов цитокинов. Таким образом, в клетках микроглии повышение экспрессии *GAS5*, напротив, имеет негативный эффект на их функции.

Уровень экспрессии днРНК *MALAT1* при гипертонии в клетках эндотелия и гладкомышечных клетках сосудов, в плазме крови увеличивается по сравнению с нормальными физиологическими условиями [Luo et al., 2020; Yang et al., 2023]. ДнРНК *MALAT1*, вероятно, может участвовать в формировании ЭД за счет влияния на продукцию воспалительных цитокинов IL-6 и TNF $\alpha$ . Так, показано, что у пациентов с инфарктом миокарда количество днРНК *MALAT1* положительно коррелирует с уровнем TNF $\alpha$ , IL-6, IL-17A, содержанием молекулы адгезии сосудистых клеток-1 и молекулы межклеточной адгезии-1 [Li et al., 2022b]. Установленная в нашем исследовании корреляционная связь уровня экспрессии *MALAT1* с содержанием транскриптов гена *NLRP3* свидетельствует о вовлечении этой днРНК в развитие процессов воспаления при АГ, вероятно, посредством

регулирования содержания мРНК *NLRP3*. Так, согласно данным литературы, увеличение транскриптов днРНК *MALAT1* имеет решающее значение для *NLRP3*-индуцированного пироптоза и фиброза при эндометриозе [Xu et al., 2023]. Обнаружена молекулярная мишень *MALAT1*, связанная с регуляцией количества мРНК гена *NLRP3*. Ею оказалась микроРНК-141-3р [Xu et al., 2023]. Снижение экспрессии микроРНК-141-3р за счет связывания с *MALAT1* способствует увеличению уровня экспрессии транскриптов *NLRP3* [Xu et al., 2023].

Длинные некодирующие РНК участвуют в ремоделировании сосудов и развитии эндотелиальной дисфункции через взаимодействие с микроРНК. *MALAT1* связывает miP-145-5р, которая, в свою очередь, может напрямую нацеливаться на мРНК гексокиназы 2 (*HK2*) [Yang et al., 2023]. Нокадаун гена *HK2* значительно ингибировал эффекты сверхэкспрессии *MALAT1* на пролиферацию, миграцию и фенотипическую трансформацию ГМК, индуцированную Ang II [Yang et al., 2023]. Таким образом, ось *MALAT1*/miR-145-5р/*HK2* может играть решающую регуляторную роль в ремоделировании сосудов при гипертонии.

Рассматривается также значение взаимодействия *MALAT1* с мРНК гена *SIRT6* для функций сердечно-сосудистой системы. Как оказалось, у мышей развитие миокардита после инфицирования вирусом Коксаки (CVB3) сопровождалось повышением экспрессии *MALAT1* и снижением уровня транскриптов *SIRT6* [Zeng et al., 2024]. *SIRT6* – член семейства эволюционно консервативных НАД-зависимых белков, обладающих деацетилазной или АДФ-рибозилтрансферазной активностью, участвует в эпигенетической регуляции экспрессии генов и в устранении повреждений ДНК. Снижение содержания *MALAT1* или сверхэкспрессия гена *SIRT6* способствовали подавлению воспаления и пироптоза клеток миокарда мышей, ингибированию активации сигнального пути WNT/ $\beta$ -катенин. Показано, что *MALAT1* может связывать UPF1. РНК-хеликаза и АТФаза UPF1 является частью постсплайсингового мультипротеинового комплекса, участвующего как в ядерном экспорте мРНК, так и в обнаружении и деградации aberrантных транскриптов, содержащих преждевременные терминирующие кодоны. UPF1 опосредует распад мРНК *SIRT6* и активирует сигнальный путь WNT/ $\beta$ -катенин [Zeng et al., 2024].

ДнРНК *MALAT1* может непосредственно участвовать в ремоделировании хроматина. Показано, что она рекрутирует метилтрансферазу гистона H3 Suv39h1, что приводит к

триметилированию гистона (H3K9me3) и снижению экспрессии ряда генов, в том числе и генов, участвующих в ремоделировании сердечной мышцы [Li et al., 2019]. *MALAT1* может действовать как конкурирующая РНК, «спонжируя» микроРНК-26a-5р, мишенью которой является мРНК гена TET1 (метилцитозин деоксигеназа 1), регулируя, таким образом, метилирование CpG-богатых областей гена и воспалительный ответ, пролиферацию, миграцию и процессы эпителиально-мезенхимального перехода клеток [Hu et al., 2023].

Ремоделирование сосудов и формирование ЭД тесно связаны с гибелью ЭК и избыточной пролиферацией ГМК [Intengan, Schiffrin, 2001]. Экспрессия указанных днРНК может регулировать апоптоз и пролиферацию ряда клеток. О влиянии *GAS5* на апоптоз нейронов уже указывалось выше. Оказалось, что днРНК *MALAT1* регулирует пролиферацию и апоптоз клеток эндотелия пупочной вены человека посредством регуляции оси hsa-miP-124-3р/NR3C2 и/или оси hsa-miR-135a-5р/NR3C2 [Luo et al., 2020]. Обнаруженная нами корреляция уровня транскриптов *MALAT1* и гена *MTOR* свидетельствует о вероятном поддержании воспалительного статуса при АГ посредством негативного влияния на процессы аутофагии Т-лимфоцитов. Белок *MTOR* – серин-треониновая протеинкиназа, которая регулирует метаболизм, рост и выживание клеток. Он является одним из компонентов PI3K/AKT/mTOR сигнального пути, ответственного за пролиферацию клеток и уход от апоптоза. Активация PI3K/AKT/mTOR-опосредованного сигнального пути подавляет аутофагию [Zhou et al., 2015].

Мы не выявили различий в уровне относительной экспрессии днРНК *TUG1* в ЛПК здоровых людей и пациентов с АГ. Тем не менее, по данным литературы, *TUG1* участвует в формировании ЭД. Так, в активированных Ang II клетках пупочной вены человека и клетках брюшной аорты крыс SHR наблюдали усиление экспрессии *TUG1* [Shi et al., 2024]. При этом ее снижение в HUVEC повышало жизнеспособность клеток, уменьшало интенсивность апоптоза и способность вырабатывать воспалительные факторы [Shi et al., 2024]. В клетках брюшной аорты SHR снижение экспрессии *TUG1* способствовало их пролиферации и ингибированию апоптоза. В повреждении клеток сосудов существенную роль, вероятно, играет активация оси *TUG1*/miR-9-5р/CXCR4 [Shi et al., 2024]. Показано увеличение количества *TUG1* в плазме пожилых гипертоников с установленным диагнозом сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса [Zhang et al., 2021].



Вероятно, противоречивость результатов связана с тем, что мы исследовали относительный уровень экспрессии данной днРНК в лейкоцитах периферической крови, а в цитируемых работах авторы использовали культуры эндотелиальных клеток, клетки брюшной аорты или плазму крови.

## Заключение

Таким образом, при артериальной гипертензии отмечается изменение относительно уровня экспрессии днРНК *GAS5* и *MALAT1*. Выявленная обратная корреляция между относительным уровнем экспрессии *GAS5* с количеством транскриптов гена *NR3C2* может указывать на вовлечение *GAS5* в регуляцию функций ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Отмеченная нами тесная корреляционная связь между содержанием *MALAT1* и относительным уровнем экспрессии гена *MTOR*, а также положительная корреляция с относительным уровнем экспрессии транскриптов гена *NLRP3*, вероятно, свидетельствует об участии днРНК *MALAT1* в регуляции процессов воспаления при АГ.

## Литература

- Богданова Е. О., Береснева О. Н., Зубина И. М., Иванова Г. Т., Парастаева М. М., Галкина О. В., Добронравов В. А. Канонический WNT сигналинг и ремоделирование миокарда при артериальной гипертензии и хронической дисфункции почек // Нефрология. 2020. Т. 24, № 6. С. 85–92. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-85-92
- Кобалова Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И., Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Вавилова Т. В., Виллевальде С. В., Галявич А. С., Глезер М. Г., Гринева Е. Н., Гринштейн Ю. И., Драпкина О. М., Жернакова Ю. В., Звартау Н. Э., Кисляк О. А., Козилова Н. А., Космачева Е. Д., Котовская Ю. В., Либис Р. А., Лопатин Ю. М., Небиеридзе Д. В., Недошивин А. О., Остроумова О. Д., Ощепкова Е. В., Ратова Л. Г., Скибицкий В. В., Ткачева О. Н., Чазова И. Е., Чесникова А. И., Чумакова Г. А., Шальнова С. А., Шестакова М. В., Якушин С. С., Янишевский С. Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. Р. 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Ali M. A., Shaker O. G., Khalifa A. A., Ezzat E. M., Elghobary H. A., Mawla T. S. A., Elkhateeb A. F., Elbiary A. M. A., Elamir A. M. LncRNAs NEAT1, HOTAIR, and GAS5 expression in hypertensive and non-hypertensive associated cerebrovascular stroke patients, and its link to clinical characteristics and severity score of the disease // Non-coding RNA Research. 2023. Vol. 8. P. 96–108. doi: 10.1016/j.ncrna.2022.10.004
- Busscher D., Boon R. A., Juni R. P. The multifaceted actions of the lncRNA H19 in cardiovascular biology and diseases // Clin. Sci. 2022. Vol. 136. P. 1157–1178. doi: 10.1042/CS20210994
- Cheng C., Smith S. K., Charnock-Jones D. S. Wnt-1 signaling inhibits human umbilical vein endothelial cell proliferation and alters cell morphology // Exp. Cell Res. 2003. Vol. 291, no. 2. P. 415–425. doi: 10.1016/j.yexcr.2003.07.006
- Correia C. C. M., Rodrigues L. F., de Avila Pelozin B. R., Oliveira E. M., Fernandes T. Long non-coding RNAs in cardiovascular diseases: potential function as biomarkers and therapeutic targets of exercise training // Non-coding RNA. 2021. Vol. 7, no. 4. P. 65. doi: 10.3390/ncrna7040065
- Deng Y., Chen D., Gao F., Lv H., Zhang G., Sun X., Liu L., Mo D., Ma N., Song L., Huo X., Yan T., Zhang J., Luo Y., Miao Z. Silencing of long non-coding RNA GAS5 suppresses neuron cell apoptosis and nerve injury in ischemic stroke through inhibiting DNMT3B-dependent MAP4K4 methylation // Transl. Stroke Res. 2020. Vol. 11. P. 950–966. doi: 10.1007/s12975-019-00770-3
- Esawy M. M., Abd-Elhameed A., Gomaa A. F., Baioumy S. A., ElKot M. A., Hegab M. A., Alazzoumi A. S., Thagtan F. A., Abdel-Gaber R., Dkhil M. A., Shabana M. A. LncRNA-GAS5 and  $\beta$ -catenin as independent predictors of asymptomatic organ damage in nondiabetic hypertensive patients // ASC Omega. 2023. Vol. 8. P. 6009–6015. doi: 10.1021/acsomega.2c07960
- Fu W., Cao Y., Liu J., Huang C., Shu K., Zhu N. Xinfeng capsule inhibits pyroptosis and ameliorates myocardial injury in rats with adjuvant arthritis via the GAS5/miR-21/TLR4 axis // Drug Design, Development and Therapy. 2024. Vol. 18. P. 2421–2433. doi: 10.2147/DDDT.s456783
- Guha P., Chini A., Rishi A., Mandal S. S. Long non-coding RNAs in ubiquitination, protein degradation, and human diseases // Biochim. Biophys. Acta. Gene. Regul. Mech. 2024. Vol. 1867, no. 4. P. 195061. doi: 10.1016/j.bbaggm.2024.195061
- Hu Y., Han X., Chen Y., Cai J., Li J., Fan Y., Wang J., Xie S. Regulation of the inflammatory response, proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition of human lens epithelial cells by the lncRNA-MALAT1/miR-26a-5p/TET1 signaling axis // J. Ophthalmol. 2023. Art. ID 9942880. doi: 10.1155/2023/9942880
- Intengan H. D., Schiffrin E. L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis // Hypertension. 2001. Vol. 38, no. 3. P. 581–587. doi: 10.1161/hy09t1.096249
- Kasacka I., Piotrowska Ż., Domian N., Lewandowska A. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in the adrenal glands of rats in various types of experimental hypertension // Endocrine Connections. 2022. Vol. 11. e220121. doi: 10.1530/EC-22-0121
- Li J., Gao W., Zhao Z., Li Y., Yang L., Wei W., Ren F., Li Y., Yu Y., Duan W., Li J., Dai B., Guo R. Ginsenoside Rg1 reduced microglial activation and mitochondrial dysfunction to alleviate depression-like behaviour via the GAS5/EZH2/SOCS3/NRF2 axis // Mol. Neurobiol. 2022a. Vol. 59. P. 2855–2873. doi: 10.1007/s12035-022-02740-7

Li D., Zhang C., Li J., Che J., Yang X., Xian Y., Li X., Cao C. Long non-coding RNA MALAT1 promotes cardiac remodeling in hypertensive rats by inhibiting the transcription of MyoD // *Aging*. 2019. Vol. 11, no. 20. P. 8792–8809. doi: 10.18632/aging.102265

Li R., Jin J., Liu E., Zhang J. A novel circulating biomarker lnc-MALAT1 for acute myocardial infarction: Its relationship with disease risk, features, cytokines, and major adverse cardiovascular events // *J. Clin. Lab. Anal.* 2022b. Vol. 36. e24771. doi: 10.1002/jcla.24771.

Liu J. Y., Yao J., Li X. M., Song Y. C., Wang X. Q., Li Y. J., Yan B., Jiang Q. Pathogenic role of lncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus // *Cell Death Dis.* 2014. Vol. 5. e1506. doi: 10.1038/cddis.2014.466

Liu K., Liu C., Zhang Z. lncRNA GAS5 acts as a ceRNA for miR-21 in suppressing PDGF-bb-induced proliferation and migration in vascular smooth muscle cells // *J. Cell Biochem.* 2019. Vol. 120. P. 15233–15240. doi: 10.1002/jcb.28789

Liu Q., Liu L., Li X., Tian P., Xu H., Li Z., Wang L. Silencing lncRNA TUG1 alleviates LPS-induced mouse hepatocyte inflammation by targeting miR-140/TNF // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 8. Art. 616416. doi: 10.3389/fcell.2020.616416

Luo L., Wang Y., Hu P., Wu J. Long non-coding RNA Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 (MALAT1) promotes hypertension by modulating the Hsa-miR-124-3p/Nuclear Receptor Subfamily 3, Group C, Member 2 (NR3C2) and Hsa-miR-135a-5p/NR3C2 Axis // *Med. Sci. Monit.* 2020. Vol. 26. e920478. doi: 10.12659/MSM.920478

Michalik K. M., You X., Manavski Y., Doddaballapur A., Zörnig M., Braun T., John D., Ponomareva Y., Chen W., Uchida S. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth // *Circ. Res.* 2014. Vol. 114. P. 1389–1397. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303265

Naderi-Meshkin H., Setyaningsih W. A. W. Endothelial cell dysfunction: onset, progression, and consequences // *Fron. Biosci.* 2024. Vol. 29, no. 6. P. 223. doi: 10.31083/j/fbi2906223

Nickerson J. A., Momen-Heravi F. Long non-coding RNAs: roles in cellular stress responses and epigenetic mechanisms regulating chromatin // *Nucleus*. 2024. Vol. 15, no. 1. Art. 2350180. doi: 10.1080/19491034.2024.2350180

Poltronieri P. Regulatory RNAs: role as scaffolds assembling protein complexes and their epigenetic deregulation // *Explor. Target. Antitumor. Ther.* 2024. Vol. 5. P. 841–876. doi: 10.37349/etat.2024.00252

Senthilkumar M., Amaran N., Sankaranarayanan A. Estimation of Malondialdehyde (MDA) by Thiobarbituric Acid (TBA) Assay // *Plant-Microbe Interactions. Springer Protocols Handbooks*. New York: Humana Press, 2021. doi: 10.1007/978-1-0716-1080-0-25

Shi L., Li H., Sun L., Tian C., Li H. Alleviation of angiotensin II-induced vascular endothelial cell injury through long non-coding RNA TUG1 inhibition // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2024. Vol. 27, no. 10. P. 1523–1532. doi: 10.2174/0113862073265220231004071645

Shi L., Tian C., Sun L., Cao F., Meng Z. The lncRNA TUG1/miR-145-5p/FGF10 regulates proliferation and migration in VSMCs of hypertension // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. Vol. 501. P. 688–695. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.049

Singh D. D., Kim Y., Choi S. A., Han I., Yadav D. K. Clinical significance of microRNAs, long non-coding RNAs, and circRNAs in cardiovascular diseases // *Cells*. 2023. Vol. 12. Art. 1629. doi: 10.3390/cells12121629

Wang Y., Zhou C. J., Liu Y. Wnt signaling in kidney development and disease // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018. Vol. 153. P. 181–207. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.11.019

Wang Y.-Z., Shan K., Yao M. D., Yao J., Wang J.-J., Li X., Liu B., Zhang Y.-Y., Ji Y., Jiang Q., Yan B. Long noncoding RNA-GAS5. A novel regulator of hypertension-induced vascular remodeling // *Hypertension*. 2016. Vol. 68, no. 3. P. 736–748. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07259.

Xu Y., Liu H., Xiong W., Peng Y., Li X., Long X., Jin J., Liang J., Weng R., Liu J., Zhang L., Liu Y. A novel mechanism regulating pyroptosis-induced fibrosis in endometriosis via lnc-MALAT1/miR-141-3p/NLRP3 pathway // *Biol. Reprod.* 2023. Vol. 109, no. 2. P. 156–171. doi: 10.1093/biolre/ioad057

Yang J., Jiang G., Huang L., Liu Z., Jiang R., Cao G. The Long non-coding RNA MALAT1 functions as a competing endogenous RNA to regulate vascular remodeling by sponging miR-145-5p/HK2 in hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.* 2023. Vol. 45, no. 1. Art. 2284658. doi: 10.1080/10641963.2023.2284658

Yao Q., Xie Z., Wang K., Zhang P., Han Y., Qi Y., Jiang Z. Profiles of long noncoding RNAs in hypertensive rats: long noncoding RNA XR007793 regulates cyclic strain-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells // *J. Hypertens.* 2017. Vol. 35. P. 1195–1203. doi: 10.1097/HJH.0000000000001304

Zeng M., Chen Z., Wang Y., Yang Z., Xiang J., Wang X., Wang X. lncRNA MALAT1 to enhance pyroptosis in viral myocarditis through UPF1-mediated SIRT6 mRNA decay and Wnt- $\beta$ -catenin signal pathway // *Cardiovasc. Toxicol.* 2024. Online First. doi: 10.1007/s12012-024-09922-w

Zhang S., Jin R., Li B. Serum NT-pro BNP and TUG1 as novel biomarkers for elderly hypertensive patients with heart failure with preserved ejection fraction // *Exp. Ther. Med.* 2021. Vol. 446, no. 21. Art. 446. doi: 10.3892/etm.2021.98.74

Zhou Z.-W., Li X.-X., He Z., Pan S., Yang T., Zhou Q., Tan J., Wang D., Zhou S. Induction of apoptosis and autophagy via sirtuin1- and PI3K/Akt/mTOR-mediated pathways by plumbagin in human prostate cancer cells // *Drug Des. Devel. Ther.* 2015. Vol. 9, no. 3. P. 1511–1554. doi: 10.2147/DDDT.S75976

## References

Ali M. A., Shaker O. G., Khalifa A. A., Ezzat E. M., Elghobary H. A., Mawla T. S. A., Elkhateeb A. F., Elbiary A. M. A., Elamir A. M. lncRNAs NEAT1, HOTAIR, and GAS5 expression in hypertensive and non-hypertensive associated cerebrovascular stroke patients, and its link to clinical characteristics and severity score of the

disease. *Non-coding RNA Research*. 2023;8(1):96–108. doi: 10.1016/j.ncrna.2022.10.004

Bogdanova E. O., Beresneva O. N., Zubina I. M., Ivanova G. T., Parastaeva M. M., Galkina O. V., Dobronravov V. A. Canonical WNT signaling and myocardial remodeling in arterial hypertension and chronic kidney dysfunction. *Nefrologiya = Nephrology*. 2020;24(6): 85–92. (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-85-92

Busscher D., Boon R. A., Juni R. P. The multifaceted actions of the lncRNA H19 in cardiovascular biology and diseases. *Clin. Sci*. 2022;136(15): 1157–1178. doi: 10.1042/CS20210994

Cheng C., Smith S. K., Charnock-Jones D. S. Wnt-1 signaling inhibits human umbilical vein endothelial cell proliferation and alters cell morphology. *Exp. Cell Res*. 2003;291(2):415–425. doi: 10.1016/j.yexcr.2003.07.006

Correia C. C. M., Rodrigues L. F., de Avila Pelozin B. R., Oliveira E. M., Fernandes T. Long non-coding RNAs in cardiovascular diseases: potential function as biomarkers and therapeutic targets of exercise training. *Non-coding RNA*. 2021;7(4):65. doi: 10.3390/ncrna7040065

Deng Y., Chen D., Gao F., Lv H., Zhang G., Sun X., Liu L., Mo D., Ma N., Song L., Huo X., Yan T., Zhang J., Luo Y., Miao Z. Silencing of long non-coding RNA GAS5 suppresses neuron cell apoptosis and nerve injury in ischemic stroke through inhibiting DNMT3B-dependent MAP4K4 methylation. *Transl. Stroke Res*. 2020;11(5):950–966. doi: 10.1007/s12975-019-00770-3

Esawy M. M., Abd-Elhameed A., Gomaa A. F., Baioumy S. A., Elkot M. A., Hegab M. A., Alazzoumi A. S., Thagtan F. A., Abdel-Gaber R., Dkhal M. A., Shabana M. A. LncRNA-GAS5 and  $\beta$ -catenin as independent predictors of asymptomatic organ damage in nondiabetic hypertensive patients. *ASC Omega*. 2023;8(6): 6009–6015. doi: 10.1021/acsomega.2c07960

Fu W., Cao Y., Liu J., Huang C., Shu K., Zhu N. Xinfeng capsule inhibits pyroptosis and ameliorates myocardial injury in rats with adjuvant arthritis via the GAS5/miR-21/TLR4 axis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2024;18:2421–2433. doi: 10.2147/DDDT.s456783

Guha P., Chini A., Rishi A., Mandal S. S. Long noncoding RNAs in ubiquitination, protein degradation, and human diseases. *Biochim. Biophys. Acta. Gene. Regul. Mech*. 2024; 1867(4):195061. doi: 10.1016/j.bbagr.2024.195061

Hu Y., Han X., Chen Y., Cai J., Li J., Fan Y., Wang J., Xie S. Regulation of the inflammatory response, proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition of human lens epithelial cells by the lncRNA-MALAT1/miR-26a-5p/TET1 signaling axis. *J. Ophthalmol*. 2023;9942880. doi: 10.1155/2023/9942880

Intengan H. D., Schiffrin E. L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension*. 2001;38(3):581–587. doi: 10.1161/hy09t1.096249

Kasacka I., Piotrowska Ż., Domian N., Lewandowska A. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in the adrenal glands of rats in various types of experimental hypertension.

*Endocrine Connections*. 2022;11(8):e220121. doi: 10.1530/EC-22-0121

Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V., Shlyakhto E. V., Arutyunov G. P., Baranova E. I., Barbarash O. L., Boitsov S. A., Vavilova T. V., Villevalde S. V., Galyavich A. S., Glezer M. G., Grineva E. N., Grinstein Yu. I., Drapkina O. M., Zhernakova Yu. V., Zvartau N. E., Kislyak O. A., Koziolova N. A., Kosmacheva E. D., Kotovskaya Yu. V., Libis R. A., Lopatin Yu. M., Nebiridze D. V., Nedoshivin A. O., Ostroumova O. D., Oschepkova E. V., Ratova L. G., Skibitsky V. V., Tkacheva O. N., Chazova I. E., Chesnikova A. I., Chumakova G. A., Shalnova S. A., Shestakova M. V., Yakushin S. S., Yanishevsky S. N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786

Li J., Gao W., Zhao Z., Li Y., Yang L., Wei W., Ren F., Li Y., Yu Y., Duan W., Li J., Dai B., Guo R. Ginsenoside Rg1 reduced microglial activation and mitochondrial dysfunction to alleviate depression-like behaviour via the GAS5/EZH2/SOCS3/NRF2 axis. *Mol. Neurobiol*. 2022;59(5):2855–2873. doi: 10.1007/s12035-022-02740-7

Li D., Zhang C., Li J., Che J., Yang X., Xian Y., Li X., Cao C. Long non-coding RNA MALAT1 promotes cardiac remodeling in hypertensive rats by inhibiting the transcription of MyoD. *Aging*. 2019;11(20):8792–8809. doi: 10.18632/aging.102265

Li R., Jin J., Liu E., Zhang J. A novel circulating biomarker lnc-MALAT1 for acute myocardial infarction: Its relationship with disease risk, features, cytokines, and major adverse cardiovascular events. *J. Clin. Lab. Anal*. 2022;36(12):e24771. doi: 10.1002/jcla.24771

Liu J. Y., Yao J., Li X. M., Song Y. C., Wang X. Q., Li Y. J., Yan B., Jiang Q. Pathogenic role of lncRNA-MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus. *Cell Death Dis*. 2014;5(10):e1506. doi: 10.1038/cddis.2014.466

Liu K., Liu C., Zhang Z. lncRNA GAS5 acts as a ceRNA for miR-21 in suppressing PDGF-bb-induced proliferation and migration in vascular smooth muscle cells. *J. Cell Biochem*. 2019;120(9):15233–15240. doi: 10.1002/jcb.28789

Liu Q., Liu L., Li X., Tian P., Xu H., Li Z., Wang L. Silencing lncRNA TUG1 alleviates LPS-induced mouse hepatocyte inflammation by targeting miR-140/TNF. *Front. Cell Dev. Biol*. 2021;8:616416. doi: 10.3389/fcell.2020.616416

Luo L., Wang Y., Hu P., Wu J. Long non-coding RNA Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 (MALAT1) promotes hypertension by modulating the Hsa-miR-124-3p/Nuclear Receptor Subfamily 3, Group C, Member 2 (NR3C2) and Hsa-miR-135a-5p/NR3C2 Axis. *Med. Sci. Monit*. 2020;26:e920478. doi: 10.12659/MSM.920478

Michalik K. M., You X., Manavski Y., Doddabalapur A., Zörnig M., Braun T., John D., Ponomareva Y., Chen W., Uchida S. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth. *Circ. Res*. 2014;114(9):1389–97. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303265

Naderi-Meshkin H., Setyaningsih W. A. W. Endothelial cell dysfunction: onset, progression, and consequences. *Fron. Biosci.* 2024;29(6):223. doi: 10.31083/j/fbi2906223

Nickerson J. A., Momen-Heravi F. Long non-coding RNAs: roles in cellular stress responses and epigenetic mechanisms regulating chromatin. *Nucleus.* 2024;15(1):2350180. doi: 10.1080/19491034.2024.2350180

Poltronieri P. Regulatory RNAs: role as scaffolds assembling protein complexes and their epigenetic de-regulation. *Explor. Target. Antitumor. Ther.* 2024;5(4):841–876. doi: 10.37349/etat.2024.00252

Senthilkumar M., Amaesan N., Sankaranarayanan A. Estimation of Malondialdehyde (MDA) by Thio-barbituric Acid (TBA) Assay. *Plant-Microbe Interactions.* Springer Protocols Handbooks. New York: Humana Press; 2021. doi: 10.1007/978-1-0716-1080-0-25

Shi L., Li H., Sun L., Tian C., Li H. Alleviation of angiotensin II-induced vascular endothelial cell injury through long non-coding RNA TUG1 Inhibition. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2024;27(10):1523–1532. doi: 10.2174/0113862073265220231004071645

Shi L., Tian C., Sun L., Cao F., Meng Z. The lncRNA TUG1/miR-145-5p/FGF10 regulates proliferation and migration in VSMCs of hypertension. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;501(3):688–695. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.049

Singh D. D., Kim Y., Choi S. A., Han I., Yadav D. K. Clinical significance of microRNAs, long non-coding RNAs, and circRNAs in cardiovascular diseases. *Cells.* 2023;12(12):1629. doi: 10.3390/cells12121629

Wang Y., Zhou C. J., Liu Y. Wnt signaling in kidney development and disease. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018;153:181–207. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.11.019

Wang Y.-Z., Shan K., Yao M. D., Yao J., Wang J.-J., Li X., Liu B., Zhang Y.-Y., Ji Y., Jiang Q., Yan B. Long noncoding RNA-GAS5. A novel regulator of

hypertension-induced vascular remodeling. *Hypertension.* 2016;68(3):736–48. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07259

Xu Y., Liu H., Xiong W., Peng Y., Li X., Long X., Jin J., Liang J., Weng R., Liu J., Zhang L., Liu Y. A novel mechanism regulating pyroptosis-induced fibrosis in endometriosis via lnc-MALAT1/miR-141-3p/NLRP3 pathway. *Biol. Reprod.* 2023;109(2):156–171. doi: 10.1093/biolre/ioad057

Yang J., Jiang G., Huang L., Liu Z., Jiang R., Cao G. The Long non-coding RNA MALAT1 functions as a competing endogenous RNA to regulate vascular remodeling by sponging miR-145-5p/HK2 in hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2023;45(1):2284658. doi: 10.1080/10641963.2023.2284658

Yao Q., Xie Z., Wang K., Zhang P., Han Y., Qi Y., Jiang Z. Profiles of long noncoding RNAs in hypertensive rats: long noncoding RNA XR007793 regulates cyclic strain-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *J. Hypertens.* 2017;35(6):1195–1203. doi: 10.1097/HJH.0000000000001304

Zeng M., Chen Z., Wang Y., Yang Z., Xiang J., Wang X., Wang X. LncRNA MALAT1 to enhance pyroptosis in viral myocarditis through UPF1-mediated SIRT6 mRNA decay and Wnt- $\beta$ -catenin signal pathway. *Cardiovasc. Toxicol.* 2024. Online First. doi: 10.1007/s12012-024-09922-w

Zhang S., Jin R., Li B. Serum NT-pro BNP and TUG1 as novel biomarkers for elderly hypertensive patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Exp. Ther. Med.* 2021;21(5):446. doi: 10.3892/etm.2021.98.74

Zhou Z.-W., Li X.-X., He Z., Pan S., Yang T., Zhou Q., Tan J., Wang D., Zhou S. Induction of apoptosis and autophagy via sirtuin 1- and PI3K/Akt/mTOR-mediated pathways by plumbagin in human prostate cancer cells. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015;9:1511–1554. doi: 10.2147/DDDT.S75976

Поступила в редакцию / received: 16.10.2024; принята к публикации / accepted: 24.10.2024.  
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

### Топчиева Людмила Владимировна

канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генетики

e-mail: topchieva67@mail.ru

### Курбатова Ирина Валерьевна

канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики

e-mail: irina7m@yandex.ru

### Корнева Виктория Алексеевна

канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии Медицинского института

e-mail: vikkorneva@mail.ru

## CONTRIBUTORS:

### Topchieva, Lyudmila

Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher

### Kurbatova, Irina

Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher

### Korneva, Viktoria

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor