

## РОЛЬ МИКРОРНК В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ХОЛЕСТЕРИНА

Гуцол Л.О.<sup>1</sup>, Коршунова Е.Ю.<sup>1</sup>, Непомнящих С.Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Иркутск, e-mail: gutzol@list.ru

Метаболизм холестерина является сложным многоэтапным процессом, находящимся под контролем различных регуляторных систем, которые оказывают влияние на все этапы обмена. В последние десятилетия много внимания уделяется изучению контроля уровней сывоточного и внутриклеточного холестерина посредством микроРНК. МикроРНК - это небольшие (около 22 нуклеотидов) некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. В этой обзорной статье обсуждаются последние достижения в нашем понимании роли микроРНК в контроле гомеостаза холестерина, липидов и липопротеинов. Показывается их участие на различных этапах липидного обмена. На этапе регуляции биосинтеза холестерина в клетке показано, что они могут регулировать экспрессию белков, связывающих стиролрегулирующие элементы в ДНК. Эти белки активируют транскрипцию генов, участвующих в метаболизме холестерина. Отдельно выделены несколько микроРНК, влияющих на метаболизм липидов в печени. Также рассматриваются микроРНК, влияющие на обратный транспорт холестерина из периферических клеток в печень. Определены сразу несколько микроРНК, влияющих на экспрессию АТФ-связывающих кассетных транспортеров А1 и G1. Эти транспортеры определяют уровень ЛПВП в крови и в конечном итоге определяют скорость развития атерогенеза.

Ключевые слова: холестерин, обратный транспорт холестерина, микроРНК, ABCA1, ABCG1, SR-BI.

## THE ROLE OF MICRORNA IN CHOLESTEROL METABOLISM REGULATION

Gutsol L.O.<sup>1</sup>, Korshunova E.Y.<sup>1</sup>, Nepomnyaschikh S.F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, e-mail: gutzol@list.ru

Cholesterol metabolism is a complex multi-stage process under the control of various regulatory systems which affect all stages of metabolism. Much attention has been paid in recent decades to studying the control of serum levels and to intracellular cholesterol miRNAs. MicroRNAs are small (ca. 22 nucleotides) non-coding RNAs that regulate gene expression at the post-transcriptional level. This review article discusses recent advances in our understanding of the role of miRNA in controlling cholesterol, lipid, and lipoprotein homeostasis. Their participation at various stages of lipid metabolism is shown. At the stage of regulation of cholesterol biosynthesis in the cell, it has been shown that they can regulate the expression of proteins which bind styrene-regulating elements of DNA. These proteins activate the transcription of genes involved in cholesterol metabolism. Separately several miRNAs are selected which affect lipid metabolism in the liver. MicroRNAs which influence the reverse transport of cholesterol from peripheral cells to the liver are also considered. Several miRNAs that affect the expression of the ATP-binding A1 and G1 cassette transporters are identified. These transporters determine the level of HDL in the blood and, ultimately, determine the rate of atherogenesis.

Keywords: cholesterol, reverse cholesterol transport, miRNA, ABCA1, ABCG1, SR-BI.

Холестерин является необходимым для животного организма стероидом. Нарушение метаболизма холестерина и его избыток может привести к различным патологическим состояниям, таким как атеросклероз и болезни сердца [1].

Поэтому в процессе эволюции сформировались механизмы регуляции уровня холестерина в ответ на изменение физиологической потребности. Гомеостаз холестерина в клетках поддерживается с помощью регуляции биосинтеза *de novo*, поглощения липопротеинов и обратного транспорта холестерина (ОТХ). Эти механизмы регулируются на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях [2]. Согласно исследованиям

последних десятилетий, большой вклад в регуляцию этих процессов вносят микроРНК.

МикроРНК (miR) - это класс небольших некодирующих РНК, которые функционируют в качестве ключевых регуляторов фундаментальных клеточных процессов. МикроРНК модулируют экспрессию белка путем гибридизации с соответствующими мРНК и увеличения срока существования мРНК, или ингибирования трансляции, или того и другого [3]. Было показано, что микроРНК регулируют ключевые белки гомеостаза холестерина, а изменения экспрессии вовлечённых в этот процесс miRs тесно связаны с метаболическими нарушениями [2; 4; 5].

#### *Регуляция биосинтеза холестерина*

Важными регуляторами гомеостаза липидов и стиролов у эукариот являются SREBP (sterol regulatory element-binding protein) - белки, связывающие стиролрегулирующие элементы в ДНК. У млекопитающих обнаружены три изоформы SREBP. Синтез SREBP-1a и SREBP-1c осуществляется на гене SREBP-1, и в основном эти белки отвечают за регулирование генов, участвующих в метаболизме жирных кислот; белок SREBP-2 транскрибируется с гена SREBP-2 и преимущественно отвечает за регуляцию метаболизма холестерина. При достаточном количестве холестерина в клетке эти белки закреплены на мембране эндоплазматической сети. Неактивный предшественник SREBP на мембране эндоплазматического ретикулума взаимодействует непосредственно с белком, активирующим расщепление SREBP - SCAP (SREBP cleavage-activating protein), - который является основным мембранным датчиком холестерина [6].

Если содержание холестерина в мембране превышает пороговый уровень 5 моль/%, SCAP связывается непосредственно с холестерином и принимает конформацию, которая позволяет связываться с третьим белком, INSIG (Insulin-induced gene protein, белок инсулин-индуцируемого гена), и это взаимодействие задерживает SREBP в мембране эндоплазматического ретикулума (ЭР), а синтез ГМГ-КоА редуктазы и рецептора липопротеинов низкой плотности не стимулируется. При уменьшении уровня холестерина в мембране ЭР ниже 5 моль/% конформация SCAP изменяется так, что он не может взаимодействовать с INSIG и белки SREBP транспортируются в комплекс Гольджи. Затем белки SREBP перемещаются в ядро, где они активируют транскрипцию генов, участвующих в метаболизме холестерина [7; 8].

Многие микроРНК, регулирующие биосинтез холестерина, оказывают влияние на экспрессию белков SREBP.

*MiR-96/182/183.* Jeon T. с соавторами обнаружили, что SREBP2 регулирует синтез первичного транскрипта трех микроРНК - miR-96/182/183. В свою очередь, эти микроРНК формируют механизм обратной связи и способствуют процессингу SREBP2. Также они

повышают его устойчивость посредством воздействия miR-96 на ген INSIG, а miR-182 - на принимающий участие в регуляции клеточного цикла ген FBXW7. Белки INSIG могут блокировать процессинг белков SREBP, связываясь с белком SCAP, и, таким образом, предотвращают экспорт SREBP в аппарат Гольджи и затем в ядро [8; 9].

Сверхэкспрессия этих микроРНК приводила к повышению активности SREBP2 и увеличению синтеза холестерина *in vitro*, но было обнаружено, что введение мышам антагонистов miR-96 и miR-182 не изменяет уровни холестерина в печени или в циркулирующей крови [9].

*MiR-24.* В работе Ng R. и соавторов предполагается, что на INSIG1 воздействует miR-24, что оказывает положительное влияние на уровень SREBP [10]. Механизм данного влияния в этой работе не выявлен, поэтому еще предстоит определить, как регуляция miR-24 может быть связана с гомеостазом SREBP. Также авторы нескольких исследований показали, что подавление miR-24 у мышей с ожирением, вызванным диетой, значительно снижает уровень липидов в плазме и печени за счет подавления экспрессии липогенных генов. Более высокие уровни miR-24 и более низкие уровни INSIG1 также наблюдались у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени или стеатогепатитом [11; 12].

*MiR-185.* При исследовании miR-185 было обнаружено, что эта микроРНК сложно взаимодействует с факторами транскрипции SREBP. Активируется miR-185 посредством SREBP-1c, а затем воздействует на SREBP-2. Jiang H. и соавторы показали, что SREBP-1c связывается со специфическим стирол-регулирующим элементом в промоторной области гена miR-185, активирует таким образом его транскрипцию, и это приводит к уменьшению активности SREBP-2. Резкое падение концентрации SREBP-1c вызывает немедленное увеличение экспрессии гена SREBP-2 и повышение концентрации кодируемого им белка. Таким образом, SREBP-1c отрицательно регулирует экспрессию SREBP-2. Ингибирование функции SREBP-2 с помощью miR-185 может привести к снижению уровня холестерина [13; 14].

Метаболизм липидов в гепатоцитах также контролируется рядом микроРНК.

*MiR-122.* МикроРНК-122 является наиболее распространенной miR в печени и составляет около 75% от общего количества микроРНК печени. Многими исследованиями было показано, что она регулирует широкий спектр функций печени, включая липидный обмен [15-17]. Фармакологическое ингибирование miR-122 у мышей и приматов кроме человека и генетический нокаут miR-122 у мышей приводят к значительному снижению уровня холестерина в плазме [16-18]. Кроме того, miR-122 играет важную роль в метаболизме жирных кислот, и было показано, что обработка антисмысловыми нуклеотидами против miR-122 предотвращает стеатоз печени [18]. Исследования,

проведенные Hsu S.H., Tsai W.C. и соавторами, показали, что изменения в miR-122 воздействуют на важные регуляторные ферменты, влияющие на биосинтез холестерина, секрецию ЛПОНП и синтез жирных кислот. Однако механизмы, с помощью которых она опосредует свои эффекты на метаболизм липидов, остаются неизвестны [18; 19].

*MiR-30c.* В отличие от miR-122, которая, как было установлено, способствует гиперлипидемии, повышение уровня miR-30c снижает уровень липидов в плазме. Эти эффекты частично обусловлены снижением секреции холестерина при воздействии на микросомальный МТР (microsomal triglyceride transfer protein, триглицерид-переносящий белок). Этот белок имеет большое значение для сборки и секреции апоВ-содержащих липопротеинов. Soh J. и соавторы показали, что сверхэкспрессия miR-30c в печени снижает синтез мРНК МТР. Кроме того, мРНК МТР разлагается быстрее благодаря связыванию miR-30c с его 3'-UTR концом. Таким образом, miR-30c снижает уровень холестерина в плазме, уменьшая синтез ЛПОНП. Также были продемонстрированы не опосредованные МТР пути воздействия miR-30c на синтез холестерина. Обнаружено, что сверхэкспрессия miR-30c снижает образование бляшек у мышей с врожденным апоЕ-дефицитом, склонных к атеросклерозу. Эксперименты с ингибированием miR-30c показали развитие более выраженной гиперлипидемии и повышенное образование атеросклеротических бляшек [20].

#### *Регуляция поступления холестерина в клетку*

Поступление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в клетку осуществляется путем рецепторно-опосредованного эндоцитоза. После соединения ЛПНП с рецептором этот комплекс погружается в клетку. Затем в эндосомах рецепторы диссоциируют от своих лигандов и возвращаются на поверхность клетки. Рецептор ЛПНП совершает один круговой проход в клетку и обратно каждые 10 минут, что в общей сложности составляет несколько сотен рейсов в течение его 20-часовой жизни [21]. Поскольку каждая частица ЛПНП содержит приблизительно 1600 молекул холестерина, такая быстрая рециркуляция рецепторов ЛПНП обеспечивает эффективный механизм доставки холестерина в клетки. После диссоциации с рецептором ЛПНП поступают в лизосомы, где эфиры холестерина гидролизуются, и холестерин поступает в клетку. Внутриклеточный холестерин по механизму отрицательной обратной связи тормозит синтез и поступление извне избыточного количества холестерина [21; 22].

Ряд исследований выявил несколько микроРНК, которые регулируют экспрессию рецептора ЛПНП. К ним относятся miR-27a/b, miR-148a, miR-128-1.

*MiR-27.* Было показано, что miR-27a/b регулируют активность ЛПНП-рецептора, как непосредственно воздействуя на рецептор, так и контролируя адапторный белок 1 рецептора ЛПНП. Этот белок находится в цитозоле и взаимодействует с цитоплазматическим хвостом

рецептора ЛПНП, т.е. необходим для эффективного эндоцитоза рецептора. Сверхэкспрессия или ингибирование miR-27b у мышей дикого типа соответственно снижает или увеличивает экспрессию рецептора ЛПНП в гепатоцитах, однако значительных различий в циркулирующем ЛПНП или общем холестерине обнаружено не было [23; 24].

*MiR-128-1/148a.* Ингибирование miR-128-1 и miR-148a значительно увеличивает экспрессию рецептора ЛПНП в печени и одновременно снижает уровни циркулирующих ЛПНП у мышей с врожденным апоЕ-дефицитом. Также ингибирование miR-148a приводит к увеличению уровня циркулирующих ЛПВП [25; 26].

#### *Регуляция обратного транспорта холестерина*

В дополнение к биосинтезу, для поддержания гомеостаза холестерина также важен регулируемый отток избытка холестерина из клеток - обратный транспорт холестерина (ОТХ). Выведение избытка холестерина из периферических клеток осуществляется через специфические белки-транспортеры. Эти белки относятся к АТФ-связывающим кассетным транспортерам. АТФ-связывающий кассетный транспортер А1 (ABCA1) переносит холестерин к липид-обедненным апоА-1, выступающим в качестве акцептора, а для транспортера G1 (ABCG1) акцептором являются более зрелые сферические частицы - ЛПВП. Поскольку уровни ЛПВП в плазме обратно пропорционально связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ABCA1-опосредованный отток холестерина имеет решающее значение для поддержания гомеостаза холестерина и защиты от атеросклероза [27].

В печень ЛПВП доставляют холестерин через рецепторы-мусорщики класса В, типа I (scavenger receptor class B, type I; SR-BI). SR-BI является интегральным мембранным белком и найден во многих типах клеток, включая гепатоциты. Он способствует поглощению печенью сложных эфиров холестерина из ЛПВП. При взаимодействии SR-BI печени с частицами ЛПВП, богатыми эфирами холестерина, он способствует селективному захвату из них этерифицированного холестерина с обратимым его включением в кавеолы. Из них молекулы эфиров холестерина необратимо интернализируются во внутриклеточный метаболизм. Когда же SR-BI связывает бедные холестерином ЛПВП, то стимулируется другой процесс - переход избыточного свободного холестерина из кавеоларных областей мембран в частицу ЛПВП. Таким образом, скорость оттока холестерина из клеток к ЛПВП сопряжена с уровнем экспрессии рецептора SR-BI [28; 29].

Исследования выявили несколько микроРНК, регулирующих ОТХ. Ряд из них воздействуют на АТФ-связывающие кассетные транспортеры А1 и G1. Наиболее изученные из них: miR-26, miR-33 a/b, miR-758, miR-144, miR-26, miR-27a/b, miR-148a, miR-128-1, miR-302a.

*MiR-26.* Исследование Sun D. и соавторов показало, что экспрессия ABCA1 в

макрофагах подавляется miR-26. Также эта микроРНК подавляет экспрессию внутриклеточного белка-переносчика холестерина, сходного с АДФ-рибозилирующим фактором-7 (ARL7). Активируется miR-26 повышением содержания в клетке оксистеролов [30].

*MiR-33a/b.* В группе miR-33 выделяют два подсемейства с различными регулирующими свойствами. Среди них наиболее изучена miR-33a, которая кодируется в интроне гена SREBP-2, и, благодаря совместной экспрессии, miR-33a и SREBP-2 координируют свои функции, регулируя транспорт, синтез и поглощение холестерина для поддержания клеточного гомеостаза холестерина. Активация miR-33a тормозит образование ABCA1 и ослабляет отток холестерина из клеток на апо-А1 [31-33]. Напротив, ингибирование у мышей miR-33a приводит к значительному увеличению экспрессии ABCA1 в печени и увеличению содержания циркулирующих ЛПВП [33; 34]. MiR-33a высококонсервативна у разных видов, тогда как miR-33b, которая кодируется в интроне гена SREBP-1 человека, отсутствует у грызунов. Поскольку гиперинсулинемия, вызванная резистентностью к инсулину, постоянно индуцирует экспрессию SREBP-1c, в этих условиях у людей заметно увеличивается синтез miR-33b. Это может способствовать нарушению регуляции биосинтеза липидов и оттока холестерина и, как следствие, развитию гиперлипидемии [34; 35].

*MiR-758.* MiR-758 также является посттранскрипционным регулятором синтеза ABCA1. Эта микроРНК сходна в плане регуляции с miR-33. При перегрузке клетки холестерином синтез miR-758 значительно снижается, образование ABCA1 возрастает и отток холестерина к апо-А1 в макрофагах, гепатоцитах и астроцитах увеличивается [36; 37].

*MiR-144.* Образование miR-144 активируется при дефиците холестерина в клетке. Это приводит к снижению активности ОТХ путем уменьшения экспрессии ABCA1. Ингибирование синтеза miR-144, напротив, приводит к активации экспрессии ABCA1, усилению процесса ОТХ и увеличению уровней ЛПВП [38].

*MiR-27a/b.* Исследования показали, что эти микроРНК оказывают влияние на экспрессию ABCA1 и способны регулировать отток холестерина в макрофагах, но не влияют на уровни липидов в плазме у мышей [23; 39].

*MiR-148a.* Рецептор для ЛПНП на мембранах гепатоцитов важен для уменьшения концентрации циркулирующих ЛПНП. Goedeke L. и соавторы исследовали miR-148a и выявили негативное влияние этой микроРНК на экспрессию рецептора ЛПНП. Ингибирование miR-148a увеличивало экспрессию рецептора ЛПНП. Кроме того, miR-148a оказывает влияние на экспрессию ABCA1 в гепатоцитах и уровни ЛПВП в крови [23].

*MiR-128-1.* Исследования Wagschal A. с соавторами показали, что подавление синтеза

этой микроРНК приводит к уменьшению циркуляции ЛПОНП и ЛПНП. Активация miR-128-1 в макрофагах уменьшает экспрессию ABCA1 [25].

*MiR-302a.* Также концентрацию ABCA1 регулирует MiR-302a. В своих исследованиях Meiler S. и соавторы показали, что MiR-302a контролирует экспрессию ABCA1, и снижение синтеза miR-302a снижает активность атерогенеза [40].

Поступление в гепатоциты из ЛПВП холестерина также находится под контролем микроРНК.

*MiR-185/96/223.* В своих исследованиях Wang L. и соавторы показали, что эти микроРНК контролируют поглощение ЛПВП. Они подавляют в гепатоцитах синтез SR-B1. При изучении участия этих микроРНК в посттранскрипционной регуляции SR-B1 печени и регуляции ОТХ было выявлено, что уровень экспрессии SR-B1 подавлялся miRNA 185, miR-96 и miR-223. Таким образом, эти микроРНК могут подавлять селективное поглощение ЛПВП за счет ингибирования SR-B1 в клетках печени человека [41].

*MiR-223.* Группа Vickers K.C. исследовала miR-223 и показала влияние этой микроРНК на синтез SR-B1. Ингибирование miR-223 значительно увеличивает концентрацию SR-B1 и увеличивает поглощение в клетках холестерина ЛПВП. Также miR-223 ингибирует синтез холестерина, подавляя синтез фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-синтазы 1 (HMGCS1). Косвенное влияние на липидный обмен заключается в регуляции синтеза фактора Sp3, который, в свою очередь, влияет на синтез мРНК и тем самым увеличивает экспрессию ABCA1 и усиливает отток холестерина из клеток. Кроме того, авторы исследования предположили, что miR-223 может участвовать в регуляции синтеза и экскреции желчных кислот. Таким образом, miR-223 является важным посттранскрипционным регулятором, участвующим в гомеостазе холестерина [42].

*MiR-24.* Wang M. и соавторы проанализировали функцию miR-24 при экспрессии SR-B1, поглощении ЛПВП и в метаболизме липидов. Эти исследования показали, что сверхэкспрессия miR-24 ингибировала экспрессию SR-B1 путем прямого воздействия на 3'UTR SR-B1 и подавления поглощения ЛПВП и стероидогенеза в стероидогенных клетках [43].

В представленном обзоре мы показали сложность регуляции гомеостаза холестерина - его биосинтеза, транспорта и поступления его в клетку - посредством микроРНК. Полученные данные свидетельствуют в пользу существования ко-регуляторных сетей транскрипционных факторов и микроРНК, которые уравнивают метаболизм холестерина. Таким образом, дальнейшие исследования важны для понимания прикладного значения микроРНК. Необходимо понять, могут ли микроРНК, которые модулируют биогенез ЛПВП, периферическое липидирование, ремоделирование или клиренс, быть

использованы терапевтически для улучшения функций ЛПВП и обеспечения антиатерогенной защиты. Результаты экспериментов, направленных на понимание роли микроРНК в атерогенезе, указывают на то, что микроРНК-терапия может в перспективе послужить новым подходом к лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

### Список литературы

1. Rafieian-Kopaei M., Setorki M., Douidi M., Baradaran A., Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int. J. Prev. Med.* 2014. Vol. 5 (8). P. 927-946.
2. Jeona T., Osborne T.F. MiRNA and cholesterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2016. Vol. 1861 (12 Pt B). P. 2041-2046. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2016.01.005.
3. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009. Vol. 136. P. 215-233. DOI: 10.1016%2Fj.cell.2009.01.002.
4. Rottiers V., Näär A.M. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2012. Vol. 13 (4). P. 239-250. DOI: 10.1038/nrm3313.
5. Aryal B., Singh A.K., Rotllan N., Price N., Fernández-Hernando C. MicroRNAs and lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 2017. Vol. 28 (3). P. 273-280. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000420.
6. Osborne T.F. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): key regulators of nutritional homeostasis and insulin action. *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 32379-32382. DOI: 10.1074/jbc.R000017200.
7. Radhakrishnan A., Goldstein J.L., McDonald J.G., Brown M.S. Switch-like control of SREBP-2 transport triggered by small changes in ER cholesterol: a delicate balance. *Cell. Metab.* 2008. Vol. 8 (6). P. 512-521. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.10.008
8. Yabe D., Brown M.S., Goldstein J.L. Insig-2, a second endoplasmic reticulum protein that binds SCAP and blocks export of sterol regulatory element-binding proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2002. Vol. 99 (20). P. 12753-12758. DOI: 10.1073/pnas.162488899.
9. Jeon T., Esquejo R.M. Roqueta-Rivera M., Phelan P.E., Moon Y.A., Govindarajan S.S. An SREBP-responsive microRNA operon contributes to a regulatory loop for intracellular lipid homeostasis. *Cell. Metab.* 2013. Vol. 18. P. 51-61. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.06.010.
10. Ng R., Wu H., Xiao H., Chen X., Willenbring H., Steer C.J., Song G. Inhibition of microRNA-24 expression in liver prevents hepatic lipid accumulation and hyperlipidemia. *Hepatology.* 2014. Vol. 60 (2). P. 554-564. DOI: 10.1002/hep.27153.
11. Cheung O., Puri P., Eicken C., Contos M.J., Mirshahi F., Maher J.W., Kellum J.M., Min H., Luketic V.A., Sanyal A.J. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA



expression. *Hepatology*. 2008. Vol. 48 (6). P. 1810-1820. DOI: 10.1002/hep.22569.

12. Smith E.M., Zhang Y., Baye T.M., Gawrieh S., Cole R., Blangero J., Carless M.A., Curran J.E., Dyer T.D., Abraham L.J., Moses E.K., Kissebah A.H., Martin L.J., Olivier M. INSIG1 influences obesity-related hypertriglyceridemia in humans. *J. Lipid Res.* 2010. Vol. 51 (4). P. 701-708. DOI: 10.1194/jlr.M001404.

13. Yang M., Liu W., Pellicane C., Sahyoun C., Joseph B.K., Gallo-Ebert C. Identification of miR-185 as a regulator of de novo cholesterol biosynthesis and low density lipoprotein uptake. *J. Lipid Res.* 2014. Vol. 55. P. 226-238. DOI: 10.1194/jlr.M041335.

14. Jiang H., Zhang J., Du Y., Jia X., Yang F., Si S., Wang L., Hong B. MicroRNA-185 modulates low density lipoprotein receptor expression as a key posttranscriptional regulator. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 243. P. 523-532. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.026.

15. Chang J., Nicolas E., Marks D., Sander C., Lerro A., Buendia M.A. miR-122, a mammalian liver-specific microRNA, is processed from hcr mRNA and may downregulate the high affinity cationic amino acid transporter CAT-1. *RNA Biol.* 2004. Vol. 1. P. 106-113. DOI: 10.4161/rna.1.2.1066.

16. Esau C., Davis S., Murray S.F., Yu X.X., Pandey S.K., Pear M. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell. Metab.* 2006. Vol. 3. P. 87-98. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.01.005

17. Hsu S.H., Wang B., Kota J., Costinean S., Kutay H., Yu L. Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver. *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. P. 2871-2883. DOI: 10.1172/JCI63539.

18. Tsai W.C., Hsu S.D., Hsu C.S., Lai T.C., Chen S.J., Shen R. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. P. 2884-2897. DOI: 10.1172/JCI63455.

19. Elmen J., Lindow M., Silahatoglu A., Costinean S., Kutay H., Yu L. Antagonism of microRNA-122 in mice by systemically administered LNA-antimiR leads to up-regulation of a large set of predicted target mRNAs in the liver. *Nucleic. Acids Res.* 2008. Vol. 36. P. 1153-1162. DOI: 10.1093/nar/gkm1113.

20. Soh J., Iqbal J., Queiroz J., Fernandez-Hernando C., Hussain M.M. MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion. *Nat Med.* 2013. Vol. 19. P. 892-900. DOI: 10.1038/nm.3200.

21. Goldstein J.L., Brown M.S. History of Discovery: The LDL Receptor. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29 (4). P. 431-438. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179564.

22. Goedeke L., Wagschal A., Fernández-Hernando C., Näär A.M. miRNA regulation of LDL-cholesterol metabolism. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. Vol. 1861 (12 Pt B). P. 2047-2052. DOI:

10.1016/j.bbaliip.2016.03.007.

23. Goedeke L., Rotllan N., Ramirez C.M., Aranda J.F., Canfrán-Duque A., Araldi E. miR-27b inhibits LDLR and ABCA1 expression but does not influence plasma and hepatic lipid levels in mice. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 243. P. 499-509. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.033.
24. Alvarez M.L., Khosroheidari M., Eddy E., Done S.C. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 242. P. 595-604. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.023.
25. Wagschal A., Najafi-Shoushtari S.H., Wang L., Wang L., Goedeke L., Sinha S. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis. *Nat. Med.* 2015. Vol. 21. P. 1290-1297. DOI: 10.1038/nm.3980.
26. Goedeke L., Rotllan N., Canfran-Duque A., Aranda J.F., Ramírez C.M., Araldiet E. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels. *Nat. Med.* 2015. Vol. 21 (11). P. 1280-1289. DOI: 10.1038/nm.3949.
27. Wang X., Rader D.J: Molecular regulation of macrophage reverse cholesterol transport. *Curr Opin Cardiol*. 2007. Vol. 22 (4). P. 368-372. *Curr. Opin. Cardiol*. 2007. Vol. 22 (4). P. 368-372. DOI:10.1097/HCO.0b013e3281ec5113.
28. Pagler T.A., Rhode S., Neuhofer A., Laggner H., Strob W., Hinterndorfer C., Volf I., Pavelka M., Eckhardt E.R., van der Westhuyzen D.R., Schütz G.J., Stang H. SR-BI-mediated high density lipoprotein (HDL) endocytosis leads to HDL resecretion facilitating cholesterol efflux. *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281 (16). P. 11193-11204.
29. Connelly M.A. SR-BI-mediated HDL cholesteryl ester delivery in the adrenal gland. *Mol Cell Endocrinol*. 2009. Vol. 300 (1-2). P. 83-88. DOI: 10.1016/j.mce.2008.09.011.
30. Sun D., Zhang J., Xie J., Wei W., Chen M., Zhao X. MiR-26 controls LXR-dependent cholesterol efflux by targeting ABCA1 and ARL7. *FEBS Lett*. 2012. Vol. 586 (10). P. 1472-1479. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.03.068.
31. Ono K. Functions of microRNA-33a/b and microRNA therapeutics *J. Cardiol*. 2016. Vol. 67 (1). P. 28-33. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.10.017.
32. Najafi-Shoushtari S.H., Kristo F., Li Y., Shioda T., Cohen D.E., Gerszten R.E., Naar A.M. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis. *Science*. 2010. Vol. 328. P. 1566-1569. DOI: 10.1126/science.1189123.
33. Rayner K.J., Suarez Y., Davalos A., Parathath S., Fitzgerald M.L., Tamehiro N., Fisher E.A., Moore K.J., Fernandez-Hernando C. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science*. 2010. Vol. 328. P. 1570-1573. DOI: 10.1126/science.
34. Marquart T.J., Allen R.M., Ory D.S., Baldan A. miR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010. Vol. 107. P. 12228-12232.

DOI: 10.1073/pnas.1005191107.

35. Rottiers V., Obad S., Petri A., McGarrah R., Lindholm M.W., Black J.C., Sinha S., Goody R.J., Lawrence M.S., deLemos A.S., Hansen H.F., Whittaker S., Henry S., Brookes R., Najafi-Shoushtari S.H., Chung R.T., Whetstine J.R., Gerszten R.E., Kauppinen S., Naar A.M. Pharmacological inhibition of a microRNA family in nonhuman primates by a seed-targeting 8-mer antimiR. *Sci. Transl. Med.* 2013. Vol. 5. P. 212ra162. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006840.
36. Ramirez C.M., Davalos A., Goedeke L., Salerno A.G., Warriar N., Cirera-Salinas D., Suarez Y., Fernandez-Hernando C. MicroRNA-758 regulates cholesterol efflux through posttranscriptional repression of ATP-binding cassette transporter A1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol. 31. P. 2707-2714. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.232066.
37. Li B.R., Xia L.Q., Liu J., Liao L.L., Zhang Y., Deng M., Zhong H.J., Feng T.T., He P.P., Ouyang X.P. 28.miR-758-5p regulates cholesterol uptake via targeting the CD36 3'UTR. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017. Vol. 494 (1-2). P. 384-389. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.150.
38. Ramirez C.M., Rotllan N., Vlassov A.V., Davalos A., Li M., Goedeke L., Aranda J.F., Cirera-Salinas D., Araldi E., Salerno A., Wanschel A., Zavadil J., Castrillo A., Kim J., Suarez Y., Fernandez-Hernando C. Control of cholesterol metabolism and plasma high-density lipoprotein levels by microRNA-144. *Circ. Res.* 2013. Vol. 112. P. 1592-1601. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300626.
39. Zhang M., Wu J.F., Chen W.J. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages. *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 234. P. 54-64. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.008.
40. Meiler S., Baumer Y., Toulmin E. MicroRNA 302a is a novel modulator of cholesterol homeostasis and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2015. Vol. 35. P. 323-331. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304878.
41. Wang L., Jia X.J., Jiang H.J., Du Y., Yang F., Si S.Y., Hong B. MicroRNAs 185, 96, and 223 repress selective high-density lipoprotein cholesterol uptake through posttranscriptional inhibition. *Mol. Cell. Biol.* 2013. Vol. 33. P. 1956-1964. DOI: 10.1128/MCB.01580-12.
42. Vickers K.C., Landstreet S.R., Levin M.G. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2014. Vol. 111. P. 14518-14523. DOI: 10.1073/pnas.1215767111.
43. Wang M., Li L., Liu R., Song Y., Zhang X., Niu W., Kumar A.K., Guo Z., Hu Z. Obesity-induced overexpression of miRNA-24 regulates cholesterol uptake and lipid metabolism by targeting SR-B1. *Gene.* 2018. Vol. 668. P. 196-203. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.072.