



Роль мікроРНК у розвитку захворювань печінки Частина 1

For citation: *Child`s Health*. 2023;18(2):135-140 doi: 10.22141/2224-0551.18.2.2023.1574

Резюме. У науковому огляді показано роль мікроРНК у розвитку захворювань печінки, а саме гострої печінкової недостатності, неалкогольної жирової хвороби печінки. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. Автори наводять значення деяких мікроРНК при розвитку захворювань печінки. Встановлено, що розвиток гострої печінкової недостатності пов'язаний з вірогідним підвищенням концентрації miR-21, miR-122, miR-221 і miR-192 у сироватці крові. Авторами наведені особливості зміни вмісту мікроРНК при гострій печінковій недостатності в дітей. Показано, що лікарсько-індукована гостра печінкова недостатність супроводжується підвищенням концентрації miR-122, miR-1246, miR-4270, miR-4433, miR-4463, miR-4484, miR-4532, pre-miR-4767 і зниженням рівня miR-455-3p, miR-1281 і pre-miR-4274 у сироватці крові. МікроРНК miR-224-5p, miR-320a, miR-449a і miR-877-5p регулюють процес метаболізації ацетамінофену, пригнічуючи ферменти (CYP3A4, HNF1A, HNF4A і NR1I2). Авторами продемонстровано, що трансфекція екзогенних miR-224-5p, miR-320a, miR-449a і miR-877-5p у клітини НераRG захищає їх від токсичної дії ацетамінофену. Науковці продемонстрували, що в пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом у сироватці крові рівень miR-19a і miR-19b, miR-122, miR-125b, miR-192 і miR-375 підвищений більше ніж у два рази. Підкреслено, що надлишкова експресія miR-122 асоційована з високою активністю аланінамінотрансферази. Отже, асоціація генерації мікроРНК з розвитком захворювань печінки останніми роками стає предметом досліджень науковців усього світу. Розвиток гострої печінкової недостатності пов'язаний з вірогідним підвищенням концентрації miR-21, miR-122, miR-221 і miR-192 у сироватці крові. Високодіагностичним маркером неалкогольної жирової хвороби печінки є високий рівень miR-27b-3p, miR-122-5p, miR-192-5p, miR-1290 у сироватці крові. Отже, мікроРНК відіграють важливу роль у розвитку гострої печінкової недостатності й неалкогольної жирової хвороби печінки і можуть бути використані як діагностичні й прогностичні критерії, що в подальшому, можливо, сприятиме підвищенню ефективності терапії.

Ключові слова: мікроРНК; матурація мікроРНК; захворювання печінки; гостра печінкова недостатність; неалкогольна жирова хвороба печінки; огляд

Вступ

На сучасному етапі проблема захворювань печінки є дуже актуальною в гастроентерології за рахунок значної поширеності й можливості переходу в органічну патологію. До найбільш поширених патологічних станів і захворювань печінки належать: печінкова недостатність, гепатити, алкогольна й неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) [3, 4, 6, 10, 18].

Останніми роками з'являється все більше доказів асоціації посилення або пригнічення генерації мікроРНК з розвитком захворювань печінки [1, 2, 17, 19, 33, 35]. Значення деяких мікроРНК при розвитку захворювань печінки подано в табл. 1.

Гостра печінкова недостатність

Гостра печінкова недостатність є життєзагрозливим станом, який характеризується масивною загибеллю

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com
For correspondence: Alexandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

Таблиця 1. Деякі мікроРНК, які беруть участь у розвитку захворювань печінки [26]

МікроРНК	Модель	Ефекти
<i>Гостре ураження печінки</i>		
MiR-122	Ацетамінофен-індукований хронічний гепатотоксичний стан у мишей	Підвищені рівні мікроРНК у сироватці крові
	Модель ішемічно-реперфузійного ураження печінки в мишей	Підвищені рівні мікроРНК у сироватці крові, рівень miR-122 корелює з активністю АСТ, АЛТ і загибеллю гепатоцитів
MiR-223	Миші з нокаутним геном <i>miR-223</i> ^{-/-}	Протекція гепатоцитів від розвитку апоптозу
	Ацетамінофен-індукований хронічний гепатотоксичний стан у мишей	Підвищений вміст мікроРНК
	Модель ішемічно-реперфузійного ураження печінки в мишей	Підвищений вміст мікроРНК
MiR-150	Миші з нокаутним геном <i>miR-150</i> ^{-/-}	Протекція гепатоцитів
MiR-192-5p	Модель ішемічно-реперфузійного ураження печінки в мишей	Низький рівень мікроРНК у печінці й підвищена концентрація мікроРНК у сироватці крові, що корелює зі ступенем ураження печінки
MiR-1224	Ацетамінофен-індукований хронічний гепатотоксичний стан у мишей	Високий рівень мікроРНК, посилена активність апоптозу
	Хворі з гострою печінковою недостатністю	Високий рівень мікроРНК у сироватці крові й тканині печінки, асоційований з несприятливим прогнозом
<i>Хронічні захворювання печінки</i>		
MiR-155	Миші з нокаутним геном <i>miR-155</i> ^{-/-}	Зниження ризику розвитку алкоголь-індукованих стеатозу, запалення і фіброзу печінки
MiR-29	Модель ураження печінки карбонтетрахлоридом у мишей	Пригнічення експресії miR-29a, miR-29b і miR-29c
	Стимуляція IFN- α і TGF- β 1	Пригнічення експресії miR-29
	Ектопічна експресія miR-29b в активованих HSC	miR-29b пригнічує SMAD3 і TGF- β 1 і запобігає розвитку фіброзу печінки
MiR-34	Диметилнітрозамін-індукований фіброз печінки в щурів	Посилення експресії miR-34, 3821/5000
MiR-122	Хворі з хронічним гепатитом С	Низький рівень експресії в тканині печінки, що корелює з вираженістю фіброзу
	Миші з нокаутним геном <i>miR-122</i> ^{-/-}	Прояв запалення і портального фіброзу печінки за рахунок активації HSC
	Хворі з НАЖХП	Високий рівень експресії miR-122 асоційований з розвитком фіброзу печінки
<i>Гепатоцелюлярна карцинома</i>		
MiR-122	Хворі з ГЦК	Низький рівень експресії miR-122. Активність експресії miR-122 обернено пропорційна вираженості метастатичного процесу
	Клітинні лінії ГЦК	miR-122 інгібує проліферацію, міграцію клітин і сприяє загибелі гепатоцитів
	Миші з нокаутним геном <i>miR-122</i> ^{-/-}	Делеція гена <i>miR-122</i> асоційована з розвитком стеатогепатиту, фіброзу і раку печінки
MiR-199	Хворі з ГЦК	Низький рівень miR-199a-5p асоційований з несприятливим перебігом і прогнозом захворювання
	Клітинні лінії ГЦК	miR-199a інгібує проліферацію клітин пухлини, індукує апоптоз і зупинку клітинного циклу (через пригнічення MMP-9, FZD7, HIF-1 α)

гепатоцитів [9, 27], що супроводжується зниженням вмісту гепатоспецифічних мікроРНК у тканині печінки і збільшенням їх концентрації в сироватці крові [22, 25]. Встановлено, що розвиток гострої печінкової недостатності пов'язаний з вірогідним підвищенням концентрації miR-21, miR-122, miR-221 і miR-192 у сироватці крові [14, 16, 32]. Становить клінічний інтерес те, що значне збільшення концентрації miR-122, miR-21 і miR-221 у сироватці крові спостерігається у хворих з успішним результатом лікування [16]. Автори вважають, що одужання в цієї групи хворих обумовлене мікроРНК-опосередкованим посиленням проліферації гепатоцитів. Активізація проліферації гепатоцитів, імовірно, пов'язана з пригніченням експресії антипроліферативних генів, тому що мішенню miR-21 є мРНК PDCD4, miR-122 — мРНК гем-оксигенази-1 (heme oxygenase 1 — HMOX1), miR-221 — мРНК протеїнів p27, p57.

Особливості зміни вмісту мікроРНК при гострій печінковій недостатності в дітей подані в табл. 2.

Гостра печінкова недостатність, що індукована лікарськими засобами, супроводжується значною зміною спектра мікроРНК. M.W. Russo та співавтори [24] провели аналіз рівня експресії генів і за допомогою технології мікрочипів з використанням панелі з 1733 мікроРНК і 1658 пре-мікроРНК отримали результат, що лікарсько-індукована гостра печінкова недостатність супроводжується підвищенням концентрації miR-122, miR-1246, miR-4270, miR-4433, miR-4463, miR-4484, miR-4532, pre-miR-4767 і зниженням концентрації miR-455-3p, miR-1281 і pre-miR-4274 у сироватці крові. Автори вважають, що поєднання низького рівня альбуміну (нижче за 2,8 г/л) і концентрації miR-122 (нижче за 7,89 відносної флуоресцентної одиниці) зі 100% чутливістю і 57% специфічністю свідчить про високий ризик летального кінця за лікарсько-індукованої гострої печінкової недостатності. Можливо, спектр циркулюючих мікроРНК, зміна концентрації яких обумовлена лікарсько-індукованою гострою печінковою недостатністю, залежить від спектра дії препарату. Так, згідно з даними Dianke Yu і співавторів [34], печінкова недостатність, що індукована передозуванням ацетамінофену, викликає зміну вмісту в сироватці крові 47 мікроРНК. Необхідно відзначити, що в дітей з передозуванням ацетамінофену особливо значно під-

вищуються рівні miR-320a і miR-877-5p. МікроРНК miR-224-5p, miR-320a, miR-449a і miR-877-5p регулюють процес метаболізації ацетамінофену, пригнічуючи ферменти (CYP3A4, HNF1A, HNF4A і NR1H2). Велика частка ацетамінофену метаболізується в печінці за допомогою UDP-глюкуронілтрансферази і сульфотрансферази. Однак деяка частина ацетамінофену під впливом ферментів цитохрому P450 (CYP2E1, CYP3A4) перетворюється на високотоксичний N-ацетил-п-бензохінонімін (NAPQI), що детоксифікується за рахунок кон'югації з глутатіоном. Надлишковий вміст NAPQI, що перевищує детоксифікуючі можливості системи глутатіону, є основним фактором, що визначає гепатотоксичність ацетамінофену. Отже, підвищення активності генерації вищенаведених мікроРНК призводить до пригнічення ферментів цитохрому P450 і, як наслідок, до зниження утворення NAPQI. Авторами продемонстровано, що трансфекція екзогенних miR-224-5p, miR-320a, miR-449a і miR-877-5p у клітини НераRG захищає їх від токсичної дії ацетамінофену.

Неалкогольна жирова хвороба печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки є метаболічним захворюванням, в основі якого лежить акумуляція тригліцеридів у гепатоцитах [5, 7, 28]. Накопичення ліпідів у тканині печінки призводить до розвитку запалення, фіброзу печінки й інсулінорезистентності. У регуляції активності всіх перерахованих патофізіологічних процесів беруть участь численні мікроРНК [8, 11, 14, 20, 21, 29, 30, 33]. Конкретна роль мікроРНК у різних ланках патогенезу НАЖХП подана в табл. 3 і на рис. 1.

С.С. Pirola та співавтори [23] продемонстрували, що в пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом у сироватці крові підвищений рівень miR-19a і miR-19b, miR-122, miR-125b, miR-192 і miR-375 більше ніж в два рази. У хворих із НАЖХП і неалкогольним стеатогепатитом спостерігається особливо високий рівень miR-122 — в 3,1 і 7,2 рази відповідно вище, ніж у здорових людей. Необхідно підкреслити, що надлишкова експресія miR-122 асоційована з високою активністю аланінамінотрансферази.

Зміни вмісту мікроРНК при НАЖХП у дітей подані в табл. 4.

Таблиця 2. Зміни вмісту мікроРНК при гострій печінковій недостатності в дітей [12]

Зміна вмісту в сироватці крові	
Підвищення	Зниження
let-7i	miR-23a
miR-20a	miR-152
miR-27a	miR-183
miR-126	miR-200b
miR-130a	miR-503
miR-149	miR-654
miR-150	miR-663
miR-330	
miR-494	
miR-520e	
miR-1224	

Youwen Tan і співавтори [31] вважають, що високий рівень miR-27b-3p, miR-122-5p, miR-192-5p, miR-1290 у сироватці крові є високодіагностичним маркером НАЖХП.

Висновки

Отже, асоціація генерації мікроРНК з розвитком захворювань печінки останніми роками стає предметом досліджень науковців усього світу. Розвиток гострої печінкової недостатності пов'язаний з вірогідним підвищенням концентрації miR-21, miR-122,

miR-221 і miR-192 у сироватці крові. Лікарсько-індукована гостра печінкова недостатність супроводжується підвищенням концентрації miR-122, miR-1246, miR-4270, miR-4433, miR-4463, miR-4484, miR-4532, pre-miR-4767 і зниженням рівня miR-455-3p, miR-1281 і pre-miR-4274 у сироватці крові. Високодіагностичним маркером неалкогольної жирової хвороби печінки є високий рівень miR-27b-3p, miR-122-5p, miR-192-5p, miR-1290 у сироватці крові.

Отже, мікроРНК відіграють важливу роль у розвитку гострої печінкової недостатності та неалкогольної

Таблиця 3. Участь мікроРНК у розвитку НАЖХП [13]

МікроРНК	Ланка патогенезу
miR-16, miR-21, miR-34a, miR-122	Ліпідний обмін
miR-155	Запалення
miR-182	Фіброгенез
miR-192	Прогресування захворювання
miR-122	Канцерогенез
miR-1290, miR-27b-3p і miR-192-5p	Різні ланки патогенезу

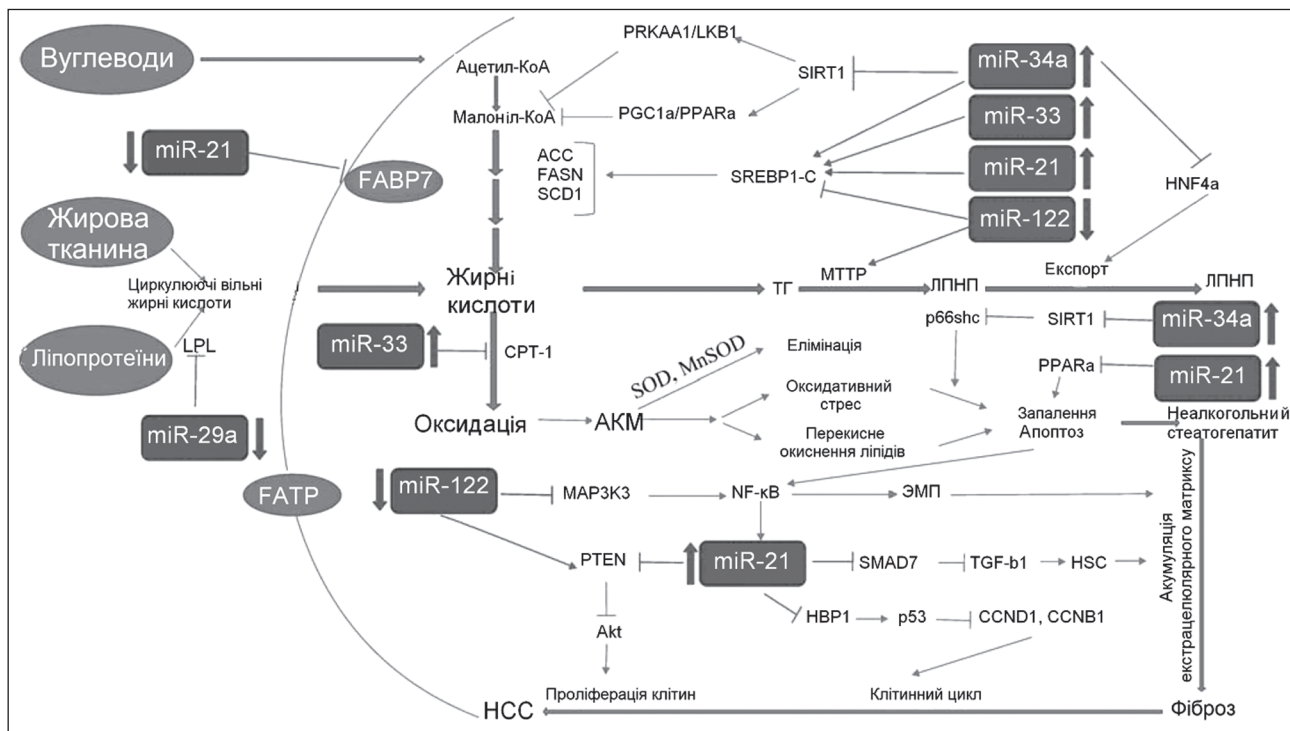


Рисунок 1. Участь мікроРНК у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки [15]

Таблиця 4. Зміни вмісту мікроРНК при НАЖХП у дітей [12]

Зміна вмісту мікроРНК у сироватці крові	
Підвищення	Зниження
miR-146a miR-146b miR-152 miR-200a miR-200b miR-200c	-

жирової хвороби печінки і можуть бути використані як діагностичні й прогностичні критерії, що в подальшому, можливо, сприятиме підвищенню ефективності терапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Abaturov AE, Babych VL. The role of micro-RNA in diseases of the biliary system. *Zdorov'e rebenka*. 2017;12(7):841-847. doi:10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191. (in Ukrainian).
2. Abaturov AE, Babych VL. The miRNA world of the hepatobiliary system. *Zdorov'e rebenka*. 2021;16(1):84-93. doi:10.22141/2224-0551.16.1.2021.226462. (in Ukrainian).
3. Vakhrushev YM, Khokhlacheva NA, Mikheeva PS, Suchkova EV. The mechanisms of the disorders of motor-evacuation function of gall bladder and their importance in the development of cholelithiasis. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(1):53-58. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-1-53-58. (in Russian).
4. Volosovets OP, Zubarenko OV, Kryvopustov SP, et al. *Pediatric gastroenterologija ta patologija rann'ogo viku: navchal'nyj posibnyk [Pediatrics: gastroenterology and pathology of early age: a textbook]*. Odesa: Druk Pivden; 2017. 264 p. (in Ukrainian).
5. Korochanskaia NV, Nelipa LO. Non-alcoholic fatty liver disease. *Nauchnyi vestnik zdravookhraneniia Kubani*. 2018;(55):8-18. (in Russian).
6. Parkhomenko LK, Strashok LA, Isakova MYu, et al. Improvement of diagnosis and treatment of hepatobiliary pathology in adolescents with obesity. *Zdorov'e rebenka*. 2018;13(Suppl 1):58-62. doi:10.22141/2224-0551.13.0.2018.131180. (in Ukrainian).
7. Svistunov A, Osadchuk MA, Balashov D, Osadchuk MM. Non-alcoholic fatty liver disease: principles of diagnosis and treatment. *Vrach*. 2017;(7):13-18. (in Russian).
8. Stepanov YuM, Abaturov AE, Zavhorodnia NYu, Skirda IYu. Non-alcoholic fatty liver disease in children: current view on diagnostics and treatment (part 1). *Gastroenterologia*. 2015;(56):99-107. doi:10.22141/2308-2097.2.56.2015.81504. (in Ukrainian).
9. Tetova VB, Belyaeva NM. Review article: acute hepatic failure. *Therapist*. 2015;(5-6):27-40. (in Russian).
10. Shadrin OH, Cherniha NF. Microbiota and hepatobiliary diseases: new features in the treatment of infants. *Zdorov'e rebenka*. 2015;(65):23-29. doi:10.22141/2224-0551.5.65.2015.74877. (in Ukrainian).
11. Akbulut UE. Plasma MicroRNA (miRNA)s as Novel Markers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Patel VB, Preedy VR, editors. *Biomarkers in Nutrition. Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications*. Cham: Springer; 2022. 517-534 pp. doi:10.1007/978-3-031-07389-2_30.
12. Calvopina DA, Coleman MA, Lewindon PJ, Ramm GA. Function and Regulation of MicroRNAs and Their Potential as Biomarkers in Paediatric Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016 Oct 27;17(11):1795. doi:10.3390/ijms17111795.
13. Del Campo JA, Gallego-Durán R, Gallego P, Grande L. Genetic and Epigenetic Regulation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 19;19(3):911. doi:10.3390/ijms19030911.
14. Hegazy MA, Abd ALgwad I, Abuel Fadl S, Sayed Hassan M, Ahmed Rashed L, Hussein MA. Serum Micro-RNA-122 Level as a Simple Noninvasive Marker of MAFLD Severity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 May 19;14:2247-2254. doi:10.2147/DMSO.S291595.
15. He Z, Hu C, Jia W. miRNAs in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med*. 2016 Dec;10(4):389-396. doi:10.1007/s11684-016-0468-5.
16. John K, Hadem J, Krech T, et al. MicroRNAs play a role in spontaneous recovery from acute liver failure. *Hepatology*. 2014 Oct;60(4):1346-1355. doi:10.1002/hep.27250.
17. Kerr TA, Korenblat KM, Davidson NO. MicroRNAs and liver disease. *Transl Res*. 2011 Apr;157(4):241-252. doi:10.1016/j.trsl.2011.01.008.
18. Kul K, Serin E, Yakar T, Coşar AM, Özer B. Autonomic neuropathy and gallbladder motility in patients with liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol*. 2015 May;26(3):254-258. doi:10.5152/tjg.2015.4469.
19. Lekka E, Hall J. Noncoding RNAs in disease. *FEBS Lett*. 2018 Sep;592(17):2884-2900. doi:10.1002/1873-3468.13182.
20. Liu H, Lei C, He Q, Pan Z, Xiao D, Tao Y. Nuclear functions of mammalian MicroRNAs in gene regulation, immunity and cancer. *Mol Cancer*. 2018 Feb 22;17(1):64. doi:10.1186/s12943-018-0765-5.
21. Liu J, Xiao Y, Wu X, et al. A circulating microRNA signature as noninvasive diagnostic and prognostic biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Genomics*. 2018 Mar 9;19(1):188. doi:10.1186/s12864-018-4575-3.
22. Loosen SH, Schueller F, Trautwein C, Roy S, Roderburg C. Role of circulating microRNAs in liver diseases. *World J Hepatol*. 2017 Apr 28;9(12):586-594. doi:10.4254/wjh.v9.i12.586.
23. Pirola CJ, Fernández Gianotti T, Castaño GO, et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis. *Gut*. 2015 May;64(5):800-812. doi:10.1136/gutjnl-2014-306996.
24. Russo MW, Steuerwald N, Norton HJ, et al. Profiles of miRNAs in serum in severe acute drug induced liver injury and their prognostic significance. *Liver Int*. 2017 May;37(5):757-764. doi:10.1111/liv.13312.
25. Sakamoto T, Morishita A, Nomura T, et al. Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis. *Mol Med Rep*. 2016 Oct;14(4):3350-3356. doi:10.3892/mmr.2016.5606.
26. Schueller F, Roy S, Vucur M, Trautwein C, Luedde T, Roderburg C. The Role of miRNAs in the Pathophysiology of Liver Diseases and Toxicity. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan 16;19(1):261. doi:10.3390/ijms19010261.
27. Shah NJ, Mousa OY, Syed K, John S. *Acute On Chronic Liver Failure*. In: *StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2022*.
28. Snyder HS, Sakaan SA, March KL, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Anti-diabetic Pharmacologic Therapies. *J Clin Transl Hepatol*. 2018 Jun 28;6(2):168-174. doi:10.14218/JCTH.2017.00050.
29. Su Q, Kumar V, Sud N, Mahato RI. MicroRNAs in the pathogenesis and treatment of progressive liver injury in NAFLD and liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018 Apr;129:54-63. doi:10.1016/j.addr.2018.01.009.
30. Szabo G, Csak T. Role of MicroRNAs in NAFLD/NASH. *Dig Dis Sci*. 2016 May;61(5):1314-1324. doi:10.1007/s10620-015-4002-4.
31. Tan Y, Ge G, Pan T, Wen D, Gan J. A pilot study of serum microRNAs panel as potential biomarkers for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2014 Aug 20;9(8):e105192. doi:10.1371/journal.pone.0105192.
32. Wang K, Zhang S, Marzolf B, et al. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 17;106(11):4402-4407. doi:10.1073/pnas.0813371106.
33. Yamaura Y, Tatsumi N, Takagi S, et al. Serum microRNA profiles in patients with chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, nonalcoholic steatohepatitis, or

drug-induced liver injury. *Clin Biochem.* 2017 Dec;50(18):1034-1039. doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.08.010.

34. Yu D, Wu L, Gill P, et al. Multiple microRNAs function as self-protective modules in acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans. *Arch Toxicol.* 2018 Feb;92(2):845-858. doi:10.1007/s00204-017-2090-y.

35. Zhang T, Yang Z, Kusumanchi P, Han S, Liangpunsakul S. Critical Role of microRNA-21 in the Pathogenesis of Liver Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2020 Jan 31;7:7. doi:10.3389/fmed.2020.00007.

Отримано/Received 06.02.2023

Рецензовано/Revised 11.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 15.02.2023 ■

Information about authors

Volosovets O., MD, PhD, Professor, Head of Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: volosovet@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>
 Kryvopustov S., MD, PhD, Professor at Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>
 Mozyrska O., Associate Professor at Pediatrics department 2, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: elenmoz85@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

A.E. Abaturov, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The role of microRNA in the development of liver diseases

Part 1

Abstract. The scientific review shows the role of miRNA in the development of liver diseases, namely: acute liver failure, non-alcoholic fatty liver disease. To write the article, information was searched using the databases Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. The authors indicate the importance of some miRNAs in the development of liver diseases. It was established that the development of acute liver failure is associated with a significant increase in the concentration of miR-21, miR-122, miR-221 and miR-192 in blood serum. The authors present the features of changes in miRNA content in acute liver failure in children. It is stated that drug-induced acute liver failure is accompanied by an increase in the concentration level of miR-122, miR-1246, miR-4270, miR-4433, miR-4463, miR-4484, miR-4532, pre-miR-4767 and a decrease in the concentration level miR-455-3p, miR-1281 and pre-miR-4274 in serum. MicroRNAs miR-224-5p, miR-320a, miR-449a and miR-877-5p regulate the process of metabolizing acetaminophen by inhibiting enzymes (CYP3A4, HNF1A, HNF4A and NR1H2). The authors demonstrated that transfection of exogenous miR-224-5p, miR-320a,

miR-449a and miR-877-5p into HepaRG cells protects them from the toxic effect of acetaminophen. The scientists demonstrated that patients with non-alcoholic steatohepatitis had more than two-fold increased concentrations of miR-19a and miR-19b, miR-122, miR-125b, miR-192 and miR-375 in their blood serum. It is emphasized that overexpression of miR-122 is associated with high activity of alanine aminotransferase. Thus, the association of micro-RNA generation with the development of liver diseases has become the goal of research by scientists around the world in recent years. The development of acute liver failure is associated with a significant increase in the concentration of miR-21, miR-122, miR-221 and miR-192 in blood serum. A high level of miR-27b-3p, miR-122-5p, miR-192-5p, miR-1290 in blood serum is a highly diagnostic marker of non-alcoholic fatty liver disease. Therefore, microRNAs play an important role in the development of acute liver failure and non-alcoholic fatty liver disease and can be used as diagnostic and prognostic criteria, which, in the future, may contribute to increasing the effectiveness of therapy.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; liver disease; acute liver failure; non-alcoholic fatty liver disease; review